



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107257798 A

(43)申请公布日 2017. 10. 17

(21)申请号 201580076649.4

A·J·帝本 Y·张 A·F·唐奈

(22)申请日 2015.12.22

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30)优先权数据

代理人 封新琴

62/095,328 2014.12.22 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 471/04(2006.01)

2017.08.21

C07D 487/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/496(2006.01)

PCT/US2015/067252 2015.12.22

A61K 31/4985(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/506(2006.01)

W02016/106266 EN 2016.06.30

A61K 31/5377(2006.01)

(71)申请人 百时美施贵宝公司

A61K 31/541(2006.01)

地址 美国新泽西州

A61K 31/4709(2006.01)

(72)发明人 B·E·芬克 赵玉芬

A61K 31/437(2006.01)

R·M·波奇勒里 张礼萍

A61K 31/501(2006.01)

K·S·金姆 M·G·卡马乌

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

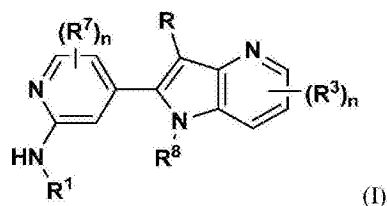
权利要求书10页 说明书224页

(54)发明名称

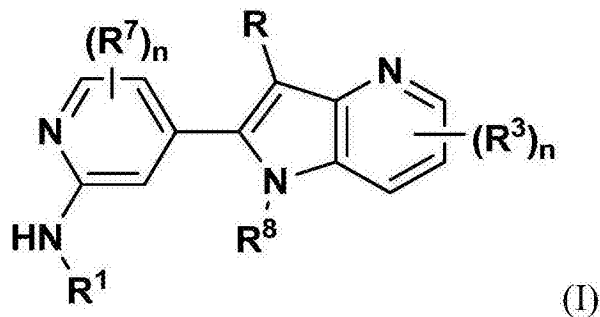
TGF  $\beta$  R拮抗剂

(57)摘要

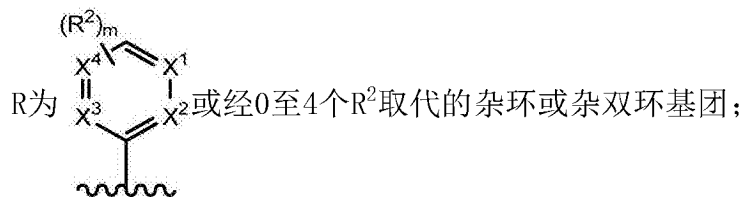
本发明大体上涉及调节TGF  $\beta$  R-1及TGF  $\beta$  R-2活性的化合物、含有所述化合物的药物组合物及使用本发明化合物治疗增殖性病症及细胞凋亡失调性病症例如癌症的方法。



1. 下式化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体：



其中



X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及X<sup>4</sup>独立为-CR<sup>4</sup>或-N-，其中至少一个为-N-；

R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代；

R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基或-CN；

R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>) 烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>，除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代；

R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-NHC(=O)OH或-CN；

R<sup>4</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(=O) 烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基；或

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环；

R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基或-CN；

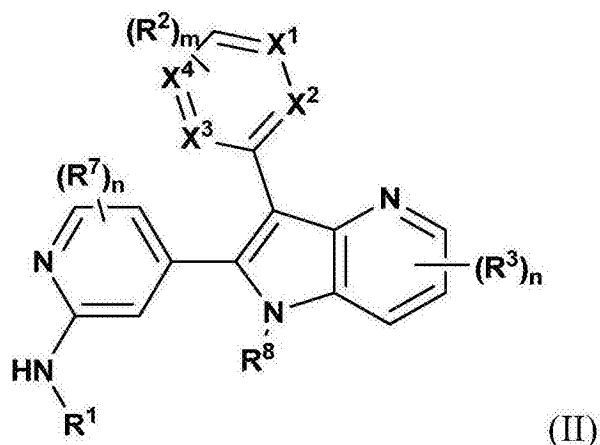
R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>；

R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基；

m为0、1、2、3或4；

n为0、1、2或3。

2. 权利要求1的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体，所述化合物具有式(II)：



其中

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及 $X^4$ 独立为 $-CR^4$ 或 $-N-$ ，其中至少一个为 $-N-$ ；

$R^1$ 为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、 $-CONHR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 或 $-SO_2R^9$ ，除氢外所述基团中的任何一个经0至3个 $R^x$ 取代；

$R^x$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、卤代 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、羟基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $-氨基$  $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基或 $-CN$ ；

$R^2$ 独立为一或多个氢、 $-CD_3$ 、 $0CD_3$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷氧基或 $-SO_2$  $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基；

$R^3$ 独立为一或多个氢、 $CD_3$ 、 $0CD_3$ 、卤素、 $-CN$ 、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_2$ 至 $C_6)$ 烯基、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷氧基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、羟基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基氨基-、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基氨基 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、5至6员杂芳基、杂环基、0-杂环基、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^4$ 、 $-COR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-CHCF_2COOCH_2OH$ 或 $-CHCF_2CONH_2$ ，除氢外所述基团中的任何一个经0至4个 $R^y$ 取代；

$R^y$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、卤代 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、羟基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $-氨基$  $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $-NHC(=O)OH$ 或 $-CN$ ；

$R^4$ 为氢或 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基；

$R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、 $-C(0)$ 烷基或 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基；或

$R^5$ 及 $R^6$ 可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环；

$R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基或 $-CN$ ；

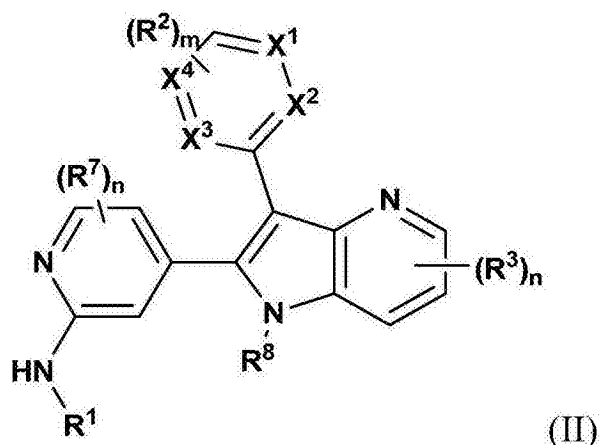
$R^8$ 为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、 $-CONHR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 或 $-SO_2R^9$ ；

$R^9$ 为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、杂环基烷基-、杂环基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基氨基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基-或 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基氨基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基；

$m$ 为0、1、2、3或4；

$n$ 为0、1、2或3。

3. 权利要求2的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体，所述化合物具有下式：



其中

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 及 $X^4$ 独立为 $-CR^4$ 或 $-N-$ ，其中至少一个为 $-N-$ ；

$R^1$ 为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、 $-CONHR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 或 $-SO_2R^9$ ，除氢外所述基团中的任何一个经0至3个 $R^x$ 取代；

$R^x$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、卤代 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、羟基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $-氨基$  $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基或 $-CN$ ；

$R^2$ 独立为一或多个氢、 $-CD_3$ 、 $0CD_3$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷氧基或 $-SO_2$  $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基；

$R^3$ 独立为一或多个氢、 $CD_3$ 、 $0CD_3$ 、卤素、 $-CN$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $(C_2$ 至 $C_6)$ 烯基、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷氧基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、羟基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基氨基-、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基氨基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、5至6员杂芳基、杂环基、0-杂环基、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^4$ 、 $-COR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-CHCF_2COOCH_2OH$ 或 $-CHCF_2CONH_2$ ，除氢外所述基团中的任何一个经0至4个 $R^y$ 取代；

$R^y$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、卤代 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、羟基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $-氨基$  $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基、 $-NHC(=O)OH$ 或 $-CN$ ；

$R^4$ 为氢或 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基；

$R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、 $-C(0)$ 烷基或 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基；或

$R^5$ 及 $R^6$ 可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环；

$R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基或 $-CN$ ；

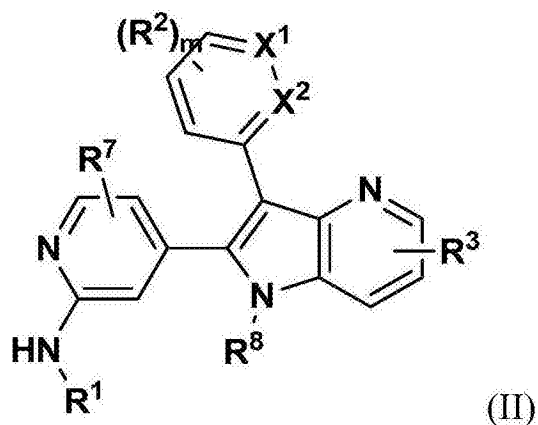
$R^8$ 为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、 $-CONHR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$ 或 $-SO_2R^9$ ；

$R^9$ 为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$ 环烷基、杂环基烷基-、杂环基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基氨基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基-或 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基氨基 $(C_1$ 至 $C_3)$ 烷基；

$m$ 为0、1、2、3或4；

$n$ 为0、1、2或3。

4. 权利要求3的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体，所述化合物具有下式：



其中

$X^1$ 及 $X^2$ 独立为-CH或-N-;

$R^1$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基或-CN;

$R^2$ 独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基;

$R^3$ 独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>) 烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

$R^4$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;

$R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、-C(=O) 烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基;或

$R^5$ 及 $R^6$ 可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

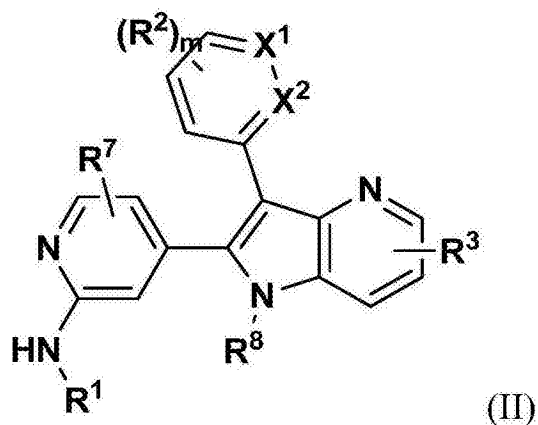
$R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基或-CN;

$R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

$R^9$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>) 环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基;

m为0、1、2、3或4。

5. 权利要求4的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有下式:



其中

$X^1$ 及 $X^2$ 独立为-CH或-N-;

$R^1$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>4</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

$R^2$ 独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

$R^3$ 独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

$R^4$ 为氢或甲基;

$R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、-C(=O)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;或

$R^5$ 及 $R^6$ 可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

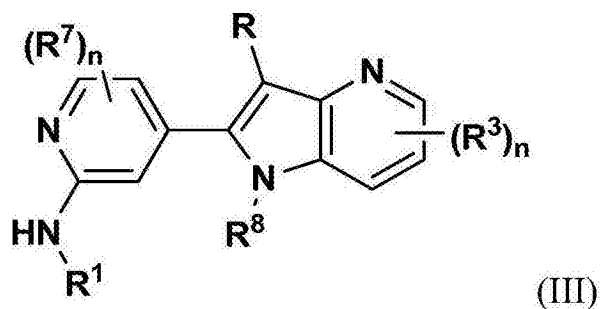
$R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

$R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-COR<sup>9</sup>;

$R^9$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

m为0、1或2。

6. 权利要求1的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有式(III):



其中

R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的杂环或杂双环基团；

R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代；

R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基或-CN；

R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷氧基或-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>) 烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、羟基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>，除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代；

R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、卤代 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-NHC(=O)OH或-CN；

R<sup>4</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(=O) 烷基或 (C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基；或

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环；

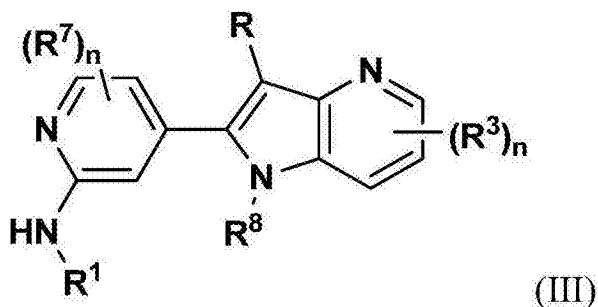
R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代 (C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基或-CN；

R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>；

R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、杂环基烷基-、杂环基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基-或 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基；

n为0、1、2或3。

7. 权利要求6的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体，所述化合物具有下式：



其中

R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的杂环或杂双环基团；

R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>) 环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代；

R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、羟基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、-氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基或-CN；

R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷氧基或-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>) 烷基；

R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>) 烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>) 环烷基、羟基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基氨基 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷

基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CHCF}_2\text{COOCH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CHCF}_2\text{CONH}_2$ ,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个 $\text{R}^y$ 取代;

$\text{R}^y$ 为氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、卤代 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、羟基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、-氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $-\text{NHCOOH}$ 或 $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^4$ 为氢或甲基;

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 独立为氢、 $-\text{C}(0)$ 烷基或 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷基;

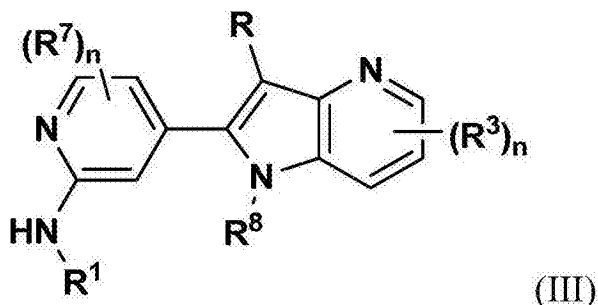
$\text{R}^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷基或 $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^8$ 为氢、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷基、 $(\text{C}_3$ 至 $\text{C}_8$ )环烷基、 $-\text{CONHR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ;

$\text{R}^9$ 为氢、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷基、 $(\text{C}_3$ 至 $\text{C}_8$ )环烷基、杂环基烷基-、杂环基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基-或 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基;

$n$ 为0、1、2或3。

8. 权利要求7的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有下式:



其中

$\text{R}$ 为经0至4个 $\text{R}^2$ 取代的噻唑、噻二唑、噻吩、吡唑、异喹啉、吲哚或喹啉;

$\text{R}^1$ 为氢、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $(\text{C}_3$ 至 $\text{C}_6$ )环烷基、 $-\text{CONHR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个 $\text{R}^x$ 取代;

$\text{R}^x$ 为氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、卤代 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、羟基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、-氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基或 $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^2$ 独立为一或多个氢、 $-\text{CD}_3$ 、 $0\text{CD}_3$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷基、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷氧基或 $-\text{SO}_2$   $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ )烷基;

$\text{R}^3$ 独立为一或多个氢、 $\text{CD}_3$ 、 $0\text{CD}_3$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $(\text{C}_2$ 至 $\text{C}_6$ )烯基、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷氧基、 $(\text{C}_3$ 至 $\text{C}_8$ )环烷基、羟基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基氨基-、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CHCF}_2\text{COOCH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CHCF}_2\text{CONH}_2$ ,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个 $\text{R}^y$ 取代;

$\text{R}^y$ 为氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、卤代 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、羟基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、-氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $-\text{NHCOOH}$ 或 $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^4$ 为氢或甲基;

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 独立为氢、 $-\text{C}(0)$ 烷基或 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基;

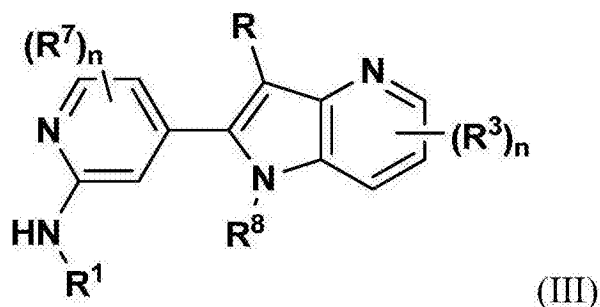
$\text{R}^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基或 $-\text{CN}$ ;

$\text{R}^8$ 为氢、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $(\text{C}_3$ 至 $\text{C}_6$ )环烷基、 $-\text{CONHR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ;

$\text{R}^9$ 为氢、 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基、 $(\text{C}_3$ 至 $\text{C}_6$ )环烷基、杂环基烷基-、杂环基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基-或 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基氨基 $(\text{C}_1$ 至 $\text{C}_3$ )烷基;

n为0、1、2或3。

9. 权利要求8的化合物和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有下式:



其中

R为经0至4个 $R^2$ 取代的噻唑、吡唑、异噻啉、吡啶或喹啉;

$R^1$ 为经0至2个 $R^x$ 取代的 $-COR^9$ ;

$R^x$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、卤代( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、羟基( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、 $-NH_2$ ( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基或 $-CN$ ;

$R^2$ 独立为一或多个氢、 $-CD_3$ 、 $OC_2D_5$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷氧基或 $-SO_2$ ( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基;

$R^3$ 独立为一或多个氢、卤素、 $-CN$ 、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷氧基、( $C_3$ 至 $C_6$ )环烷基、5至6员杂芳基、杂环、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 或经0至2个 $R^y$ 取代的( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基氨基;

$R^y$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、卤代( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、羟基( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、 $-NH_2$ ( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、 $-NHC(=O)OH$ 或 $-CN$ ;

$R^4$ 为氢或甲基;

$R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、 $-C(=O)$ 烷基或( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基;

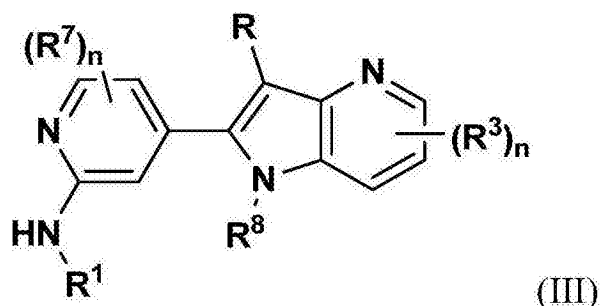
$R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基或 $-CN$ ;

$R^8$ 为 $-COR^9$ ;

$R^9$ 为氢、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基或( $C_3$ 至 $C_6$ )环烷基;

n为0、1或2。

10. 权利要求9的化合物或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物具有下式:



其中

R为经0至4个 $R^2$ 取代的噻唑、异噻啉、吡啶或喹啉;

$R^1$ 为 $-COR^9$ ;

$R^2$ 独立为一或多个氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基、( $C_1$ 至 $C_3$ )烷氧基或 $-SO_2$ ( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基;

$R^3$ 独立为一或多个氢、卤素、 $-CN$ 或( $C_1$ 至 $C_3$ )烷基;

R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

R<sup>8</sup>为氢;

R<sup>9</sup>为氢或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

n为0、1或2。

11. 权利要求1的化合物或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物选自:

N-{4-[6-氟-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺,

N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]乙酰胺,

N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(二甲氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(1S)-1-羟基乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,或

N-(4-(6-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。

12. 权利要求1的化合物或其药用盐、互变异构体或立体异构体,所述化合物选自:

N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺,

N-{4-[6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺,

N-(4-(3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(6-氯-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(6-氟-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(6-甲氧基-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,

N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺,或

N-(4-(6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。

13. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物或其药用盐及一或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。

14. 一种组合药物产品,其包含权利要求1的化合物或其药用盐连同一或多种其它治疗活性剂。

15. 权利要求1的化合物或其药用盐,其用于治疗。

16. 权利要求1的化合物或其药用盐,其用于治疗TGFBR拮抗剂适用的疾病或病状。

17. 权利要求16的用于所述用途的化合物或其药用盐,其中该疾病或病状为癌症。

18. 权利要求17的用途,其中该癌症为小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、多发性骨髓瘤、T-急性淋巴母细胞性白血病或AML。

19. 权利要求1的化合物或其药用盐在制备用于治疗TGFBR拮抗剂适用的疾病或病状的药物中的用途。

20. 在有此需要的受试者中治疗TGFBR拮抗剂适用的疾病或病状的方法,所述方法包括给药治疗有效量的权利要求1的化合物或其药用盐。

## TGF $\beta$ R拮抗剂

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2014年12月22日提交的美国临时申请62/095,328的优先权,将其全部内容以引用的方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及调节TGF $\beta$ R-1及TGF $\beta$ R-2活性的化合物、含有所述化合物的药物组合物及使用本发明化合物治疗增殖性病症及细胞凋亡失调性病症例如癌症的方法。

### 背景技术

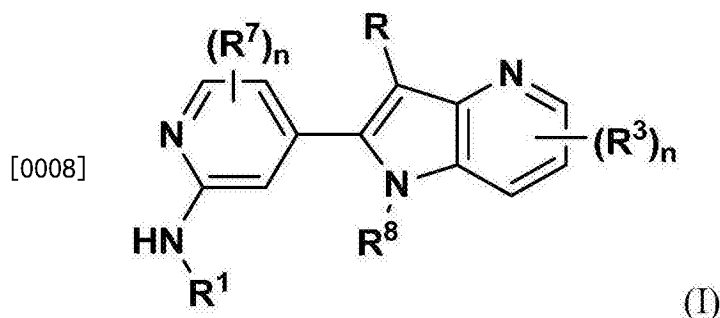
[0004] TGF $\beta$ 为多功能细胞激素,其调节包括细胞增殖及分化、迁移及黏附、胞外基质修饰(包括肿瘤基质及免疫抑制)、血管生成及结缔组织生成在内的众多生物过程(Ling and Lee,Current Pharmaceutical Biotech.2011,12:2190-2202)、支持肿瘤进程及晚期疾病的程序。

[0005] TGF $\beta$ 活化型为通过形成分别由丝氨酸苏氨酸1型及2型受体、TGF $\beta$ R-1 (ALK5) 及TGF $\beta$ R-2构成的膜结合异源四聚体来传递信号的二聚体。当两个1型及两个2型受体结合时,2型组成型活化受体使1型受体的富含甘氨酸及丝氨酸的“GS区域”磷酸化,从而通过胞内信号传递效应分子(Smad2或Smad3)活化信号级联。TGF $\beta$ R-1磷酸化受体Smad2和/或Smad3(RSmads),其与Smad4形成复合物(Shi and Massague,Cell 2003,113:685-700)。此等复合物随后移动至细胞核,其中其诱发导致基因表达改变的多种转录反应(Weiss and Attisano,WIREs Developmental Biology,2013,2:47-63)。TGF $\beta$ 蛋白质为哺乳动物中相关因子大家族的原型成员,其中此等蛋白中有若干种亦在其它门类中被识别。通常,已表征两个群组即TGF $\beta$ 样及BMP样配体。此外,在脊椎动物中,已识别七种1型受体及五种2型受体。配体/受体结合的另一层面复杂性为促进配体结合至1型及2型受体复合物的称为3型的辅助受体的潜能。此等3型受体(亦称为 $\beta$ 聚糖及内皮糖蛋白)由大型胞外结构域与短细胞质尾构成且结合不同TGF $\beta$ 家族成员(Bernabeu等人,Biochem Biophys Acta 2009,1792:954-73)。尽管3型受体促进信号传递,但胞外结构域的裂解可产生隔离配体的可溶性蛋白质及可潜在抑制信号传递(Bernabeu等人,Biochem Biophys Acta 2009,1792:954-73)。尽管此大家族的多重冗余性对鉴别选择性抑制剂造成挑战,但TGF $\beta$ R-1及-2为TGF $\beta$ 配体接合的相对选择性标靶。

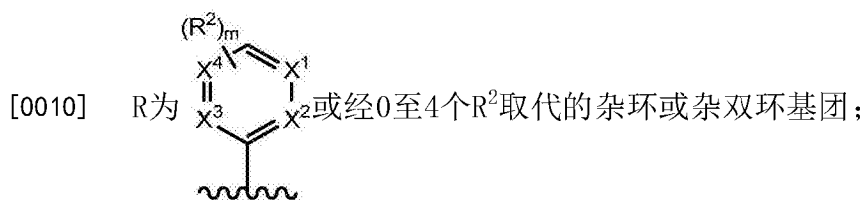
[0006] TGF $\beta$ 信号传递的改变与多种人类病症(包括纤维化、炎症、骨骼、肌肉及心血管病症及癌症)有关(Harradine等人,2006,Annals of Medicine 38:403-14)。在人类癌症中,TGF $\beta$ 信号传递改变可发生在生殖系中或在各种癌症类型中自发产生。TGF $\beta$ 亦为血管生成的强有力诱导物,其提供实体肿瘤的关键支持系统及用于肿瘤细胞传播的机制(Buijs等人,2011,Curr Pharmaceutical Biotech,12:2121-37)。因此,已在多种疾病状态中采用多种抑制TGF $\beta$ 信号传递的策略。

## 发明内容

[0007] 在本发明第一方面,提供式(I)化合物:



[0009] 其中



[0011] X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及X<sup>4</sup>独立为-CR<sup>4</sup>或-N-,其中至少一个为-N-;

[0012] R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

[0013] R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0014] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0015] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

[0016] R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHCOOH或-CN;

[0017] R<sup>4</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0018] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(0)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;或

[0019] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

[0020] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或-CN;

[0021] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

[0022] R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0023] m为0、1、2、3或4。

[0024] n为0、1、2或3;

[0025] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0026] 在另一方面,提供包含本发明化合物或其药用盐及一或多种药用载体、稀释剂或

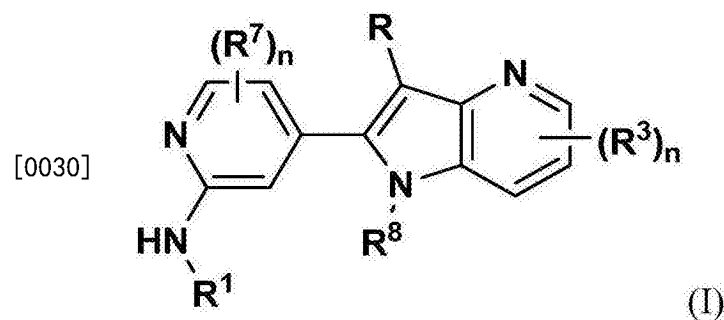
赋形剂的药物组合物。

[0027] 在另一方面,提供用于治疗的本发明化合物或其药用盐。具体地,用于治疗TGFBR拮抗剂适用的疾病或病状。

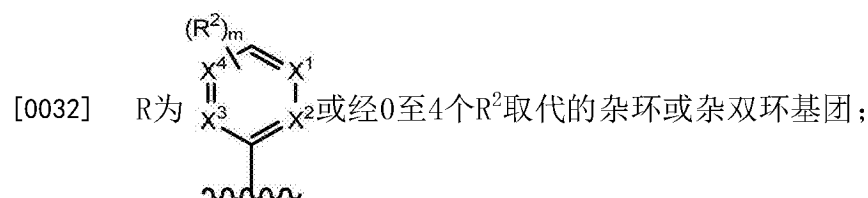
[0028] 在另一方面,提供治疗癌症、纤维化、炎症、骨骼、肌肉及心血管病症的方法,其包括向有此需要的个体给药治疗有效量的TGFBR拮抗剂。

## 具体实施方式

[0029] 在本发明第一方面,提供式(I)化合物:



[0031] 其中



[0033] X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>及X<sup>4</sup>独立为-CR<sup>4</sup>或-N-,其中至少一个为-N-;

[0034] R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

[0035] R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0036] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0037] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

[0038] R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

[0039] R<sup>4</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0040] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(=O)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;或

[0041] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

[0042] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或-CN;

[0043] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

[0044] R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>

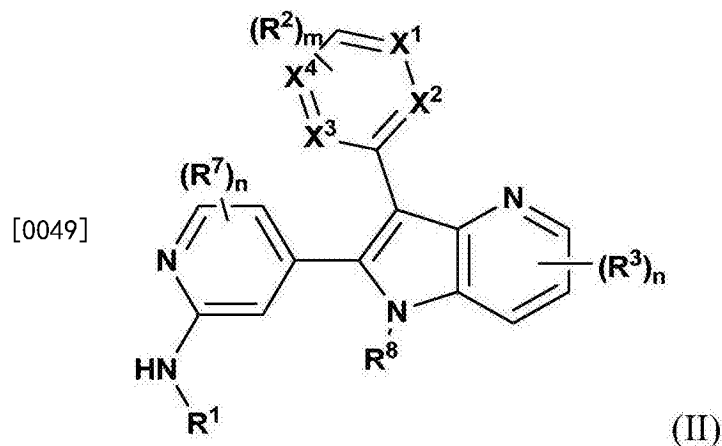
至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0045] m为0、1、2、3或4;

[0046] n为0、1、2或3;

[0047] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0048] 在本发明第一方面范围内的第二方面,提供式(II)化合物:



[0050] 其中

[0051] X¹、X²、X³及X⁴独立为-CR⁴或-N-,其中至少一个为-N-;

[0052] R¹为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR⁹、-COOR⁹、-COR⁹或-SO<sub>2</sub>R⁹,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个Rˣ取代;

[0053] Rˣ为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0054] R²独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0055] R³独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁴、-COR⁴、-SO<sub>2</sub>R⁴、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个Rʸ取代;

[0056] Rʸ为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

[0057] R⁴为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0058] R⁵及R⁶独立为氢、-C(0)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;或

[0059] R⁵及R⁶可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

[0060] R⁷独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或-CN;

[0061] R⁸为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR⁹、-COOR⁹、-COR⁹或-SO<sub>2</sub>R⁹;

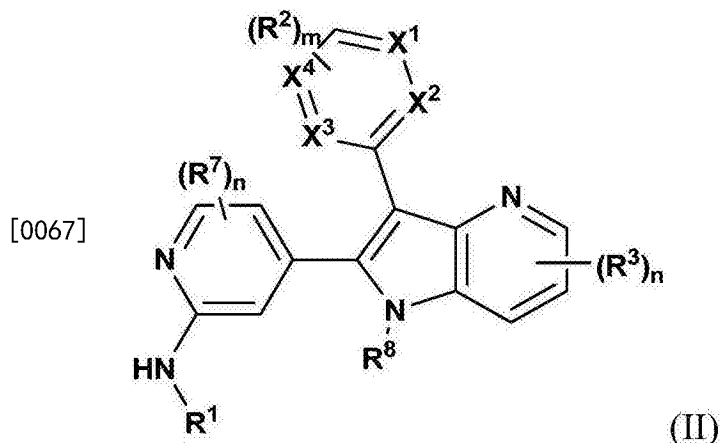
[0062] R⁹为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0063] m为0、1、2、3或4;

[0064] n为0、1、2或3;

[0065] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0066] 在本发明第一与第二方面范围内的第三方面,提供式(II)化合物:



[0068] 其中

[0069]  $X^1, X^2, X^3$  及  $X^4$  独立为  $-CR^4$  或  $-N-$ , 其中至少一个为  $-N-$ ;

[0070]  $R^1$  为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$  烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$  环烷基、 $-CONHR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$  或  $-SO_2R^9$ , 除氢外所述基团中的任何一个经0至3个 $R^x$ 取代;

[0071]  $R^x$  为氢、卤素、 $-OH$ 、卤代  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、羟基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、-氨基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基或  $-CN$ ;

[0072]  $R^2$  独立为一或多个氢、 $-CD_3$ 、 $OCd_3$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷氧基或  $-SO_2$   $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基;

[0073]  $R^3$  独立为一或多个氢、 $CD_3$ 、 $OCd_3$ 、卤素、 $-CN$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、 $(C_2$ 至 $C_6)$  烯基、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷氧基、 $(C_3$ 至 $C_8)$  环烷基、羟基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基氨基-、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基氨基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^4$ 、 $-COR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-CHCF_2COOCH_2OH$  或  $-CHCF_2CONH_2$ , 除氢外所述基团中的任何一个经0至4个 $R^y$ 取代;

[0074]  $R^y$  为氢、卤素、 $-OH$ 、 $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、卤代  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、羟基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、-氨基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基、 $-NHCOOH$  或  $-CN$ ;

[0075]  $R^4$  为氢或  $(C_1$ 至 $C_6)$  烷基;

[0076]  $R^5$  及  $R^6$  独立为氢、 $-C(0)$  烷基或  $(C_1$ 至 $C_6)$  烷基;或

[0077]  $R^5$  及  $R^6$  可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

[0078]  $R^7$  独立为一或多个氢、卤素、卤代  $(C_1$ 至 $C_6)$  烷基或  $-CN$ ;

[0079]  $R^8$  为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$  烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$  环烷基、 $-CONHR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-COR^9$  或  $-SO_2R^9$ ;

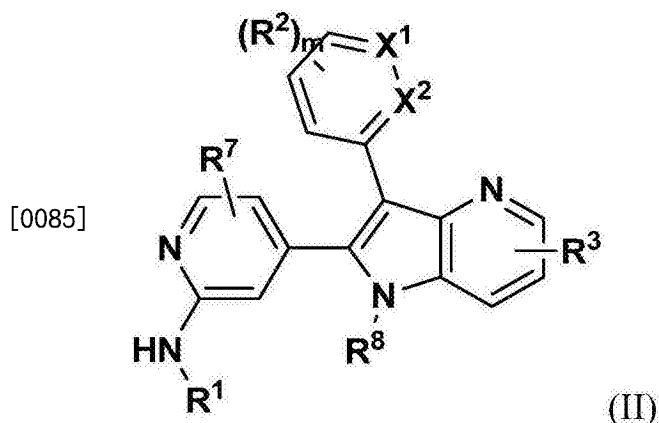
[0080]  $R^9$  为氢、 $(C_1$ 至 $C_6)$  烷基、 $(C_3$ 至 $C_8)$  环烷基、杂环基烷基-、杂环基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基氨基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基-或  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基氨基  $(C_1$ 至 $C_3)$  烷基;

[0081]  $m$  为0、1、2、3或4;

[0082]  $n$  为0、1、2或3;

[0083] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0084] 在本发明第一、第二与第三方面范围内的第四方面,提供式(II)化合物:



[0086] 其中

[0087]  $X^1$ 及 $X^2$ 独立为-CH或-N-;

[0088]  $R^1$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

[0089]  $R^x$ 为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0090]  $R^2$ 独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0091]  $R^3$ 独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

[0092]  $R^y$ 为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

[0093]  $R^4$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0094]  $R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、-C(=O)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;或

[0095]  $R^5$ 及 $R^6$ 可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

[0096]  $R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

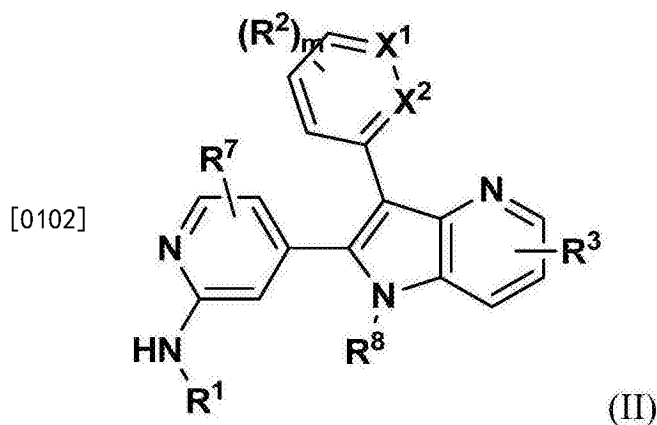
[0097]  $R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

[0098]  $R^9$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0099] m为0、1、2、3或4;

[0100] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0101] 在本发明第五方面,提供式(II)化合物:



[0103] 其中

[0104]  $X^1$ 及 $X^2$ 独立为-CH或-N-;

[0105]  $R^1$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>4</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

[0106]  $R^x$ 为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0107]  $R^2$ 独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0108]  $R^3$ 独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

[0109]  $R^y$ 为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

[0110]  $R^4$ 为氢或甲基;

[0111]  $R^5$ 及 $R^6$ 独立为氢、-C(=O)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;或

[0112]  $R^5$ 及 $R^6$ 可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环;

[0113]  $R^7$ 独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

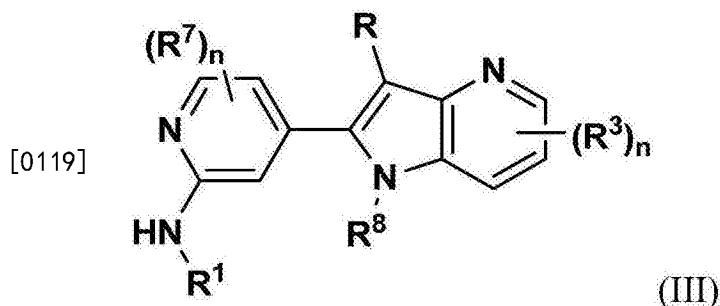
[0114]  $R^8$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-COR<sup>9</sup>;

[0115]  $R^9$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0116] m为0、1或2。

[0117] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0118] 在本发明第六方面,提供式(III)化合物。



[0120] 其中

[0121] R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的杂环或杂双环基团；

[0122] R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代；

[0123] R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN；

[0124] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基；

[0125] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>，除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代；

[0126] R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN；

[0127] R<sup>4</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

[0128] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(=O)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基；或

[0129] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>可与和其连接的氮原子一起形成5至7员杂环；

[0130] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或-CN；

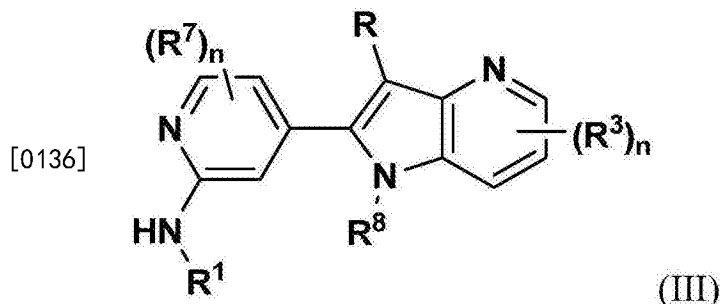
[0131] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>；

[0132] R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基；

[0133] n为0、1、2或3；

[0134] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0135] 在本发明另一方面，提供式(III)化合物：



[0137] 其中

[0138] R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的杂环或杂双环基团；

[0139]  $R^1$ 为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

[0140] R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0141] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0142] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

[0143] R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHC(=O)OH或-CN;

[0144] R<sup>4</sup>为氢或甲基;

[0145] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(=O)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0146] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基或-CN;

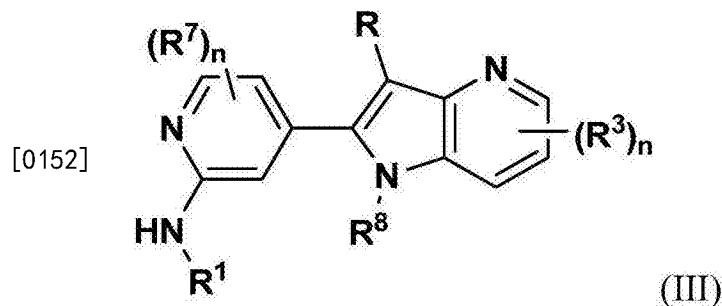
[0147] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

[0148] R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0149] n为0、1、2或3;

[0150] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0151] 在本发明另一方面,提供式(III)化合物:



[0153] 其中

[0154] R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的噻唑、噻二唑、噻吩、吡唑、异喹啉、吲哚或喹啉;

[0155] R<sup>1</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,除氢外所述基团中的任何一个经0至3个R<sup>x</sup>取代;

[0156] R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0157] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0158] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>至C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>)环烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基-、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、5至6员杂芳基、杂环基、O-杂环基、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-COR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-

CHCF<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>OH或-CHCF<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,除氢外所述基团中的任何一个经0至4个R<sup>y</sup>取代;

[0159] R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHCOOH或-CN;

[0160] R<sup>4</sup>为氢或甲基;

[0161] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(0)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0162] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

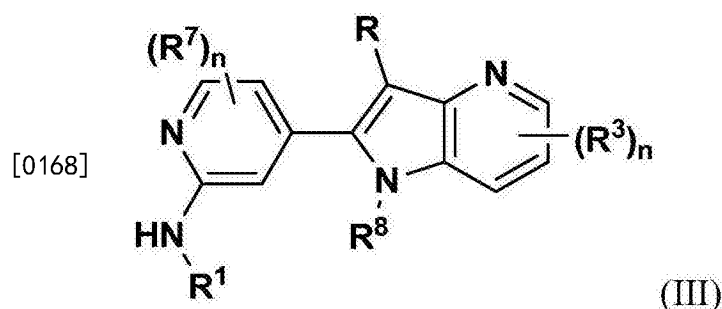
[0163] R<sup>8</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、-CONHR<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-COR<sup>9</sup>或-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

[0164] R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、杂环基烷基-、杂环基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基-或(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0165] n为0、1、2或3;

[0166] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0167] 在本发明另一方面,提供式(III)的化合物:



[0169] 其中

[0170] R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的噻唑、吡唑、异喹啉、吲哚或喹啉;

[0171] R<sup>1</sup>为经0至2个R<sup>x</sup>取代的-COR<sup>9</sup>;

[0172] R<sup>x</sup>为氢、卤素、-OH、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

[0173] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、-CD<sub>3</sub>、OCD<sub>3</sub>、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基或-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基;

[0174] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、卤素、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基、5至6员杂芳基、杂环、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>或经0至2个R<sup>y</sup>取代的(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基氨基;

[0175] R<sup>y</sup>为氢、卤素、-OH、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、羟基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-氨基(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基、-NHCOOH或-CN;

[0176] R<sup>4</sup>为氢或甲基;

[0177] R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立为氢、-C(0)烷基或(C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>)烷基;

[0178] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或-CN;

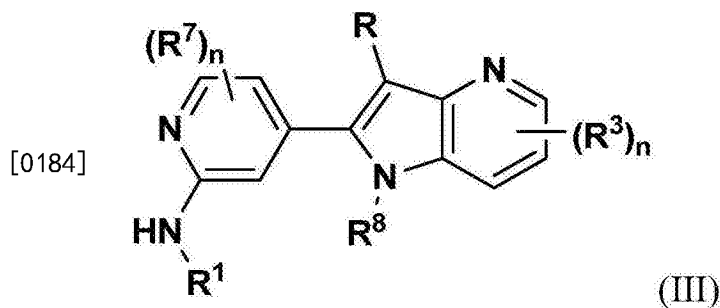
[0179] R<sup>8</sup>为-COR<sup>9</sup>;

[0180] R<sup>9</sup>为氢、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>)烷基或(C<sub>3</sub>至C<sub>6</sub>)环烷基;

[0181] n为0、1或2;

[0182] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0183] 在本发明另一方面,提供式(III)的化合物:



[0185] 其中

[0186] R为经0至4个R<sup>2</sup>取代的噻唑、异噻啉、吡啶或喹啉；

[0187] R<sup>1</sup>为-COR<sup>9</sup>；

[0188] R<sup>2</sup>独立为一或多个氢、卤素、-CF<sub>3</sub>、-CN、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷氧基或-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基；

[0189] R<sup>3</sup>独立为一或多个氢、卤素、-CN或 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基；

[0190] R<sup>7</sup>独立为一或多个氢、卤素、卤代 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基或-CN；

[0191] R<sup>8</sup>为氢；

[0192] R<sup>9</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>至C<sub>3</sub>) 烷基；

[0193] n为0、1或2。

[0194] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0195] 在另一方面，提供选自在第一方面范围内的示例实施例的化合物或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0196] 在另一方面，提供选自在任何上述方面范围内的化合物的任何子列表的化合物。

[0197] 在另一方面，提供选自以下的化合物：

[0198] N-{4-[6-氟-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺，

[0199] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-{[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基}乙酰胺，

[0200] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-(甲氧基-d<sub>3</sub>)-1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺，

[0201] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺，

[0202] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺，

[0203] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(二甲氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺，

[0204] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺，

[0205] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺，

[0206] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]

吡啶-2-基}吡啶-2-基) 乙酰胺,

[0207] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(1S)-1-羟基乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]

吡啶-2-基}吡啶-2-基) 乙酰胺,

[0208] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡

啶-2-基}吡啶-2-基) 乙酰胺,

[0209] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡

啶-2-基}吡啶-2-基) 乙酰胺,

[0210] N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)

吡啶-2-基) 乙酰胺,

[0211] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡

啶-2-基) 乙酰胺,或

[0212] N-(4-(6-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-

2-基) 乙酰胺;

[0213] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0214] 在另一方面,提供选自以下的化合物:

[0215] N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺,

[0216] N-{4-[6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}

乙酰胺,

[0217] N-(4-(3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)

乙酰胺,

[0218] N-(4-(6-氯-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-

2-基) 乙酰胺,

[0219] N-(4-(6-氟-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-

2-基) 乙酰胺,

[0220] N-(4-(6-甲氧基-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)

吡啶-2-基) 乙酰胺,

[0221] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)

乙酰胺,或

[0222] N-(4-(6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-

2-基) 乙酰胺,

[0223] 和/或其药用盐、互变异构体或立体异构体。

[0224] 本发明其它实施方案

[0225] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含药用载体及治疗有效量的至少一本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。

[0226] 在另一个实施方案中,本发明提供制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物的方法。

[0227] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防多种类型癌症的方法,其包括向有此治疗和/或预防需要的患者单独给药治疗有效量的一或多种本发明化合物或任选其与

另一种本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂的组合。

[0228] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防多种类型癌症的方法,该癌症包括但不限于小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、胰腺癌、肝癌、肝细胞癌、神经母细胞瘤、其它实体肿瘤或其它血液癌症。

[0229] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防多种类型癌症的方法,该癌症包括但不限于小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、多发性骨髓瘤、T-急性淋巴母细胞性白血病或AML。

[0230] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防与TGF- $\beta$ 表达异常有关的马凡氏(Marfan's)综合征及相关疾病、病症及病状的方法。

[0231] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防纤维化例如肝或肺纤维化的方法。

[0232] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗的本发明化合物。

[0233] 在另一个实施方案中,本发明提供同时、分开或依次用于治疗的本发明化合物与额外治疗剂的组合制剂。

[0234] 治疗应用

[0235] 本发明式(I)化合物为TGF $\beta$ R拮抗剂及在治疗TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病及症状方面具有潜在效用。

[0236] 在一个实施方案中,提供治疗有此需要的个体中的TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病或病状的方法,其包括给药治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐。

[0237] 在另一个实施方案中,提供治疗有此需要的个体中的慢性自体免疫和/或炎症病状的方法,其包括给药治疗有效量的一或多种式(I)化合物或其药用盐。

[0238] 在另一个实施方案中,提供治疗有此需要的个体中的癌症的方法,其包括给药治疗有效量的一或多种式(I)化合物或其药用盐。

[0239] 在一个实施方案中,有此需要的个体为哺乳动物,具体为人类。

[0240] 据信TGF $\beta$ R拮抗剂可用于治疗与系统或组织炎症、对感染或缺氧的炎症响应、细胞活化及增殖、脂质代谢、纤维化有关的各种疾病或病状及预防和治疗病毒感染。

[0241] TGF $\beta$ R拮抗剂可用于治疗纤维化病状,例如特发性肺纤维化、肾纤维化、术后狭窄、瘢痕形成、硬皮症及心脏纤维化。

[0242] TGF $\beta$ R拮抗剂可用于治疗癌症,包括血液、上皮(包括肺、乳腺及结肠)癌、中线癌、间叶、肝、肾及神经肿瘤。

[0243] 术语“TGF $\beta$ R拮抗剂适用的疾病或病状”意在包括任何或全部上述疾病状态。

[0244] 当可用于治疗时,式(I)化合物及其药用盐可作为该化合物本身给药,其更通常作为药物组合物存在。

[0245] 药物组合物可按每单位剂量含有预定量活性成分的单位剂型存在。优选单位剂量组合物为含有日剂量或子剂量或其适当部分的活性成分的那些单位剂量组合物。因此,可一天超过一次地给药此等单位剂量。优选单位剂量组合物为含有如本文上文指出的日剂量或子剂量(用于一天给药超过一次)或其适当部分的活性成分的那些单位剂量组合物。

[0246] 可由本发明化合物治疗的癌症类型包括但不限于脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、

乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血癌、肺癌及骨癌。此等癌症类型的实例包括神经母细胞瘤、肠癌(例如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉癌及遗传性非息肉结肠直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓质癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿系统癌、黑色素瘤、脑肿瘤(例如神经胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑脊髓膜瘤、神经管胚细胞瘤及周围神经外胚层母细胞瘤)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤及浆细胞瘤。

[0247] 除在肿瘤中发现的细胞凋亡缺陷外,据信在消除由于抗细胞凋亡引起的免疫系统的自身反应细胞能力方面的缺陷在自体免疫疾病的发病机制方面具有重要作用。自体免疫疾病的特征在于免疫系统细胞产生对抗其自身器官及分子的抗体或直接攻击组织,导致后者受破坏。彼等自身反应细胞未能经历细胞凋亡导致表现出疾病。在自体免疫疾病(例如系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎)中已确定细胞凋亡调节方面的缺陷。

[0248] 本发明化合物本身或与其它治疗剂或放射治疗组合或共同给药以用于治疗特定类型癌症。因此,在一个实施方案中,本发明化合物与放射治疗或具有抑制细胞生长或抗增殖活性的第二治疗剂共同给药。适宜抑制细胞生长化疗化合物包括但不限于(i)抗代谢物、(ii)DNA断裂剂、(iii)DNA交联剂、(iv)嵌入剂、(v)蛋白质合成抑制剂、(vi)拓扑异构酶I毒物例如喜树碱或拓扑替康、(vii)拓扑异构酶II毒物、(viii)微管定向剂、(ix)激酶抑制剂、(x)混杂研究剂、(xi)激素及(xii)激素拮抗剂。考虑本发明化合物可与任何落在以上12类中的已知药物及任何当前在开发中的未来药物联用。具体地,考虑本发明化合物可与当前护理标准及在可预见的未来形成的任何护理标准联用。特定剂量及给药方案应基于医师的进化知识及本领域一般技术。

[0249] 本文进一步提供治疗方法,其中本发明化合物连同一或多种免疫-肿瘤剂给药。本文使用的免疫-肿瘤剂(亦称为癌症免疫治疗)可有效在个体中增强、刺激和/或上调免疫反应。在一方面,连同免疫-肿瘤剂给药本发明化合物在抑制肿瘤生长方面具有协同功效。

[0250] 在一方面,在给药免疫-肿瘤剂前依序给药本发明化合物。在另一方面,与免疫-肿瘤剂同时给药本发明化合物。在另一方面,在给药免疫-肿瘤剂后依序给药本发明化合物。

[0251] 在另一方面,本发明化合物可与免疫-肿瘤剂共同调配。

[0252] 免疫-肿瘤剂包括例如小分子药物、抗体或其它生物或小分子。生物免疫-肿瘤剂的实例包括但不限于癌症疫苗、抗体及细胞激素。在一方面,该抗体为单克隆抗体。在另一方面,该单克隆抗体为人源化或人类抗体。

[0253] 在一方面,该免疫-肿瘤剂为(i)刺激(包括辅助刺激)受体的促效剂或(ii)T细胞上抑制(包括辅助抑制)信号的拮抗剂,其二者均导致放大抗原特异性T细胞反应(通常称为免疫检查点调节器)。

[0254] 某些刺激及抑制分子为免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合至辅助刺激或辅助抑制受体的膜结合配体的一个重要家族为B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC

(PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA) 及B7-H6。结合至辅助刺激或辅助抑制受体的膜结合配体的另一个家族为结合至同源TNF受体家族成员的TNF分子家族,包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 $\alpha$ /TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、LT $\beta$ R、淋巴毒素 $\alpha$ 1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0255] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为抑制T细胞活化的细胞激素(例如IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF或其它免疫抑制细胞激素)或刺激T细胞活化以刺激免疫反应的细胞激素。

[0256] 在一方面,T细胞反应可通过本发明化合物与以下一或多者的组合来刺激:(i) 抑制T细胞活化的蛋白质拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂),例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4;及(ii) 刺激T细胞活化的蛋白质激动剂,例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

[0257] 可与本发明化合物组合用于治疗癌症的其它药物包括NK细胞上抑制受体的拮抗剂或NK细胞上活化受体的激动剂。例如,本发明化合物可与KIR拮抗剂例如利利单抗组合。

[0258] 用于组合治疗的其它药物包括抑制或减少巨噬细胞或单核细胞的药物,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,例如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155 (W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044) 或FPA-008 (W011/140249;W013169264;W014/036357)。

[0259] 在另一方面,本发明化合物可与以下一或多者联用:拼接正向共同刺激受体的激动剂,通过抑制受体、拮抗剂减弱信号传递的封端剂及一或多种系统增加抗肿瘤T细胞频率的药物、在肿瘤微环境中克服独特免疫抑制路径的药物(例如阻断抑制受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、减少或抑制Tregs(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗)或通过体外抗CD25珠粒减少)、抑制代谢酶例如IDO或逆转/阻止T细胞无反应性或衰竭)及在肿瘤部位引发先天免疫活化和/或炎症的药物。

[0260] 在一方面,该免疫-肿瘤剂为CTLA-4拮抗剂,例如拮抗CTLA-4抗体。适宜CTLA-4抗体包括例如YERVOY(易普利姆玛)或曲美木单抗。

[0261] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为PD-1拮抗剂,例如拮抗PD-1抗体。适宜PD-1抗体包括例如OPDIVO(尼沃单抗)、KEYTRUDA(派姆单抗)或MEDI-0680 (AMP-514;W02012/145493)。该免疫-肿瘤剂亦可包括皮地珠单抗(CT-011),但其对PD-1结合的特异性已受到质疑。靶向PD-1受体的另一途径为由融合至IgG1的Fc部分的PD-L2 (B7-DC) 的细胞外结构域构成的重组蛋白质,其称为AMP-224。

[0262] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为PD-L1拮抗剂,例如拮抗PD-L1抗体。适宜PD-L1抗体包括例如MPDL3280A (RG7446;W02010/077634)、杜拉鲁单抗 (MEDI4736)、BMS-936559 (W02007/005874) 及MSB0010718C (W02013/79174)。

[0263] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为LAG-3拮抗剂,例如拮抗LAG-3抗体。适宜LAG3抗体包括例如BMS-986016 (W010/19570、W014/08218) 或IMP-731或IMP-321 (W008/132601、W009/

44273)。

[0264] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为CD137 (4-1BB) 激动剂,例如激动CD137抗体。适宜CD137抗体包括例如乌瑞鲁单抗及PF-05082566 (W012/32433)。

[0265] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为GITR激动剂,例如激动GITR抗体。适宜GITR抗体包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (W006/105021、W009/009116) 及MK-4166 (W011/028683)。

[0266] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为IDO拮抗剂。适宜IDO拮抗剂包括例如INCB-024360 (W02006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、吡唑西莫或NLG-919 (W009/73620、W009/1156652、W011/56652、W012/142237)。

[0267] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为OX40激动剂,例如激动OX40抗体。适宜OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0268] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为OX40L拮抗剂,例如拮抗OX40抗体。适宜OX40L拮抗剂包括例如RG-7888 (W006/029879)。

[0269] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为CD40激动剂,例如激动CD40抗体。在另一个实施方案中,该免疫-肿瘤剂为CD40拮抗剂,例如拮抗CD40抗体。适宜CD40抗体包括例如鲁卡木单抗或达西珠单抗。

[0270] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为CD27激动剂,例如激动CD27抗体。适宜CD27抗体包括例如瓦利路单抗。

[0271] 在另一方面,该免疫-肿瘤剂为MGA271 (结合至B7H3) (W011/109400)。

[0272] 该组合治疗意在包括以依序方式给药此等治疗剂,即其中各个治疗剂在不同时间给药及以大体上同时的方式给药此等治疗剂或该等治疗剂中的至少二者。可例如通过向个体给药具有固定比例的各个治疗剂的单一剂型或各个治疗剂的多个单一剂型达成大体上同时给药。可通过包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌肉内途径且通过黏膜组织直接吸收的任何适当途径实现依序或大体上同时给药各个治疗剂。可通过相同途径或通过不同途径给药该等治疗剂。例如,可通过静脉注射给药经选择的组合的第一治疗剂,而该组合的其它治疗剂可口服给药。可选择地,全部治疗剂均可例如口服给药或可通过静脉注射给药全部治疗剂。组合治疗亦可包括与其它生物活性成分及非药物治疗(例如手术或辐射治疗)进一步组合给药上述治疗剂。当该组合治疗还包括非药物治疗时,只要达成获自该治疗剂与非药物治疗组合的共同作用的有利功效,可在任何适宜时间进行该非药物治疗。例如,在适当情形下,当从给药该治疗剂暂时除移该非药物治疗(或许数日或甚至数周)时,仍可达成有利功效。

[0273] 可按其它具体形式实施本发明而不脱离其范围或主要属性。本发明包括本文指出的全部本发明优选方面的组合。应理解本发明任何及全部实施方案可与任何其它实施方案组合以描述额外实施方案。亦应理解实施方案的各个独立元素为其本身独立实施方案。此外,实施方案的任何元素意在与获自任何实施方案的任何及全部其它元素组合以描述额外实施方案。

[0274] 药物组合物及给药

[0275] 本发明亦提供包含与一或多种药用载体(添加剂)和/或稀释剂及任选的一或多种上述其它治疗剂一起调配的治疗有效量的一或多种式I化合物的药用组合物。如下文详细

描述,可具体调配本发明药物组合物用于以固体或液体形式给药,包括适用于下列给药方式的那些:(1)口服给药,例如灌剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如用于口腔、舌下及系统吸收的那些)、丸剂、粉剂、颗粒、应用于舌的糊状物;(2)非经肠给药,例如作为例如无菌溶液或混悬液或持续释放制剂通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;(3)局部应用,例如作为应用于皮肤的乳霜、软膏或控制释放贴片或喷雾;(4)经阴道或直肠,例如作为子宫托、乳霜或发泡体;(5)经舌下;(6)经眼;(7)经皮;或(8)经鼻。

[0276] 本文使用的短语“药用”是指在合理范围的医药判断下适于与人体及动物组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症且符合合理效益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0277] 本文所使用的短语“药用载体”意指药用材料、组合物或媒剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制备助剂(例如润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或空间酸)或参与将主体化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一个器官或部分的溶剂包封材料。各种载体必须与制剂的其它成分相容且对患者不会造成伤害方面是“可接受的”。可充当药用载体的材料的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖及蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉及马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素;(4)黄蓍胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂及栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花子油、麻油、橄榄油、玉米油及大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯及月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁及氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐;及(22)其它用于药物制剂的无毒相容物质。

[0278] 湿润剂、乳化剂及润滑剂例如月桂基硫酸钠及硬脂酸镁及着色剂、脱模剂、涂布剂、甜味剂、矫味剂及芳香剂、防腐剂及抗氧化剂亦可存在于组合物中。

[0279] 药用抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、二丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -维生素E等;及(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0280] 本发明制剂包括适宜口服、经鼻、局部(包括口腔及舌下)、直肠、阴道和/或非经肠给药的那些。制剂可便利地以单位剂型存在及可通过药物技术中已知的任何方法制备。可与载体材料组合以制备单一剂型的活性成分的用量将根据所治疗的患者及具体给药模式而变化。可与载体材料组合来制备单一剂型的活性成分的用量一般应为产生治疗功效的化合物用量。通常,就百分比而言,此用量可介于约0.1%至约99%的活性成分,优选地约5%至约70%,更优选地约10%至约30%。

[0281] 在某些实施方案中,本发明制剂包含选自以下的赋形剂:环糊精、纤维素、脂质体、成胶束剂(例如胆汁酸)及可聚合载体(例如聚酯及聚酐);及本发明化合物。在某些实施方案中,上述制剂得到具有口服生物利用度的本发明化合物。

[0282] 制备此等制剂或组合物的方法包括使本发明化合物与载体及任选的一或多种辅助成分结合的步骤。通常,可通过使本发明化合物与液体载体或经细分散的固体载体或二者均匀且紧密结合且随后按需使产物成型来制备制剂。

[0283] 本发明适宜口服的制剂可呈胶囊、锭剂、丸剂、片剂、含片(使用调味基质且通常为蔗糖及阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉剂、颗粒的形式或作为在水性或非水性液体中的溶液或混悬液或作为水包油或油包水液体乳液或作为酞剂或糖浆或作为片剂(使用惰性基质例如明胶或甘油或蔗糖及阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等,其各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明化合物亦可作为推注剂、舐剂或糊状物给药。

[0284] 在用于口服的本发明固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭、粉剂、颗粒、锭剂等)中,活性成分与一或多种药用载体(例如柠檬酸钠或磷酸氢钙)和/或下列任一者混合:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如四级铵化合物及表面活性剂,例如聚羟亚烃及月桂基硫酸钠;(7)湿润剂,例如十六烷醇、单硬脂酸甘油酯及非离子表面活性剂;(8)吸收剂,例如高岭土及膨润土黏土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸及其混合物;(10)着色剂;及(11)控制释放剂,例如交聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂及丸剂的情形下,药物组合物亦可包含缓冲剂。相似类型固体组合物亦可在使用例如乳糖或乳糖及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软及硬壳明胶胶囊中用作填充剂。

[0285] 可通过压制或模压任选使用一或多种辅助成分来制备片剂。可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备压制片剂。可通过在适宜机器中模压经惰性液体稀释剂润湿的化合物粉末的混合物来制备模压片剂。

[0286] 本发明药物组合物的片剂及其它固体剂型例如糖锭、胶囊、丸剂及颗粒可任选加刻痕或制备有包衣及外壳(例如肠溶包衣或药物调配技术中已知的其它包衣)。其亦可使用例如变化比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体来调配以缓慢或控制释放其中的活性成分以提供期望释放曲线。其可经调配以用于快速释放,例如冷冻干燥。其可如下灭菌:例如通过细菌截留过滤器过滤或通过在使用前立即并入呈可溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂。此等组合物亦可任选含有乳浊剂及可为仅或优先在胃肠道特定位置任选以延迟的方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括可聚物质及蜡。活性成分亦可呈(若适当)具有一或多种上述赋形剂的微囊封形式。

[0287] 用于口服给药本发明化合物的液体剂型包括药用乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆及酞剂。除活性成分外,液体剂型可含有通常用于本领域的惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂及乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇及山梨醇脂肪酸酯及其混合物。

[0288] 除惰性稀释剂外,口服组合物亦可包括辅料例如湿润剂、乳化剂及助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂及防腐剂。

[0289] 除活性化合物外,混悬液可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂及黄蓍胶及其混合物。

[0290] 用于直肠或阴道给药的本发明药物组合物的制剂可作为栓剂存在,其可通过混合一或多种本发明化合物与一或多种适宜无刺激性赋形剂或载体来制备,适宜无刺激性赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,其在室温为固体,但在人体温度为液体且由此可在直肠或阴道内融化并释放活性化合物。

[0291] 适合阴道给药的本发明制剂亦包括含有在本领域中已知适当的载体的子宫托、棉塞、乳霜、凝胶、糊状物、发泡体或喷雾制剂。

[0292] 用于局部或经皮给药本发明化合物的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊状物、乳霜、洗剂、凝胶、溶液、贴片及吸入物。活性化合物可在灭菌条件下与药用载体及与任何需要的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0293] 软膏、贴片、乳霜及凝胶除本发明活性化合物外可含有赋形剂,例如动物及植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石及氧化锌或其混合物。

[0294] 粉末及喷雾剂除本发明化合物外可含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙及聚酰胺粉末或此等物质的混合物。喷雾剂可额外含有常规推进剂,例如氯氟烃及挥发性未经取代的烃例如丁烷及丙烷。

[0295] 经皮贴片具有提供本发明化合物至人体的可控递送的额外优点。此等剂型可通过在适当介质中溶解或分散化合物来制备。吸收促进剂亦可用于增加穿过皮肤的化合物通量。此通量的速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0296] 眼用制剂、眼膏、粉末、溶液等亦在本发明范围内。

[0297] 适宜非经肠给药的本发明药物组合物包括与一或多种药用灭菌等渗水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液或可在使用前复溶得到无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末组合的一或多种本发明化合物,其可含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预定接受者的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0298] 可用于本发明药物组合物的适宜水性或非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适宜混合物、植物油(例如橄榄油)及可注射有机酯(例如油酸乙酯)。适度流动性的维持方法例如通过使用例如卵磷脂的包衣材料、在分散液的情况下通过维持所需的粒径且通过使用表面活性剂。

[0299] 此等组合物亦可含有辅料,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂及分散剂。预防微生物作用于本申请化合物可通过包含多种抗细菌及抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等确保。亦期望在组合物中包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。此外,可注射药物形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的物质例如单硬脂酸铝及明胶达成。

[0300] 在一些情形下,为了延长药物功效,期望减缓从皮下或肌肉注射剂吸收药物。这可通过使用具有不良水溶性的结晶或无定形材料的液体混悬液达成。吸收药物的速率则取决于其溶解速率,继而可取决于晶体尺寸及结晶形式。可选择地,延迟吸收非经肠给药的药物形式通过将药物溶解或分散在油性媒剂中达成。

[0301] 可注射储库形式可通过在生物可降解聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中形成本申请化合物的微囊封基质来制备。可根据药物与聚合物的比例、使用的特定聚合物的特性控制药物释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。储库式可注射制剂亦通过将药物包封在与人体组织相容的脂质体或微乳液中制备。

[0302] 当将本发明化合物作为药品给药至人类及动物时,其本身可给予或作为含有与药用载体组合的例如0.1至99% (更优选10至30%) 活性成分的药物组合物给予。

[0303] 无论所选择的给药途径如何,通过本领域技术人员已知的常规方法将可按适宜水合物形式使用的本发明化合物和/或本发明药物组合物调配为药用剂型。

[0304] 可改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得活性成分有效达到针对特定患者、组合物及给药模式的期望治疗反应但对患者无毒性的量。

[0305] 选择的剂量水平将取决于各种因素,包括使用的本发明特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性及给药途径、给药时间,使用的特定化合物的排泄或代谢速率,吸收速率及程度、治疗持续时间、与使用的特定组合物联用的其它药物、化合物和/或材料、待治疗患者的年龄、性别、体重、条件、一般健康及先前医学病史及医药领域中已知的类似因素。

[0306] 本领域医师或兽医可容易地确定及开具所需要的药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可按低于达成期望治疗功效所需要的水平开始用于药物组合物中的本发明化合物的剂量并逐渐增加剂量直至达成期望功效。

[0307] 通常,本发明化合物的适宜每日剂量可为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物含量。此有效剂量一般将取决于上述因素。通常,用于患者的本发明化合物的口服、静脉内、脑室内及皮下剂量可为约0.01至约50mg/千克体重/日。

[0308] 活性化合物的有效每日剂量可按需作为以适宜间隔分开给药的二、三、四、五、六或更多个亚剂量给药,任选呈单位剂型。在本发明某些方面,剂量每天给药一次。

[0309] 虽然可单独给药本发明化合物,但优选作为药物制剂(组合物) 给药所述化合物。

[0310] 定义

[0311] 除非本文另作具体说明,否则对单数的提及亦可包括复数。例如,“一个”可指一个或一或多个。

[0312] 除非另作说明,否则推定任何具有不满足价数的杂原子具有足够使价数满足的氢原子。

[0313] 在说明书和所附权利要求书中,给定化学式或名称应涵盖所有立体和光学异构体及其中存在上述异构体的外消旋物。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体) 和外消旋形式均在本申请范围内。在所述化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体且所有上述稳定异构体均涵盖于本申请内。本申请描述了本申请化合物的顺式和反式(或E-和Z-) 几何异构体且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本申请化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。光学活性形式可如下制备:拆分外消旋形式或从光学活性原料合成。用于制备本申请化合物和其中制备的中间体的所有方法均视为本申请部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规方法(例如通过层析或分段结晶) 进行分离。取决于方法条件,以游离(中性) 或盐形式获得本申请最终产物。这些最终产物的游离形式和盐均在本申请范围内。如果需要,则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本申请异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本申请化合物、其游离形式和盐可按多种互变异构体形式存在,其中氢原子转移到分子的其它部分且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是,可存在的所有互变异构体形式均包括在本申请内。

[0314] 除非另作定义,否则当取代基注明为“任选取代”时,取代基选自例如取代基例如

烷基、环烷基、芳基、杂环、卤素、羟基、烷氧基、氧代、酰基、芳基氧基、酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、经二取代的胺(其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、经取代的酰基氨基、经取代的芳基氨基、经取代的芳烷酰基氨基、硫醇、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰氨基(例如 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )、经取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨甲酰基(例如 $-\text{CONH}_2$ )、经取代的氨甲酰基(例如 $-\text{CONH}$ 烷基、 $-\text{CONH}$ 芳基、 $-\text{CONH}$ 芳基烷基)或其中氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情形、烷氧基羰基、芳基、经取代的芳基、胍基、杂环基(例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等)及取代的杂环基。

[0315] 出于明确的目的并依照本领域标准惯例,符号用于式及表中以显示部分或取代基与结构母核/核心的连接键。

[0316] 此外,出于明确的目的,其中取代基具有未在两个字母或符号间之破折号(-);此系用于表明取代基之连接点。例如, $-\text{CONH}_2$ 系通过碳原子连接。

[0317] 此外,出于明确的目的,当在实线末端未显示取代基时,此表明具有连接至该键之甲基( $\text{CH}_3$ )。

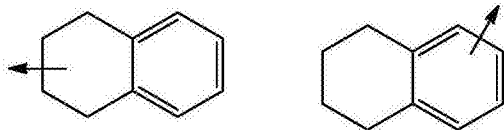
[0318] 本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有特定数目碳原子的支链及直链饱和脂肪族烃基。例如,“ $\text{C}_1$ 至 $\text{C}_6$ 烷基”指具有1至6个碳原子的烷基。实例烷基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。

[0319] 术语“烯基”指含有一或多个双键及通常长度为2至20个碳原子的直链或支链烃基。例如,“ $\text{C}_2$ 至 $\text{C}_8$ 烯基”含有二至八个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

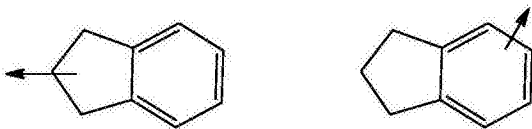
[0320] 术语“炔基”指含有一或多个叁键及通常长度为2至20个碳原子的直链或支链烃基。例如,“ $\text{C}_2$ 至 $\text{C}_8$ 炔基”含有二至八个碳原子。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0321] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”指 $-\text{O}-$ 烷基。“ $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基”(或烷基氧基)意在包括 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 及 $\text{C}_6$ 烷氧基。实例烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及异丙氧基)及叔丁氧基。相似地,“烷硫基”或“硫代烷氧基”代表通过硫桥连接的如上文定义的具有指定数目碳原子的烷基,例如甲基-S-及乙基-S-。

[0322] 术语“芳基”,单独或作为较大部分例如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的一部分,指总共具有5至15个环成员的单环、双环及三环系统,其中该系统中至少一个环为芳族及其中该系统中各个环含有三至七个环成员。在本发明某些实施方案中,“芳基”指芳族环系统,其包括但不限于苯基、联苯、二氢茛基、1-萘基、2-萘基及四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”指连接至芳环的烷基残基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合芳基可在环烷基环或芳族环上的适宜位置连接至另一个基团。例如:



[0323]



[0324] 从环系统画出的带箭头线表明键可连接至任何适官环原子。

[0325] 术语“环烷基”指环化烷基。C<sub>3-6</sub>环烷基意在包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>环烷基。实例环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降莰烷基。支链环烷基例如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。术语“环烯基”指环化烯基。C<sub>4-6</sub>环烯基意在包括C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>环烯基。实例环烯基包括但不限于环丁烯基、环戊烯基及环己烯基。

[0326] 术语“环烷基烷基”指键接至连接至化合物核心的烷基的环烷基或经取代的环烷基。

[0327] “卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴及碘。“卤代烷基”意在包括经1或多个卤素取代的具有特定数目碳原子的支链及直链饱和脂肪族烃基。卤代烷基实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤代烷基的实例亦包括“氟代烷基”，其意在包括经1或多个氟原子取代的具有特定数目碳原子的支链及直链饱和脂肪族烃基。

[0328] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示通过氧桥连接的如上文定义的具有指定数目碳原子的卤代烷基。例如，“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”意在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>卤代烷氧基。卤代烷氧基实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。相似地，“卤代烷硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示通过硫桥连接的如上文定义的具有指定数目碳原子的卤代烷基，例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

[0329] 本文使用的术语“苄基”指其上一个氢原子由苯基代替的甲基。

[0330] 本文使用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”意指稳定3-、4-、5-、6-或7-员单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-员多环杂环,其为饱和、部分不饱和或全部不饱和且其含有碳原子及1、2、3或4个独立选自N、O及S的杂原子;及包括其中上述任何杂环耦合至苯环的任何多环基团。可任选氧化氮及硫杂原子(即N→O及S(O)<sub>p</sub>,其中p为0、1或2)。氮原子可经取代或未经取代(即N或NR,其中R为H或另一个取代基(若定义))。杂环在可产生稳定结构的任何杂原子或碳原子连接至其侧基。若所得化合物是稳定的,则本文描述的杂环的碳或氮原子可经取代。可任选季铵化在杂环中的氮。优选地,当在杂环中S及O原子的总数超过1时,此等杂原子不彼此相邻。优选地,杂环中S及O原子的总数不超过1。当使用术语“杂环”时,其意在包括杂芳基。

[0331] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基

基、吡啶基、咪唑基、3H-咪唑基、酞红基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲哚基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷基喋啶基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、硫代苯基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕吨基。亦包括含有例如上述杂环的稠合环及螺环化合物。

[0332] 本文使用的术语“双环杂环”或“双环杂环基团”意指含有两个稠合环且由碳原子及1、2、3或4个独立选自N、O及S的杂原子构成的稳定9-或10-员杂环系统。在两个稠合环中，一个环为5-或6-员单环芳族环，包括5-员杂芳族环、6-员杂芳族环或苯环，其各自稠合至第二个环。第二个环为5-或6-员单环，其为饱和、部分不饱和或不饱和且包括5-员杂环、6-员杂环或碳环(条件是当第二个环为碳环时，第一个环不为苯环)。

[0333] 双环杂环基团在可产生稳定结构的任何杂原子或碳原子连接至其侧基。若所得化合物是稳定的,则本文描述的双环杂环基团的碳或氮原子可经取代。优选地,当杂环中S与O原子的总数超过1时,此等杂原子不彼此相邻。优选地,杂环中S与O原子的总数不超过1。

[0334] 双环杂环基团的实例为但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢喹喔啉基及1,2,3,4-四氢喹唑啉基。

[0335] 本文使用的术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指包含至少一个杂原子环成员例如硫、氧或氮的稳定单环及多环芳族烃。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噁吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、噁吩基、呋喃基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并二氧杂环戊基及苯并二噁烷。杂芳基经取代或未经取代。氮原子经取代或未经取代(即N或NR,其中R为H或另一个取代基(若定义))。可任选氧化氮及硫杂原子(即N→O及S(O)<sub>p</sub>,其中p为0、1或2)。

[0336] 桥接环亦包括在杂环的定义中。当一或多个(优选一至三个)原子(即C、O、N或S)连接两个不相邻碳或氮原子时,出现桥接环。桥接环实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子及碳-氮基团。应注意桥总是将单环转化为三环。当环为桥接时,针对该环引述的取代基可存在于桥上。

[0337] 术语“杂环基烷基”指键接至连接至化合物核心的烷基的杂环基或经取代的杂环基。

[0338] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷物质(例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和

硫酸根)或带正电荷物质(例如钠离子( $\text{Na}^+$ )、钾离子( $\text{K}^+$ )、钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )、铵离子( $\text{R}_n\text{NH}_m^+$ ,其中 $n=0-4$ 且 $m=0-4$ )等)。

[0339] 术语“吸电子基团”(EWG)是指使键极化的取代基,其向自身吸引电子密度并远离其它相连原子。EWG实例包括但不限于 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、卤素、卤代烷基、 $\text{NO}_2$ 、砷、亚砷、酯、磺酰胺、甲酰胺、烷氧基、烷氧基醚、烯基、炔基、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、苯基、杂芳基、 $-\text{O}-$ 苯基及 $-\text{O}-$ 杂芳基。EWG的优选实例包括但不限于 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、卤素、 $\text{SO}_2$ ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{CONH}$ ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{CON}$ ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ 及杂芳基。EWG的更优选实例包括但不限于 $\text{CF}_3$ 及 $\text{CN}$ 。

[0340] 本文所用的术语“胺保护基团”意指在有机合成技术中已知用于保护胺基团的任何基团,其对于酯还原剂、二取代肼、 $\text{R}^4-\text{M}$ 及 $\text{R}^7-\text{M}$ 、亲核试剂、肼还原剂、活化剂、强碱、受阻胺碱和环化剂是稳定的。符合这些标准的上述胺保护基团包括Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) 和 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) 中列举的那些,通过引用的方式将其内容并入本文。胺保护基团的实例包括但不限于以下类型:(1)酰基类型,例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基;(2)芳族氨基甲酸酯类型,例如苄基氧基羰基(Cbz)和取代的苄基氧基羰基、1-(对联苯)-1-甲基乙氧基羰基和9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc);(3)脂族氨基甲酸酯类型,例如叔丁基氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙基氧基羰基;(4)环状烷基氨基甲酸酯类型,例如环戊基氧基羰基和金刚烷基氧基羰基;(5)烷基类型,例如三苯基甲基和苄基;(6)三烷基甲硅烷,例如三甲基甲硅烷;(7)含有硫醇的类型,例如苯基硫羰基和二硫杂琥珀酰基;和(8)烷基类型,例如三苯基甲基、甲基及苄基;及取代的烷基类型,例如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基和叔丁基;及三烷基甲硅烷类型,例如三甲基甲硅烷。

[0341] 本文所用的术语“取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团替代,条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 或 $\text{N}=\text{N}$ )。

[0342] 在本申请化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下,可通过使用氧化剂(例如 $\text{mCPBA}$ 和/或过氧化氢)进行处理将这些氮原子转化成 $\text{N}$ -氧化物以获得本申请其它化合物。因此,所显示和要求保护的氮原子视为涵盖所显示的氮及其 $\text{N}$ -氧化物( $\text{N}\rightarrow\text{O}$ )衍生物。

[0343] 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时,其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此,例如如果显示基团取代有0-3个 $\text{R}$ ,则所述基团可任选取代有至多三个 $\text{R}$ 基团,且在每次出现时 $\text{R}$ 独立选自 $\text{R}$ 的定义。此外,可允许取代基和/或变量的组合,只要此等组合产生稳定化合物。

[0344] 当键合至取代基的键显示为与连接环中的两个原子的键交叉时,则上述取代基可键合至该环上的任一原子。当列举取代基但未指明该取代基中键合至具有给定式的化合物的其余部分上的原子时,则上述取代基可经由该取代基中的任一原子来键合。可允许取代基和/或变量的组合,只要此等组合产生稳定化合物。

[0345] 本文所用的“药用盐”是指本申请化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐来修饰。药用盐的实例包括但不限于碱性基团(例如胺)的无机或有机酸盐;及酸性基团(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐。药用盐包括由例如无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,上述常规无毒盐包括衍生自例如以下无机酸的那些:

盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸；及由例如以下有机酸制备的盐：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺氨酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

[0346] 本申请药用盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，可通过在水或有机溶剂或二者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适合碱或酸反应来制备上述盐；通常，优选如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水性介质。合适盐的列表可参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L.V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), 通过引用的方式将其内容并入本文。

[0347] 此外，式I化合物可具有前药形式。本申请范围和主旨内的前药为在活体内转化以提供生物活性剂（即式I化合物）的任何化合物。前药的各种形式是本领域中已知的。上述前药衍生物的实例可参见：

[0348] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 和 Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985)；

[0349] b) Bundgaard, H., Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs”, A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Krosgaard Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991)；

[0350] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)；

[0351] d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988)；

[0352] e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)；和

[0353] f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011。

[0354] 含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯，所述酯通过在身体中自身水解以产生式I化合物来用作前药。由于在许多情形下主要在消化酶的影响下发生水解，因此优选口服给药上述前药。肠胃外给药可用于酯自身具有活性的情形或在血液发生水解的那些情形。式I化合物的生理学上可水解酯的实例包括C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷酰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基（例如乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基）、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基（例如甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酸基氧基甲基、苄基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基）的酯和用于例如青霉素和头孢菌素技术中的其它已知的生理学上可水解酯。上述酯可通过本领域中已知的常规技术来制备。前药制法为本领域中所已知且参见例如King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006)；Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)。

[0355] 本发明意欲包括本发明化合物上出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有

相同原子序数但具有不同质量数的原子。例如但不限于此,氢的同位素包括氕及氘。氢的同位素可表示为 $^1\text{H}$ (氢)、 $^2\text{H}$ (氘)及 $^3\text{H}$ (氚)。亦通常将其表示为D(氘)及T(氚)。在本申请中, $\text{CD}_3$ 表示其中全部氢原子为氘的甲基。碳同位素包括 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ 。通常,可通过本领域技术人员已知的常规技术或与本文所述类似的方法使用适当同位素标记试剂代替在其它情况下使用的非标记试剂来制备本发明同位素标记化合物。

[0356] 术语“溶剂化物”意指本申请化合物与一种或多种溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中,例如当一种或多种溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则配置和/或无序配置存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物。实例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0357] 本文使用的术语“患者”指待通过本发明方法治疗的生物。此等生物优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优选指人类。

[0358] 本文使用的术语“有效量”意指可引发例如由研究者或医师寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的药物或医药试剂(即本发明化合物)的含量。此外,术语“治疗有效量”意指与未接受此量的对应个体相比产生改良的治疗、治愈、预防或改善疾病、病症或副作用或降低疾病或病症的进展速率的任何量。可一或多次给药有效量且无意限于特定制剂或给药途径。在该术语的范围内亦包括有效增强正常生理功能的量。

[0359] 本文使用的术语“治疗”包括任何功效,例如减轻、降低、调节、改善或消除,其导致改良病状、疾病、病症等或改善其症状。

[0360] 本文使用的术语“药物组合物”指活性剂与使该组合物特别适宜活体内或活体外诊断或治疗用途的惰性或活性载体的组合。

[0361] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨及其中W为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基的式 $\text{NW}_4^+$ 化合物等。

[0362] 对于治疗用途,考虑本发明化合物的盐为药用的。然而,亦发现非药用酸及碱的盐可用于例如制备或纯化药用化合物。

[0363] 制备方法

[0364] 可通过若干种熟习有机合成技术者已知的方法来制备本发明化合物。可使用下文描述的方法连同合成有机化学技术中已知的合成方法或由本领域技术人员据此知晓的变异形式合成本发明化合物。优选方法包括但不限于下文描述的那些方法。本文所引用的全部参考文献的全文以引用的方式并入本文。

[0365] 可使用在此部分中描述的反应及技术制备本发明化合物。在对采用的药物及材料而言适当的溶剂中进行反应且反应适合所涉及的转化。此外,在下文描述的合成方法中,应理解全部提出的反应条件(包括溶剂选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间及处理步骤)经选择为该反应的标准条件,其可容易地被本领域技术人员所理解。熟习有机合成技术者应理解分子各部分存在的官能团必须与提出的药物及反应相容。本领域技术人员应容易地知晓对与反应条件相容的取代基的此等限制及必须随后使用替代方法。这有时将需要判断以修改合成步骤顺序或选择优于另一种方法的一种特定方法流程以获得期望的本发明化合物。亦应理解在本领域中设计任何合成途径时另一个主要考虑因素为明智选择用于保护

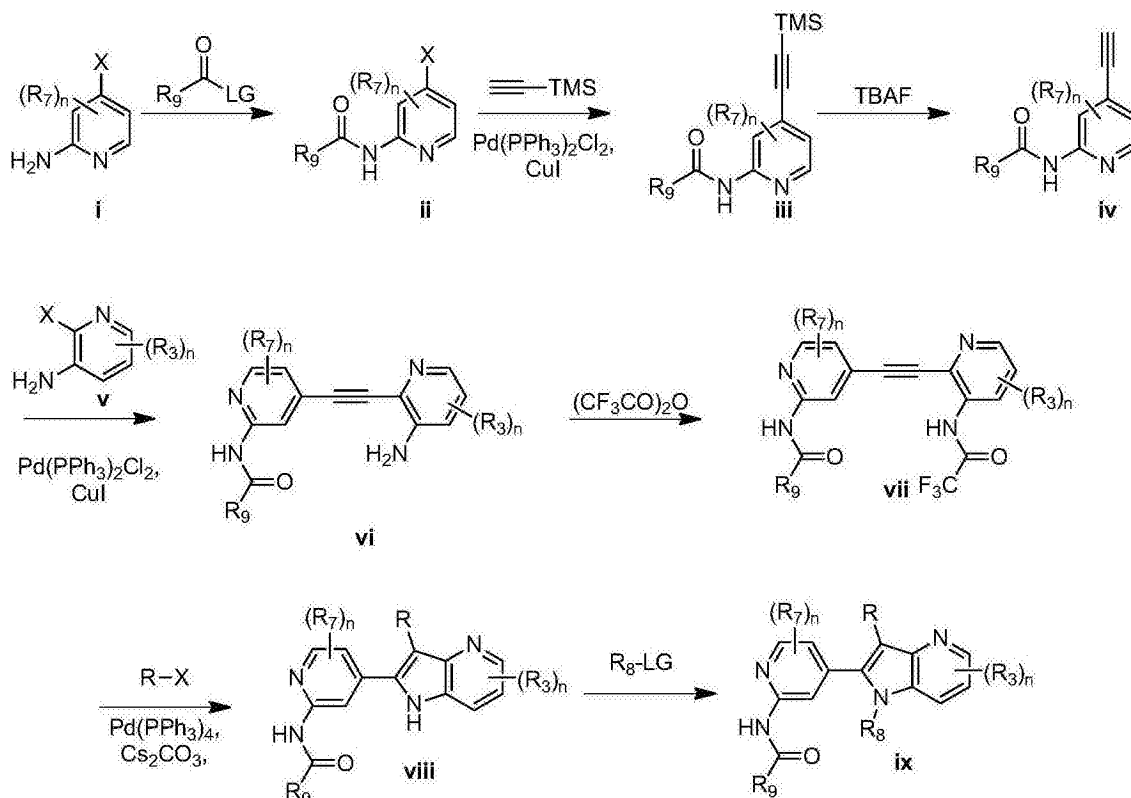
在本发明描述的化合物中存在的反应性官能团的保护基。参见Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)。

[0366] 可参考以下流程阐明的方法制备式(I)化合物。如其中所显示,最终产物为具有与式(I)相同结构式的化合物。应理解可通过流程由适宜选择具有适当取代基的试剂制备任何式(I)化合物。本领域技术人员可容易选择溶剂、温度、压力及其它反应条件。原料为市售或容易由本领域技术人员制备。化合物组分如本文或在此说明书中其它处所定义。

[0367] 可使用在流程1至4中总结的方法合成式(I)化合物。

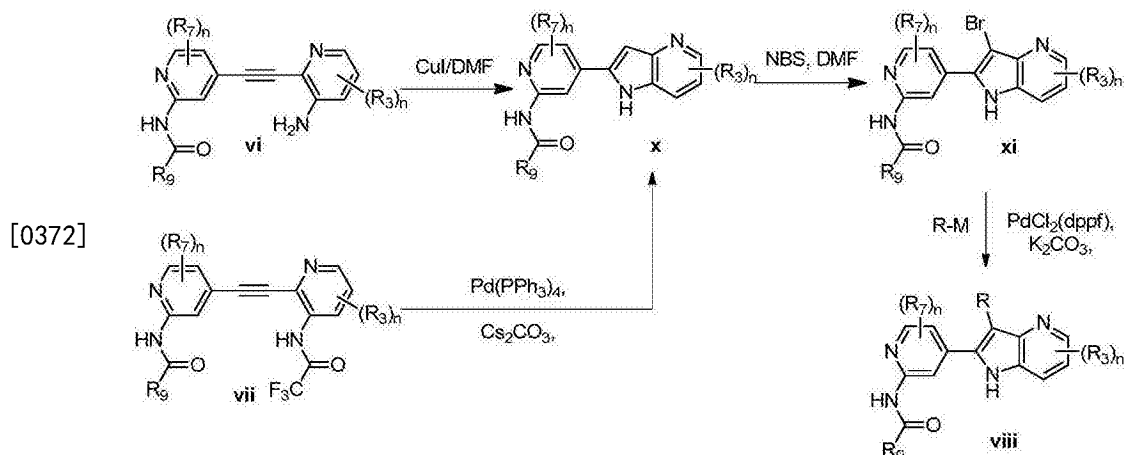
[0368] 流程1

[0369]



[0370] 可由经适宜取代的2-氨基吡啶i (X=卤素或其它适当官能团) 通过在存在碱例如DMAP时使用适宜溶剂例如二甲基甲酰胺在适当温度经酰化剂例如乙酸酐 (LG=-OAc) 处理来制备通式ii化合物。使用经保护的乙炔例如三甲硅烷基乙炔在存在催化剂例如Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>与添加剂例如CuI且存在碱例如三乙胺在高温处理化合物ii可用于实现转化为式iii化合物。可通过经由四丁基氟化铵在溶剂例如THF中处理或其它本领域技术人员已知的途径达成脱保护以获得式iv化合物。式iv化合物与经适宜取代的3-氨基吡啶(v, X=卤素) 在存在催化剂例如Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>与添加剂例如CuI且存在碱例如三乙胺在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中在高温反应可用于制备式vi化合物。此外, 使用三氟乙酸酐或其它适当酰化试剂在溶剂例如二氯甲烷中且存在碱例如三乙胺时在适当温度处理式vi化合物可用于获得式vii化合物。在存在经适当取代的杂芳基卤化物(R-X) 在存在适当催化剂例如Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>及碱例如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在适当溶剂例如乙腈中在高温例如100℃环化式vii化合物可获得式viii化合物。通过使用适当官能化剂(R<sub>8</sub>-X) (其中X为离去基团例如卤素) 在存在碱例如三乙胺在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中处理可将式viii化合物进一步加工为通式ix化合物。

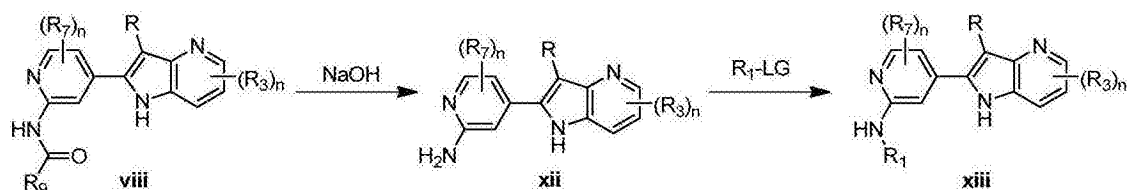
## [0371] 流程2



[0373] 可选择地,如在流程2中描述,可通过经适当试剂例如CuI在适当溶剂例如DMF中在高温处理来直接环化式vi化合物以获得式x化合物。此外,可通过使用催化剂例如Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>在存在碱例如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在适当溶剂例如乙腈中在高温例如100℃处理式vii化合物来制备式x化合物。可使用卤化试剂例如N-溴丁二酰亚胺在溶剂例如二甲基甲酰胺中处理式x化合物以提供式xi化合物。可通过使用有机金属试剂例如硼酸(M=B(OH)<sub>2</sub>)或硼酸酯在存在催化剂PdCl<sub>2</sub>(dppf)例如与碱例如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>时在适当溶剂例如1,4-二噁烷中处理进一步加工式xi化合物以获得式viii化合物。

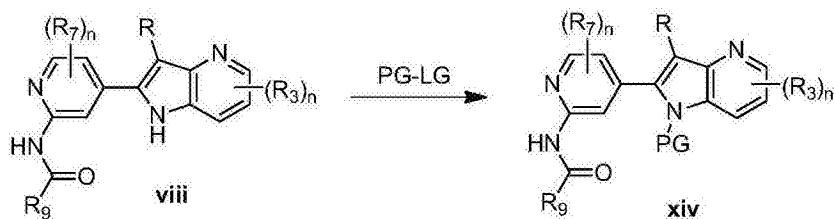
## [0374] 流程3

[0375]

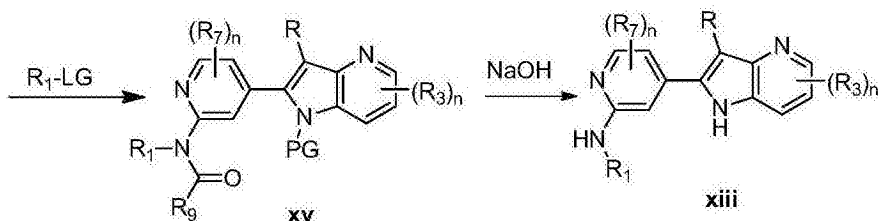


[0376] 亦可如流程3中描述进一步处理式viii化合物。使用碱例如氢氧化钠在溶剂例如水或水与甲醇的混合物中在高温处理式viii化合物可提供式xii的游离胺。式xii化合物与含有离去基团(例如卤素(LG=Hal))的经适当取代试剂在存在碱时在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中反应可提供式xiii化合物。可选择地,可使用羧酸(LG=OH)及肽偶联试剂例如EDC处理式xiii化合物以获得通式xiii化合物。

## [0377] 流程4



[0378]



[0379] 可选择地,可由若干种本领域技术人员已知的方法选择性保护式viii化合物。例如,使用磺酰氯(PG-LG=pTsCl)在存在碱例如三乙胺时在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中处理可用于获得通式xiv化合物。式xiv化合物与含有离去基团(例如卤素(LG=Hal))的经适当取代的试剂在存在碱时在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中反应可提供式xv化合物。可按本领域技术人员已知的众多方式实现除去保护基团,例如通过在溶剂或溶剂混合物例如甲醇水溶液中使用碱例如氢氧化钠处理以提供通式xiii化合物。

[0380] 利用以下实施例进一步定义本发明。应理解实施例仅以阐明的方式给出。本领域技术人员自前述讨论及实施例可确定本发明基本特征且可在不脱离其主旨及范围下进行各种改变及修改以使本发明适用于各种用途及情况。因此,本发明不限于下文列出的阐明性实施例,而由本文随附的权利要求书定义。

[0381]

| 缩写                              |         |
|---------------------------------|---------|
| Ac <sub>2</sub> O               | 乙酸酐     |
| ACN                             | 乙腈      |
| CH <sub>3</sub> CN              | 乙腈      |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 碳酸铯     |
| DCM                             | 二氯甲烷    |
| DMAP                            | 二甲基氨基吡啶 |
| DMF                             | 二甲基甲酰胺  |
| DMSO                            | 二甲基亚砷   |
| Et <sub>3</sub> N               | 三乙胺     |
| EtOAc                           | 乙酸乙酯    |
| g                               | 克       |
| h                               | 小时      |

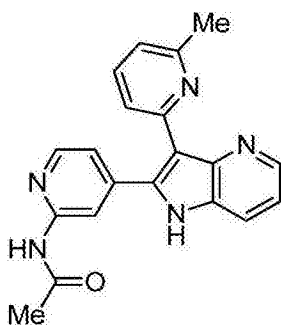
[0382]

| 缩写                                 |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| H <sub>2</sub> O                   | 水                     |
| HPLC                               | 高压液相色谱                |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | 碳酸钾                   |
| LCMS                               | 液相色谱-质谱分析             |
| MeI                                | 碘甲烷                   |
| MeOH                               | 甲醇                    |
| min                                | 分钟                    |
| MgSO <sub>4</sub>                  | 硫酸镁                   |
| ml                                 | 毫升                    |
| mmol                               | 毫摩尔                   |
| NaHCO <sub>3</sub>                 | 碳酸氢钠                  |
| NaOH                               | 氢氧化钠                  |
| NBS                                | N-溴琥珀酰亚胺              |
| NH <sub>4</sub> OAc                | 乙酸铵                   |
| NH <sub>4</sub> OH                 | 氢氧化铵                  |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf)           | [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯 |
| Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> | 四(三苯基膦)钯              |
| RT                                 | 保留时间                  |
| TBAF                               | 四丁基氟化铵                |
| TEA                                | 三乙胺                   |
| TFA                                | 三氟乙酸                  |
| THF                                | 四氢呋喃                  |
| Ac <sub>2</sub> O                  | 乙酸酐                   |

[0383] 实施例1

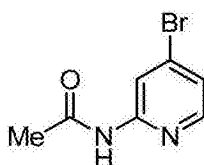
[0384] N-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0385]



[0386] 1A) :N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺

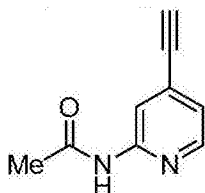
[0387]



[0388] 向4-溴吡啶-2-胺(3.8g, 22mmol)于Ac<sub>2</sub>O(20ml)的混合物中添加DMAP(0.054g, 0.44mmol)。在密封压力反应器中于140℃加热混合物1h, 随后冷却至室温。将反应混合物倒入冰水中并使用NH<sub>4</sub>OH将所得混合物调节至pH=8.4。通过过滤收集所得析出物, 使用水洗涤并干燥, 获得实施例1A(4.2g, 88%)。HPLC: RT=0.587min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, ChromolithSpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=217 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 10.71 (br. s., 1H), 8.32 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.35 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)。

[0389] 1B): N-(4-乙炔基吡啶-2-基) 乙酰胺

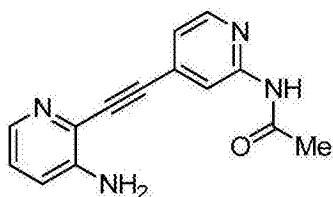
[0390]



[0391] 使用氮气冲洗实施例1A(4.2g, 19.3mmol)、乙炔基三甲基硅烷(2.28g, 23.2mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.27g, 0.39mmol)及碘化亚铜(I)(0.15g, 0.77mmol)于TEA(20ml, 143mmol)的混合物并加热至76℃持续2.5h, 随后冷却至室温。通过短硅胶柱过滤混合物, 使用EtOAc洗脱。浓缩滤液, 获得N-(4-((三甲基硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(5.10g, 114%)。将上文固体溶于THF(60ml)且用一份TBAF(12.6g, 48.2mmol)处理。在室温搅拌反应混合物2h, 接着浓缩至干。使用水处理残留物并使用EtOAc萃取(3×)。使用盐水洗涤合并的萃取物、干燥(MgSO<sub>4</sub>), 随后浓缩。使用硅胶快速色谱法(12g柱, EtOAc/DCM=0至100%)纯化残留物, 获得浅黄色固体的实施例1B(2.89g, 94%)。HPLC: RT=0.43min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=161 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.32 (s, 1H), 8.24 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.11 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)。

[0392] 1C): N-(4-((3-氨基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

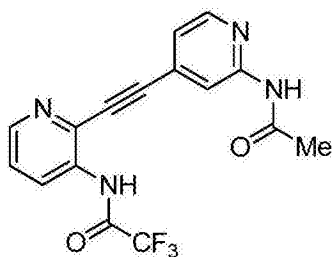
[0393]



[0394] 使用N<sub>2</sub>冲洗2-溴吡啶-3-胺(3.40g, 19.7mmol)、实施例1B(3g, 18.7mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.13g, 0.19mmol)及碘化亚铜(I)(0.11g, 0.56mmol)于TEA(24ml)及DMF(8ml)的混合物, 随后在76℃加热1h。将反应混合物冷却至室温, 随后浓缩且通过硅胶快速色谱法(40g柱, MeOH/DCM=0至12%)纯化残留物, 获得黄色固体的实施例1C(5.5g)。HPLC: RT=0.953min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=253 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.38 (s, 1H), 8.28 (dd, J=5.1, 0.9Hz, 1H), 8.08 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.23 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.34 (br. s., 2H), 2.25 (s, 3H)。

[0395] 1D): N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

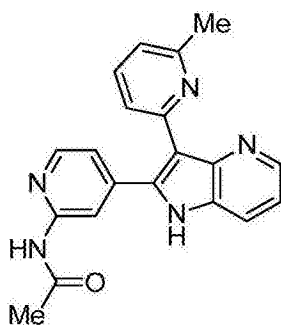
[0396]



[0397] 向实施例1C (335mg, 1.33mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15ml) 的混悬液中添加TEA并将混合物冷却至0℃。缓慢添加三氟乙酸酐 (0.28ml, 1.99mmol)。在0℃搅拌反应混合物30min, 随后使用DCM稀释。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及盐水洗涤该溶液, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 随后浓缩。使用DCM/己烷进行超声波处理残留物且通过过滤收集所得固体, 获得黄色固体的实施例1D (412mg, 71%)。HPLC: RT=1.530min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=349 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.86-8.69 (m, 2H), 8.54 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (dd, J=5.1, 0.9Hz, 1H), 7.99 (br.s., 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 4.7Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

[0398] 实施例1): N-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺

[0399]

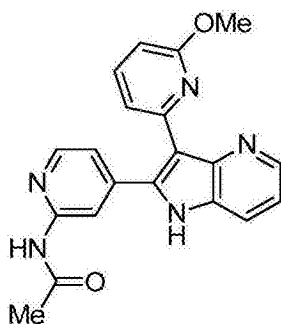


[0400] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例1D (40mg, 0.12mmol)、2-溴-6-甲基吡啶 (23.7mg, 0.14mmol)、Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (6.6mg, 5.7μmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112mg, 0.35mmol) 于乙腈 (1ml) 的混合物。随后在100℃在密封瓶中加热混合物2h, 随后冷却至室温。过滤出固体并使用10% MeOH/DCM冲洗及浓缩滤液。将残留物溶于DMF且通过制备型HPLC (YMC-Pack C-18 30×100mm, 使用含有5mmol NH<sub>4</sub>OAc的10%至70% CH<sub>3</sub>CN水溶液在20min内洗脱, 30ml/min, 波长=254nm) 纯化, 获得白色固体的实施例1E (12.5mg, 31%)。HPLC: RT=1.040min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=344 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR= (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 8.39 (dd, J=4.6, 1.3Hz, 1H), 8.31-8.21 (m, 2H), 7.97 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.32 (dt, J=8.4, 4.2Hz, 2H), 7.13 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0401] 实施例2

[0402] N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺

[0403]

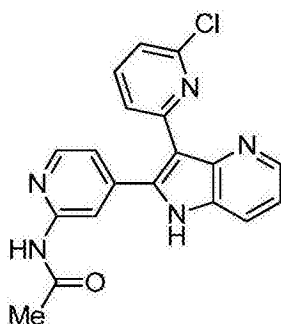


[0404] 由实施例1D及2-溴-6-甲氧基吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例2。HPLC:RT=0.72min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7 μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=360[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.73 (s,1H),8.67 (d,J=5.0Hz,1H),8.57-8.30 (m,3H),7.96 (s,1H),7.81-7.65 (m,2H),7.35-7.20 (m,2H),6.81 (d,J=8.4Hz,1H),2.51 (br.s.,3H),2.11 (s,3H)。

[0405] 实施例3

[0406] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0407]

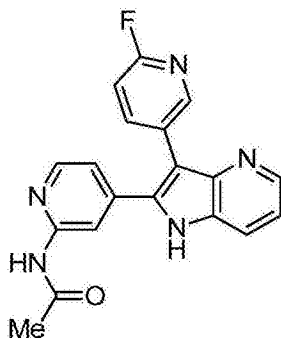


[0408] 由实施例1D及2-溴-6-氯吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例3。HPLC:RT=0.77min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7 μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=364[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.69 (s,1H),8.63 (d,J=5.0Hz,1H),8.42 (d,J=5.0Hz,1H),8.38-8.27 (m,2H),7.94-7.86 (m,1H),7.80 (d,J=7.1Hz,1H),7.59 (dd,J=7.9,5.6Hz,1H),7.46 (d,J=8.1Hz,1H),7.26 (d,J=4.4Hz,1H),2.10 (s,3H)。

[0409] 实施例4

[0410] N-{4-[3-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0411]



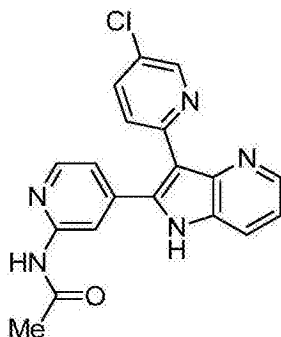
[0412] 由实施例1D及2-氟-5-碘吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例4。HPLC:RT=0.58min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7 μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=348[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

12.18 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.16-8.05 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.09 (s, 3H)。

[0413] 实施例5

[0414] N-{4-[3-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0415]

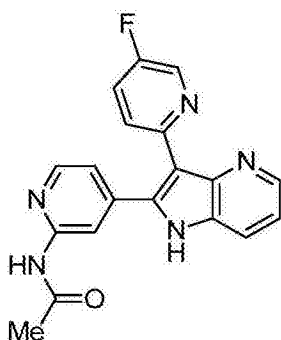


[0416] 由实施例1D及5-氯-2-碘吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例5。HPLC:RT=0.85min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=364[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.77 (s, 1H), 8.75-8.62 (m, 2H), 8.55-8.43 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.30 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。

[0417] 实施例6

[0418] N-{4-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0419]

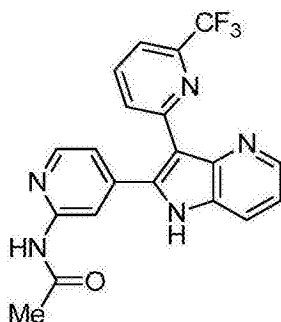


[0420] 由实施例1D及2-溴-5-氟吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例6。HPLC:RT=0.70min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=348[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.77 (s, 1H), 8.75-8.63 (m, 2H), 8.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8.1, 3.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)。

[0421] 实施例7

[0422] N-(4-{3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[0423]

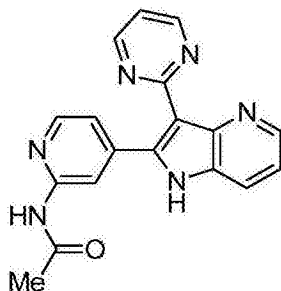


[0424] 由实施例1D及2-溴-6-(三氟甲基)吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例7。HPLC:RT=0.87min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=398[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.63(s,1H),8.62(d,J=4.4Hz,1H),8.41-8.30(m,2H),8.29-8.20(m,2H),8.17(t,J=7.7Hz,1H),7.84-7.78(m,1H),7.53(dd,J=8.1,5.0Hz,1H),7.26(d,J=4.4Hz,1H),2.08(s,3H)。

[0425] 实施例8

[0426] N-{4-[3-(嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0427]

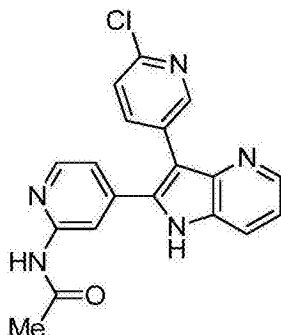


[0428] 由实施例1D及2-溴嘧啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例8。HPLC:RT=0.54min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=331[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.77(s,1H),8.86(d,J=5.0Hz,2H),8.78(d,J=5.7Hz,1H),8.71(d,J=8.4Hz,1H),8.54-8.45(m,2H),7.85(dd,J=8.1,6.1Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),2.13(s,3H)。

[0429] 实施例9

[0430] N-{4-[3-(6-氯吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0431]



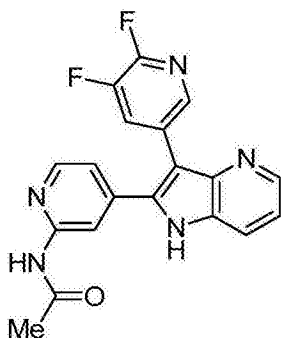
[0432] 由实施例1D及5-溴-2-氯吡啶通过针对实施例1显示的一般方法制备实施例9。HPLC:RT=0.64min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=364[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm

12.24 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.52–8.40 (m, 2H), 8.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 4.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.09 (s, 3H)。

[0433] 实施例10

[0434] N-{4-[3-(5,6-二氟吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0435]

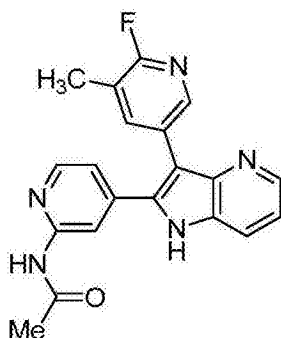


[0436] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2,3-二氟-5-碘吡啶制备实施例10。HPLC:RT=0.70min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm, 1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=366[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.28 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.27 (br.s., 1H), 8.17 (t, J=9.8Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.1, 4.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.7Hz, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0437] 实施例11

[0438] N-{4-[3-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0439]

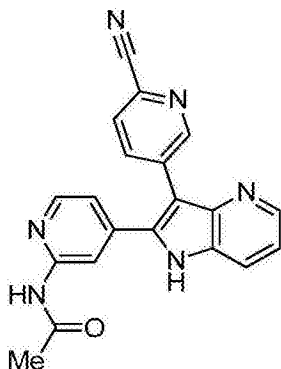


[0440] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及5-溴-2-氟-3-甲基吡啶制备实施例11。HPLC:RT=0.70min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm, 1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=362[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.60 (s, 1H), 8.43 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.37–8.25 (m, 2H), 8.10–7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 4.7Hz, 1H), 7.16 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[0441] 实施例12

[0442] N-{4-[3-(6-氰基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0443]

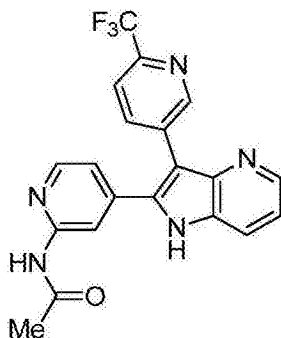


[0444] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及5-溴吡啶-2-甲腈制备实施例12。HPLC:RT=0.58min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=355[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.70(br.s.,1H),8.84(s,1H),8.58(br.s.,1H),8.41(br.s.,1H),8.29-8.16(m,3H),8.11(d,J=8.1Hz,1H),7.95(s,1H),7.53(br.s.,1H),7.20(d,J=4.0Hz,1H),2.09(s,3H)。

[0445] 实施例13

[0446] N-(4-{3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[0447]

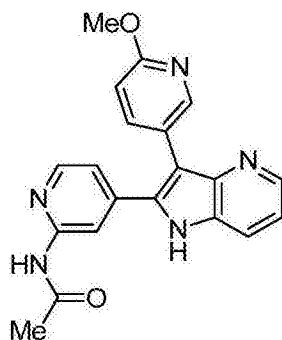


[0448] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及5-溴-2-(三氟甲基)吡啶制备实施例13。HPLC:RT=0.78min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=398[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.36(s,1H),10.64(s,1H),8.84(s,1H),8.47(d,J=4.4Hz,1H),8.37(d,J=5.0Hz,1H),8.30(s,1H),8.23(d,J=8.1Hz,1H),7.94(m,2H),7.32(dd,J=8.2,4.5Hz,1H),7.18(d,J=4.7Hz,1H),2.08(s,3H)。

[0449] 实施例14

[0450] N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0451]



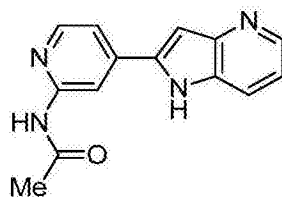
[0452] 方法A:

[0453] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及5-溴-2-甲氧基吡啶制备实施例14。HPLC: RT=0.62min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=360 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.01 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.41 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1H), 8.37-8.29 (m, 2H), 8.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.3, 4.5Hz, 1H), 7.13 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.10 (s, 3H)。

[0454] 亦可通过替代方法B制备实施例14:

[0455] 14A): N-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

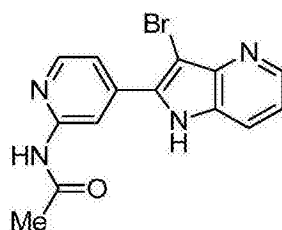
[0456]



[0457] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例1D (5g, 14.36mmol)、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.829g, 0.718mmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.36g, 28.7mmol) 于乙腈 (60ml) 的混合物。随后在100℃在密封压力反应器中加热混合物过夜, 随后冷却至室温。使用MeOH/DCM稀释反应混合物及直接负载于硅藻土上, 随后通过硅胶快速色谱法 (80g柱, MeOH/DCM=0至10%) 纯化, 获得实施例14A (2.37g, 65%)。HPLC: RT=0.850min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=25 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.03 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (ddd, J=6.8, 5.0, 1.0Hz, 2H), 7.82 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.61 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)。

[0458] 14B): N-(4-(3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

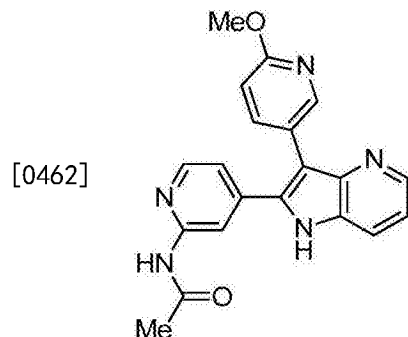
[0459]



[0460] 向实施例14A (6.55g, 26.0mmol) 于DMF (70ml) 的混悬液中加入NBS (4.62g, 26.0mmol)。随后在室温搅拌反应混合物30min, 使用MeOH淬灭, 随后浓缩。使用MeOH处理残留物且通过过滤收集固体析出物并干燥, 获得浅黄色固体的实施例14B (7.7g, 90%)。HPLC: RT=0.953min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长

=220nm); MS (ES):  $m/z$  = 332  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.31 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58-8.33 (m, 2H), 7.88 (dd,  $J$ =8.4, 1.3Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$ =5.3, 1.8Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$ =8.3, 4.5Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)。

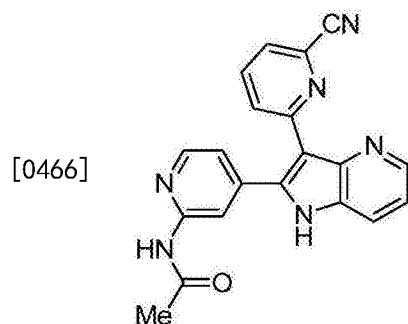
[0461] 实施例14): N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺



[0463] 使用 $N_2$ 冲洗实施例14B (7.5g, 22.65mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基) 硼酸 (8.66g, 56.6mmol)、 $PdCl_2$  (dppf) -  $CH_2Cl_2$  加合物 (0.555g, 0.679mmol) 及  $2MK_2CO_3$  (34.0ml, 67.9mmol) 于1,4-二噁烷 (200ml) 的混合物。将混合物加热至回流5h, 随后冷却至室温。随后使用EtOAc稀释反应混合物, 使用盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶快速色谱法 (120g柱, MeOH/DCM=0至10%) 纯化残留物, 获得灰白色固体的实施例14 (3.85g, 47%)。

[0464] 实施例15

[0465] N-{4-[3-(6-氰基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺

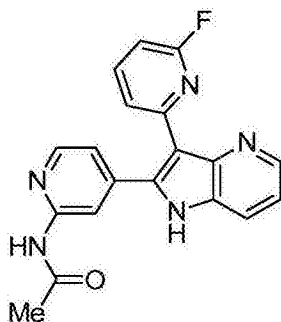


[0467] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及6-溴吡啶-2-甲腈制备实施例15。HPLC: RT=0.74min ( $H_2O/ACN+0.1\%$  TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1 \times 50$ mm,  $1.7\mu m$  粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$  = 355  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.55 (s, 1H), 8.54 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$ =4.0Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$ =5.0Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (t,  $J$ =7.9Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.85 (d,  $J$ =7.4Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$ =8.2, 4.5Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$ =5.0Hz, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0468] 实施例16

[0469] N-{4-[3-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺

[0470]

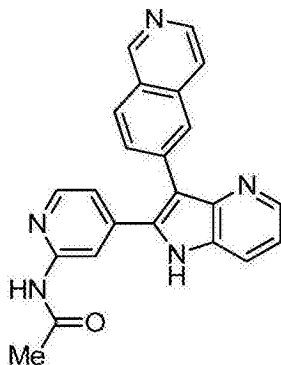


[0471] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-6-氟吡啶制备实施例16。HPLC: RT=0.73min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=348 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.75 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.52-8.41 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (q, J=8.1Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.9, 5.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)。

[0472] 实施例17

[0473] N-{4-[3-(异喹啉-6-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0474]

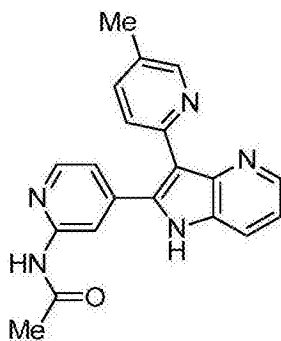


[0475] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及6-溴异喹啉制备实施例17。HPLC: RT=0.55min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=380 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.62 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.1, 4.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.07 (s, 3H)。

[0476] 实施例18

[0477] N-{4-[3-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0478]

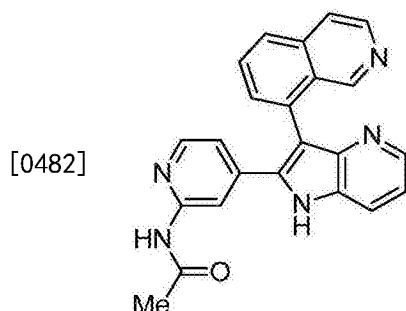


[0479] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-5-甲基吡啶制备实施例18。

HPLC: RT=0.72min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=344 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.80 (s, 1H), 8.73-8.64 (m, 2H), 8.49 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.1, 5.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

[0480] 实施例19

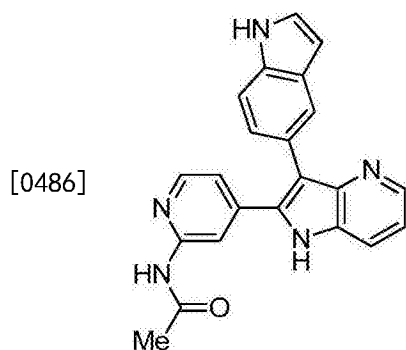
[0481] N-{4-[3-(异喹啉-8-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[0483] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及8-溴异喹啉制备实施例19。HPLC: RT=0.56min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=380 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.46 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.31 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.2, 4.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。

[0484] 实施例20

[0485] N-[4-[3-(1H-吡咯-5-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基]乙酰胺

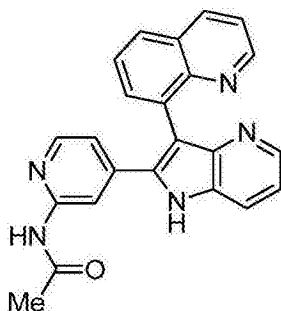


[0487] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及5-溴-1H-吡咯制备实施例20。HPLC: RT=0.81min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=368 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.33 (br. s., 1H), 10.69 (s, 1H), 8.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.50 (br. s., 1H), 2.10 (s, 3H)。

[0488] 实施例21

[0489] N-{4-[3-(喹啉-8-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0490]

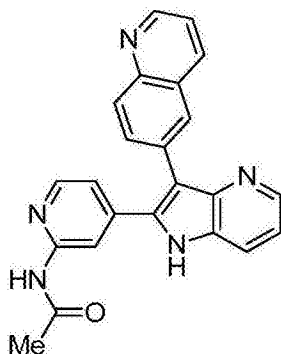


[0491] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及8-溴喹啉制备实施例21。HPLC:RT=0.64min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=380[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.37(s,1H),8.58(d,J=2.7Hz,1H),8.41(d,J=8.1Hz,1H),8.26(d,J=4.4Hz,1H),8.20(br.s.,1H),8.08-7.99(m,2H),7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.81(d,J=6.7Hz,1H),7.70(t,J=7.6Hz,1H),7.46(dd,J=8.4,4.0Hz,1H),7.23(dd,J=8.1,4.4Hz,1H),6.83(d,J=5.0Hz,1H),2.01(s,3H)。

[0492] 实施例22

[0493] N-{4-[3-(喹啉-6-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0494]

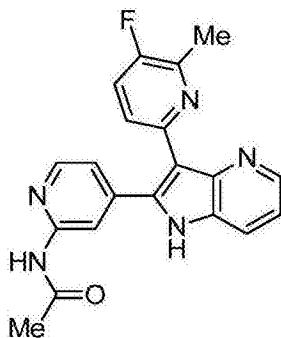


[0495] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及6-溴喹啉制备实施例22。HPLC:RT=0.54min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=380[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.15(s,1H),10.61(s,1H),8.89(d,J=2.7Hz,1H),8.46(d,J=3.7Hz,1H),8.42-8.32(m,2H),8.27(d,J=5.4Hz,1H),8.22(s,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.79(dd,J=8.8,1.3Hz,1H),7.53(dd,J=8.2,4.2Hz,1H),7.30(dd,J=8.2,4.5Hz,1H),7.09(d,J=4.4Hz,1H),2.07(s,3H)。

[0496] 实施例23

[0497] N-{4-[3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0498]

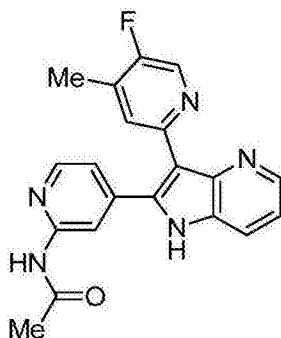


[0499] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及6-溴-3-氟-2-甲基吡啶制备实施例23。HPLC:RT=0.80min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=362[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.56(s,1H),8.49(d,J=4.4Hz,1H),8.38-8.28(m,2H),8.05-7.89(m,2H),7.68(t,J=9.1Hz,1H),7.35(dd,J=8.1,4.7Hz,1H),7.25(d,J=5.4Hz,1H),2.33(d,J=2.4Hz,3H),2.10(s,3H)。

[0500] 实施例24

[0501] N-{4-[3-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0502]

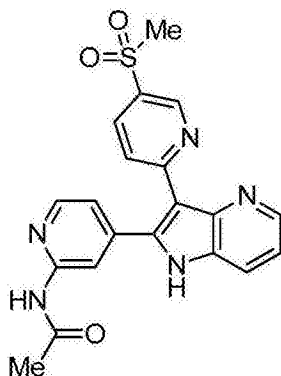


[0503] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-5-氟-4-甲基吡啶制备实施例24。HPLC:RT=0.82min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=362[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.74(s,1H),8.65(d,J=5.0Hz,1H),8.59-8.49(m,2H),8.46(d,J=5.4Hz,1H),8.35(s,1H),7.71(dd,J=8.1,5.7Hz,1H),7.54(d,J=5.7Hz,1H),7.29(d,J=4.7Hz,1H),2.26(s,3H),2.11(s,3H)。

[0504] 实施例25

[0505] N-{4-[3-(5-甲磺酰基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0506]

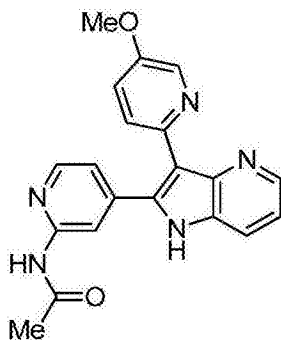


[0507] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-5-(甲磺酰基)吡啶制备实施例25。HPLC:RT=0.63min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=408[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.61 (s,1H), 8.84 (d,J=2.0Hz,1H), 8.61 (d,J=8.4Hz,1H), 8.53 (d,J=4.7Hz,1H), 8.43-8.32 (m,2H), 8.29 (s,1H), 7.94 (d,J=8.1Hz,1H), 7.33 (dd,J=8.1,4.7Hz,1H), 7.25 (d,J=5.0Hz,1H), 3.45-3.35 (m,3H), 2.10 (s,3H)。

[0508] 实施例26

[0509] N-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0510]

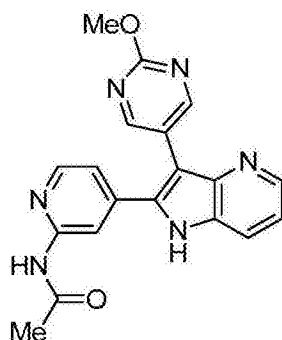


[0511] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例26。HPLC:RT=0.70min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=360[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.40 (br.s.,1H), 10.77 (s,1H), 8.68 (d,J=5.7Hz,1H), 8.58 (d,J=8.4Hz,1H), 8.53-8.46 (m,2H), 8.39 (s,1H), 7.75 (dd,J=8.1,5.7Hz,1H), 7.53 (dd,J=8.8,3.1Hz,1H), 7.41 (d,J=8.8Hz,1H), 7.30 (dd,J=5.1,1.5Hz,1H), 3.91 (s,3H), 2.12 (s,3H)。

[0512] 实施例27

[0513] N-{4-[3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0514]

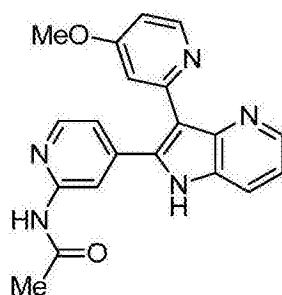


[0515] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及5-溴-2-甲氧基嘧啶制备实施例27。HPLC:RT=0.55min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=361 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.63 (s,1H),8.68 (s,1H),8.47 (d,J=4.0Hz,1H),8.37 (d,J=5.0Hz,1H),8.32 (s,1H),8.03 (d,J=8.1Hz,1H),7.37 (dd,J=8.1,4.7Hz,1H),7.21 (d,J=4.0Hz,1H),3.97 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[0516] 实施例28

[0517] N-{4-[3-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺

[0518]

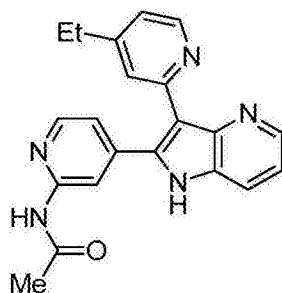


[0519] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-4-甲氧基吡啶制备实施例28。HPLC:RT=0.58min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=360 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.57 (s,1H),8.48 (d,J=4.0Hz,1H),8.38-8.19 (m,3H),7.90 (d,J=8.4Hz,1H),7.72 (d,J=2.0Hz,1H),7.28 (dd,J=8.1,4.4Hz,1H),7.18 (d,J=5.0Hz,1H),6.91 (d,J=3.4Hz,1H),3.89 (s,3H),2.10 (s,3H)。

[0520] 实施例29

[0521] N-{4-[3-(4-乙基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺

[0522]

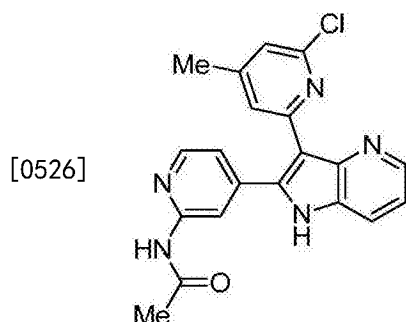


[0523] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-4-乙基吡啶制备实施例29。HPLC:RT=0.93min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm

粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES): $m/z=358[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.57 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.31 (dd,  $J=7.9, 4.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J=16.7, 4.5$ Hz, 2H), 2.70 (q,  $J=7.5$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.23 (t,  $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0524] 实施例30

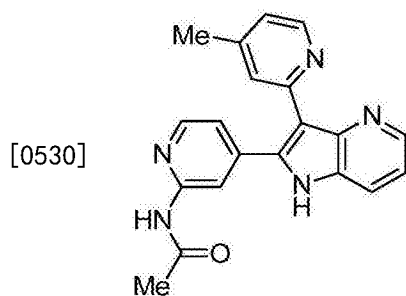
[0525] N-{4-[3-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[0527] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-6-氯-4-甲基吡啶制备实施例30。HPLC:RT=0.88min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m粒子, 梯度=3min, 波长=220nm);MS (ES): $m/z=378[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.67 (s, 1H), 8.62 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 8.36-8.21 (m, 2H), 7.72 (br. s., 1H), 7.62-7.48 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0528] 实施例31

[0529] N-{4-[3-(4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

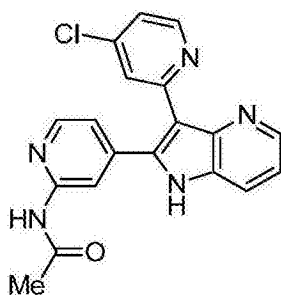


[0531] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-4-甲基吡啶制备实施例31。HPLC:RT=0.57min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m粒子, 梯度=3min, 波长=220nm);MS (ES): $m/z=344[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.54 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 8.35-8.21 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J=8.2, 4.5$ Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=10.3, 5.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0532] 实施例32

[0533] N-{4-[3-(4-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0534]

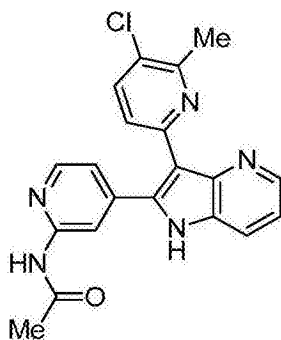


[0535] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-4-氯吡啶制备实施例32。HPLC:RT=1.02min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=364[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.74(s,1H),8.71-8.54(m,2H),8.46(d,J=5.0Hz,1H),8.37(br.s.,2H),7.86(br.s.,1H),7.69-7.57(m,1H),7.51(d,J=3.7Hz,1H),7.31(d,J=4.0Hz,1H),2.12(s,3H)。

[0536] 实施例33

[0537] N-{4-[3-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0538]

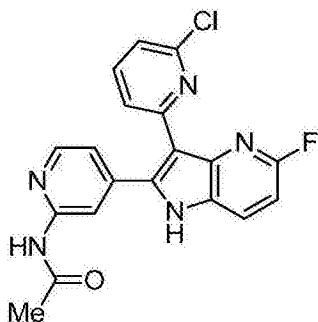


[0539] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及6-溴-3-氯-2-甲基吡啶制备实施例33。HPLC:RT=0.98min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=378[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.73(s,1H),8.67(d,J=5.0Hz,1H),8.54-8.40(m,2H),8.36(s,1H),7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.73-7.63(m,1H),7.46(d,J=7.7Hz,1H),7.30(d,J=4.4Hz,1H),2.61(s,3H),2.11(s,3H)。

[0540] 实施例34

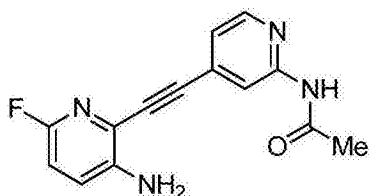
[0541] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-5-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0542]



[0543] 34A):N-(4-((3-氨基-6-氟吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

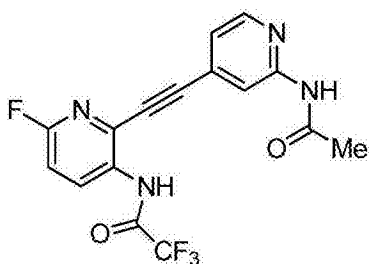
[0544]



[0545] 通过针对实施例1C显示的相似方法由实施例1B及2-溴-6-氟吡啶-3-胺制备实施例34A。HPLC:RT=1.27min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=271 [M+H]<sup>+</sup>。

[0546] 34B): N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-6-氟吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

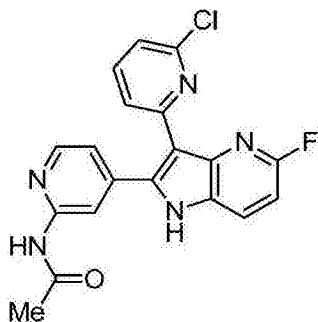
[0547]



[0548] 通过与针对实施例1D显示的那些方法相似的方法由实施例34A制备实施例34B。HPLC:RT=1.69min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=367 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.82 (br.s., 1H), 8.58 (dd, J=9.5, 2.6Hz, 1H), 8.49-8.30 (m, 3H), 8.05 (br.s., 1H), 7.20 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

[0549] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-5-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0550]

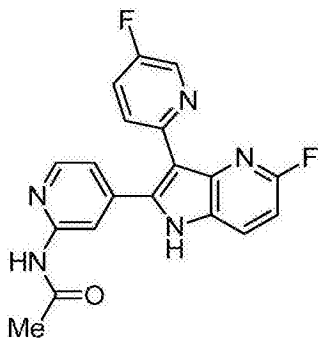


[0551] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例34B及2-溴-6-氯吡啶制备实施例34。HPLC:RT=0.98min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=382 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.39 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.80 (dd, J=9.3, 2.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.09 (s, 3H)。

[0552] 实施例35

[0553] N-{4-[5-氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0554]

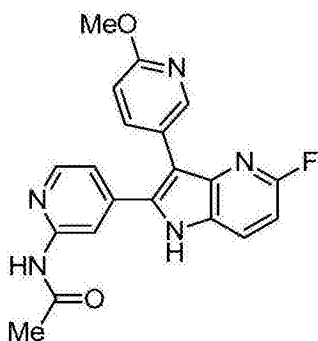


[0555] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例34B及2-溴-5-氟吡啶制备实施例35。HPLC:RT=0.91min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=366[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.37 (s,1H),10.54 (s,1H),8.46 (d,J=3.0Hz,1H),8.31 (d,J=5.0Hz,1H),8.23 (s,1H),8.06 (t,J=7.9Hz,1H),7.98 (dd,J=8.6,4.5Hz,1H),7.83 (td,J=8.8,3.0Hz,1H),7.15 (d,J=4.4Hz,1H),7.02 (d,J=8.8Hz,1H),2.08 (s,3H)。

[0556] 实施例36

[0557] N-{4-[5-氟-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0558]

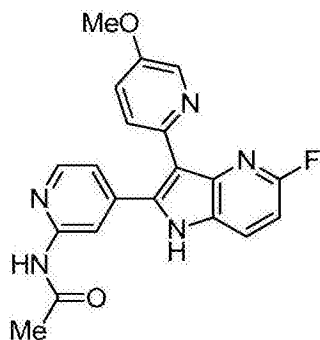


[0559] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例34B及5-碘-2-甲氧基吡啶制备实施例36。HPLC:RT=0.96min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.28 (s,1H),10.60 (s,1H),8.40-8.25 (m,2H),8.19 (d,J=1.7Hz,1H),8.04 (t,J=7.9Hz,1H),7.72 (dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.10 (d,J=5.4Hz,1H),7.00 (d,J=8.8Hz,1H),6.88 (d,J=8.4Hz,1H),3.88 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[0560] 实施例37

[0561] N-{4-[5-氟-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0562]

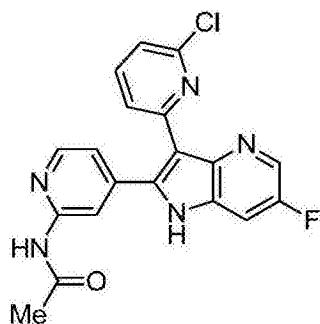


[0563] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例34B及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例37。HPLC:RT=0.82min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.24 (s,1H),10.55 (s,1H),8.28 (d,J=5.4Hz,2H),8.21 (d,J=2.7Hz,1H),8.04 (t,J=8.1Hz,1H),7.85 (d,J=8.4Hz,1H),7.52 (dd,J=8.6,2.9Hz,1H),7.11 (d,J=4.0Hz,1H),6.99 (d,J=8.4Hz,1H),3.86 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[0564] 实施例38

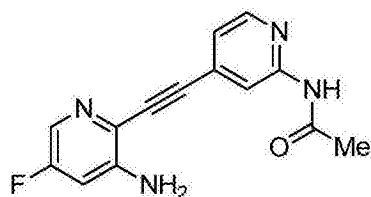
[0565] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0566]



[0567] 38A):N-(4-((3-氨基-5-氟吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

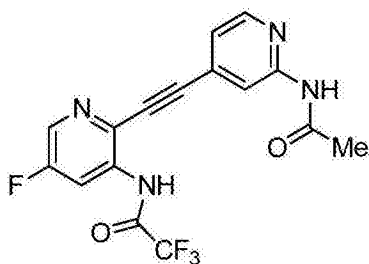
[0568]



[0569] 通过针对实施例1C显示的方法由实施例1B及2-溴-5-氟吡啶-3-胺制备实施例38A。HPLC:RT=1.25min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA,Chromolith SpeedROD,4.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm);MS (ES):m/z=271[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.60 (s,1H),8.36 (d,J=5.3Hz,1H),8.23 (s,1H),7.79 (d,J=2.6Hz,1H),7.35 (dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.95 (dd,J=11.1,2.5Hz,1H),6.17 (s,2H),2.12 (s,3H)。

[0570] 38B):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-氟吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

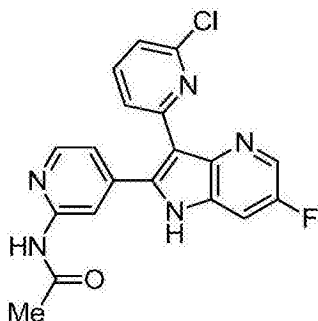
[0571]



[0572] 通过针对实施例1D显示的方法由实施例38A制备实施例38B。HPLC:RT=1.69min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA,Chromolith SpeedROD,4.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm);MS (ES):m/z=367[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.74 (s,1H),10.67 (s,1H),8.70 (d,J=2.9Hz,1H),8.41 (dd,J=5.1,0.7Hz,1H),8.24 (s,1H),8.09 (dd,J=9.1,2.8Hz,1H),7.19 (dd,J=5.1,1.3Hz,1H),2.12 (s,3H)。

[0573] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0574]

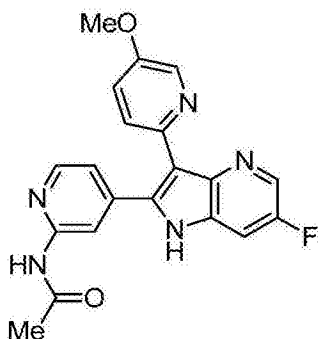


[0575] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例38B及2-溴-6-氯吡啶制备实施例38。HPLC:RT=0.98min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=382[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.57 (s,1H),8.50 (s,1H),8.34 (d,J=5.4Hz,1H),8.28 (s,1H),8.16 (d,J=7.7Hz,1H),7.93 (t,J=7.7Hz,1H),7.80 (dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.36 (d,J=7.7Hz,1H),7.21 (d,J=5.4Hz,1H),2.09 (s,3H)。

[0576] 实施例39

[0577] N-{4-[6-氟-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0578]



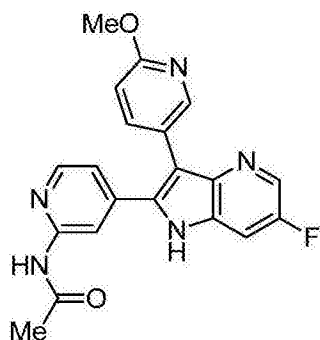
[0579] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例38B及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例39。HPLC:RT=0.77min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$ ppm 12.15 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35–8.24 (m, 2H), 8.21 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=9.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=8.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=4.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0580] 实施例40

[0581] N-{4-[6-氟-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0582]

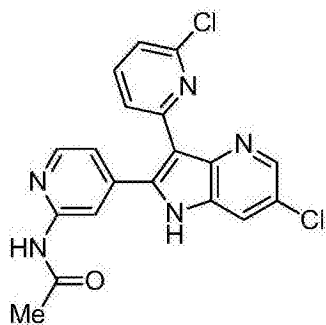


[0583] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例38B及5-溴-2-甲氧基吡啶制备实施例40。HPLC:RT=0.88min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.24 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.81–7.72 (m, 2H), 7.13 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.10 (s, 1H)。

[0584] 实施例41

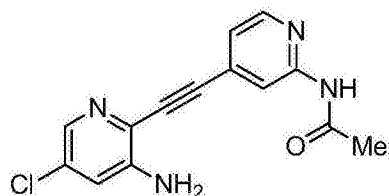
[0585] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0586]



[0587] 41A):N-(4-((3-氨基-5-氯吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0588]

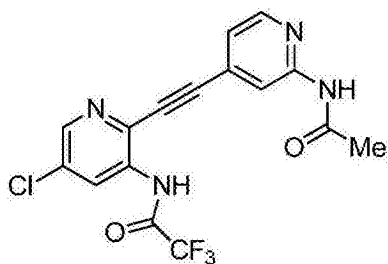


[0589] 通过与针对实施例1C显示的那些方法相似的方法由实施例1B及2-溴-5-氯吡啶-3-胺制备实施例41A。HPLC:RT=1.53min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA,Chromolith SpeedROD,4.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm);MS (ES):m/z=287[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.61 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J=$

5.1, 1.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[0590] 41B): N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

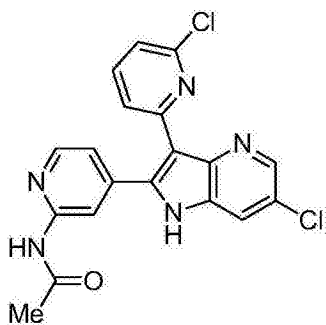
[0591]



[0592] 通过与针对实施例1D显示的那些方法相似的方法由实施例41A制备实施例41B。HPLC: RT=1.93min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=383 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.73 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.41 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.20 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。

[0593] 实施例41): N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0594]

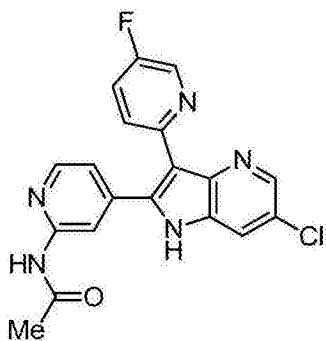


[0595] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-氯吡啶制备实施例41。HPLC: RT=1.14min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=398 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.45 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.10 (s, 1H)。

[0596] 实施例42

[0597] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0598]

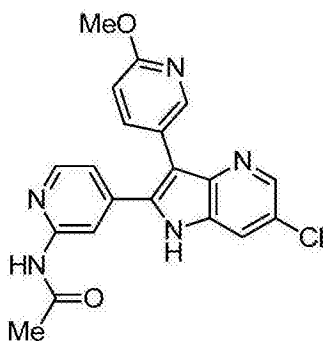


[0599] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-5-氟吡啶制备实施例42。HPLC:RT=0.95min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=382[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.34 (s,1H),10.57 (s,1H),8.47 (dd,J=4.9,2.5Hz,2H),8.33 (d,J=5.0Hz,1H),8.27 (s,1H),8.10 (dd,J=8.6,4.5Hz,1H),7.98 (d,J=2.0Hz,1H),7.83 (td,J=8.8,2.7Hz,1H),7.17 (d,J=4.7Hz,1H),2.09 (s,1H)。

[0600] 实施例43

[0601] N-{4-[6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0602]

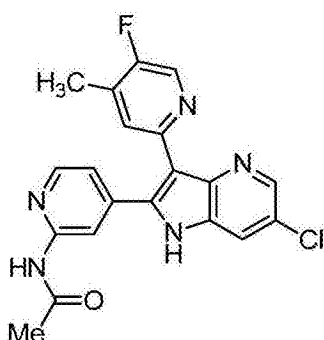


[0603] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及5-溴-2-甲氧基吡啶制备实施例43。HPLC:RT=1.03min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=394[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.29 (s,1H),10.68 (s,1H),8.42 (s,1H),8.34 (d,J=5.4Hz,1H),8.30 (s,1H),8.24 (s,1H),7.98 (s,1H),7.77 (d,J=8.4Hz,1H),7.14 (d,J=4.7Hz,1H),6.88 (d,J=8.4Hz,1H),3.88 (s,3H),2.10 (s,3H)。

[0604] 实施例44

[0605] N-{4-[6-氯-3-(5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

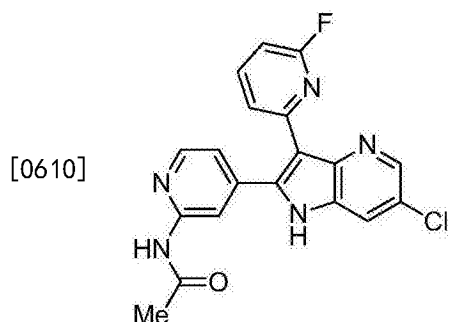
[0606]



[0607] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-5-氟-4-甲基吡啶制备实施例44。HPLC:RT=1.03min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=396[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.32 (s,1H),10.56 (s,1H),8.46 (br.s.,1H),8.34 (s,1H),8.31 (d,J=5.0Hz,1H),8.26 (br.s.,1H),7.98 (d,J=1.7Hz,1H),7.94 (d,J=6.1Hz,1H),7.14 (d,J=4.4Hz,1H),2.36 (s,1H),2.09 (s,1H)。

[0608] 实施例45

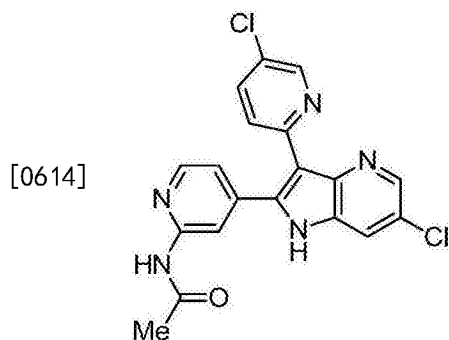
[0609] N-{4-[6-氯-3-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[0611] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-氟吡啶制备实施例45。HPLC:RT=1.03min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=382[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.44(s,1H),10.59(s,1H),8.48(s,1H),8.36(d,J=5.0Hz,1H),8.26(s,1H),8.07(d,J=4.4Hz,2H),8.00(d,J=1.7Hz,1H),7.22(d,J=4.7Hz,1H),7.03(d,J=7.1Hz,1H),2.09(s,3H)。

[0612] 实施例46

[0613] N-{4-[6-氯-3-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

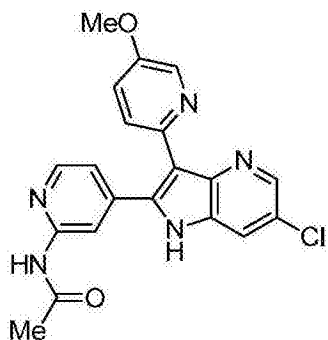


[0615] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-5-氯吡啶制备实施例46。HPLC:RT=1.15min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=398[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.61(s,1H),8.47(br.s.,2H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.25(br.s.,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),8.04-7.97(m,2H),7.18(d,J=5.0Hz,1H),2.09(s,3H)。

[0616] 实施例47

[0617] N-{4-[6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0618]

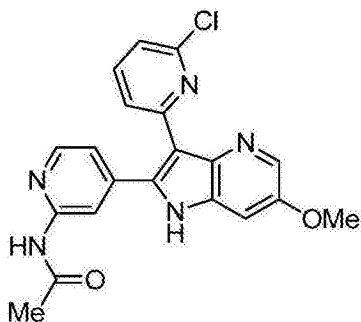


[0619] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例47。HPLC:RT=0.89min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=394[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.22 (s,1H),10.55 (s,1H),8.43 (d,J=2.0Hz,1H),8.35-8.24 (m,2H),8.20 (d,J=2.7Hz,1H),8.01-7.86 (m,2H),7.50 (dd,J=8.8,3.0Hz,1H),7.12 (d,J=6.1Hz,1H),3.86 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[0620] 实施例48

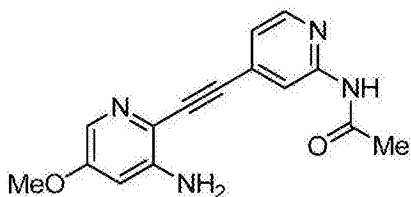
[0621] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0622]



[0623] 48A):N-(4-((3-氨基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

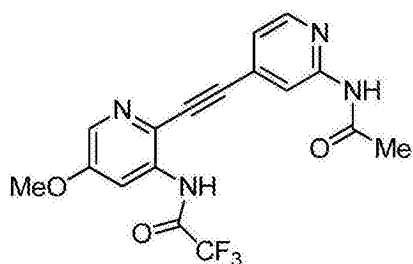
[0624]



[0625] 通过与针对实施例1C显示的那些方法相似的方法由实施例1B及2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺制备实施例48A。HPLC:RT=1.22min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA,Chromolith SpeedROD,4.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm);MS (ES):m/z=283[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 8.34 (s,1H),8.25 (dd,J=5.2,0.8Hz,1H),7.93 (br.s.,1H),7.82 (d,J=2.4Hz,1H),7.20 (dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.56 (d,J=2.6Hz,1H),4.36 (br.s.,2H),3.87 (s,3H),2.24 (s,3H)。

[0626] 48B):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

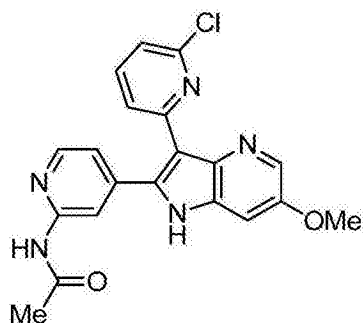
[0627]



[0628] 通过与针对实施例1D显示的那些方法相似的方法由实施例48A制备实施例48B。HPLC: RT=1.73min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=379 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.78 (br.s., 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 8.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.94 (br.s., 1H), 7.18 (dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[0629] N-{4-[3-(6-氯吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0630]

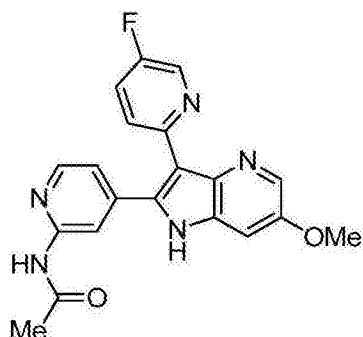


[0631] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例48B及2-溴-6-氯吡啶制备实施例48。HPLC: RT=0.81min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=394 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.07 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.4Hz, 2H), 8.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.7Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0632] 实施例49

[0633] N-{4-[3-(5-氟吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0634]



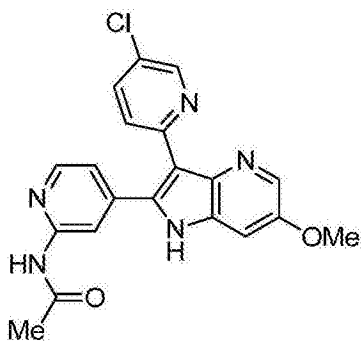
[0635] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例48B及2-溴-5-氟吡啶制备实施例49。HPLC: RT=0.84min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=378 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm

11.95 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.23 (d, J=6.7Hz, 2H), 8.10 (dd, J=8.6, 4.5Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0636] 实施例50

[0637] N-{4-[3-(5-氯吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0638]

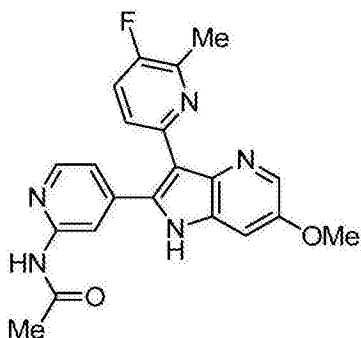


[0639] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例48B及2-溴-5-氯吡啶制备实施例50。HPLC: RT=0.95min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=394 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.67 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26 (br.s., 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.66 (br.s., 1H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0640] 实施例51

[0641] N-{4-[3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0642]

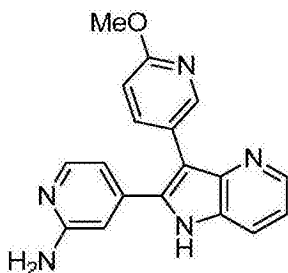


[0643] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例48B及6-溴-3-氟-2-甲基吡啶制备实施例51。HPLC: RT=0.91min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=392 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.94 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.33-8.23 (m, 2H), 8.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.2, 3.2Hz, 1H), 7.66 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.29 (d, J=2.4Hz, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0644] 实施例52

[0645] 4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺

[0646]

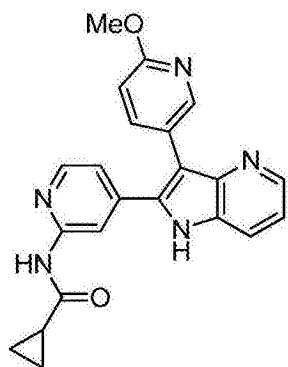


[0647] 向实施例14 (38mg, 0.106mmol) 于MeOH (8ml) 的溶液中添加1N NaOH (1.057ml, 1.057mmol)。随后将混合物在80℃加热1.5h, 随后浓缩。将固体残留物混悬于水, 通过过滤收集及干燥, 获得白色固体的标题产物 (27.4mg, 80%)。HPLC: RT=0.87min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=318 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.85 (s, 1H), 8.39 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=8.4, 3.9, 1.9Hz, 2H), 7.22 (dd, J=8.3, 4.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.5, 0.6Hz, 1H), 6.63–6.51 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[0648] 实施例53

[0649] N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 环丙烷甲酰胺

[0650]



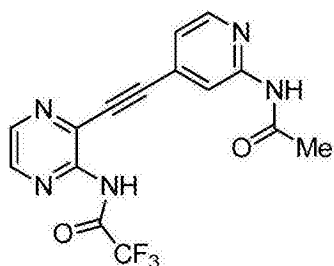
[0651] 向实施例52 (121mg, 0.038mmol) 及TEA (106μl, 0.076mmol) 于THF (0.6ml) 的溶液中添加环丙烷甲酰氯 (6.8mg, 0.065mmol) 于THF (70μl) 的溶液。搅拌反应混合物2h, 随后添加浓NH<sub>4</sub>OH (1滴)。在室温搅拌所得反应混合物过夜。使用DMF稀释混合物并通过制备型HPLC (柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至55%B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min) 纯化, 获得实施例53 (4.0mg, 23%)。HPLC: RT=0.82min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=386 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.06 (br. s., 1H), 10.93 (s, 1H), 8.41 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.2, 4.6Hz, 1H), 7.08 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.03 (br. s., 1H), 0.88–0.75 (m, 4H)。

[0652] 实施例54

[0653] N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基} 乙酰胺



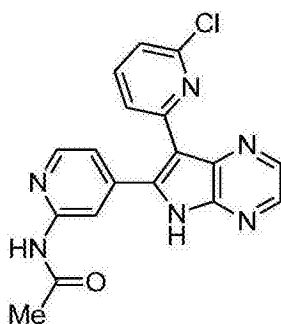
[0663]



[0664] 通过与针对实施例1D显示的那些方法相似的方法由55A制备实施例55B。HPLC:RT=0.998min (H<sub>2</sub>O/乙腈+0.1%TFA,Waters Aquity BEH C18,1.7μm粒子,2.0×50mm,梯度=1.5min,波长=220nm);MS (ES):m/z=350[M+H]<sup>+</sup>。

[0665] N-{4-[7-(6-氯吡啶-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-6-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0666]

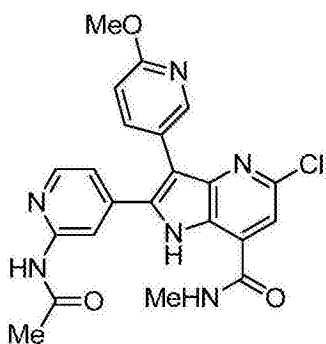


[0667] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例55B及2-溴-6-氯吡啶制备实施例55。HPLC:RT=0.89min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Aquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES);m/z=365[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.56 (s,1H),8.56 (d,J=2.4Hz,1H),8.42 (d,J=2.4Hz,1H),8.37 (d,J=5.1Hz,1H),8.27 (s,1H),8.11 (d,J=7.7Hz,1H),7.93 (t,J=7.8Hz,1H),7.37 (d,J=7.9Hz,1H),7.28 (d,J=5.1Hz,1H),2.08 (s,3H)。

[0668] 实施例56

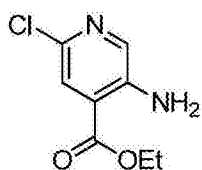
[0669] 5-氯-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

[0670]



[0671] 56A):5-氨基-2-氯吡啶-4-甲酸乙酯

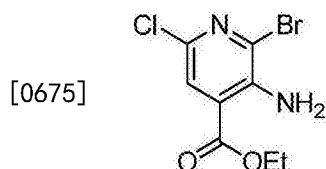
[0672]



[0673] 在室温向3-氨基吡啶-4-甲酸乙酯(4.0g,24.07mmol)于DMF(25ml)的溶液中添加

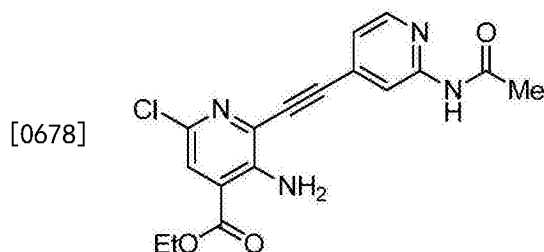
NCS (3.54g, 26.5mmol)。随后在氮气下在50℃加热反应混合物18h。将反应混合物冷却至室温并经饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及乙酸乙酯处理。分离有机层并使用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。真空浓缩滤液。将残留物溶于DCM且通过硅胶快速色谱法纯化,使用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,获得浅黄色固体的期望产物(2.0g, 41%); HPLC: RT=0.84min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=200.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.98 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=0.4Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0674] 56B): 3-氨基-2-溴-6-氯吡啶-4-甲酸乙酯



[0676] 向实施例56A (2.0g, 9.97mmol) 于DMF (15ml) 的溶液中添加NBS (1.95g, 10.97mmol)。在室温搅拌反应混合物20h。向反应混合物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及乙酸乙酯。分离有机层并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。真空浓缩滤液。将粗产物溶于DCM且通过硅胶快速色谱法纯化,使用10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,获得浅黄色固体的期望产物(2.4g, 86%); HPLC: RT=1.01min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=278.9, 280.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.68 (s, 1H), 6.24 (br. s., 2H), 4.40 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0677] 56C): 2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-3-氨基-6-氯吡啶-4-甲酸乙酯



[0679] 向实施例56B (2.45g, 8.77mmol) 及实施例1B (1.544g, 9.64mmol) 于DMF (18ml) 的溶液中添加CuI (0.134g, 0.701mmol) 及TEA (12.2ml, 88mmol)。使用氮气冲洗反应混合物,接着添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.369g, 0.526mmol)。在氮气下于78℃加热所得混合物2h。随后将反应混合物冷却至室温并使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释。使用EtOAc萃取水层(3×)且使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤合并的萃取物并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤混合物,随后真空浓缩。向残留物中添加乙酸乙酯及DCM并收集析出物,获得作为期望产物的黄色固体。进一步真空浓缩滤液且通过硅胶快速色谱法纯化残留物,使用30%乙酸乙酯的DCM溶液洗脱,获得黄色固体的额外期望产物(2.65g, 84%); MS (ES): m/z=359.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.65 (s, 1H), 8.40 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0680] 56D): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

CN(C(=O)c1ccc2nc3cc(Cl)nc3c2c1)Cc1ccc2nc3cc(Cl)nc3c2c1

[0683] 56E): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸

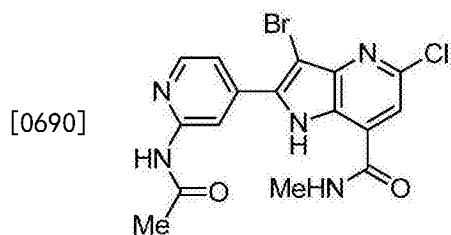
CN(C(=O)c1ccc(cc1-c2cnc3cc(Cl)nc3c2)C(=O)O)c4cccnc4

[0686] 56F): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-5-氯-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1-c2c[nH]c3cc(Cl)nc3c2)c4cccnc4

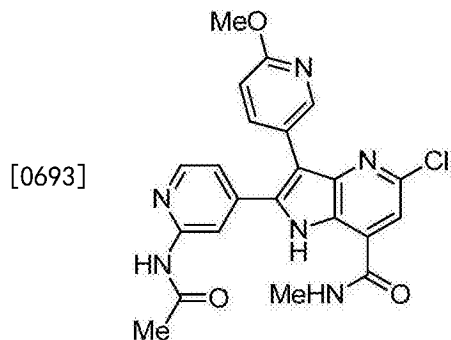
[0689] 56G): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-溴-5-氯-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-

甲酰胺



[0691] 向实施例56F (80mg, 0.140mmol) 于DMF (1.5ml) 的溶液中添加NBS (29.9mg, 0.168mmol)。在室温搅拌反应混合物30min。随后使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液及乙酸乙酯稀释反应混合物。分离有机层且经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤混合物且真空浓缩滤液。向残留物中添加DCM及MeOH并过滤残留物, 获得浅黄色固体的期望产物 (42mg, 71%); MS (ES):  $m/z = 422.0, 424.0$   $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.22 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 5.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[0692] 实施例56): 5-氯-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

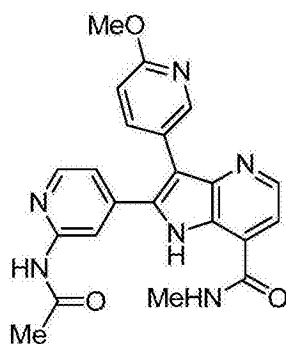


[0694] 使用氮气冲洗实施例56G (42mg, 0.099mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (28.0mg, 0.119mmol) 及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.248ml, 0.248mmol) 于二噁烷 (2ml) 的混悬液并经PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7.27mg, 9.94 $\mu$ mol) 处理。在90℃加热所得混合物2h。真空浓缩反应混合物。向残留物中添加MeOH及DMF且通过制备型HPLC (Sunfire C-18 19×150mm, 经由含5mmol NH<sub>4</sub>OAc的5%至100%CH<sub>3</sub>CN水溶液在12min内洗脱, 20ml/min, 波长=254nm) 纯化混合物。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的产物 (15mg, 33%); HPLC: RT=1.02min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z = 451.3$   $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 8.32 (dd,  $J = 5.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[0695] 实施例57

[0696] 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

[0697]

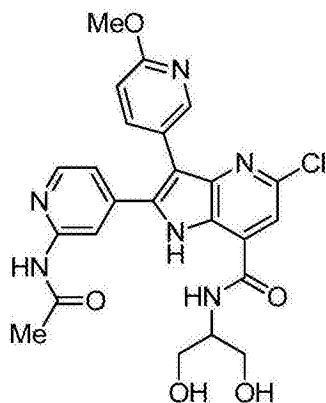


[0698] 向实施例56 (8mg, 0.018mmol) 于甲醇 (3ml) 及乙酸乙酯 (1ml) 的混悬液中添加Pd(OH)<sub>2</sub> (3.74mg, 5.32μmol)。在氮气氛围下搅拌反应混合物过夜。随后使用MeOH及乙酸乙酯稀释反应混合物并过滤。真空浓缩滤液。通过制备型HPLC (Sunfire C-18 19×150mm, 经由含5mmol NH<sub>4</sub>OAc的5%至100%CH<sub>3</sub>CN水溶液在12min内洗脱, 20ml/min, 波长=220nm) 纯化残留物。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的期望产物 (3mg, 40%); HPLC: RT=0.95min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=417.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.47 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.31 (dd, J=5.3, 0.7Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (dd, J=2.4, 0.7Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.54 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.89 (dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[0699] 实施例58

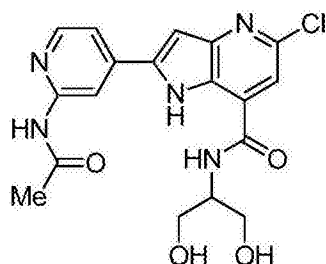
[0700] 5-氯-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

[0701]



[0702] 58A): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-5-氯-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

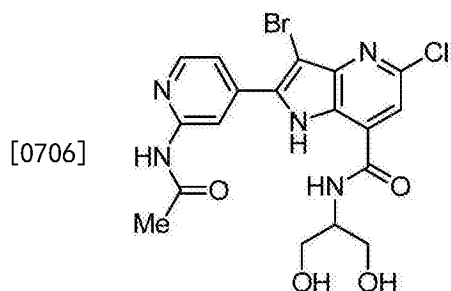
[0703]



[0704] 通过与针对实施例56F显示的相似方法由实施例56E及2-氨基丙烷-1,3-二醇制备实施例58A。HPLC: RT=0.54min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×

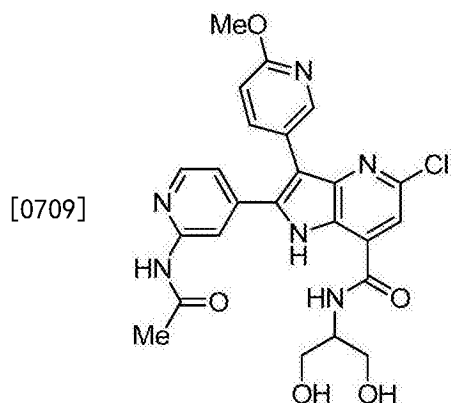
50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$ =404.1  $[M+H]^+$ 。

[0705] 58B): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-溴-5-氯-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺



[0707] 使用与针对实施例56G显示的那些方法相似的方法制备实施例58B。HPLC: RT=0.61min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm)。MS (ES):  $m/z$ =482.0, 484.0  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.16 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.68–8.57 (m, 2H), 8.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 4.11–4.00 (m, 1H), 3.64–3.51 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)。

[0708] 实施例58): 5-氯-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

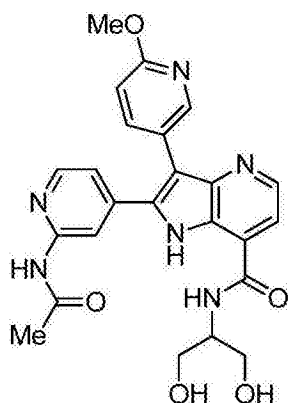


[0710] 通过针对实施例56H显示的一般方法由实施例58B制备实施例58。HPLC: RT=0.64min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$ =511.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 11.85 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72–7.66 (m, 1H), 7.11 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.11–4.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64–3.56 (m, 4H), 2.09 (s, 3H)。

[0711] 实施例59

[0712] N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

[0713]

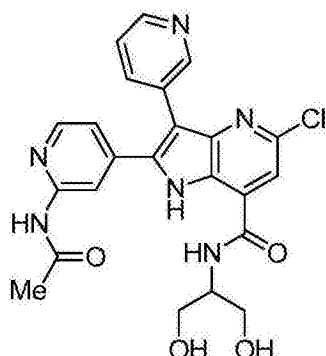


[0714] 通过针对实施例57显示的相似方法由实施例58C制备实施例59。HPLC: RT = 0.97min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度 = 1.5min, 波长 = 220nm); MS (ES): m/z = 477.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.48 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.3, 1.5Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.6, 0.7Hz, 1H), 4.42–4.27 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86–3.75 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)。

[0715] 实施例60

[0716] 5-氯-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺

[0717]

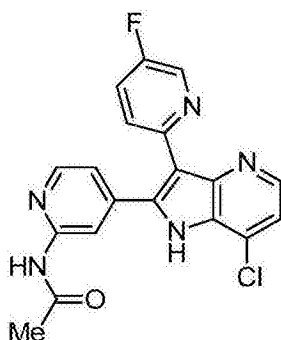


[0718] 通过与针对实施例56显示的相似方法由实施例58B制备实施例60。HPLC: RT = 0.92min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度 = 1.5min, 波长 = 220nm); MS (ES): m/z = 481.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.34–8.28 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 5.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.2, 1.7Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.7Hz, 1H), 3.90–3.73 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。

[0719] 实施例61

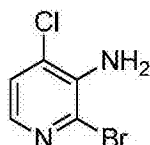
[0720] N-{4-[7-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0721]



[0722] 61A) : 2-溴-4-氯吡啶-3-胺

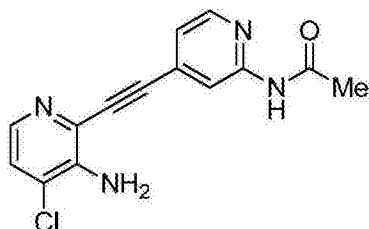
[0723]



[0724] 在冰浴温度搅拌4-氯吡啶-3-胺(2.0g, 15.56mmol)于TFA(17.98ml, 233mmol)的溶液, 随后经NBS(3.05g, 17.11mmol)缓慢处理。在室温搅拌反应混合物5h。随后真空浓缩反应混合物至小体积。向反应混合物中添加1N NaOH溶液及乙酸乙酯。分离有机层且使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 随后过滤。真空浓缩滤液。通过硅胶快速色谱法纯化残留物, 使用15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 获得白色固体的期望产物(1.65g, 51%)。HPLC: 1.03min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=207.1, 209.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.52 (br. s., 2H)。

[0725] 61B) : N-(4-((3-氨基-4-氯吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

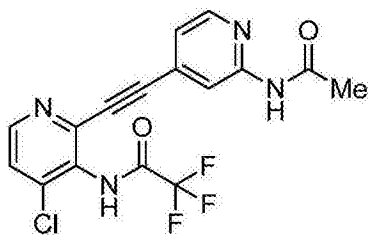
[0726]



[0727] 向实施例61A(1.55g, 7.47mmol)及实施例1B(1.257g, 7.85mmol)于DMF(6ml)的溶液中添加CuI(0.142g, 0.747mmol)及TEA(10.41ml, 74.7mmol)。使用氮气冲洗反应混合物并使用PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.367g, 0.523mmol)处理。在氮气下于78℃加热反应混合物1.5h。随后将反应混合物冷却至室温, 使用乙酸乙酯稀释并过滤。使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释棕色滤液。使用乙酸乙酯萃取水层(2×)且使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤合并的萃取物, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤混合物且真空浓缩滤液。使用DCM研磨残留物并过滤, 获得作为期望产物的黄色固体。通过硅胶快速色谱法进一步纯化滤液, 使用10% MeOH的DCM溶液洗脱, 获得黄色固体的期望产物(1.55g, 72%); HPLC: RT=0.61min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=287.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.95 (d, J=5.1Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.71 (br. s., 2H), 2.24 (s, 3H)。

[0728] 61C) : N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

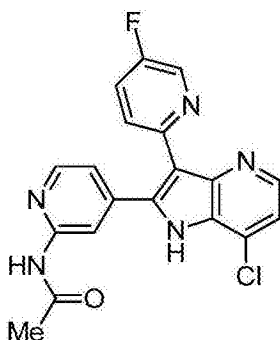
[0729]



[0730] 在冰浴温度向实施例61B (0.95g, 3.31mmol) 于DCE (12ml) 的混悬液中添加TEA (1.62ml, 11.60mmol), 接着缓慢添加三氟乙酸酐 (0.74ml, 5.30mmol)。在0℃搅拌反应混合物20min。向混合物中添加更多TEA (1.0ml) 及三氟乙酸酐 (0.45ml) 且在0℃搅拌反应混合物又40min。使用冷饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应混合物且使用乙酸乙酯萃取所得混合物 (2×)。分离有机层并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤混合物且真空浓缩滤液, 获得棕黄色固体。通过硅胶快速色谱法纯化粗产物, 使用70%乙酸乙酯的DCM溶液洗脱, 获得黄色固体的期望产物 (0.4g, 32%); HPLC: RT=1.04min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=383.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 8.54 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.50 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.13 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)。

[0731] 实施例61: N-{4-[7-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

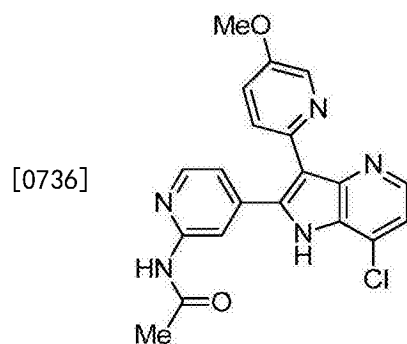
[0732]



[0733] 在密封管中使用氮气冲洗实施例61C (30mg, 0.078mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77mg, 0.235mmol) 及2-溴-5-氟吡啶 (17.93mg, 0.102mmol) 于乙腈 (2ml) 的混合物并经Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9.06mg, 7.84μmol) 处理。在100℃加热反应混合物1.5h, 随后冷却至室温。使用MeOH及乙酸乙酯稀释反应混合物并过滤。真空浓缩滤液。通过制备型HPLC (柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈: 水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈: 水+10mM乙酸铵; 梯度: 5至50%B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min) 纯化残留物。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的期望产物 (1.6mg, 5.3%); HPLC: RT=0.72min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=382.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.53 (br. s., 1H), 10.55 (s, 1H), 8.47-8.38 (m, 2H), 8.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.12 (dd, J=8.7, 4.5Hz, 1H), 7.81 (td, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.3Hz, 1H), 2.07 (s, 3H)。

[0734] 实施例62

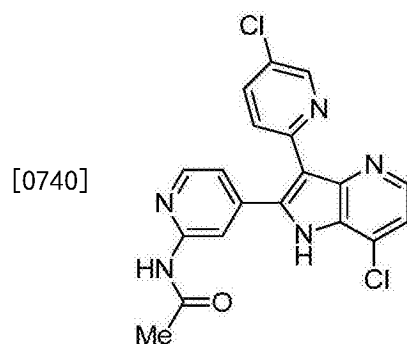
[0735] N-{4-[7-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[0737] 通过针对实施例61显示的一般方法由实施例61C及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例62。HPLC:RT=0.73min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=394.0[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.80-12.08(m,1H),10.53(s,1H),8.38(d,J=5.0Hz,1H),8.28(d,J=5.1Hz,1H),8.26(br.s.,1H),8.16(d,J=2.7Hz,1H),7.95(d,J=8.7Hz,1H),7.48(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),7.41(d,J=5.0Hz,1H),7.14(d,J=4.9Hz,1H),3.90-3.79(m,3H),2.08(s,3H)。

[0738] 实施例63

[0739] N-{4-[7-氯-3-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

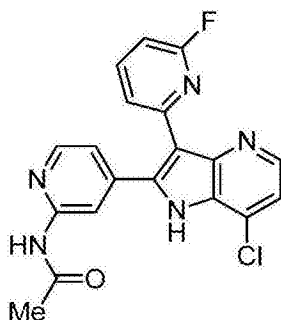


[0741] 通过针对实施例61显示的一般方法由实施例61C及2-溴-5-氯吡啶制备实施例63。HPLC:RT=0.97min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity BEH C18,2.0×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.5min,波长=220nm);MS(ES):m/z=398.2[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.59(s,1H),10.56(s,1H),8.50-8.40(m,2H),8.33(d,J=5.3Hz,1H),8.27(s,1H),8.20(d,J=8.6Hz,1H),8.00(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.46(d,J=5.1Hz,1H),7.20(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),2.13-2.07(m,3H)。

[0742] 实施例64

[0743] N-{4-[7-氯-3-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0744]

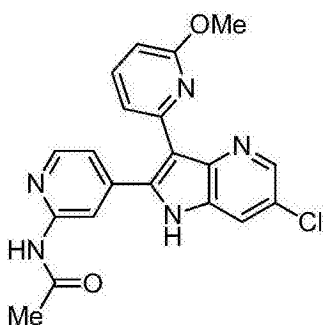


[0745] 通过针对实施例61显示的一般方法由实施例61C及2-溴-6-氟吡啶制备实施例64。HPLC:RT=0.71min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=382.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.56(s,1H),8.41(d,J=5.0Hz,1H),8.34(d,J=5.0Hz,1H),8.21(s,1H),8.12(d,J=5.4Hz,1H),8.03(q,J=8.1Hz,1H),7.43(d,J=5.0Hz,1H),7.23(d,J=5.0Hz,1H),6.99(d,J=6.2Hz,1H),2.07(s,3H)。

[0746] 实施例65

[0747] N-{4-[6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0748]

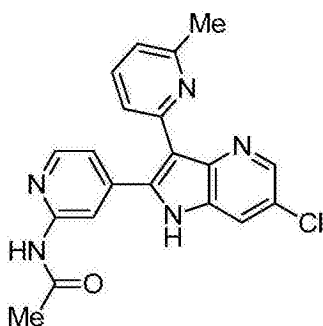


[0749] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-甲氧基吡啶制备实施例65。HPLC:RT=0.73min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=394.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.57(s,1H),8.48(d,J=2.0Hz,1H),8.35(d,J=5.1Hz,1H),8.27(br.s.,1H),8.02-7.90(m,2H),7.76(t,J=7.8Hz,1H),7.19(d,J=5.0Hz,1H),6.62(d,J=8.2Hz,1H),3.48(br.s.,3H),2.08(s,3H)。

[0750] 实施例66

[0751] N-{4-[6-氯-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

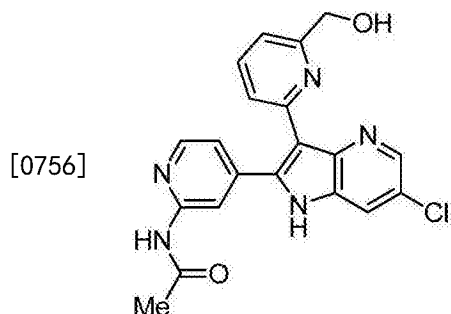
[0752]



[0753] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-甲基吡啶制备实施例66。HPLC:RT=0.91min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.26 (s,1H),10.51 (s,1H),8.42 (d,J=1.9Hz,1H),8.35-8.23 (m,2H),7.96 (d,J=1.9Hz,1H),7.85-7.77 (m,1H),7.75-7.67 (m,1H),7.19 (d,J=4.0Hz,1H),7.13 (d,J=7.6Hz,1H),2.29 (s,3H),2.07 (s,3H)。

[0754] 实施例67

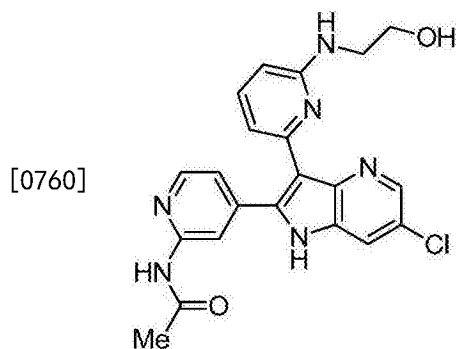
[0755] N-(4-{6-氯-3-[6-(羟基甲基)吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺



[0757] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及(6-溴吡啶-2-基)甲醇制备实施例67。HPLC:RT=0.78min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=394.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.65 (s,1H),8.50 (d,J=1.9Hz,1H),8.37 (d,J=5.1Hz,1H),8.27 (s,1H),8.11 (t,J=7.8Hz,1H),8.07 (d,J=1.7Hz,1H),7.87 (d,J=7.9Hz,1H),7.57 (d,J=7.7Hz,1H),7.25 (d,J=3.2Hz,1H),4.59 (s,2H),2.08 (s,3H)。

[0758] 实施例68

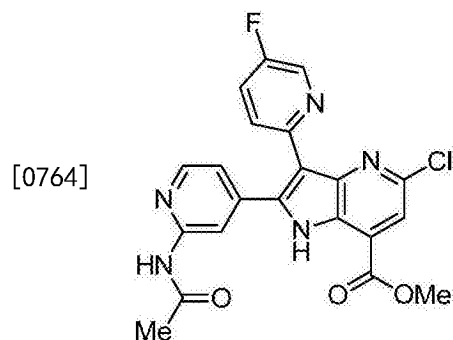
[0759] N-[4-{6-氯-3-{6-[(2-羟基乙基)氨基]吡啶-2-基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基]乙酰胺



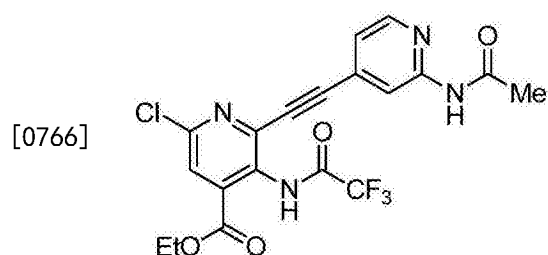
[0761] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-((6-溴吡啶-2-基)氨基)乙醇制备实施例68。HPLC:RT=0.90min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=423.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.71 (s,1H),8.54 (d,J=1.8Hz,1H),8.45 (d,J=5.0Hz,1H),8.31 (s,1H),8.11 (s,1H),7.82 (br.s.,1H),7.31 (d,J=4.5Hz,1H),6.96 (br.s.,1H),6.87 (br.s.,1H),2.54 (s,4H),2.09 (s,3H)。

[0762] 实施例69

[0763] 5-氯-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

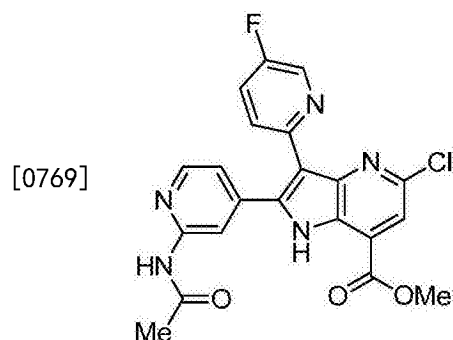


[0765] 69A: 2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-6-氯-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡啶-4-甲酸乙酯



[0767] 在冰浴温度向实施例56C (0.2g, 0.557mmol) 于DCE (4ml) 及乙醚 (10ml) 的混悬液中添加CaCO<sub>3</sub> (0.223g, 2.230mmol)。向反应混合物中缓慢添加TFAA (0.17ml, 1.226mmol) 且在冰浴温度搅拌反应混合物2h。向反应混合物中添加冷水及乙酸乙酯。分离有机层且使用盐水洗涤并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤混合物且真空浓缩滤液。向残留物中添加DCM且过滤所得固体, 获得黄色固体的期望产物 (0.15g, 60%)。HPLC: RT=0.90min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z = 455.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.90 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.22 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0768] 实施例69: 5-氯-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

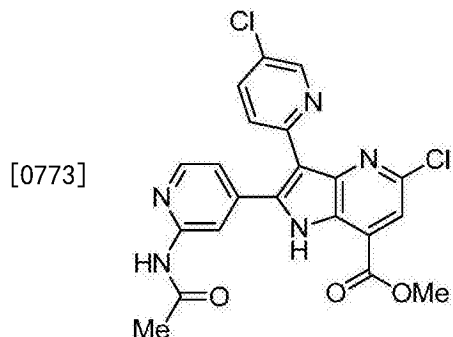


[0770] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例69A及2-溴-5-氟吡啶制备实施例69。HPLC: RT=1.13min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z = 440.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.07 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.45 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.20 (s, 1H),

8.01 (dd,  $J=8.8, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (td,  $J=8.7, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.17 (dd,  $J=5.1, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[0771] 实施例70

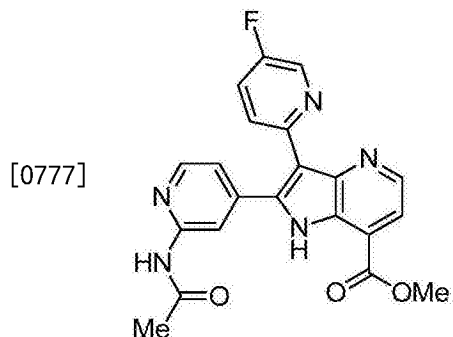
[0772] 5-氯-3-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯



[0774] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例69A及2-溴-5-氯吡啶制备实施例70。HPLC: RT=0.92min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z=456.1 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.14 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.15 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[0775] 实施例71

[0776] 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

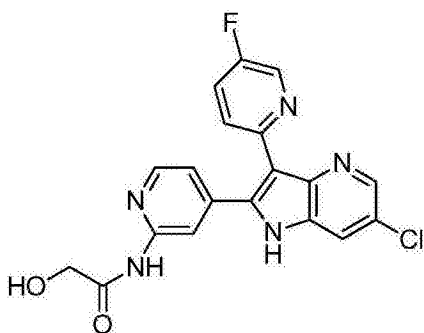


[0778] 通过针对实施例57显示的一般方法由实施例69B制备实施例71。HPLC: RT=0.96min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z=406.3 [M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.15 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.87 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (br. s., 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

[0779] 实施例72

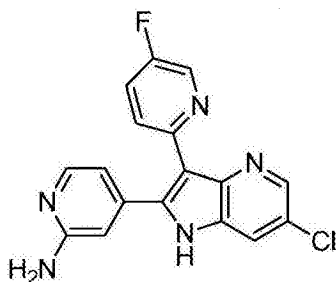
[0780] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-羟基乙酰胺

[0781]



[0782] 72A): 4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

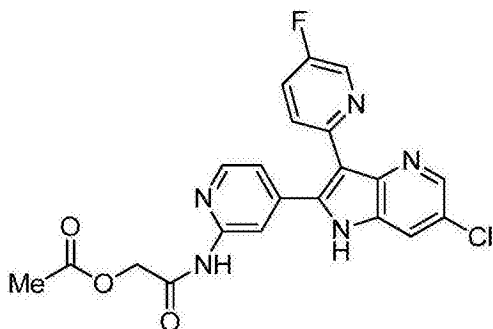
[0783]



[0784] 通过与针对实施例52显示的那些方法相似的方法由实施例42制备实施例72A。HPLC: RT=0.98min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=340.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.15 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (dd, J=9.0, 4.4Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.80 (td, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.53 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 6.00 (s, 2H)。

[0785] 72B): 乙酸2-((4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酯

[0786]

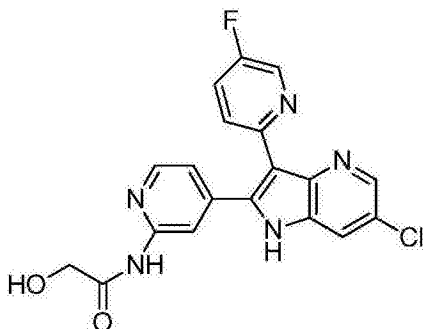


[0787] 向实施例72A (60mg, 0.177mmol) 于DCE (3ml) 的混悬液中添加乙酰氧基乙酰氯 (0.06ml, 0.54mmol) 及TEA (0.1ml, 0.71mmol)。在室温搅拌反应混合物2h。向反应混合物中添加0.5ml氢氧化铵溶液且在室温搅拌混合物1h。真空浓缩所得反应混合物。通过制备型HPLC (Sunfire C-18 19×150mm, 经由含5mmol NH<sub>4</sub>OAc的10%至100% CH<sub>3</sub>CN水溶液在18min内洗脱, 20ml/min, 波长=220nm) 纯化残留物。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的期望产物 (46mg, 58%); HPLC: RT=1.04min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=440.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.74 (s, 1H), 8.45 (dd, J=4.6, 2.6Hz, 2H), 8.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.12 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.2Hz,

1H), 7.82 (td, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 7.18 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

[0788] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-羟基乙酰胺

[0789]

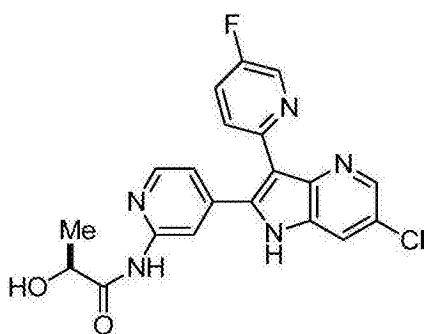


[0790] 使用NaOH水溶液(0.8ml, 0.80mmol)处理实施例72B(35mg, 0.08mmol)于甲醇(2ml)的溶液。在室温搅拌反应混合物30min。随后真空浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(Sunfire C-18 19×150mm, 经由含5mmol NH<sub>4</sub>OAc的5%至70%CH<sub>3</sub>CN水溶液在14min内洗脱, 20ml/min, 波长=220nm)纯化残留物。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的期望产物(22mg, 69%); HPLC: RT=1.0min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=398.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.34 (br. s., 1H), 9.72 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.2Hz, 2H), 8.35 (dd, J=5.3, 0.7Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.83 (td, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 5.73 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.03 (d, J=5.9Hz, 2H)。

[0791] 实施例73

[0792] (2S)-N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-羟基丙酰胺

[0793]

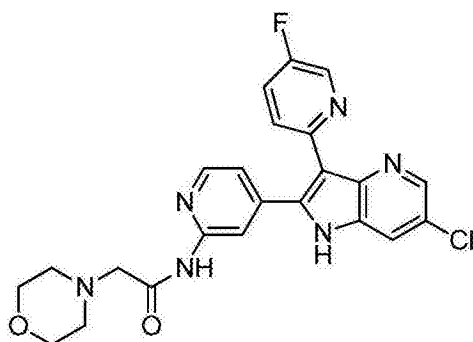


[0794] 通过针对实施例72显示的一般方法由实施例72A及乙酸(S)-1-氯-1-氧代丙-2-基酯制备实施例73。HPLC: RT=1.11min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3.0min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=412.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.68 (s, 1H), 8.45 (br. s., 2H), 8.33 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.20 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.29 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0795] 实施例74

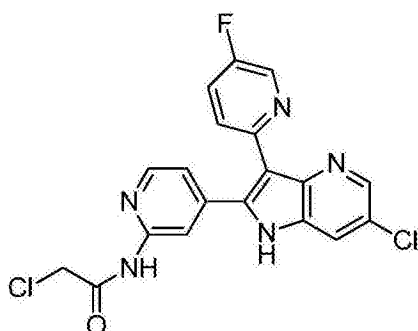
[0796] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-(吗啉-4-基)乙酰胺

[0797]



[0798] 74A): 2-氯-N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

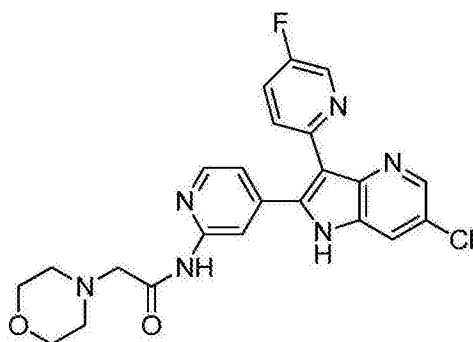
[0799]



[0800] 向实施例72A (115mg, 0.338mmol) 于DCE (7ml) 的混悬液中缓慢添加氯乙酰氯 (0.14ml, 1.70mmol) 及TEA (0.25ml, 1.70mmol)。在室温搅拌反应混合物1h。向反应混合物中添加1ml氢氧化铵溶液且在室温搅拌混合物0.5h。随后使用CHCl<sub>3</sub>:2-丙醇 (2.5:1) 及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释反应混合物。分离有机层并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤混合物且真空浓缩滤液。向残留物中添加DCM且过滤混合物, 获得期望产物 (75mg, 53%)。HPLC: RT=1.09min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=416.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.90 (br. s., 1H), 8.45 (d, J=3.1Hz, 2H), 8.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 4.6Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (td, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.34 (s, 2H)。

[0801] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-(吗啉-4-基)乙酰胺

[0802]



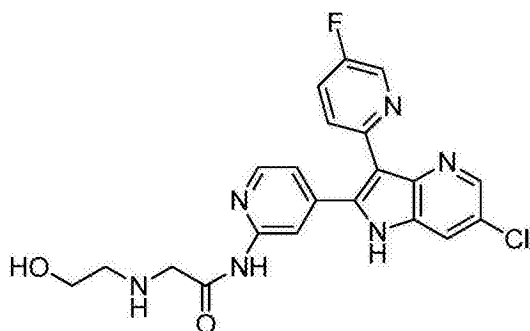
[0803] 向实施例74A (35mg, 0.084mmol) 于乙腈 (2ml) 的混合物中添加吗啉 (0.074ml, 0.841mmol) 及Ag<sub>2</sub>O (39.0mg, 0.168mmol)。在室温搅拌反应混合物22h。随后使用MeOH稀释反应混合物并过滤。真空浓缩滤液。通过制备型HPLC (柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 15至

100%B在20分钟内,随后在100%B维持5分钟;流速:20ml/min)纯化残留物。合并含有期望产物的级份,浓缩且冻干,获得黄色固体的期望产物(9.1mg,23%);HPLC:RT=0.85min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=467.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.37(s,1H), 8.44(br.s.,2H), 8.33(d,J=5.1Hz,1H), 8.25(s,1H), 8.07(dd,J=8.7,4.5Hz,1H), 7.99(s,1H), 7.81(td,J=8.7,2.8Hz,1H), 7.21(d,J=4.8Hz,1H), 3.63(br.s.,2H), 3.57-3.36(m,4H), 2.54(br.s.,4H)。

[0804] 实施例75

[0805] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-[(2-羟基乙基)氨基]乙酰胺

[0806]

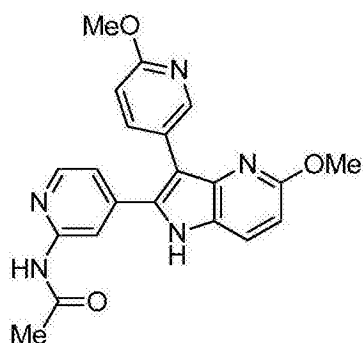


[0807] 通过针对实施例74显示的一般方法由实施例74A及2-氨基乙醇制备实施例75。HPLC:RT=1.00min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity BEH C18,2.0×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.5min,波长=220nm);MS(ES):m/z=441.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.46(d,J=2.9Hz,1H), 8.37(d,J=2.0Hz,1H), 8.33-8.26(m,2H), 7.95(d,J=2.0Hz,1H), 7.84(dd,J=8.6,4.6Hz,1H), 7.72(td,J=8.5,3.0Hz,1H), 7.20(dd,J=5.3,1.5Hz,1H), 3.69(t,J=5.4Hz,2H), 3.48(s,2H), 2.80(t,J=5.4Hz,2H)。

[0808] 实施例76

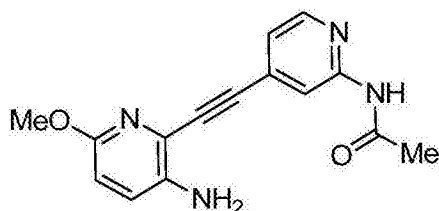
[0809] N-(4-(5-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0810]



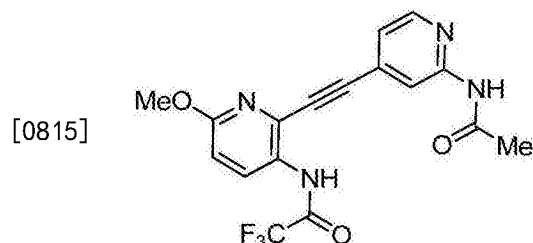
[0811] 76A):N-(4-((3-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0812]



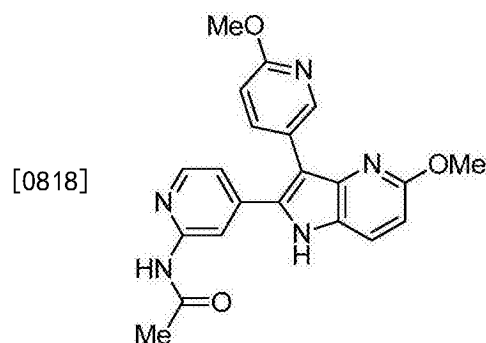
[0813] 根据针对实施例1C的一般过程由实施例1B及2-溴-6-甲氧基吡啶-3-胺制备实施例76A。HPLC:RT=0.63min (H<sub>2</sub>O/乙腈+0.1%TFA,Waters Aquity BEH C18,1.7μm粒子,2.0×50mm,梯度=1.5min,波长=220nm);MS (ES):m/z=283[M+H]<sup>+</sup>。

[0814] 76B):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[0816] 于-10℃向实施例76A (80mg,0.283mmol)于乙醚:DCM(1:1) (4ml)的混悬液中逐滴添加2,2,2-三氟乙酸酐 (0.039ml,0.283mmol)于DCM(1ml)的溶液。于-10℃至0℃搅拌反应混合物30min。随后使用EtOAc稀释反应混合物,先后使用水及饱和NaCl水溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩,产生灰白色固体的实施例76B (90mg,0.238mmol,84%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。HPLC:RT=0.69min (H<sub>2</sub>O/乙腈+0.1%TFA,Waters Aquity BEH C18,1.7μm粒子,2.0×50mm,梯度=1.5min,波长=220nm);m/z=379[M+H]<sup>+</sup>。

[0817] N-(4-(5-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

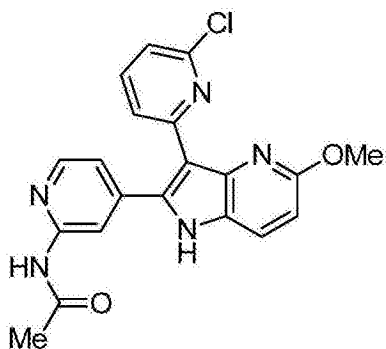


[0819] 根据针对实施例1的一般方法由实施例76B及5-溴-2-甲氧基吡啶制备实施例76。HPLC:RT=1.05min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Aquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=390[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.89 (s,1H),10.60 (s,1H),8.34 (d,J=2.0Hz,1H),8.31-8.23 (m,2H),7.95 (s,1H),7.80 (d,J=8.8Hz,1H),7.76 (dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.07 (d,J=4.4Hz,1H),6.84 (d,J=8.8Hz,1H),6.70 (d,J=8.8Hz,1H),3.90-3.86 (m,3H),3.85 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[0820] 实施例77

[0821] N-(4-(5-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0822]

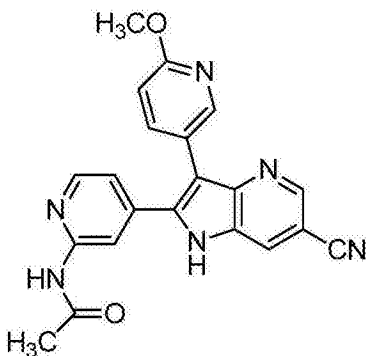


[0823] 根据针对实施例1的一般方法由实施例76B及2-溴-6-氯吡啶制备实施例77。HPLC: RT=1.21min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=394 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.14 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0824] 实施例78

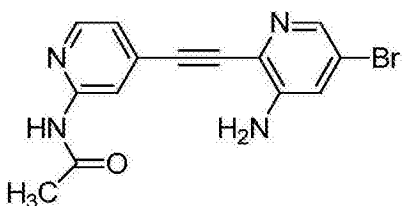
[0825] N-(4-(6-氰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0826]



[0827] 78A): N-(4-((3-氨基-5-溴吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

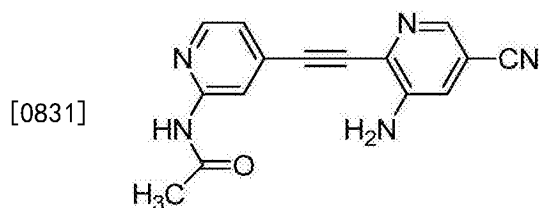
[0828]



[0829] 使用N<sub>2</sub>冲洗2,5-二溴吡啶-3-胺 (2.16g, 8.57mmol, 获自Combi-Blocks, Inc.)、N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺 (1.373g, 8.57mmol)、碘化亚铜(I) (0.082g, 0.429mmol) 于 Et<sub>3</sub>N (20ml, 143mmol) 及DMF (30ml) 的混合物。所得混合物经双(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.060g, 0.086mmol) 处理, 使用N<sub>2</sub>冲洗并在75℃加热90min。真空浓缩反应混合物。向残留物中添加20ml iPrOH, 混合物经超声波处理且过滤固体并使用iPrOH洗涤。使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研磨所得固体并通过过滤收集。浓缩滤液且使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研磨残留物, 获得第二批标题化合物。合并两批固体, 获得2g黄色固体。在真空中进一步浓缩滤液且通过SiO<sub>2</sub>柱色谱法(梯度己烷/EtOAc)纯化残留物, 获得640mg黄色固体的标题化合物, 共2.64g (93%产率)。MS (ES): m/z=331, 333 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.62 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.23 (s,

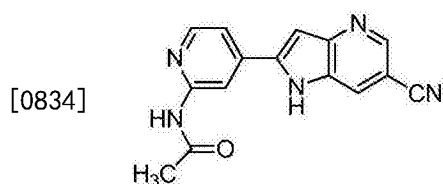
1H), 7.86 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。

[0830] 78B): N-(4-((3-氨基-5-氰基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



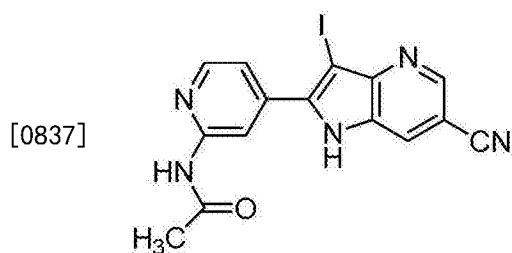
[0832] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例78A (300mg, 0.91mmol) 及Zn(CN)<sub>2</sub> (106mg, 0.91mmol) 于DMF (10ml) 及水 (0.5ml) 的混合物并经PdCl<sub>2</sub>(dppf) (60mg, 0.082mmol) 及Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (80mg, 0.087mmol) 处理。使用N<sub>2</sub>再次冲洗混合物并于85℃加热6h。在真空中部分浓缩反应混合物并使残留物经过SiO<sub>2</sub>柱 (梯度CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至10% MeOH在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中), 获得黄色固体的标题化合物 (135mg, 0.487mmol, 54% 产率)。MS (ES): m/z=278 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.33 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 2.24 (br. s., 3H)。

[0833] 78C): N-(4-(6-氰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0835] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例78B (530mg, 1.911mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (685mg, 2.103mmol) 及Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (110mg, 0.096mmol) 于12ml DMF的混合物且于150℃加热混合物20分钟, 随后冷却至室温。在真空中部分浓缩反应混合物及残留物与15ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及3ml水混合。过滤固体并干燥, 获得浅黄色固体的标题化合物 (350mg, 1.262mmol, 66.0% 产率)。MS (ES): m/z=278 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)。

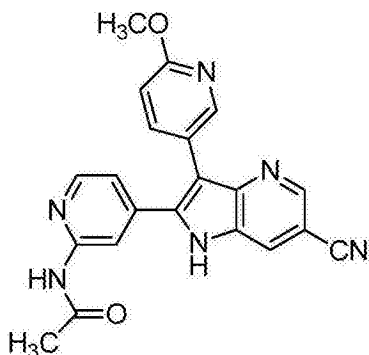
[0836] 78D): N-(4-(6-氰基-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0838] 向实施例78C (600mg, 2.164mmol) 于DMF (15ml) 的溶液中添加N-碘琥珀酰亚胺 (487mg, 2.164mmol) 且在室温搅拌混合物1h。在真空中部分浓缩反应混合物且使用水研磨残留物并过滤固体, 获得浅棕色固体的标题化合物 (620mg, 1.538mmol, 71.1% 产率)。MS (ES): m/z=403.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.98 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.78 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

[0839] N-(4-(6-氰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0840]

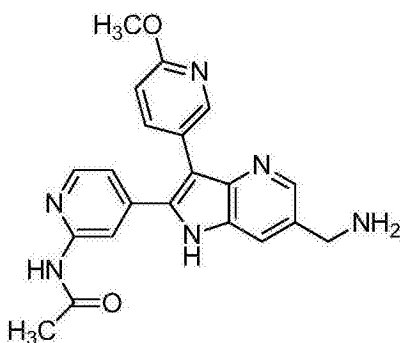


[0841] 使用 $N_2$ 冲洗实施例78D (35mg, 0.087mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (30.6mg, 0.130mmol) 及0.2ml 3M  $K_3PO_4$ 于DMF (2ml) 的混合物。使用 $PdCl_2(dppf)$  (25.4mg, 0.035mmol) 处理混合物, 使用 $N_2$ 冲洗并在80℃加热60min。浓缩反应混合物至体积为1ml且添加3ml MeOH。过滤所得固体且通过制备型HPLC (Sunfire C-18 19×150mm, 经由含1% TFA的5%至100%  $CH_3CN$ 水溶液梯度在12min内洗脱, 20ml/min, 波长=254nm) 纯化滤液, 获得标题化合物 (27mg, 56%)。HPLC: RT=0.68min ( $H_2O/ACN+0.1\%$  TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu m$ 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm)。MS (ES):  $m/z=385 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.65 (s, 1H), 8.74 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.38–8.34 (m, 2H), 8.23 (dd,  $J=2.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J=5.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J=8.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0842] 实施例79

[0843] N-(4-(6-(氨基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0844]

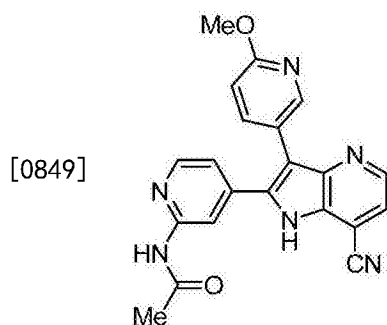


[0845] 在1atm  $H_2$ 下在室温搅拌实施例78 (50mg, 0.130mmol) 及碳载20%  $Pd(OH)_2$  (10mg) 于MeOH (12ml) 的混合物。在4h后添加额外碳载20%  $Pd(OH)_2$  (20mg) 并继续在1atm  $H_2$ 下搅拌。在7h后过滤固体及部分浓缩滤液且通过制备型HPLC (Sunfire C-18 19×150mm, 经由含5mmol  $NH_4OAc$ 的10%  $CH_3CN$ 水溶液至60%  $CH_3CN$ 水溶液梯度在8min内洗脱, 20ml/min, 波长=254nm) 纯化残留物, 获得浅黄色固体的标题化合物 (13mg, 0.032mmol, 24.44% 产率)。HPLC: RT=0.49min ( $H_2O/ACN+0.1\%$  TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu m$ 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z=389 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 6.88 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[0846] 根据如在实施例78及79中描述的相似过程制备实施例80及实施例81。

[0847] 实施例80

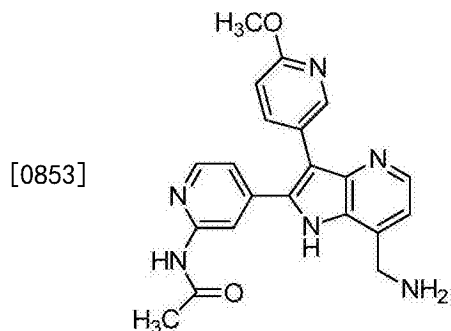
[0848] N-(4-(7-氰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0850] HPLC: RT=0.68min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=385 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.60 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.71 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.7, 1.3Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.7, 0.6Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0851] 实施例81

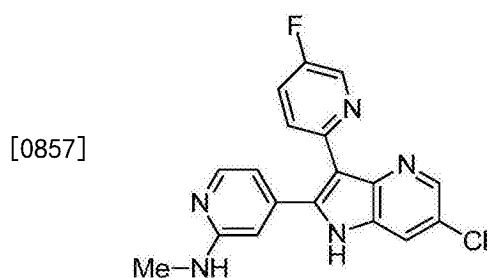
[0852] N-(4-(7-(氨基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



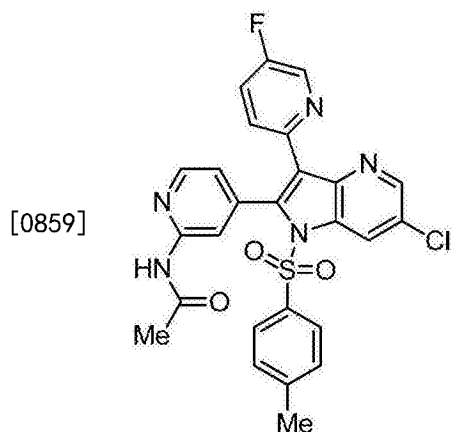
[0854] HPLC: RT=0.50min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=389 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.24 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.14 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0855] 实施例82

[0856] 4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-N-甲基吡啶-2-胺

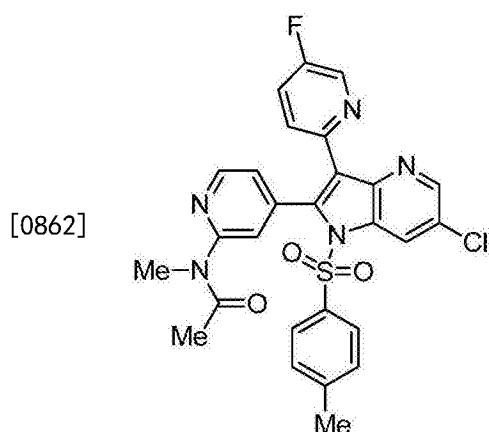


[0858] 82A):N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0860] 向实施例72A (0.45g, 1.18mmol) 于DMF (8ml) 的溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.85g, 2.59mmol) 及对甲苯磺酰氯 (0.22ml, 1.18mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。向反应混合物中添加乙酸乙酯及饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液。使用乙酸乙酯萃取有机层 (2×) 且使用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗涤合并的有机层, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并过滤。真空浓缩滤液。通过硅胶快速色谱法纯化残留物, 使用0至10% MeOH的DCM溶液洗脱, 获得黄色固体的期望产物 (0.16g, 25.3%); HPLC: RT = 1.30min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.1\% \text{TFA}$ , Waters Acquity BEH C18,  $2.0 \times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子, 梯度 = 1.5min, 波长 = 220nm); MS (ES):  $m/z = 536.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.68 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.61 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (dd,  $J = 5.1, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.5, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (dd,  $J = 5.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

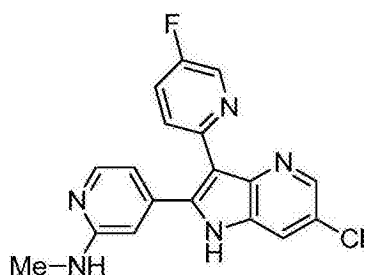
[0861] 82B):N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-甲基乙酰胺



[0863] 向实施例82A (50mg, 0.093mmol) 于THF (1ml) 的混悬液中添加于DMF (0.6ml) 的碘甲烷 (0.017ml, 0.280mmol) 及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (61mg, 0.187mmol)。在室温搅拌反应混合物2h。随后使用乙酸乙酯及饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液稀释反应混合物。分离有机层且经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 获得期望产物, 其无需纯化即用于下一步骤。HPLC: RT = 1.43min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.1\% \text{TFA}$ , Waters Acquity BEH C18,  $2.0 \times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子, 梯度 = 1.5min, 波长 = 220nm); MS (ES):  $m/z = 550.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0864] 实施例82): 4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-N-甲基吡啶-2-胺

[0865]

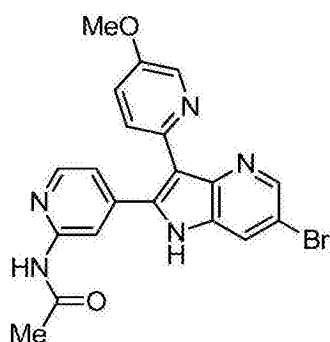


[0866] 向粗实施例82B (30mg, 0.055mmol) 于MeOH (2ml) 的溶液中添加LiOH水溶液 (0.55ml, 1.10mmol)。随后在85℃加热反应混合物2h。真空浓缩反应混合物及将残留物溶于DMF并通过制备型HPLC (Sunfire C-18 19×150mm, 经由含5mmol NH<sub>4</sub>OAc的10%至100% CH<sub>3</sub>CN水溶液在12min内洗脱, 20ml/min, 波长=220nm) 纯化。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的期望产物 (11mg, 55%); HPLC: RT=0.67min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=354.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.51 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.79 (td, J=8.7, 3.0Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 2.75 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[0867] 实施例83

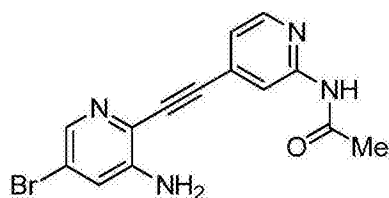
[0868] N-{4-[6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0869]



[0870] 83A): N-(4-((3-氨基-5-溴吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0871]

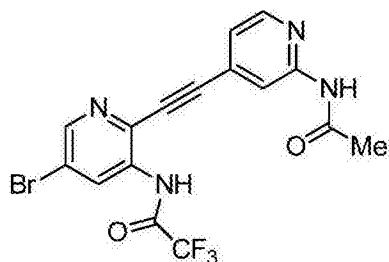


[0872] 通过与针对实施例1C显示的那些方法相似的方法由实施例1B及2,5-二溴吡啶-3-胺制备实施例83A。HPLC: RT=1.43min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1% TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=331 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.61 (s, 1H), 8.36 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[0873] 83B): N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰

胺

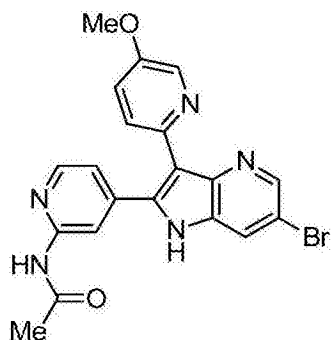
[0874]



[0875] 通过与针对实施例1D显示的那些方法相似的方法由实施例83A制备实施例83B。HPLC:RT=1.85min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA,Chromolith SpeedROD,4.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=427[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d) δppm 11.72(s,1H),10.68(s,1H),8.79(d,J=2.0Hz,1H),8.41(dd,J=5.1,0.9Hz,1H),8.36(d,J=2.2Hz,1H),8.25(s,1H),7.19(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),2.12(s,3H)。

[0876] 实施例83):N-{4-[6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0877]

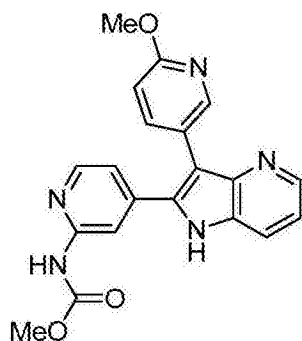


[0878] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例83B及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例83。HPLC:RT=0.91min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=438[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.20(s,1H),10.56(s,1H),8.49(s,1H),8.35-8.25(m,2H),8.20(d,J=2.5Hz,1H),8.08(s,1H),7.93(d,J=8.7Hz,1H),7.50(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),7.13(d,J=4.9Hz,1H),3.86(s,3H),2.10(s,3H)。

[0879] 实施例84

[0880] N-{4-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯

[0881]



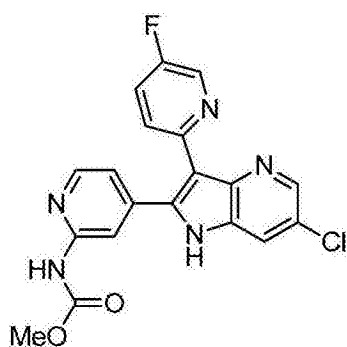
[0882] 向实施例52(28.8mg,0.091mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)的混悬液中添加TEA(0.038ml,0.272mmol)及氯甲酸甲酯(0.014ml,0.182mmol)。在室温搅拌混合物过夜,随后添加MeOH

(1ml) 及浓 $\text{NH}_4\text{OH}$  (1滴)。在室温搅拌所得反应混合物过夜。随后浓缩混合物, 使用DMF稀释且通过制备型HPLC (柱: Waters XBridge C18,  $19 \times 200\text{mm}$ ,  $5\mu\text{m}$  粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水 + 10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水 + 10mM 乙酸铵; 梯度: 10至50%B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速:  $20\text{ml/min}$ ) 纯化, 获得实施例84 (10.5mg, 31%)。HPLC:  $\text{RT} = 0.73\text{min}$  ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} + 0.1\% \text{TFA}$ , Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1 \times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子, 梯度 = 3min, 波长 =  $220\text{nm}$ ); MS (ES):  $m/z = 376 [\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $500\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 12.07 (br. s., 1H), 10.33 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 1H), 8.34–8.17 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.94–7.71 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J = 8.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 2H)。

[0883] 实施例85

[0884] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯

[0885]

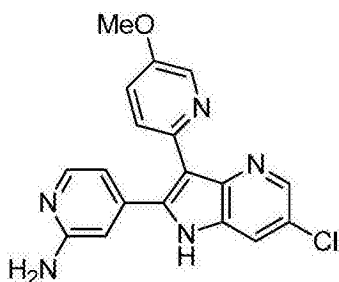


[0886] 向实施例72A (68mg, 0.20mmol) 于DCE (3ml) 的混悬液中添加氯甲酸甲酯 (0.04ml, 0.52mmol) 及4-甲基吗啉 (0.13ml, 1.20mmol)。在室温搅拌反应混合物1h。添加额外氯甲酸甲酯 (0.04ml, 0.52mmol) 及4-甲基吗啉 (0.13ml, 1.20mmol) 至反应混合物。在室温搅拌反应混合物又0.5h。向混合物中添加氢氧化铵 (0.6ml) 及MeOH (3ml)。在室温搅拌所得混合物20h。随后使用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液及 $\text{CHCl}_3$ :2-丙醇 (2.5:1) 稀释反应混合物。进行层分离且使用 $\text{CHCl}_3$ :2-丙醇 (2.5:1) 萃取水层。通过 $\text{MgSO}_4$ 干燥合并的有机层且过滤。真空浓缩滤液, 获得黄色固体。向萃取液中添加DCM, 混合物经超声波处理, 随后过滤, 获得黄色固体的期望产物 (35mg, 42%)。HPLC:  $\text{RT} = 0.72\text{min}$  ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} + 0.05\% \text{TFA}$ , Waters Acquity SDS BEH C18,  $2.1 \times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子, 梯度 = 1.8min, 波长 =  $220\text{nm}$ ); MS (ES):  $m/z = 397.9 [\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 12.31 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 6.2, 2.6\text{Hz}$ , 2H), 8.28 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.8, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (td,  $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 5.3, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 3.68–3.63 (m, 3H)。

[0887] 实施例86

[0888] 4-[6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-胺

[0889]

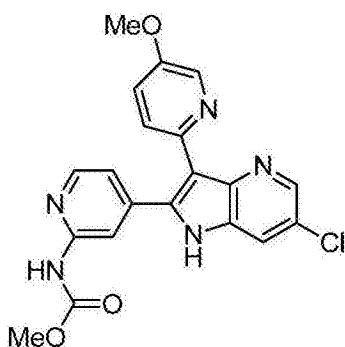


[0890] 通过针对实施例52显示的一般方法由实施例47制备实施例86。HPLC:RT=0.86min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity BEH C18,2.0×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.5min,波长=220nm);MS(ES):m/z=352.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.37(d,J=2.2Hz,1H),8.24(d,J=2.6Hz,1H),7.95-7.78(m,3H),7.47(dd,J=8.8,3.1Hz,1H),6.62(s,1H),6.53(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),5.97(s,2H),3.86(s,3H)。

[0891] 实施例87

[0892] N-{4-[6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯

[0893]

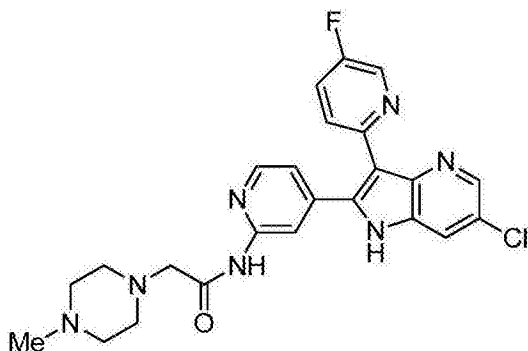


[0894] 通过针对实施例85显示的一般方法由实施例86制备实施例87。HPLC:RT=0.98min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=410.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.25(s,1H),8.42(d,J=1.9Hz,1H),8.24(d,J=5.1Hz,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.95(d,J=1.9Hz,1H),7.92(d,J=8.6Hz,1H),7.50(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.09(d,J=5.1Hz,1H),3.85(s,3H),3.65(s,3H)。

[0895] 实施例88

[0896] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

[0897]



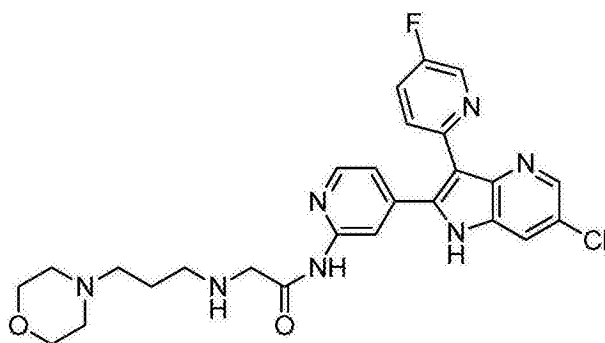
[0898] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及1-甲基哌嗪制备实施例88。HPLC:RT=

0.85min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=480.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.06 (br.s., 1H), 8.45 (br.s., 2H), 8.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.8, 4.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.83 (td, J=8.8, 2.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 2.63-2.51 (m., 10H), 2.39 (br.s., 3H)。

[0899] 实施例89

[0900] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]乙酰胺

[0901]

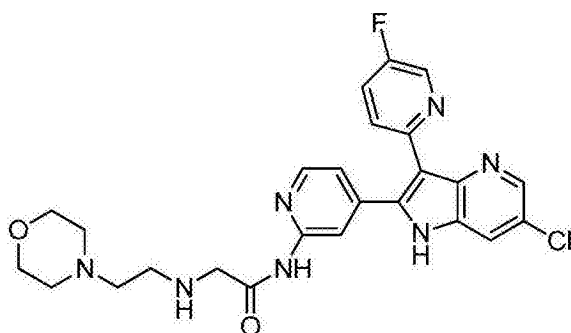


[0902] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及3-吗啉代丙-1-胺制备实施例89。HPLC: RT=0.82min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=524.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.45 (br.s., 2H), 8.37-8.26 (m, 2H), 8.11 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 1H), 7.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.54-3.4 (br.s., 6H), 3.29 (br.s., 4H), 2.32 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.58 (t, J=6.9Hz, 2H)。

[0903] 实施例90

[0904] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-[[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基]乙酰胺

[0905]



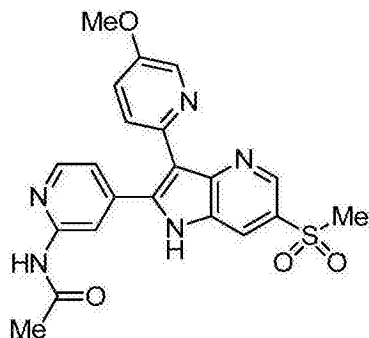
[0906] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及2-吗啉代乙胺制备实施例90。HPLC: RT=0.82min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=510.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.55-8.39 (m, 3H), 8.27-8.12 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89-7.77 (m, 1H), 7.35 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.29-3.59 (m, 2H), 3.45-2.80 (m, 4H), 2.54 (br.s, 8H)。

[0907] 实施例91

[0908] N-{4-[6-甲磺酰基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡

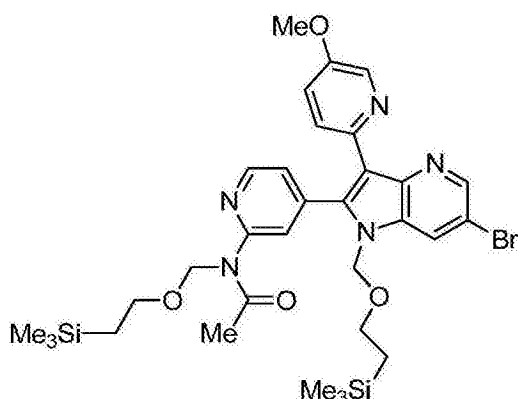
啉-2-基}乙酰胺

[0909]



[0910] 91A): N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啉-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啉-2-基)吡啉-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)乙酰胺

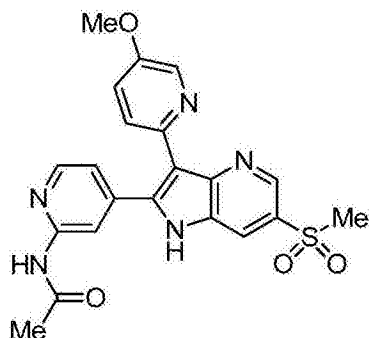
[0911]



[0912] 向实施例83 (200mg, 0.456mmol) 于THF (15ml) /DMF (7ml) 的混悬液中添加60%NaH (146mg, 3.65mmol) 并搅拌混合物15min。随后添加SEM-Cl (0.324ml, 1.825mmol) 且在室温搅拌所得混合物1.5h。使用水小心淬灭反应, 随后通过EtOAc萃取混合物。分离有机层且使用10%LiOH及盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过硅胶快速色谱法 (24g, MeOH/DCM=0至5%) 纯化残留物, 获得实施例91A (196mg, 62%)。HPLC: RT=3.32min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.1%TFA, Chromolith SpeedROD, 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=698[M+H]<sup>+</sup>。

[0913] 实施例91): N-[4-[6-甲磺酰基-3-(5-甲氧基吡啉-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啉-2-基]吡啉-2-基}乙酰胺

[0914]

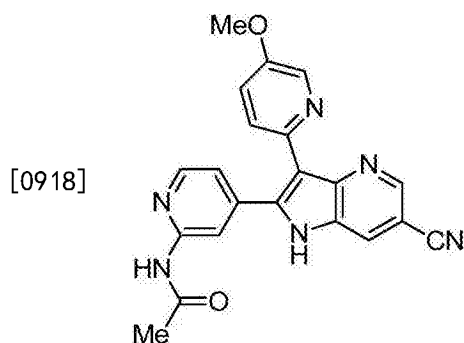


[0915] 使用氮气冲洗2打兰小瓶中的实施例91A (25mg, 0.036mmol)、甲烷亚磺酸钠 (7.30mg, 0.072mmol)、碘化亚铜(I) (10.22mg, 0.054mmol)、L-脯氨酸 (8.24mg, 0.072mmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.31mg, 0.072mmol) 于DMSO (0.7ml) 的混合物, 随后在100℃加热过夜。将混合物冷却至室温, 随后使用MeOH稀释且通过制备型HPLC (Luna 5μC18, 20×100mm, 经由含5mM

NH<sub>4</sub>OAc的20%至100%乙腈水溶液在15分钟内洗脱,20ml/min,检测器254nm)纯化。合并所需级份并浓缩,随后经由50%TFA/DCM(2ml)处理残留物且在室温搅拌2h。浓缩混合物并通过制备型HPLC(XBridge C18,5 $\mu$ ,19 $\times$ 200mm,经由含10mM乙酸铵的5%至50%乙腈水溶液在20分钟内洗脱,20ml/min,检测器254nm)纯化,获得实施例91(3.4mg,21%)。HPLC:RT=0.62min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1 $\times$ 50mm,1.7 $\mu$ m粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=438[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.62(s,1H),8.91(s,1H),8.41-8.27(m,3H),8.22(d,J=2.7Hz,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),7.16(d,J=4.5Hz,1H),3.87(s,3H),2.55(s,3H),2.11(s,3H)。

[0916] 实施例92

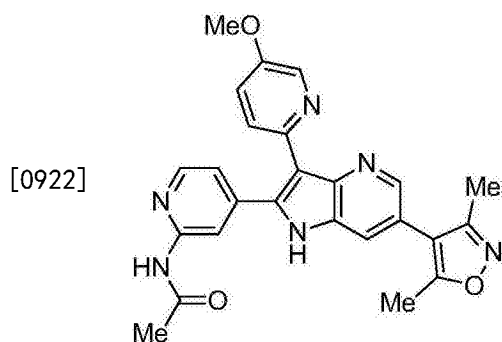
[0917] N-{4-[6-氰基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[0919] 使用与针对实施例78B描述的那些条件相似的条件由实施例83制备实施例92。HPLC:RT=0.59min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity BEH C18,2.0 $\times$ 50mm,1.7 $\mu$ m粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=385[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  12.75(s,1H),10.60(s,1H),8.78(d,J=1.8Hz,1H),8.41(d,J=1.8Hz,1H),8.35-8.30(m,3H),8.26(d,J=2.6Hz,1H),7.95(d,J=8.8Hz,1H),7.17(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),3.88(s,3H),2.09,2.07(s,3H)。

[0920] 实施例93

[0921] N-{4-[6-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

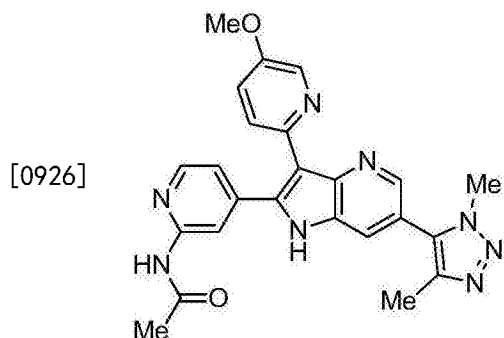


[0923] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例83(20mg,0.046mmol)、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)硼酸(9.65mg,0.068mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(1.863mg,2.282 $\mu$ mol)及2M磷酸三钾(0.068ml,0.137mmol)于THF(2ml)的混合物,随后在密封瓶中于85 $^{\circ}$ C加热30min。将混合物冷却至室温,随后浓缩且通过制备型HPLC(XBridge C18,5 $\mu$ ,19 $\times$ 200mm,经由含10mM乙酸铵

的5%至80%乙腈水溶液在20分钟内洗脱,20ml/min,检测器254nm)纯化,获得实施例93(12.3mg,59%)。HPLC:RT=0.97min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=455[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.56(s,1H),8.44(s,1H),8.34(br.s.,1H),8.30(d,J=5.0Hz,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),8.04(d,J=8.7Hz,1H),7.84(s,1H),7.51(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.16(d,J=5.1Hz,1H),3.87(s,3H),2.47(s,3H),2.29(s,3H),2.10(s,3H)。

[0924] 实施例94

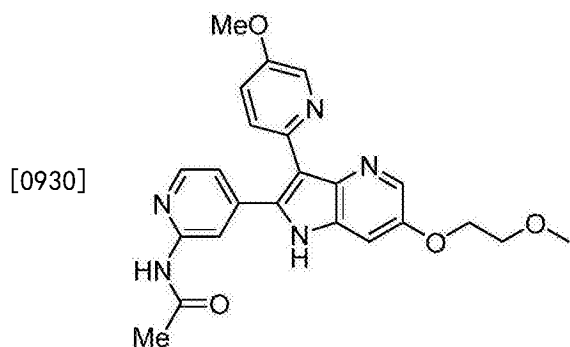
[0925] N-{4-[6-(二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]乙酰胺



[0927] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例84(20mg,0.046mmol)、1,4-二甲基-5-(三丁基锡烷基)-1H-1,2,3-三唑(35.2mg,0.091mmol)[Seefeld,M.A.等人,PCT Int.Appl.,2008,W02008098104]、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(5.27mg,4.56μmol)、碘化亚铜(I)(1.738mg,9.13μmol)及TEA(0.013ml,0.091mmol)于DMF(1ml)的混合物,随后在90℃加热过夜。将混合物冷却至室温且通过制备型HPLC(XBridge C18,5μ,19×200mm,经由含10mM乙酸铵的10%至50%乙腈水溶液在20分钟内洗脱,20ml/min,检测器254nm)纯化,获得实施例94(1.7mg,8%)。HPLC:RT=0.75min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=455[M+H]<sup>+</sup>。

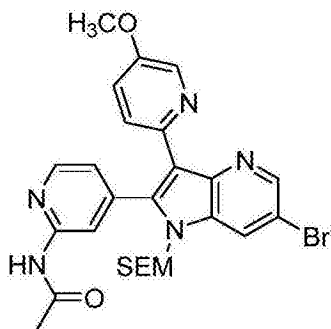
[0928] 实施例95

[0929] N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)乙酰胺



[0931] 95A):N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)乙酰胺

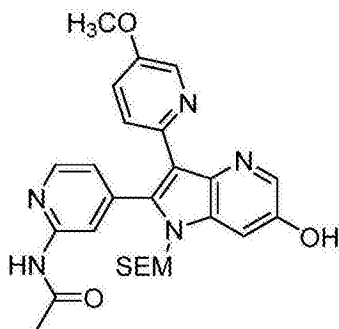
[0932]



[0933] 向N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(实施例83,125mg,0.285mmol)及碳酸铯(139mg,0.428mmol)于DMF(1ml)及THF(1ml)的混悬液中添加(2-(氯代甲氧基)乙基)三甲基硅烷(57.1mg,0.342mmol)。在室温搅拌反应混合物1h,然后经盐水淬灭且使用EtOAc萃取(3×)。浓缩合并的有机层及在ISCO(0-10%MeOH/DCM,24g柱)上纯化,获得N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(143mg,0.252mmol,88%产率)。MS(ES): $m/z=569.9[M+H]^+$ 。

[0934] 95B):N-(4-(6-羟基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

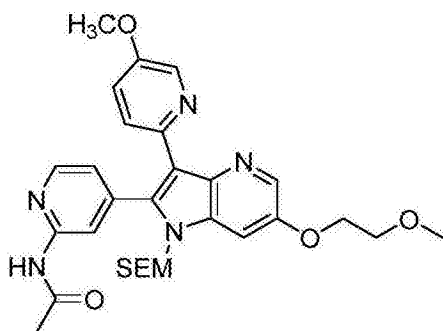
[0935]



[0936] 向瓶中添加联硼酸二频哪醇酯(156mg,0.616mmol)、N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(140mg,0.246mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (4.51mg,4.92 $\mu$ mol)、XPhos(4.70mg,9.85 $\mu$ mol)及乙酸钾(72.5mg,0.739mmol)。排空瓶并使用 $N_2$ 回填。随后添加二噁烷(3ml)。随后将反应混合物加热至100℃持续2h。随后将反应混合物冷却至室温,使用EtOAc稀释,经硅藻土垫过滤,使用10%MeOH/DCM洗涤。浓缩合并的滤液及溶于THF(5ml)及水(2ml)。向混合物中添加过硼酸钠(100mg)。在室温搅拌所得混悬液过夜,然后经EtOAc稀释,使用盐水洗涤,干燥且真空浓缩。在ISCO(0-7%MeOH/DCM,24g柱)上纯化粗产物,获得N-(4-(6-羟基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(79mg,0.156mmol,63.4%产率)。MS(ES): $m/z=506.0[M+H]^+$ 。

[0937] 95C):N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0938]



[0939] 在0℃向N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(32mg,0.063mmol)、三苯基膦(16.60mg,0.063mmol)及2-甲氧基乙醇(14.45mg,0.190mmol)于THF(0.5ml)的溶液中添加DIAD(0.012ml,0.063mmol)。随后将反应混合物加热至50℃持续1h,然后将其冷却至室温并在ISCO(0-10%MeOH/DCM,12g柱)上纯化,获得N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(25mg,0.044mmol,70.1%产率)。MS(ES):m/z=564[M+H]<sup>+</sup>。

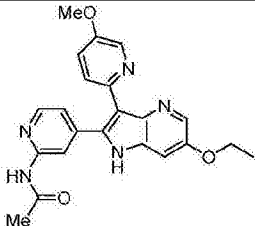
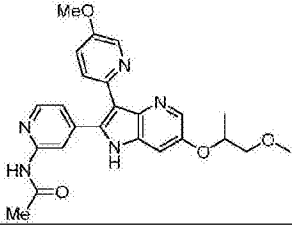
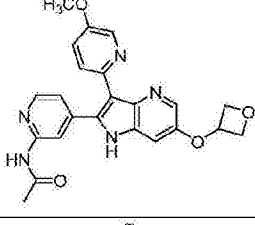
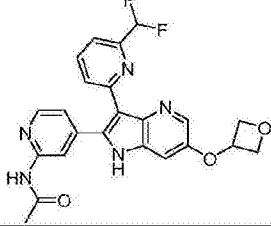
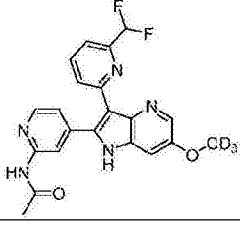
[0940] 实施例95):N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0941] 向N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(26mg,0.046mmol)于DCM(0.2ml)的溶液中添加TFA(0.3ml)。在室温搅拌所得反应混合物4h,然后将其浓缩。随后将所得混合物溶于0.4M NH<sub>3</sub>于20%MeOH/DCM(0.5ml)的溶液并在室温搅拌1h。随后浓缩反应混合物及在ISCO(0-10%MeOH/DCM,12g Gold柱)上纯化,获得N-(4-(6-(2-甲氧基乙氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(13.5mg,0.030mmol,64.2%产率)。HPLC:RT=0.59min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1min,波长=220nm);MS(ES):m/z=434[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.28(dd,J=3.0,0.6Hz,1H),8.24-8.20(m,2H),8.18(d,J=2.6Hz,1H),7.63(dd,J=8.6,0.6Hz,1H),7.54(dd,J=8.6,3.0Hz,1H),7.50(d,J=2.6Hz,1H),7.10-7.05(m,1H),4.38-4.22(m,2H),3.97(s,3H),3.88-3.77(m,2H),3.48(s,3H)。

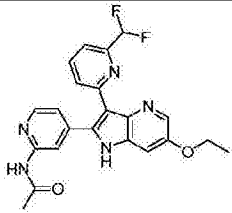
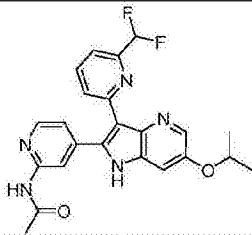
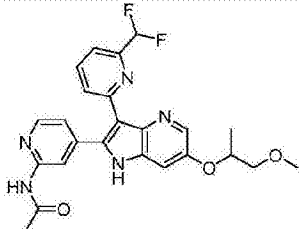
[0942] 根据针对实施例95显示的一般方法由适当原料制备在表1中出现的实施例。

[0943] 表1

[0944]

| 实施例# | 结构                                                                                  | 名称                                                                              | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 96   |    | N-(4-(6-乙氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺                      | 0.61                  | 404                         |
| 97   |    | N-(4-(6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺         | 0.62                  | 448                         |
| 98   |   | N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺            | 0.60                  | 432                         |
| 99   |  | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺         | 0.62                  | 452                         |
| 100  |  | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-(甲氧基-d <sub>3</sub> )-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.63                  | 413                         |

[0945]

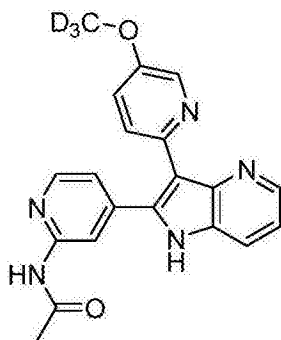
| 实施例# | 结构                                                                                 | 名称                                                                         | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 101  |   | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺              | 0.67                  | 424                         |
| 102  |   | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-异丙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺             | 0.72                  | 438                         |
| 103  |  | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.70                  | 468                         |

[0946] HPLC/LCMS柱条件:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0至100%B在1分钟内,随后在100%B维持0.75分钟;流速:1.0ml/min;检测:UV 220nm。

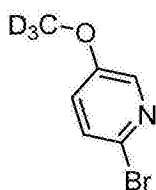
[0947] 实施例104

[0948] N-(4-(3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0949]

[0950] 104A):2-溴-5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶

[0951]



[0952] 在0℃向6-溴吡啶-3-醇(10.00g,57.5mmol)、d<sub>4</sub>-MeOD(12.44g,345mmol)及三苯基膦(15.83g,60.3mmol)于二噁烷(80ml)的溶液中逐滴添加DIAD(11.73ml,60.3mmol)。在0℃

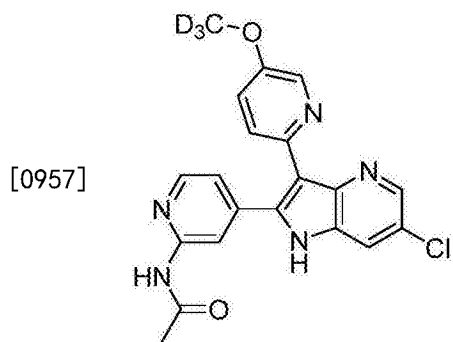
搅拌反应混合物10min,然后温热至室温并搅拌过夜。随后浓缩反应混合物,随后使用DCM (60ml) 研磨。过滤混合物以除去氧化膦副产物。浓缩滤液并在ISCO (0-10%MeOH/DCM,120g 柱) 上纯化,获得2-溴-5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶 (7.1g,37.2mmol,64.7%产率)。MS (ES):m/z=191 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.08 (dd,J=3.2,0.4Hz,1H),7.39 (dd,J=8.7,0.6Hz,1H),7.12 (dd,J=8.7,3.2Hz,1H)。

[0953] 实施例104:N-(4-(3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基) 乙酰胺

[0954] 排空实施例1D (1.2g,3.45mmol) 及碳酸铯 (2.245g,6.89mmol) 的混合物并使用N<sub>2</sub>回填。添加MeCN (17.23ml) 及2-溴-5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶 (1.316g,6.89mmol)。在添加四(三苯基膦) 钯 (0) (0.199g,0.172mmol) 前使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min。反应混合物经N<sub>2</sub>喷射1min,随后将其密封并在110℃搅拌2h。将所得混合物冷却至室温,使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 稀释并通过硅藻土过滤(使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤)。真空浓缩滤液。通过ISCO (120g柱,0-8% MeOH/DCM) 纯化粗品及真空干燥,获得N-(4-(3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基) 乙酰胺 (540mg,1.460mmol,42.4%产率)。HPLC:RT=0.56min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1min,波长=220nm);MS (ES):m/z=363 [M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 11.98 (s,1H),10.52 (s,1H),8.44 (d,J=4.4Hz,1H),8.36-8.25 (m,2H),8.19 (d,J=2.9Hz,1H),8.03 (d,J=8.7Hz,1H),7.87 (d,J=8.2Hz,1H),7.50 (dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.26 (dd,J=8.1,4.6Hz,1H),7.14 (d,J=5.1Hz,1H),2.10 (s,3H)。

[0955] 实施例105

[0956] N-(4-(6-氯-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基) 乙酰胺



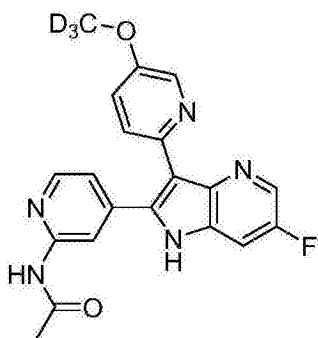
[0958] 排空实施例41B (110mg,0.287mmol) 及碳酸铯 (187mg,0.575mmol) 的混合物并使用N<sub>2</sub>回填。添加MeCN (2874μl) 及2-溴-5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶 (110mg,0.575mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min,随后添加四(三苯基膦) 钯 (0) (16.61mg,0.014mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射反应混合物1min,随后将其密封并在110℃搅拌2h。随后将反应混合物冷却至室温,使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 稀释且经硅藻土(使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤) 过滤。真空浓缩滤液。通过ISCO (40g Gold柱,0-8%MeOH/DCM,在硅藻土上干法加载) 纯化粗品并真空干燥,获得期望产物 (48mg,0.119mmol,41.2%产率)。HPLC:RT=0.61min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1min,波长=220nm);MS (ES):m/z=397 [M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 12.19 (s,1H),10.55 (s,1H),8.44 (d,J=2.2Hz,1H),8.32 (s,1H),8.29 (d,J=5.3Hz,1H),8.21 (d,J=3.1Hz,1H),7.95 (dd,J=5.4,3.2Hz,2H),7.50 (dd,

$J=8.7, 3.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.13(\text{dd}, J=5.2, 1.5\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $2.10(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[0959] 实施例106

[0960] N-(4-(6-氟-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0961]

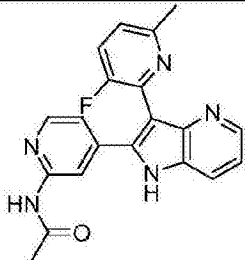
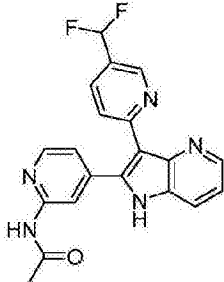
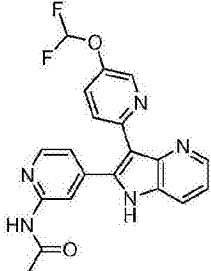


[0962] 排空实施例38B (110mg, 0.300mmol) 及碳酸铯 (196mg, 0.601mmol) 的混合物并使用 N<sub>2</sub> 回填。添加 MeCN (3003μl) 及 2-溴-5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶 (115mg, 0.601mmol)。使用 N<sub>2</sub> 喷射混合物 5min, 随后添加四(三苯基膦) 钯 (0) (17.35mg, 0.015mmol)。使用 N<sub>2</sub> 喷射反应混合物 1min, 随后将其密封并在 110℃ 搅拌 2h。随后将反应混合物冷却至室温, 使用 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 稀释且经硅藻土 (使用 10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤) 过滤。真空浓缩滤液。通过 ISCO (40g Gold 柱, 0-8% MeOH/DCM) 纯化粗品并干燥, 获得 N-(4-(6-氟-3-(5-(甲氧基-d<sub>3</sub>) 吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (50mg, 0.125mmol, 41.6% 产率)。HPLC: RT=0.56min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=381 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.33 (t, J=2.2Hz, 1H), 8.28 (dd, J=3.1, 0.6Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 7.71 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 0.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 3.1Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

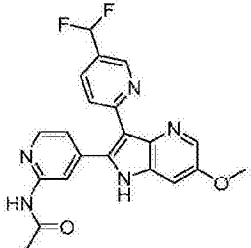
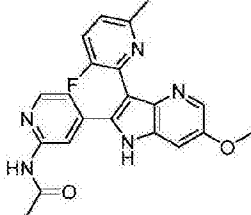
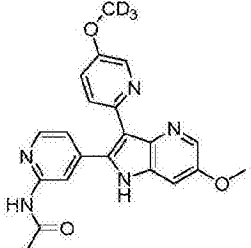
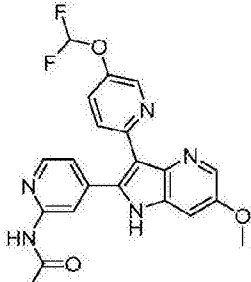
[0963] 根据针对实施例104显示的一般方法由适当原料制备表2中的实施例。

[0964] 表2

[0965]

| 实施例# | 结构                                                                                 | 名称                                                       | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 107  |   | N-(4-(3-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺  | 1.03                  | 362                         |
| 108  |   | N-(4-(3-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺  | 0.91                  | 380                         |
| 109  |  | N-(4-(3-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.92                  | 396                         |

[0966]

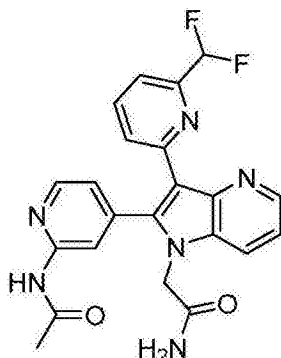
| 实施例# | 结构                                                                                  | 名称                                                                           | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 110  |    | N-(4-(3-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺                | 0.97                  | 410                         |
| 111  |    | N-(4-(3-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺                | 0.79                  | 392                         |
| 112  |   | N-(4-(6-甲氧基-3-(5-(甲氧基-d <sub>3</sub> )吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.83                  | 393                         |
| 113  |  | N-(4-(3-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺               | 1.01                  | 426                         |

[0967] HPLC/LCMS柱条件:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0至100%B在3分钟内,随后在100%B维持0.75分钟;流速:1.0ml/min;检测:UV 220nm。

[0968] 实施例114

[0969] 2-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)乙酰胺

[0970]

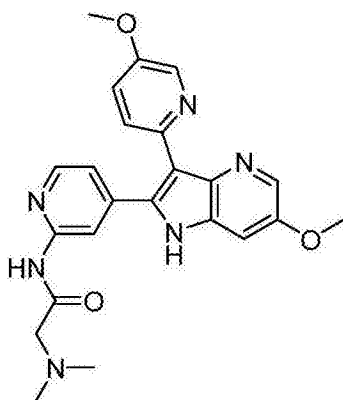


[0971] 向实施例281 (20mg, 0.053mmol) 于DMF (0.3ml) 的溶液中添加碳酸钾 (14.57mg, 0.105mmol) 及碘甲烷 (6.59 $\mu$ l, 0.105mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜, 随后过滤且使用MeOH稀释。随后通过制备型HPLC纯化粗产物, 获得2-(2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)乙酰胺。HPLC: RT=0.83min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=437 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.66 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.56 (d, J=4.1Hz, 1H), 8.37 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.56 (br. s., 1H), 7.41 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.0, 4.5Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.08 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.50-6.17 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0972] 实施例115

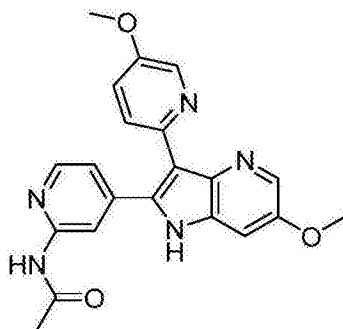
[0973] 2-(二甲基氨基)-N-[4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基]乙酰胺

[0974]



[0975] 115A): N-(4-(6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0976]

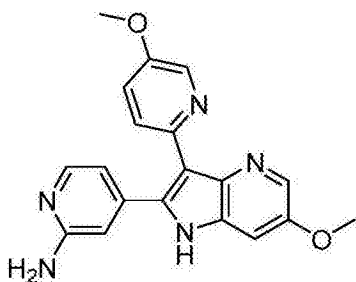


[0977] 排空实施例48B (0.423g, 1.118mmol) 及碳酸铯 (0.729g, 2.236mmol) 的混合物并使

用N<sub>2</sub>回填,随后添加MeCN(10.16ml)及2-溴-5-甲氧基吡啶(0.420g,2.236mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min,随后添加四(三苯基膦)钯(0)(0.065g,0.056mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射反应混合物1min,随后将其密封且在110℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)稀释并通过硅藻土(使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤)过滤。真空浓缩滤液。通过快速色谱法(40g硅胶及25g预填充加载滤芯;线性梯度0至10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化粗品,获得灰白色固体的实施例115A(0.216g,50%)。LC-MS m/z 390[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.78(s,1H),10.47(s,1H),8.29(s,1H),8.24(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),8.20-8.17(m,2H),7.96(d,J=8.7Hz,1H),7.47(dd,J=8.7,3.1Hz,1H),7.33(d,J=2.6Hz,1H),7.10(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),3.89(s,3H),3.85(s,3H),2.09(s,3H)。

[0978] 115B):4-(6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

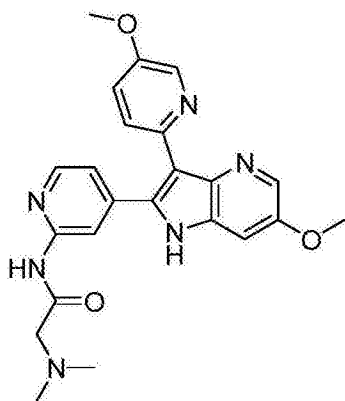
[0979]



[0980] 向实施例115A(215mg,0.552mmol)于MeOH(5.52ml)的室温溶液中添加氢氧化钠(5.52ml,1M水溶液,5.52mmol)。密封反应混合物且在80℃搅拌2h,随后将其冷却至室温,导致固体析出,其通过真空过滤(使用H<sub>2</sub>O洗涤)收集,提供实施例115B(199mg,定量)。LC-MS m/z 348[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.62(s,1H),8.24-8.22(m,1H),8.16(d,J=2.7Hz,1H),7.88-7.86(m,1H),7.86-7.85(m,1H),7.45(dd,J=8.7,3.1Hz,1H),7.29(d,J=2.6Hz,1H),6.60-6.57(m,1H),6.51(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),5.92(s,2H),3.88(s,3H),3.86(s,3H)。

[0981] 实施例115):2-(二甲基氨基)-N-{4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0982]

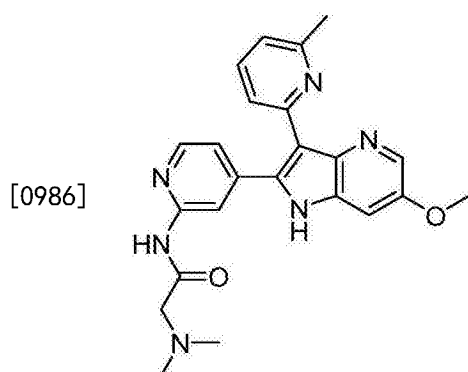


[0983] 向实施例115B(26.2mg,0.075mmol)于DMF(151μl)的室温溶液中添加2-(二甲基氨基)乙酸(10.89mg,0.106mmol)、N,N-二异丙基乙胺(65.7μl,0.377mmol)及HATU(40.1mg,0.106mmol)。在室温搅拌反应混合物5h,随后经DMF稀释,过滤并通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;

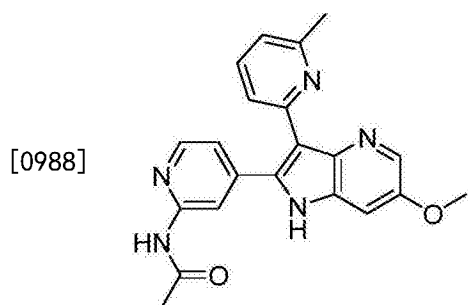
流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:5至50%B在20分钟内,随后在100%B维持5分钟;流速:20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥,获得实施例115(26.2mg, 50%)。HPLC:Rt=0.725min(Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子;5至95%MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1%TFA在3min内;波长=220nm);LC-MS m/z 433[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.84(s,1H), 9.91(s,1H), 8.30(s,1H), 8.25(d, J=5.2Hz, 1H), 8.20-8.17(m, 2H), 7.95(d, J=8.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 7.35(d, J=2.4Hz, 1H), 7.15(d, J=5.1Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.11(s, 2H), 2.29(s, 6H)。

[0984] 实施例116

[0985] 2-(二甲基氨基)-N-{4-[6-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



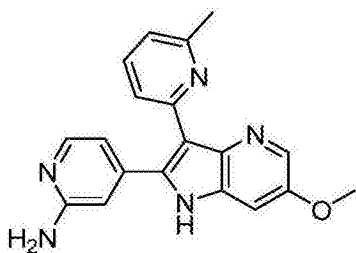
[0987] 116A):N-(4-(6-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0989] 排空实施例48B(0.360g,0.952mmol)及碳酸铯(0.620g,1.903mmol)的混合物并使用N<sub>2</sub>回填,随后添加MeCN(9.52ml)及2-溴-6-甲基吡啶(0.327g,1.903mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min,随后添加四(三苯基膦)钯(0)(0.055g,0.048mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射反应混合物1min,随后将其密封并在110℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)稀释并通过硅藻土(使用10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤)过滤。真空浓缩滤液。通过快速色谱法(24g硅胶及5g预填充加载滤芯;线性梯度0至10%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化粗品,获得灰白色固体的实施例116A(172mg,48%)。LC-MS m/z 374[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.83(s, 1H), 10.47(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.25(dd, J=5.2, 0.7Hz, 1H), 8.21(d, J=2.7Hz, 1H), 7.88(d, J=7.7Hz, 1H), 7.71(t, J=7.7Hz, 1H), 7.34(d, J=2.6Hz, 1H), 7.19(dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 7.10(d, J=7.6Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.09(s, 3H)。

[0990] 116B):4-(6-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

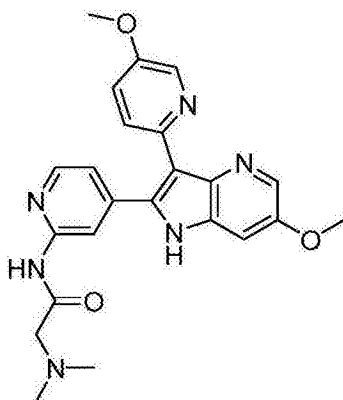
[0991]



[0992] 向实施例116A (171mg, 0.458mmol) 于MeOH (4579 $\mu$ l) 的室温溶液中添加氢氧化钠 (4579 $\mu$ l, 1M水溶液, 4.58mmol)。密封反应混合物并在80℃搅拌2h, 随后将其冷却至室温及在N<sub>2</sub>气流下部分浓缩以除去大部分MeOH, 导致固体析出。使用H<sub>2</sub>O (10ml) 稀释混合物且通过真空过滤 (使用H<sub>2</sub>O洗涤) 收集固体, 提供黄色固体的实施例116B (117mg, 77%)。LC-MS m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.68 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.69 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.56 (dd, J=5.4, 1.5Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0993] 实施例116: 2-(二甲基氨基)-N-{4-[6-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[0994]

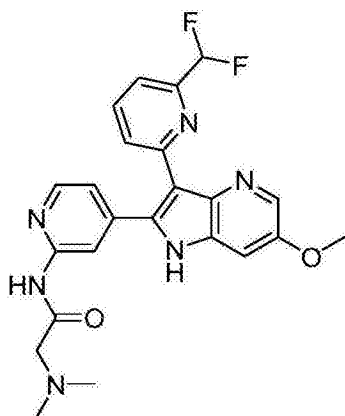


[0995] 向实施例116B (30.7mg, 0.093mmol) 及2-(二甲基氨基)乙酸 (13.37mg, 0.130mmol) 于DMF (185 $\mu$ l) 的室温溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (81 $\mu$ l, 0.463mmol) 及HATU (49.3mg, 0.130mmol)。在室温搅拌反应混合物18h, 随后经DMF稀释, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridgeC18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至50%B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例116 (19.8mg, 51%)。HPLC: Rt=0.710min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m粒子; 5至95%MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1%TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS 417 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.90 (s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。

[0996] 实施例117

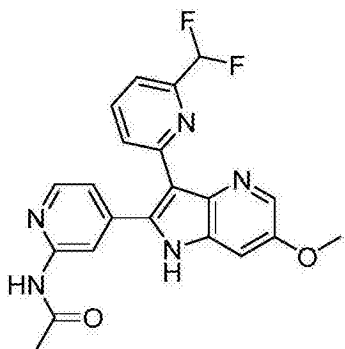
[0997] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

[0998]



[0999] 117A) :N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

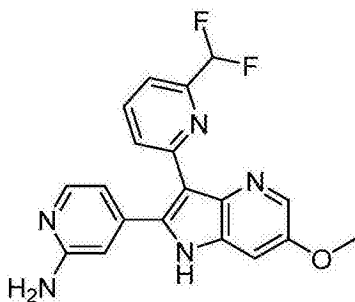
[1000]



[1001] 排空实施例48B (0.360g, 0.952mmol) 及碳酸铯 (0.620g, 1.903mmol) 的混合物且使用N<sub>2</sub>回填, 随后添加MeCN (9.52ml) 及2-溴-6-(二氟甲基)吡啶 (0.396g, 1.903mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min, 随后添加四(三苯基膦)钯(0) (0.055g, 0.048mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射反应混合物1min, 随后将其密封且在110℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温, 使用10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml) 稀释并通过硅藻土(经10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释)过滤。真空浓缩滤液。通过快速色谱法(24g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化粗品, 获得灰白色固体的实施例117A (194mg, 50%)。LC-MS m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 8.27 (dd, J=5.3, 0.6Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.05 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 6.66 (t, J=55.4Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1002] 117B) :4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

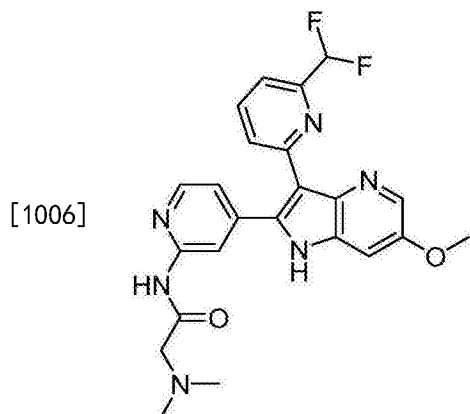
[1003]



[1004] 向实施例117A (193mg, 0.471mmol) 于MeOH (4714μl) 的室温溶液中添加氢氧化钠 (4714μl, 1M水溶液, 4.71mmol)。密封反应混合物且在80℃搅拌2h, 随后将其冷却至室温, 导

致固体析出。使用H<sub>2</sub>O (10ml) 稀释混合物且通过真空过滤 (使用H<sub>2</sub>O洗涤) 收集固体, 提供灰白色固体的实施例117B (133mg, 77%)。LC-MS *m/z* 368 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H), 8.24–8.20 (m, 2H), 8.03 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.6Hz, 1H), 6.70–6.68 (m, 1H), 6.72 (t, *J*=55.1Hz, 1H), 6.57 (dd, *J*=5.4, 1.5Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[1005] 实施例117): N-(4-[3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

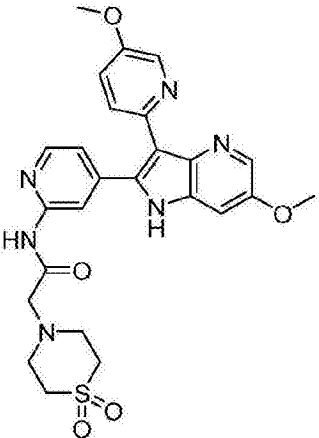


[1007] 向实施例117B (33.6mg, 0.091mmol) 及2-(二甲基氨基)乙酸 (13.20mg, 0.128mmol) 于DMF (183μl) 的室温混悬液中添加N,N-二异丙基乙胺 (80μl, 0.457mmol) 及HATU (48.7mg, 0.128mmol)。在室温搅拌反应混合物18h, 随后经DMF稀释, 过滤且通过具有以下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈: 水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈: 水+10mM乙酸铵; 梯度: 15至55%B在25分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥。通过具有如下条件的制备型LC/MS进一步纯化物质: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈: 水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈: 水+10mM乙酸铵; 梯度: 20至60%B在20分钟内, 随后在100%B维持3分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份且通过离心蒸发干燥, 提供实施例117 (10.7mg, 26%)。HPLC: *R*<sub>t</sub>=0.817min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS *m/z* 453 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.05 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.7Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=4.3Hz, 1H), 6.66 (t, *J*=55.3Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)。

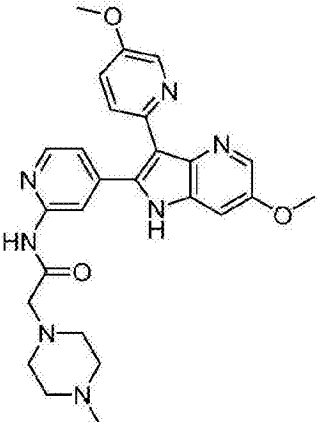
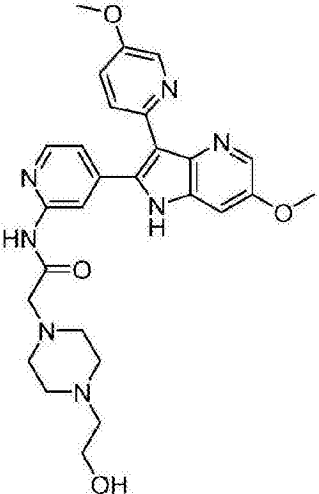
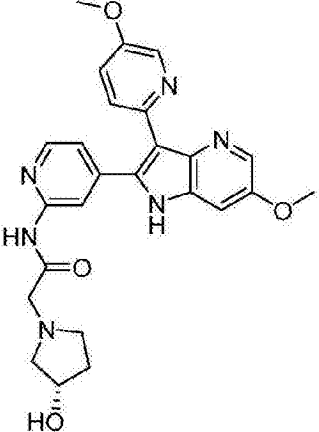
[1008] 使用与用于制备实施例115的那些过程相似的过程由实施例115B、实施例116B或实施例117B制备表3中的实施例118至123。

[1009] 表3

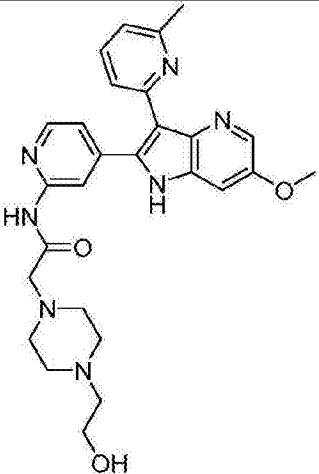
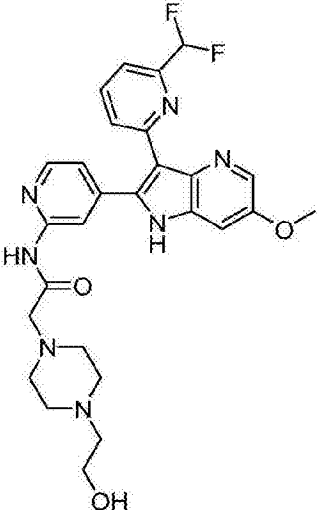
[1010]

| 实施例 | 结构                                                                                | 名称                                                                         | HPLC<br>保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | MS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 118 |  | 2-(1,1-二氧化硫吗啉代)-N-{4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺 | 0.876                              | 523                          |

[1011]

| 实施例 | 结构                                                                                  | 名称                                                                              | HPLC<br>保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | MS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 119 |    | N-{4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺       | 0.758                              | 488                          |
| 120 |   | 2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-N-{4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺 | 0.754                              | 518                          |
| 121 |  | 2-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-N-{4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺 | 0.725                              | 475                          |

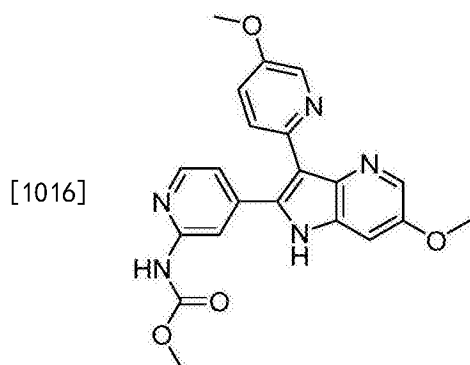
[1012]

| 实施例 | 结构                                                                                 | 名称                                                                                 | HPLC<br>保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | MS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 122 |   | 2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-N-{4-[6-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺     | 0.738                              | 502                          |
| 123 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)-2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺 | 0.842                              | 538                          |

[1013] <sup>a</sup>HPLC条件: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm。

[1014] 实施例124

[1015] N-{4-[6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯

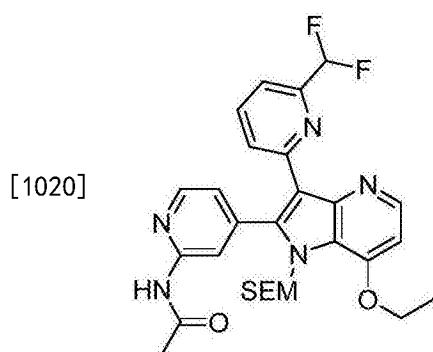


[1017] 向实施例115B (32mg, 0.092mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (921μl) 的0℃混悬液中逐滴添加三乙胺

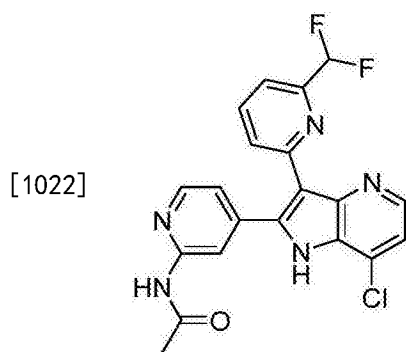
(51.4 $\mu$ l, 0.368mmol), 接着添加氯甲酸甲酯(10.68 $\mu$ l, 0.138mmol)。在0℃搅拌反应混合物5min, 随后将其温热至室温并搅拌18h。添加额外氯甲酸甲酯(3.6 $\mu$ l, 0.046mmol)且在室温搅拌反应混合物1h。添加额外氯甲酸甲酯(3.6 $\mu$ l, 0.046mmol)且在室温搅拌反应混合物1h。使用MeOH(920 $\mu$ l)及氢氧化铵(200 $\mu$ l)稀释反应混合物, 搅拌3h, 随后真空浓缩。使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研磨粗品, 获得白色固体的实施例124(23.3mg, 61%)。HPLC: Rt=5.27min (Sunfire C18, 3.0 $\times$ 150mm, 3.5 $\mu$ m粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.05% TFA在12min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.77 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.22–8.18 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.7, 3.1Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=5.2, 1.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

[1018] 实施例125

[1019] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

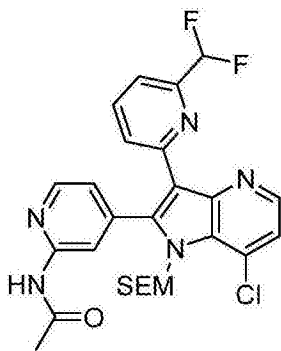


[1021] 125A): N-(4-(7-氯-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

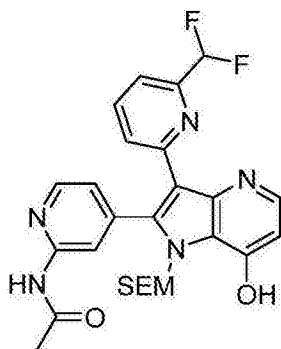


[1023] 排空实施例61C(1.273g, 3.33mmol)及碳酸铯(2.167g, 6.65mmol)的混合物并使用N<sub>2</sub>回填, 随后添加DMF(13.30ml)及2-溴-6-(二氟甲基)吡啶(1.384g, 6.65mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min, 随后添加第二代XPhos预催化剂(0.131g, 0.166mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射反应混合物2min, 随后将其密封并在120℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温, 使用THF(20ml)稀释, 经硅藻土过滤(先后使用60ml THF及100ml 20% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤)且真空浓缩。将残留物混悬在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25ml)中且通过真空过滤(使用10ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤)收集固体, 获得粗实施例125A, 其无需进一步纯化即使用。LC-MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>。

[1024] 125B): N-(4-(7-氯-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

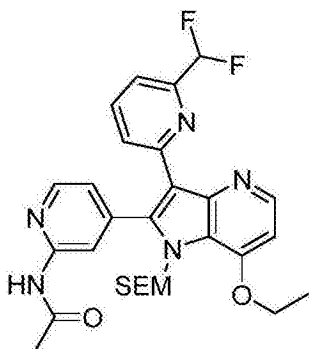


[1027] 125C):N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-羟基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1030] 125D): N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-乙氧基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

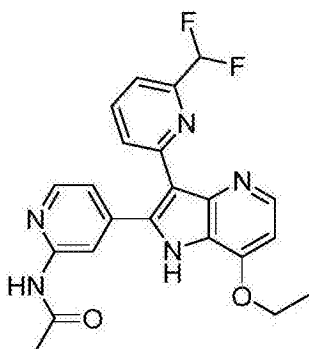
[1031]



[1032] 向实施例125C (10.6mg, 0.020mmol) 于1,4-二噁烷 (202 $\mu$ l) 的0 $^{\circ}$ C溶液中逐滴添加三苯基膦 (6.35mg, 0.024mmol) 及乙醇 (23.55 $\mu$ l, 0.403mmol), 接着添加偶氮二甲酸二异丙酯 (4.76 $\mu$ l, 0.024mmol)。在室温搅拌反应混合物30min, 随后在50 $^{\circ}$ C搅拌1h。将反应混合物冷却至室温且真空浓缩。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品, 获得黄色膜的实施例125D (8.8mg, 79%)。LC-MS  $m/z$  554 [M+H]<sup>+</sup>。

[1033] 实施例125: N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1034]

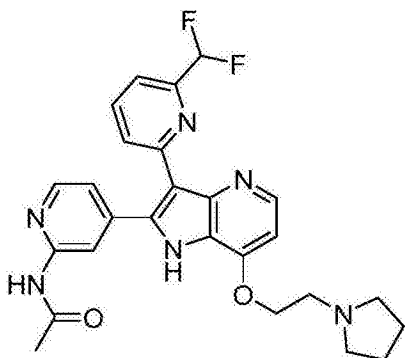


[1035] 向实施例125D (8.8mg, 0.016mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (79 $\mu$ l) 的室温溶液中添加TFA (79 $\mu$ l)。在室温搅拌透明黄色溶液1h。添加额外TFA (79 $\mu$ l) 并在室温搅拌反应混合物5h。真空浓缩反应混合物。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 $\mu$ l) 的溶液, 在室温搅拌1h, 随后真空浓缩。通过快速色谱法 (4g硅胶; 线性梯度0至20% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品, 获得白色固体的实施例125 (3.6mg, 53%)。HPLC  $R_t$  = 6.03min (Sunfire C18, 3.0 $\times$ 150mm, 3.5 $\mu$ m粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.05% TFA在12min内; 波长=220nm); LC-MS  $m/z$  424 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.21 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.41 (d,  $J$  = 7.9Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 8.26 (d,  $J$  = 5.1Hz, 1H), 8.03 (t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 5.2, 1.5Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 5.4Hz, 1H), 6.60 (t,  $J$  = 5.4Hz, 1H), 4.36 (q,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (t,  $J$  = 7.0Hz, 3H)。

[1036] 实施例126

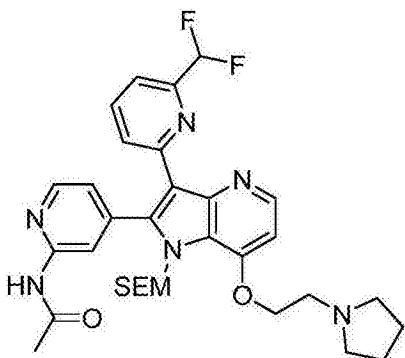
[1037] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[ 1038 ]



[1039] 126A): N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

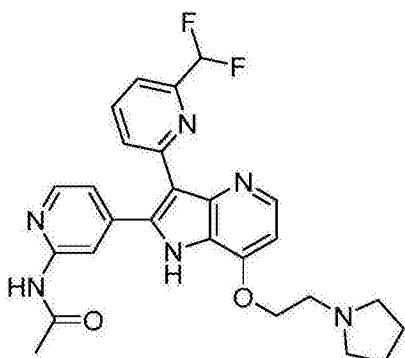
[1040]



[1041] 向实施例125C (21.3mg, 0.041mmol) 于1,4-二噁烷 (405μl) 的0℃混悬液中逐滴添加三苯基膦 (13.82mg, 0.053mmol) 及2-(吡咯烷-1-基) 乙醇 (9.48μl, 0.081mmol), 接着添加偶氮二甲酸二异丙酯 (10.37μl, 0.053mmol)。在室温搅拌反应混合物10min, 随后在50℃搅拌50min。将反应混合物冷却至室温且真空浓缩。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品, 获得白色固体的实施例126A (11.0mg, 44%)。LC-MS  $m/z$  623 [M+H]<sup>+</sup>。

[1042] 实施例126): N-(4-(3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1043]



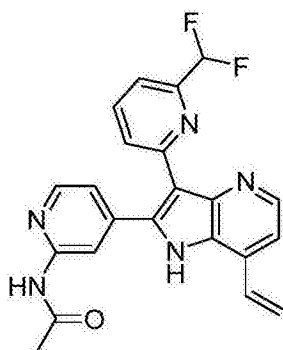
[1044] 向实施例126A (11.0mg, 0.018mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (58.9μl) 的室温溶液中添加TFA (118μl)。在室温搅拌反应混合物17h, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 随后真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤并通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至50%B在19分钟内, 随后在100%B维持5分

钟;流速:20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥,获得126 (15.4mg)。HPLC Rt=0.818min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 8.31 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.29-8.23 (m, 3H), 8.02 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.61 (dd, J=55.4, 54.8Hz, 1H), 4.36 (br t, J=5.3Hz, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.74-1.69 (m, 4H)。

[1045] 实施例127

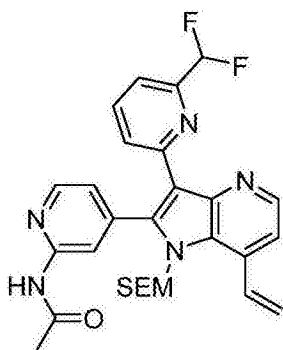
[1046] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1047]



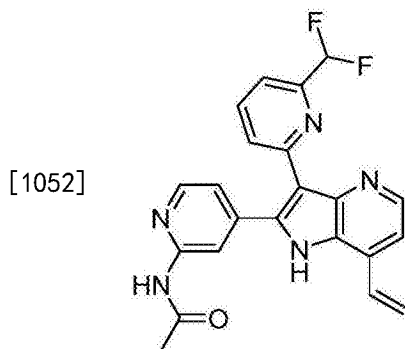
[1048] 127A): N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1049]



[1050] 排空实施例125B (307mg, 0.564mmol)、乙烯基三氟硼酸钾 (113mg, 0.846mmol) 及碳酸铯 (552mg, 1.693mmol) 的混合物并使用N<sub>2</sub>回填, 随后添加1,4-二噁烷 (5078μl) 及H<sub>2</sub>O (564μl)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min, 随后添加第二代XPhos预催化剂 (22.20mg, 0.028mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物1min, 随后将其密封并在80℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温, 使用EtOAc (50ml) 稀释, 使用饱和NaCl水溶液 (50ml) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。通过快速色谱法 (24g 硅胶及5g 预填充加载滤芯; 线性梯度0至100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品, 获得黄色泡沫状的实施例127A (270mg, 0.504mmol, 89%)。LC-MS m/z 536 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.60 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.37 (dd, J=5.0, 0.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.52 (dd, J=17.3, 10.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.41 (t, J=55.4Hz, 1H), 6.04 (dd, J=17.2, 1.2Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.78-0.73 (m, 2H), -0.12 (s, 9H)。

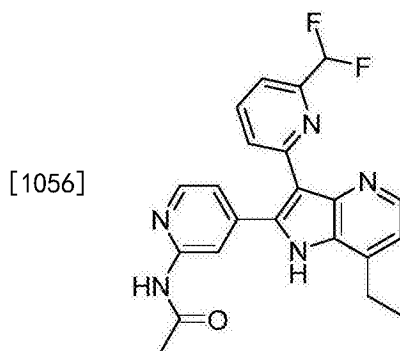
[1051] 实施例127):N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺



[1053] 向实施例127A (17.1mg, 0.032mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (106μl) 的室温溶液中添加TFA (213μl)。在室温搅拌反应混合物7h, 随后真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500μl) 的溶液, 在室温搅拌1h, 随后真空浓缩。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至20% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 再次纯化所得物质, 获得白色固体的实施例127 (7.2mg, 55%)。HPLC Rt=6.19min (Sunfire C18, 3.0×150mm, 3.5μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.05% TFA在12min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.15 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 8.05 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J=17.6, 11.0Hz, 1H), 7.27 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 6.62 (t, J=55.1Hz, 1H), 6.29 (d, J=17.7Hz, 1H), 5.70 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[1054] 实施例128

[1055] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺



[1057] 向实施例127A (37.2mg, 0.069mmol) 于EtOH (694μl) 的室温溶液中添加10% 钨/碳 (7.39mg, 6.94μmol) 及甲酸铵 (43.8mg, 0.694mmol)。在室温搅拌反应混合物1h, 随后通过硅藻土 (使用MeOH洗涤) 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230μl) 及TFA (460μl) 的混合物。在室温搅拌反应混合物16h, 随后真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌1h, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 10至100% B在19分钟内, 随后在100% B维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例128 (28.6mg, 定量,

历经两步)。HPLC  $R_t=1.062\text{min}$  (Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子; 5至95% MeCN- $\text{H}_2\text{O}+0.1\%$  TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS  $m/z$  408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.05 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.02 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (t,  $J=55.3\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.06 (s, 3H), 1.30 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[1058] 使用与用于制备实施例127的那些过程相似的过程由实施例125B及相应1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑及(3,5-二甲基异噁唑-4-基)三氟硼酸钾制备表4中的实施例129及130。

[1059] 表4

[1060]

| 实施例 | 结构 | 名称 | HPLC<br>保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | MS $m/z$<br>[ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> |
|-----|----|----|------------------------------------|--------------------------------------------------|
|-----|----|----|------------------------------------|--------------------------------------------------|

[1061]

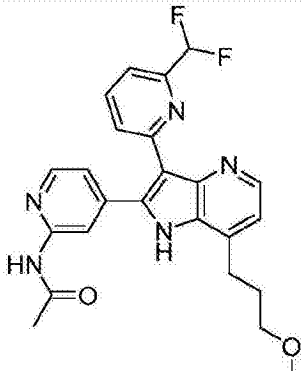
|     |  |                                                                            |       |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 129 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.009 | 460 |
| 130 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.092 | 475 |

[1062] <sup>a</sup>HPLC条件: Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子; 5至95% MeCN- $\text{H}_2\text{O}+0.1\%$  TFA在3min内; 波长=220nm。

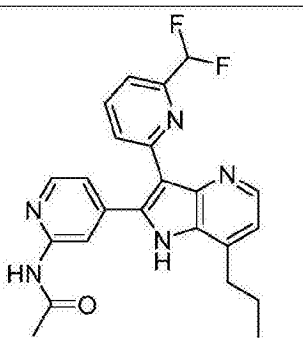
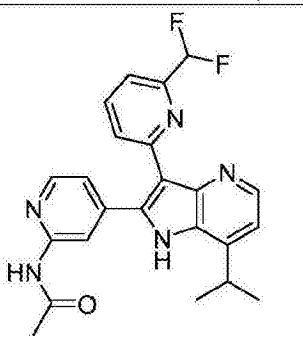
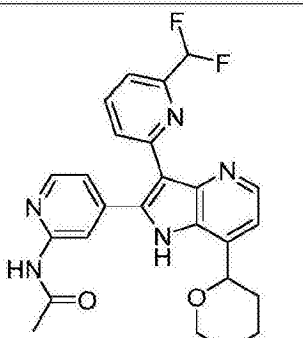
[1063] 使用与用于制备实施例127A及实施例128的那些过程相似的过程由实施例125B及适当烯基频哪醇硼酸酯或三氟硼酸钾制备表5中的实施例131至134。交叉偶联反应使用介于60℃至100℃范围内的温度。氢化反应使用介在室温至60℃范围内的温度。

[1064] 表5

[1065]

| 实施例 | 结构                                                                                | 名称                                                                  | HPLC<br>保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | MS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 131 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.111                              | 452                          |

[1066]

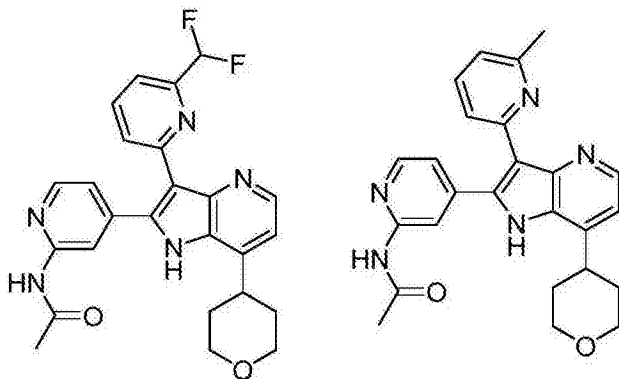
|     |                                                                                     |                                                                       |       |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 132 |   | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺          | 1.200 | 422 |
| 133 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺     | 1.150 | 422 |
| 134 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.284 | 464 |

[1067] <sup>a</sup>HPLC条件: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm。

[1068] 实施例135: N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺及实施例136: N-(4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-7-

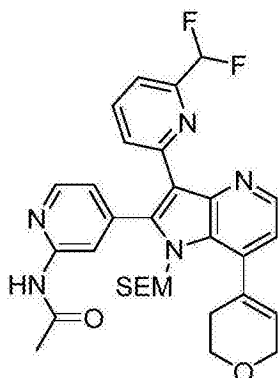
(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基}乙酰胺

[1069]



[1070] 135A):N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

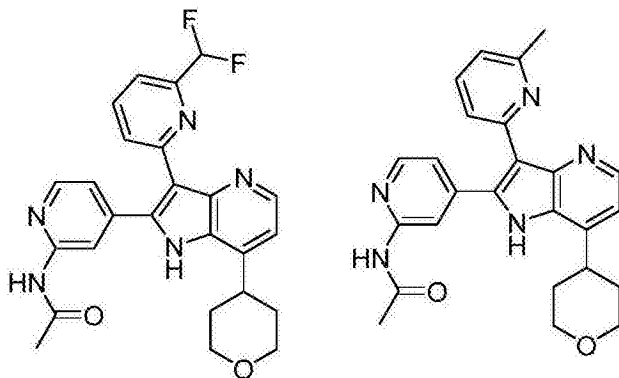
[1071]



[1072] 排空实施例125B (40mg, 0.074mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (23.17mg, 0.110mmol) 及碳酸铯 (71.9mg, 0.221mg) 的混合物并使用N<sub>2</sub>回填,随后添加1,4-二噁烷 (662μl) 及H<sub>2</sub>O (73.5μl)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min,随后添加第二代XPhos预催化剂 (2.89mg, 3.68μmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物1min,随后将其密封且于60℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,使用EtOAc (25ml) 稀释,使用饱和NaCl水溶液 (25ml) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯;线性梯度0至100%EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品,获得黄色泡沫状的实施例135A (40.2mg, 92%)。LC-MS m/z 592 [M+H]<sup>+</sup>。

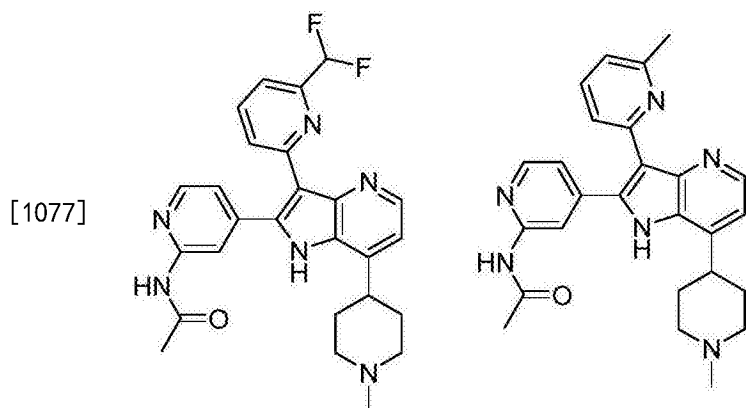
[1073] 实施例135:N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺及实施例136:N-{4-[3-(6-甲基吡啶-2-基)-7-(氧杂环己烷-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[1074]



[1075] 向实施例135A (40.2mg, 0.068mmol) 于EtOH (697 $\mu$ l) 的室温混悬液中添加THF (348 $\mu$ l), 接着添加10% 钨/碳 (7.23mg, 6.79 $\mu$ mol) 及甲酸铵 (42.8mg, 0.679mmol)。在室温搅拌反应混合物15h, 随后在60 $^{\circ}$ C搅拌1h, 随后在70 $^{\circ}$ C搅拌2h。添加额外甲酸铵 (22mg, 0.35mmol) 并在70 $^{\circ}$ C搅拌反应混合物4h。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土 (使用THF及MeOH洗涤) 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (227 $\mu$ l) 及TFA (453 $\mu$ l) 的混合物。在室温搅拌反应混合物13h。添加额外TFA (0.453ml) 并在室温搅拌反应混合物27h, 随后真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤并通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM乙酸铵; 梯度: 15至55%B在25分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份且通过离心蒸发干燥, 获得实施例135 (9.0mg, 经过两步为29%) 及实施例136 (7.7mg, 经过两步为27%)。实施例135的表征数据: HPLC Rt=1.079min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 464; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.08 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.42 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.37 (br d, J=7.7Hz, 1H), 8.32-8.28 (m, 2H), 8.03 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.60 (t, J=55.2Hz, 1H), 4.00 (br d, J=10.8Hz, 2H), 3.64-3.46 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 4H)。实施例136的表征数据: HPLC Rt=0.826min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.35 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.26 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.68 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.19 (br d, J=4.5Hz, 1H), 7.14 (br d, J=4.5Hz, 1H), 7.08 (br d, J=7.6Hz, 1H), 4.02-3.78 (m, 2H), 3.63-3.45 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 4H)。

[1076] 实施例137: N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺及实施例138: N-{4-[7-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[1078] 使用与用于制备实施例135及实施例136的那些过程相似的过程由实施例125B及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶制备实施例137及实施例138。实施例137的表征数据: HPLC Rt=0.831min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-

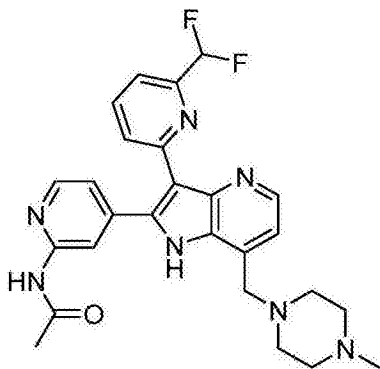
MS  $m/z$  477  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.03 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.43–8.37 (m, 2H), 8.32–8.26 (m, 2H), 8.02 (t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H), 6.59 (t,  $J=55.3$ Hz, 1H), 3.30–3.20 (m, 1H), 2.94 (br d,  $J=11.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (br t,  $J=11.0$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.90–1.75 (m, 4H)。

实施例138的表征数据: HPLC  $R_t=0.614$ min (Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1 \times 50$ mm,  $1.7\mu m$  粒子; 5至95% MeCN- $H_2O$ +0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS  $m/z$  441  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.85 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 8.31–8.26 (m, 2H), 7.94 (br d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.69 (t,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=7.4$ Hz, 1H), 3.28–3.20 (m, 1H), 2.94 (br d,  $J=10.6$ Hz, 2H), 2.27–2.23 (m, 6H), 2.13 (br t,  $J=11.1$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.88–1.74 (m, 4H)。

[1079] 实施例139

[1080] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1081]



[1082] 排空实施例125B (40mg, 0.074mmol)、三氟((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)硼酸钾 (24.27mg, 0.110mmol) 及碳酸铯 (71.9mg, 0.221mmol) 的混合物并使用 $N_2$ 回填, 随后添加THF (331 $\mu$ l) 及 $H_2O$  (36.8 $\mu$ l)。使用 $N_2$ 喷射混合物5min, 随后添加第二代XPhos预催化剂 (2.89mg, 3.68 $\mu$ l)。使用 $N_2$ 喷射混合物1min, 随后将其密封并在80℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温, 使用EtOAc (25ml) 稀释, 使用饱和NaCl水溶液 (25ml) 洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于 $CH_2Cl_2$  (247 $\mu$ l) 及TFA (493 $\mu$ l) 的混合物。在室温搅拌反应混合物42h, 随后真空浓缩。将残留物溶于10% 7N  $NH_3$ /MeOH于 $CH_2Cl_2$  (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18,  $19 \times 200$ mm,  $5\mu m$  粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至100%B在20分钟内, 随后在100%B维持2分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份且通过离心蒸发干燥, 获得实施例139 (29.3mg, 81%)。HPLC  $R_t=0.896$ min (Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1 \times 50$ mm,  $1.7\mu m$  粒子; 5至95% MeCN- $H_2O$ +0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS  $m/z$  492  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.78 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.43 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H), 8.39 (br d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.30 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.04 (t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.62 (t,  $J=55.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.63–3.35 (m, 4H), 2.46–2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

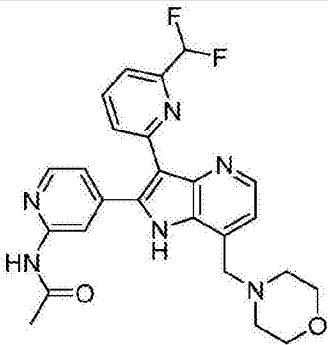
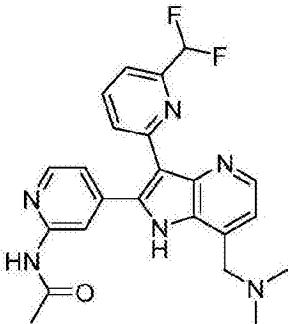
[1083] 使用与用于制备实施例139的那些过程相似的过程由实施例125B及相应三氟(吗啉代甲基)硼酸钾及((二甲基氨基)甲基)三氟硼酸钾制备表6中的实施例140及实施例141。

[1084] 表6

[1085]

| 实施例 | 结构 | 名称 | HPLC | MS m/z |
|-----|----|----|------|--------|
|-----|----|----|------|--------|

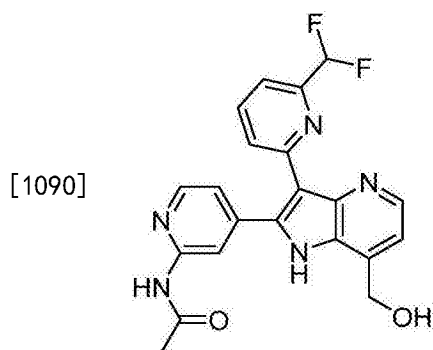
[1086]

|     |                                                                                    |                                                                       | 保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | [M+H] <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|
| 140 |   | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(吗啉-4-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺  | 0.796                      | 479                |
| 141 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.805                      | 437                |

[1087] <sup>a</sup>HPLC条件: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm

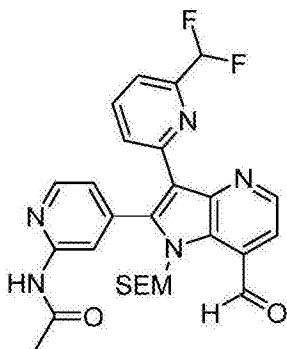
[1088] 实施例142

[1089] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺



[1091] 142A) :N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

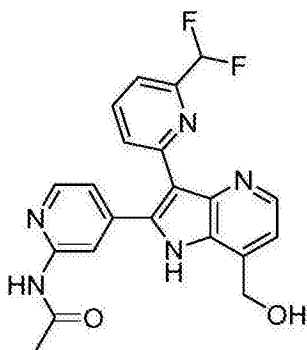
[1092]



[1093] 向实施例127A (187.8mg, 0.351mmol) 于1,4-二噁烷 (2805 $\mu$ l) 的室温溶液中添加水 (701 $\mu$ l)、2,6-二甲基吡啶 (82 $\mu$ l, 0.701mmol)、四氧化钨 (111 $\mu$ l, 4重量%水溶液, 0.018mmol) 及过碘酸钠 (300mg, 1.402mmol)。在室温搅拌反应混合物2h, 随后使用H<sub>2</sub>O (30ml) 稀释并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$  30ml) 萃取。使用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤且真空浓缩。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品, 获得黄色固体的实施例142A (179mg, 95%)。LC-MS  $m/z$  538 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.64 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.81 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.47 (dd, J=7.9, 0.9Hz, 1H), 8.40 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.46 (t, J=55.3Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.69-0.60 (m, 2H), -0.17 (s, 9H)。

[1094] 实施例142: N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1095]



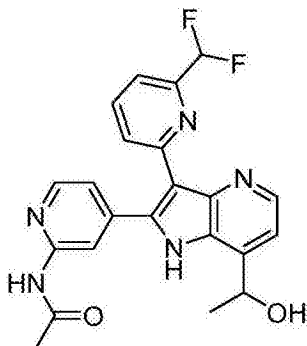
[1096] 向实施例142A (19.3mg, 0.036mmol) 于MeOH (359 $\mu$ l) 的室温溶液中添加硼氢化钠 (2.72mg, 0.072mmol)。在室温搅拌反应混合物30min, 随后通过添加H<sub>2</sub>O (20ml) 淬灭并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$  20ml) 萃取。使用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98 $\mu$ l) 及TFA (196 $\mu$ l) 的混合物。在室温搅拌反应混合物16h, 随后真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19 $\times$  200mm, 5 $\mu$ m粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至50%B在20分钟内, 随后在100%B维持4分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例142 (8.6mg, 71%)。HPLC  $R_t$  = 0.882min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$  50mm, 1.7 $\mu$ m粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS  $m/z$  410 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.02 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.45 (br d, J=4.6Hz, 1H), 8.29 (br d, J=5.2Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 8.02 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.6Hz,

1H), 7.34 (br d, J=4.4Hz, 1H), 7.22 (br d, J=5.2Hz, 1H), 6.63 (t, J=55.5Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[1097] 实施例143

[1098] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1099]

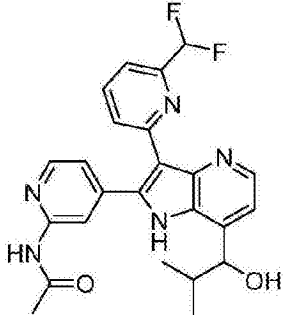
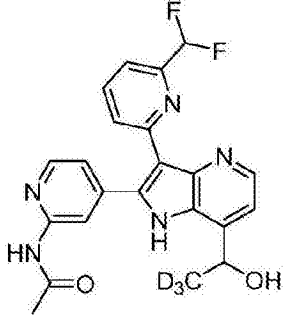


[1100] 向实施例142A (21.1mg, 0.039mmol) 于THF (392μl) 的0℃溶液中添加甲基溴化镁 (26.2μl, 3M于Et<sub>2</sub>O的溶液, 0.078mmol)。在0℃搅拌反应混合物1h, 随后通过添加H<sub>2</sub>O (25ml) 淬灭且使用EtOAc (25ml) 萃取。使用饱和NaCl水溶液 (25ml) 洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130μl) 及TFA (260μl) 的混合物。在室温搅拌反应混合物3h, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至100%B在20分钟内, 随后在100%B维持2分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例143 (8.3mg, 50%)。HPLC Rt=1.007min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.88 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.43 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 3H), 8.02 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.22 (br d, J=4.9Hz, 1H), 6.60 (t, J=55.2Hz, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.45 (br d, J=6.4Hz, 3H)。

[1101] 使用与用于制备实施例143的那些过程相似的过程由实施例142A及相应异丙基溴化镁及甲基-d<sub>3</sub>-碘化镁制备表7中的实施例144及实施例145。

[1102] 表7

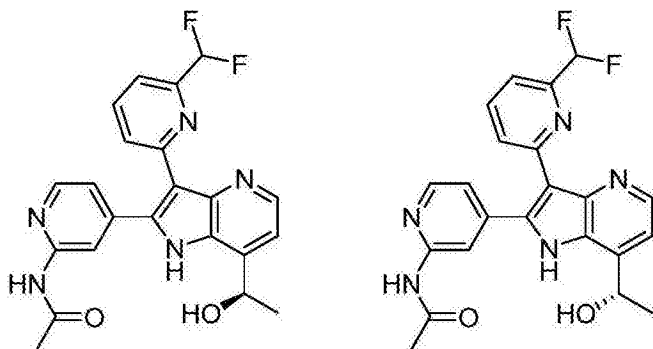
[1103]

| 实施例 | 结构                                                                                | 名称                                                                                        | HPLC<br>保留时间<br>(min) <sup>a</sup> | MS m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 144 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(1-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺                   | 1.222                              | 452                          |
| 145 |  | N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[1-羟基(2,2,2- <sup>2</sup> H)乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.963                              | 427                          |

[1104] <sup>a</sup>HPLC条件: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm。

[1105] 实施例146: N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(1R)-1-羟基乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺及实施例147: N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(1S)-1-羟基乙基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1106]



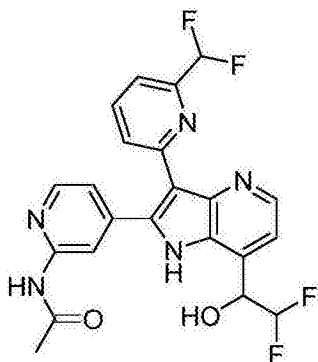
[1107] 向实施例142A (82.4mg, 0.153mmol) 于THF (1533μl) 的0℃溶液中添加甲基溴化镁 (102μl, 3M于Et<sub>2</sub>O的溶液, 0.307mmol)。在0℃搅拌反应混合物1h, 随后通过添加H<sub>2</sub>O (30ml) 淬灭并使用EtOAc (30ml) 萃取。使用饱和NaCl水溶液 (30ml) 洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (510μl) 及TFA (1020μl) 的混合物。在室温搅拌混合物5h, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min且真空浓缩。通过具有如下条件的制备型SFC纯化粗品: 柱: Chiral AD-H 25×3cm ID, 5μm粒子; 流动相: 75:25CO<sub>2</sub>/MeOH; 流速: 85ml/min。合并含有峰1的级份且真空浓缩, 获得实施例146 (23.9mg, 37%)。合并含有峰2的级份且真空浓缩, 获得实施例147 (24.0mg, 35%)。随意指定这两种对映异构体的立体化学。实施例146的表征数据: HPLC Rt=5.43min (Sunfire C18,

3.0×150mm, 3.5μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.05% TFA在12min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.04 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=5.2, 1.5Hz, 1H), 6.61 (t, J=55.0Hz, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.5Hz, 3H)。实施例147的表征数据: HPLC Rt=5.42min (Sunfire C18, 3.0×150mm, 3.5μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.05% TFA在12min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.04 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.24 (dd, J=5.1, 1.6Hz, 1H), 6.61 (t, J=55.3Hz, 1H), 5.51 (br d, J=4.2Hz, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1108] 实施例148

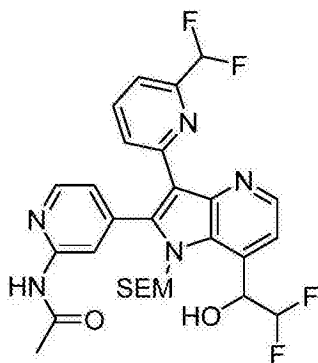
[1109] N-{4-[7-(2,2-二氟-1-羟基乙基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺

[1110]



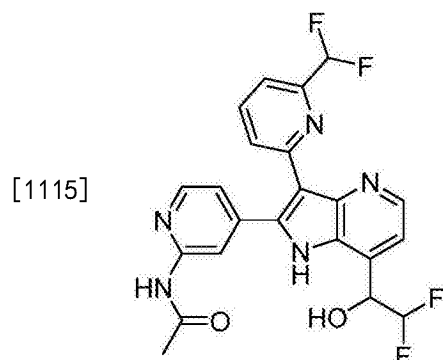
[1111] 148A): N-(4-(7-(2,2-二氟-1-羟基乙基)-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1112]



[1113] 向实施例142A (19.9mg, 0.037mmol) 于DMF (370μl) 的室温溶液中添加(二氟甲基)三甲基硅烷 (9.19mg, 0.074mmol), 接着添加氟化铯 (0.787mg, 5.18μmol)。在室温搅拌反应混合物21h, 随后添加四丁基氟化铵 (185μl, 1M于THF的溶液, 0.185mmol) 且在室温搅拌反应混合物1h。使用EtOAc (25ml) 稀释反应混合物, 使用H<sub>2</sub>O (25ml) 及饱和NaCl水溶液 (25ml) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。通过快速色谱法 (12g硅胶及5g预填充加载滤芯; 线性梯度0至100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品, 获得白色膜的实施例148A (9.5mg, 44%)。LC-MS m/z 590 [M+H]<sup>+</sup>。

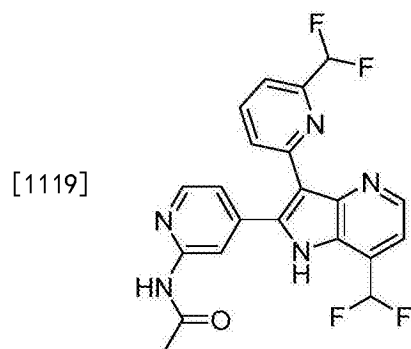
[1114] 实施例148):N-{4-[7-(2,2-二氟-1-羟基乙基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[1116] 向实施例148A (9.5mg, 0.016mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53.7μl) 的室温溶液中添加TFA (107μl)。在室温搅拌反应混合物18h, 随后真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 随后真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤并通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 0至100%B在15分钟内, 随后在100%B维持3分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例148 (7.1mg, 95%)。HPLC Rt=1.042min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 460 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.29 (br d, J=5.1Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.03 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.39 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.22 (br d, J=4.5Hz, 1H), 6.76 (br d, J=5.0Hz, 1H), 6.73-6.47 (m, 1H), 6.32-6.05 (m, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[1117] 实施例149

[1118] N-{4-[7-(二氟甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



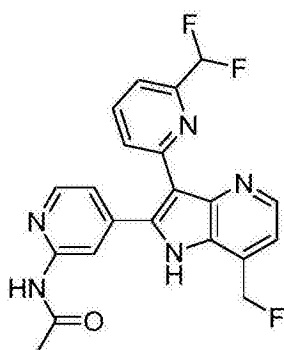
[1120] 向实施例142A (20.9mg, 0.039mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (389μl) 的0℃溶液中添加二乙基氨基三氟化硫 (7.70μl, 0.058mmol)。在0℃搅拌反应混合物1h, 随后在室温搅拌2h。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (25ml) 稀释并经CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25ml) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130μl) 及TFA (260μl) 的混合物。在室温搅拌反应混合物16h, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤并通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒

子;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:15至55%B在20分钟内,随后在100%B维持5分钟;流速:20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥,获得实施例149(10.3mg,62%)。HPLC  $R_t=1.086\text{min}$  (Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子;5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内;波长=220nm);LC-MS  $m/z$  430  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.50 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.63 (br d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 8.34-8.26 (m, 3H), 8.06 (br t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.40 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.65 (t,  $J=55.1\text{Hz}$ , 1H), 2.07 (s, 3H)。

[1121] 实施例150

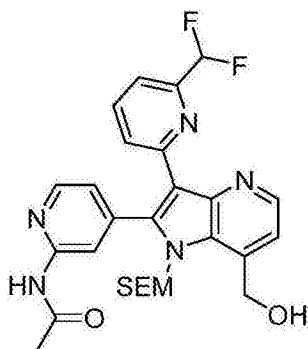
[1122] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1123]



[1124] 150A): N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(羟基甲基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

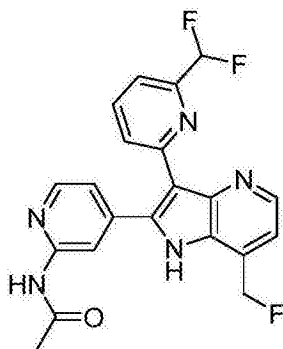
[1125]



[1126] 向实施例142A (20mg, 0.037mmol) 于MeOH (372 $\mu$ l) 的室温溶液中添加硼氢化钠 (2.81mg, 0.074mmol)。在室温搅拌反应混合物15min, 随后通过添加H<sub>2</sub>O (20ml) 淬灭并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$ 20ml) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。使用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20ml) 稀释水层并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$ 20ml) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。通过快速色谱法 (12g 硅胶及5g 预填充加载滤芯; 线性梯度0至10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化各个粗分离物。合并获自各个柱的含产物级份, 获得白色泡沫状的实施例150A (18mg, 90%)。LC-MS  $m/z$  540  $[M+H]^+$ 。

[1127] 实施例150): N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1128]

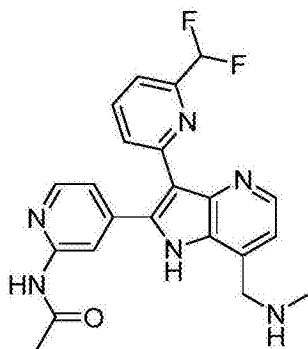


[1129] 向实施例150A (18mg, 0.033mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (334μl) 的-78℃溶液中添加二乙基氨基三氟化硫 (6.61μl, 0.050mmol)。在-78℃搅拌反应混合物10min, 随后在室温搅拌反应混合物35min。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (25ml) 稀释反应混合物并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25ml) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110μl) 及TFA (220μl) 的混合物。在室温搅拌混合物16h, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤并通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 15至55%B在25分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例150 (3.4mg, 25%)。HPLC Rt=1.007min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 412[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.28 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.35 (br d, J=7.8Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 8.05 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.34 (br d, J=4.5Hz, 1H), 7.24 (br d, J=5.0Hz, 1H), 6.63 (t, J=55.2Hz, 1H), 5.87 (d, J=46.9Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[1130] 实施例151

[1131] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-[(甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1132]



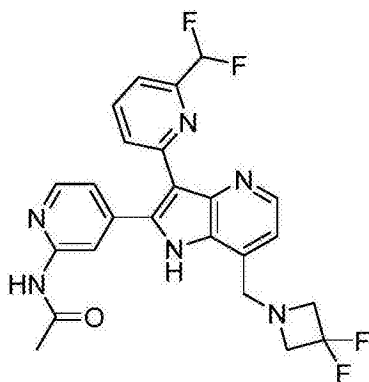
[1133] 向实施例142A (22.1mg, 0.041mmol) 于DCE (411μl) 的室温溶液中添加甲基胺 (123μl, 2.0M于THF的溶液, 0.247ml), 接着添加三乙酰氧基硼氢化钠 (13.94mg, 0.066mmol)。在室温搅拌反应混合物17h。添加额外三乙酰氧基硼氢化钠 (30mg, 0.14mmol) 且在室温搅拌反应混合物3天。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (25ml) 稀释反应混合物并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25ml) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (137μl) 及TFA (273μl) 的混合物。在室温搅拌反应混合物2天, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化:

柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 5至45%B 在20分钟内, 随后在100%B 维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥。通过具有如下条件的制备型LC/MS 进一步纯化物质: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 5至35%B 在25分钟内, 随后在35%B 维持2分钟; 流速: 20ml/min 合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例151 (2.3mg, 13%)。HPLC Rt=0.764min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA 在3min 内; 波长=220nm); LC-MS m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.50 (s, 1H), 8.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.30 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.04 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.75-6.47 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

#### [1134] 实施例152

[1135] N-(4-{7-[ (3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基) 甲基]-3-[6-(二氟甲基) 吡啶-2-基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基} 吡啶-2-基) 乙酰胺

[1136]



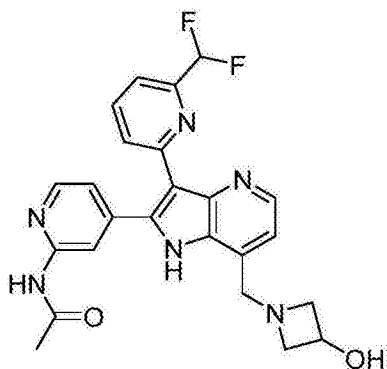
[1137] 向实施例142A (23.0mg, 0.043mmol) 于DCE (428μl) 的室温溶液中添加3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (8.31mg, 0.064mmol) 及三乙胺 (13.42μl, 0.096mmol), 接着添加三乙酰氧基硼氢化钠 (14.51mg, 0.068mmol)。在室温搅拌反应混合物16h, 随后使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (25ml) 稀释并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25ml) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (143μl) 及TFA (287μl) 的混合物。在室温搅拌反应混合物4天, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS 纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 20至60%B 在19分钟内, 随后在100%B 维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例152 (8.7mg, 42%)。HPLC Rt=1.113min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA 在3min 内; 波长=220nm); LC-MS m/z 485 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.42 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.33 (br d, J=8.1Hz, 1H), 8.31-8.27 (m, 2H), 8.03 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.61 (t, J=55.2Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.76-3.68 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。

#### [1138] 实施例153

[1139] N-(4-{3-[6-(二氟甲基) 吡啶-2-基]-7-[ (3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 甲基]-1H-吡

咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1140]

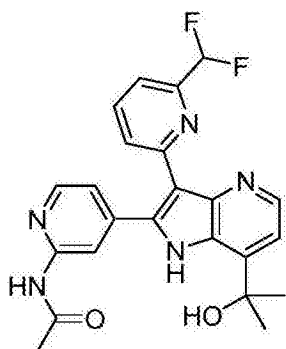


[1141] 向实施例142A (19.4mg, 0.036mmol) 于DCE (361 $\mu$ l) 的室温溶液中添加氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (5.93mg, 0.054mmol), 接着添加三乙胺 (11.32 $\mu$ l, 0.081mmol) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (12.24mg, 0.058mmol)。在室温搅拌反应混合物16h, 随后使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (25ml) 稀释并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25ml) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 $\mu$ l) 及TFA (240 $\mu$ l) 的混合物。在室温搅拌混合物2天, 接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液, 在室温搅拌5min, 真空浓缩, 溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱:waters xbridge shield rp18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 10至35%B在25分钟内, 随后在35%B维持2分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥。通过具有如下条件的制备型LC/MS进一步纯化物质: 柱:XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 0至45%B在20分钟内, 随后在100%B维持3分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份且通过离心蒸发干燥, 获得实施例153 (0.7mg, 4%)。HPLC Rt=0.944min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.95 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.04 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.62 (t, J=55.4Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。

[1142] 实施例154

[1143] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1144]



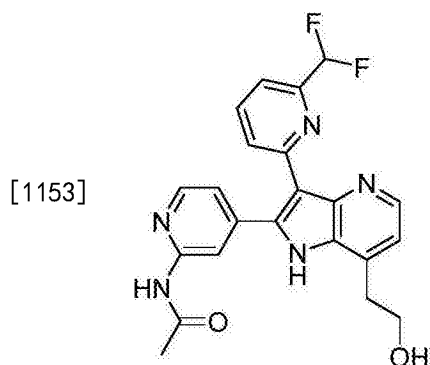
[1145] 154A): N-(4-(7-乙酰基-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙



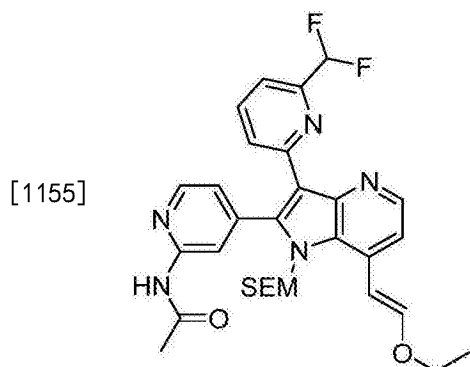
45%B在25分钟内,随后在45%B维持2分钟;流速:20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥,获得实施例154 (7.9mg,37%)。HPLC  $R_t=1.021\text{min}$  (Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$  粒子;5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1% TFA在3min内;波长=220nm);LC-MS  $m/z$  438  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.02 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.61 (t,  $J=55.3\text{Hz}$ , 1H), 5.83 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)。

[1151] 实施例155

[1152] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺



[1154] 155A): (E)-N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-(2-乙氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

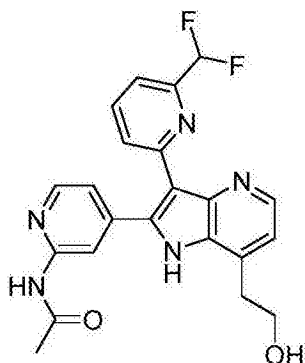


[1156] 排空实施例125B (90.0mg, 0.165mmol) 及碳酸铯 (216mg, 0.662mmol) 的混合物并使用N<sub>2</sub>回填,随后添加1,4-二噁烷 (1489 $\mu$ l) 及H<sub>2</sub>O (165 $\mu$ l)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物5min,随后添加第二代XPhos预催化剂 (6.51mg, 8.27 $\mu$ mol) 及(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (98mg, 0.496mmol)。使用N<sub>2</sub>喷射混合物1min,随后将其密封并在80℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温,使用EtOAc (30ml) 稀释,使用饱和NaCl水溶液 (30ml) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。通过快速色谱法 (24g 硅胶及5g 预填充加载滤芯;线性梯度0至100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗品,获得浅黄色固体的实施例155A (67.2mg, 70%)。LC-MS  $m/z$  580  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (dd,  $J=5.1$ , 1.5Hz, 1H), 6.57-6.26 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.02 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.07

(s, 3H), 1.31 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.85-0.75 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)。

[1157] 实施例155): N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1158]

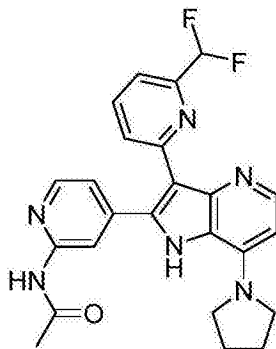


[1159] 搅拌实施例155A (66mg, 0.114mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (379μl) 及TFA (759μl) 的混合物的室温混悬液6h, 随后添加H<sub>2</sub>O (5滴) 且搅拌反应混合物16h。真空浓缩反应混合物。将残留物溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20ml) 并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20ml) 洗涤。使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20ml) 萃取水层。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将物质溶于MeOH (1140μl) 并添加硼氢化钠 (8.63mg, 0.228mmol)。在室温搅拌反应混合物15min, 随后使用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (25ml) 稀释并使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20ml) 萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且真空浓缩。将粗品溶于DMSO, 过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 5至45% B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥, 获得实施例155 (4.9mg, 10%)。HPLC Rt=0.929min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子; 5至95% MeCN-H<sub>2</sub>O 及0.1% TFA在3min内; 波长=220nm); LC-MS m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.32-8.28 (m, 2H), 8.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.24 (br d, J=5.0Hz, 1H), 7.16 (br d, J=4.7Hz, 1H), 6.63 (t, J=55.5Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.15 (br t, J=6.6Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[1160] 实施例156

[1161] N-(4-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-7-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基}吡啶-2-基)乙酰胺

[1162]

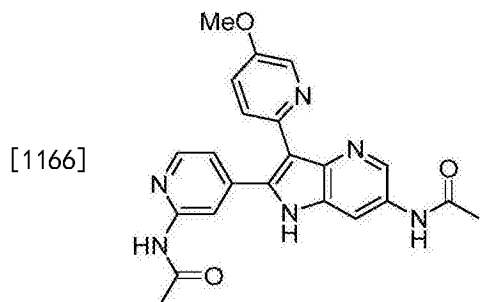


[1163] 向实施例125B (20mg, 0.037mmol) 于DMF (184μl) 的室温溶液中添加吡咯烷 (61.4μl, 0.735mmol)。密封反应混合物并在110℃搅拌6h, 随后将其冷却至室温, 使用EtOAc (25ml)

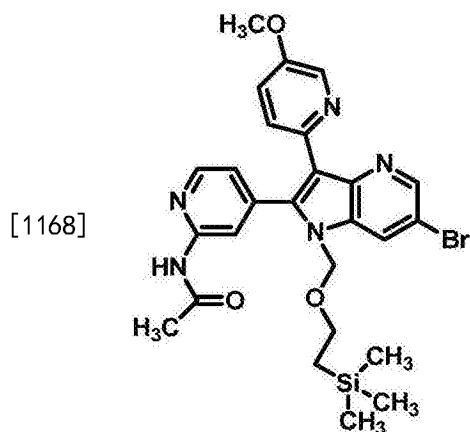
稀释,使用H<sub>2</sub>O (25ml) 及饱和NaCl水溶液 (25ml) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (123μl) 及TFA (247μl) 的混合物。在室温搅拌反应混合物22h,接着真空浓缩。将残留物溶于10% 7N NH<sub>3</sub>/MeOH于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 的溶液,在室温搅拌5min,真空浓缩,溶于DMSO,过滤且通过具有如下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge Shield RP18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:15至55%B在20分钟内,随后在100%B维持4分钟;流速:20ml/min。合并含有期望产物的级份并通过离心蒸发干燥,获得实施例156 (3.6mg,21%)。HPLC Rt=1.252min (Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子;5至95%MeCN-H<sub>2</sub>O+0.1%TFA在3min内;波长=220nm);LC-MS m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.00 (br s, 1H), 10.50 (br s, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.26 (br d, J=4.7Hz, 1H), 7.24-6.97 (m, 1H), 6.32 (br d, J=6.2Hz, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 4H)。

[1164] 实施例157

[1165] N-(4-(6-乙酰氨基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



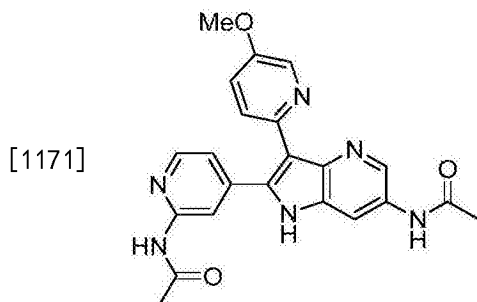
[1167] 157A):N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1169] 在室温搅拌实施例83 (765mg,1.745mmol)、碳酸铯 (1137mg,3.49mmol) 及 (2-(氯代甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (437mg,2.62mmol) 于THF (12ml) 及DMF (12ml) 的混合物30min。向反应混合物中添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水,分离CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩且通过SiO<sub>2</sub>快速柱(梯度100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至80%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,产物于30至40%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱)纯化残留物,获得玻璃状物质的6 (625mg,1.099mmol,63%)。MS (ES):m/z=568,570 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80

(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (dd,  $J=8.7, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (dd,  $J=5.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.42–3.36 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.85–0.80 (m, 2H), –0.08 (s, 9H)。

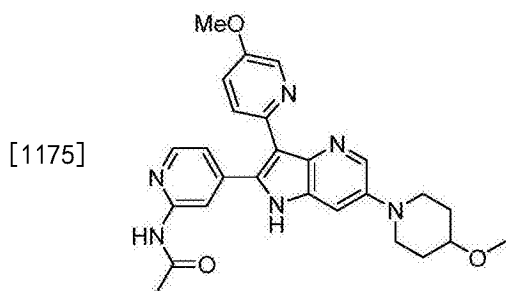
[1170] 实施例157): N-(4-(6-乙酰氨基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1172] 向N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(40mg, 0.070mmol)于二噁烷(2ml)的溶液中添加乙酰胺(41.6mg, 0.704mmol)、Xantphos(8.14mg, 0.014mmol)、碳酸铯(45.8mg, 0.141mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.89mg, 0.014mmol)。使用氮气冲洗混悬液5分钟并加热至110℃持续1小时。将反应混合物浓缩至干并再次混悬于1ml EtOAc且通过小硅胶塞过滤,先后使用EtOAc及Hex:EtOAc(1:1)洗脱。浓缩EtOAc级份,获得粗产物,于60℃用4N HCl于二噁烷(1.5ml)的溶液处理粗产物30分钟。将反应混合物浓缩,经DMF稀释并通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(6-乙酰氨基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=0.85min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.1\%\text{TFA}$ , Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z=417[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 10.50 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.42–8.45 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.24 (d,  $J=5.05\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=1.60\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=2.19, 8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=4.88\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1173] 实施例158

[1174] N-(4-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1176] 向实施例157A(30mg, 0.053mmol)于DMSO(2ml)的溶液中添加(S)-吡咯烷-2-甲酸(6.68mg, 0.058mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (14.59mg, 0.106mmol)、4-甲氧基哌啶(42.5mg, 0.369mmol)及碘化亚铜(I)(5.33mg, 0.028mmol)。使用氮气冲洗反应混合物2min并在100℃搅拌3h。在氮气气流下将反应混合物浓缩至干并于60℃使用4N HCl于二噁烷(3ml)的溶液处理30分钟。浓缩反应混合物并再次溶于DMF且通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(6-(4-甲氧基哌啶-1-

基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.92min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=473[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ 12.66(br.s.,1H),10.71(br.s.,1H),8.42(s,1H),8.40(d,J=5.55Hz,1H),8.34(br.s.,1H),8.30(br.s.,1H),7.81(br.s.,1H),7.43-7.59(m,2H),7.10-7.31(m,H),3.89(s,3H),3.51-3.67(m,J=5.39Hz,2H),3.42(br.s.,1H),3.11(t,J=9.47Hz,2H),3.10(s,3H)2.10(s,3H),2.00(br.s.,2H),1.55-1.72(m,2H)。

[1177] 以与实施例158及相应胺相同的一般方式通过显示的一般方法制备表8中的实施例。

[1178] 表8

| #   | 结构 | 名称                                                                           | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 159 |    | N-(4-(6-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺        | 0.79                  | 500                         |
| 160 |    | (R)-N-(4-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 0.76                  | 459                         |
| 161 |    | N-(4-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 0.92                  | 473                         |
| 162 |    | (S)-N-(4-(6-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.02                  | 459                         |
| 163 |    | (R)-N-(4-(6-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.16                  | 459                         |
| 164 |    | N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-吗啉代-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺                   | 0.86                  | 445                         |

[1180]

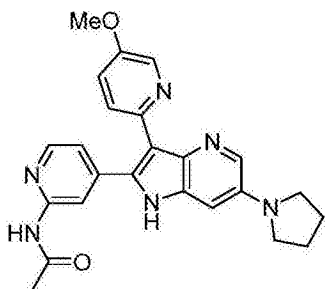
|     |  |                                                                                |      |     |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 165 |  | N-(4-(6-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺        | 1.08 | 433 |
| 166 |  | N-(4-(6-((3S,4S)-3,4-二羟基哌啶-1-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.90 | 497 |

[1181] HPLC/LCMS柱条件: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 温度: 50℃; 梯度: 0至100%B在3分钟内, 随后在100%B维持0.75分钟; 流速: 1.0ml/min; 检测: UV 220nm。

[1182] 实施例167

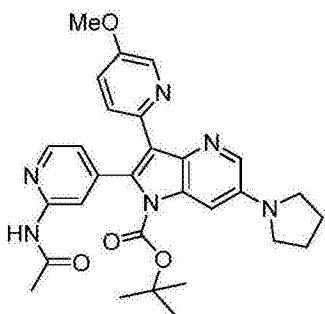
[1183] N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1184]



[1185] 167A): 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

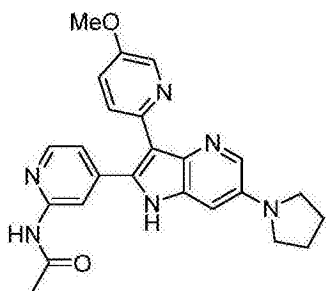
[1186]



[1187] 向实施例83 (100mg, 0.228mmol) 及DMAP (5.57mg, 0.046mmol) 于THF (3ml) 的混悬液中添加一缩二羧酸二叔丁酯 (100mg, 0.456mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。使用水 (10ml) 稀释反应混合物并使用EtOAc (3×10ml) 萃取。合并有机物, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得按原样用于下一反应的透明黄色油的2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯。HPLC: RT=3.11min (MeOH/H<sub>2</sub>O+0.1%TFA, 柱: Sun-Fire 5u 4.6×30mm, 1.7μm粒子, 梯度=4min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=529 [M+H]<sup>+</sup>。

[1188] 实施例167): N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1189]



[1190] 向2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.037mmol)于DMSO(2ml)的溶液中添加(S)-吡咯烷-2-甲酸(4.70mg,0.041mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.27mg,0.074mmol)、吡咯烷(13.21mg,0.186mmol)及碘化亚铜(I)(3.75mg,0.020mmol)。使用氮气冲洗反应混合物2min及在90℃搅拌过周末。Boc基团在反应期间脱离,获得期望产物。过滤反应混合物并通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=1.01min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=429[M+H]<sup>+</sup>。

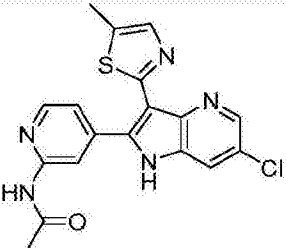
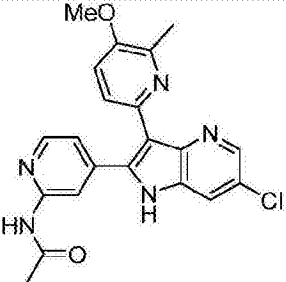
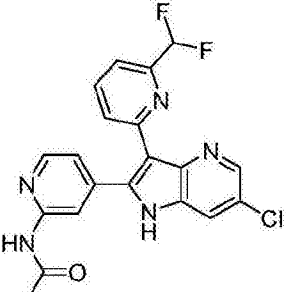
[1191] 以与实施例46相同的方式(由实施例41B及杂芳基溴化物通过针对实施例1显示的一般方法)制备表9中的实施例。

[1192] 表9

[1193]

| #   | 结构 | 名称                                                     | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|--------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 168 |    | N-(4-(6-氯-3-(5-氯噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.57                  | 404                         |

[1194]

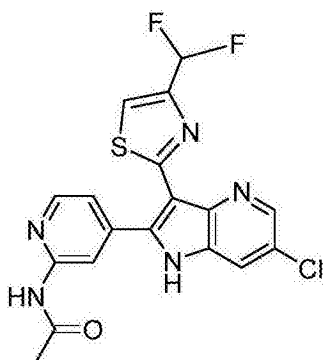
|     |                                                                                    |                                                               |       |     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 169 |   | N-(4-(6-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺       | 1.50* | 384 |
| 170 |   | N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.99  | 408 |
| 171 |  | N-(4-(6-氯-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺   | 1.23  | 414 |

[1195] HPLC/LCMS柱条件: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 温度: 50℃; 梯度: 0至100%B在3分钟内, 随后在100%B维持0.75分钟; 流速: 1.0ml/min; 检测: UV 220nm。

[1196] 实施例172

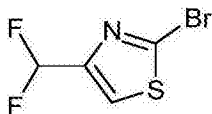
[1197] N-(4-(6-氯-3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1198]



[1199] 172A): 2-溴-4-(二氟甲基)噻唑

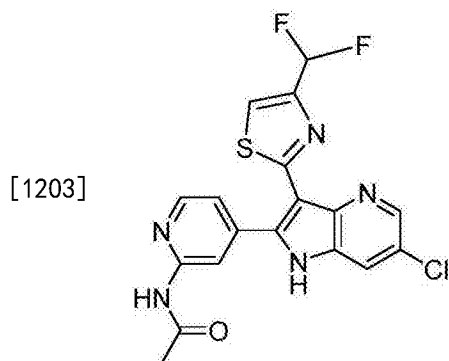
[1200]



[1201] 在氮气氛围下向2-溴噻唑-4-甲醛(0.3g, 1.562mmol)于DCM(10ml)的溶液中逐滴添加DAST(0.826ml, 6.25mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜, 随后经EtOAc(10ml)稀释及通

过逐滴添加MeOH(1ml)淬灭直至停止起泡。使用K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液洗涤反应混合物。使用盐水洗涤有机相,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,获得浅黄色油,其通过硅胶快速色谱法纯化,经0至50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,获得黄色油的2-溴-4-(二氟甲基)噻唑(0.2g, 0.934mmol, 59.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.92(t, J=1.5Hz, 1H), 6.75(t, J=54.6Hz, 1H), 其未显示LCMS下的[M+H]<sup>+</sup>。

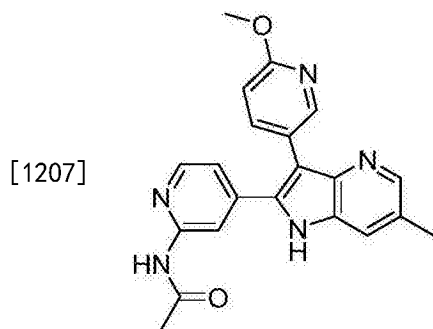
[1202] 实施例172): N-(4-(6-氯-3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



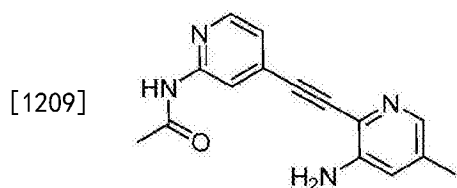
[1204] 使用氮气冲洗实施例41B(54mg, 0.141mmol)、2-溴-4-(二氟甲基)噻唑(60.4mg, 0.282mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(69.0mg, 0.212mmol)于乙腈(2ml)的混合物数分钟。添加XPhos(6.73mg, 0.014mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.88mg, 4.23μmol)且在120℃在密封瓶中加热混合物1h。将反应混合物冷却,过滤并通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(6-氯-3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=1.42min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS(ES): m/z=420 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.63(s, 1H), 8.57(d, J=1.94Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.40(d, J=5.13Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.04(d, J=1.85Hz, 1H), 7.49(d, J=5.13Hz, 1H), 6.99(t, J=54.95Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 2.10(s, 3H)。

[1205] 实施例173

[1206] N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

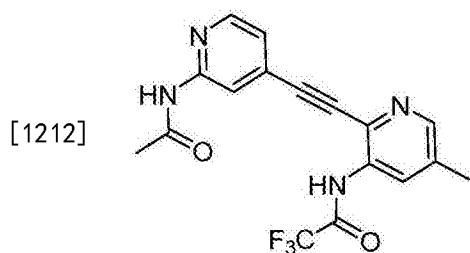


[1208] 173A): N-(4-((3-氨基-5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



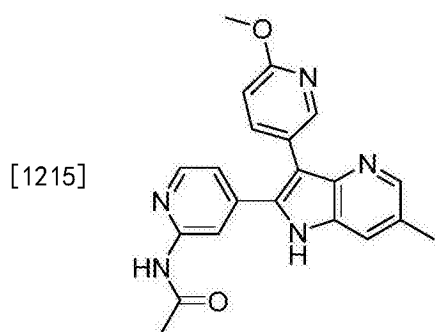
[1210] 通过针对实施例1C显示的方法由实施例1B及2-溴-5-甲基吡啶-3-胺制备N-(4-((3-氨基-5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.49min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7μ,梯度=1.8min,波长=220nm);MS (ES):m/z=267 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.58 (s,1H),8.33 (dd,J=0.77,5.17Hz,1H),8.21 (s,1H),7.64-7.71 (m,1H),7.32 (dd,J=1.54,5.06Hz,1H),6.93 (dd,J=0.88,1.76Hz,1H),5.72 (s,2H),2.20 (s,3H),2.11 (s,3H)。

[1211] 173B):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-甲基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1213] 通过针对实施例1D显示的方法制备N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-甲基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。HPLC:RT=0.72min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7μ,梯度=1.8min,波长=220nm);MS (ES):m/z=363 [M+H]<sup>+</sup>。

[1214] 实施例173):N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

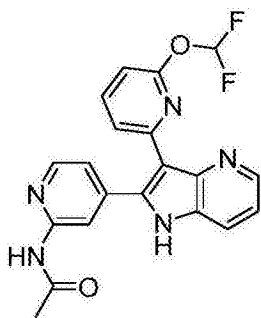


[1216] 通过针对实施例172显示的方法由N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-甲基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺及5-碘-2-甲氧基吡啶制备N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.80min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=374;<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.85 (s,1H),10.50 (s,1H),8.28 (d,J=5.19Hz,1H),8.24 (s,2H),8.19 (d,J=1.83Hz,1H),7.75 (dd,J=2.29,8.39Hz,1H),7.65 (s,1H),7.09 (d,J=5.19Hz,1H),6.84 (d,J=8.24Hz,1H),3.85 (s,3H),2.42 (s,3H),2.06 (s,3H)。

[1217] 实施例174

[1218] N-(4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1219]

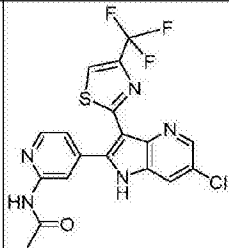
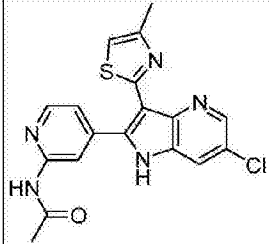
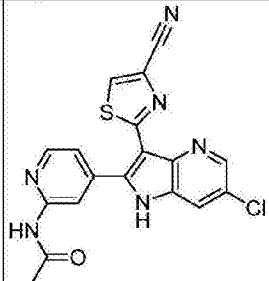
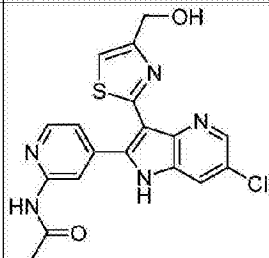
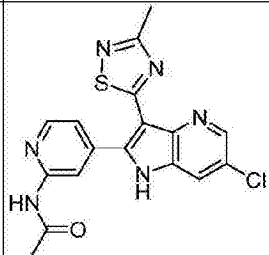


[1220] 通过针对实施例172显示的方法由实施例1D及2-溴-6-(二氟甲氧基)吡啶制备N-(4-(3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.93min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=396;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.26(s,1H),10.63(s,1H),8.52(d,J=4.12Hz,1H),8.35-8.45(m,2H),8.25(s,1H),7.99(t,J=7.87Hz,1H),7.91(d,J=7.91Hz,1H),7.31(dd,J=4.59,8.20Hz,1H),7.26(d,J=4.38Hz,1H),6.87(d,J=7.99Hz,1H),6.65(t,J=73.55Hz,1H),2.09(s,3H)。

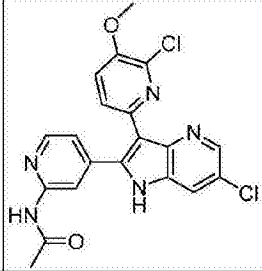
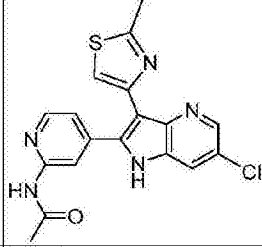
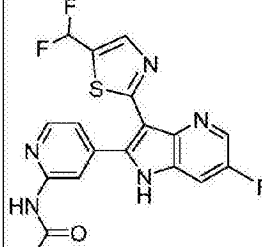
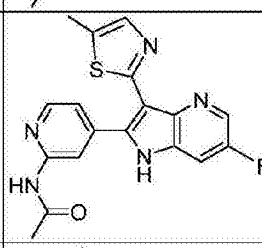
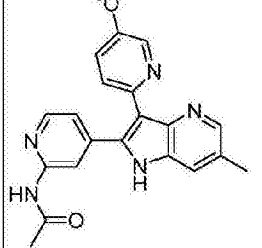
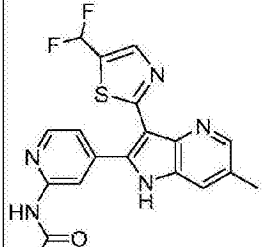
[1221] 根据针对实施例172显示的一般方法由实施例41B或实施例38B或实施例1D或由实施例173B及杂芳基溴化物制备下表10中的实施例。

[1222] 表10

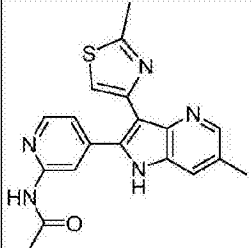
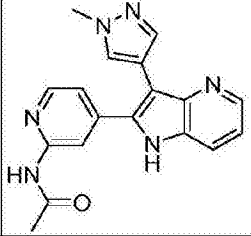
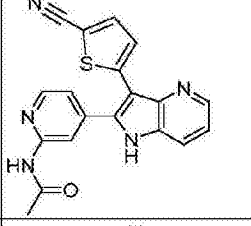
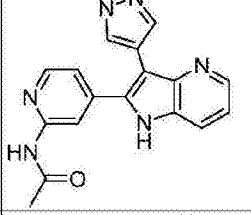
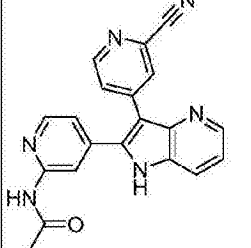
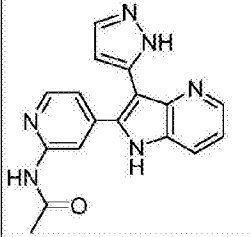
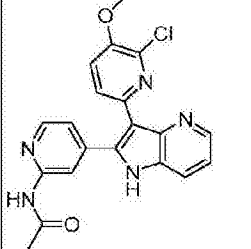
[1223]

| 实施例 | 结构                                                                                  | 名称                                                              | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 175 |    | N-(4-(6-氯-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 1.62                  | 438                         |
| 176 |    | N-(4-(6-氯-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺         | 1.13                  | 384                         |
| 177 |   | N-(4-(6-氯-3-(4-氰基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺         | 1.37                  | 394                         |
| 178 |  | N-(4-(6-氯-3-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 0.94                  | 400                         |
| 179 |  | N-(4-(6-氯-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.32                  | 385                         |

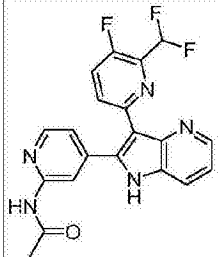
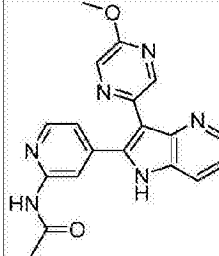
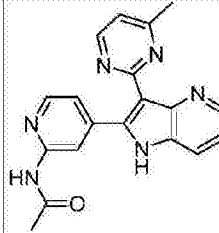
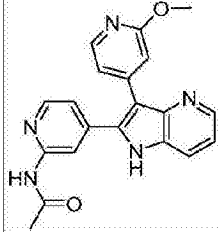
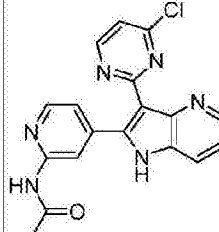
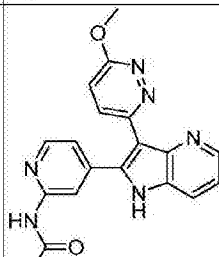
[1224]

|     |                                                                                     |                                                              |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|-----|
| 180 |    | N-(4-(6-氯-3-(6-氯-5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.20 | 428 |
| 181 |    | N-(4-(6-氯-3-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 1.05 | 384 |
| 182 |    | N-(4-(3-(5-(二氟甲基)噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺  | 1.25 | 403 |
| 183 |  | N-(4-(6-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 0.96 | 368 |
| 184 |  | N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺    | 0.67 | 374 |
| 185 |  | N-(4-(3-(5-(二氟甲基)噻唑-2-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.92 | 400 |

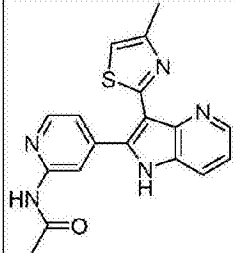
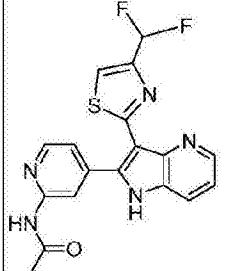
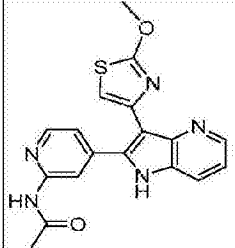
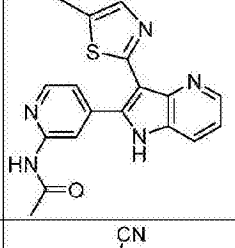
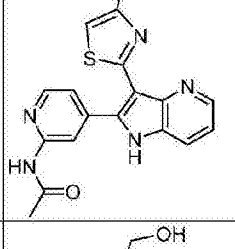
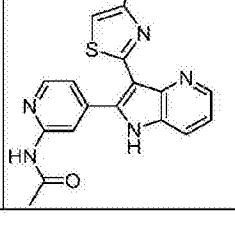
[1225]

|     |                                                                                     |                                                          |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------|-----|
| 186 |    | N-(4-(6-甲基-3-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.84 | 364 |
| 187 |    | N-(4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺  | 0.51 | 333 |
| 188 |    | N-(4-(3-(5-氰基噻吩-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 0.76 | 360 |
| 189 |   | N-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺       | 0.51 | 319 |
| 190 |  | N-(4-(3-(2-氰基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 0.68 | 355 |
| 191 |  | N-(4-(3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺       | 0.54 | 319 |
| 192 |  | N-(4-(3-(6-氯-5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.86 | 394 |

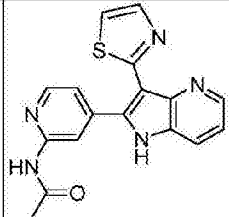
[1226]

|     |                                                                                     |                                                             |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------|-----|
| 193 |    | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.92 | 398 |
| 194 |    | N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺        | 0.74 | 361 |
| 195 |    | N-(4-(3-(4-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺         | 0.71 | 345 |
| 196 |   | N-(4-(3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺        | 0.95 | 360 |
| 197 |  | N-(4-(3-(4-氯嘧啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺          | 0.80 | 365 |
| 198 |  | N-(4-(3-(6-甲氧基吡唑-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺        | 0.71 | 361 |

[1227]

|     |                                                                                     |                                                         |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------|-----|
| 199 |    | N-(4-(3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 0.83 | 350 |
| 200 |    | N-(4-(3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.87 | 386 |
| 201 |   | N-(4-(3-(2-甲氧基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺    | 0.77 | 367 |
| 202 |  | N-(4-(3-(5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 0.82 | 350 |
| 203 |  | N-(4-(3-(4-氰基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 0.75 | 360 |
| 204 |  | N-(4-(3-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.66 | 366 |

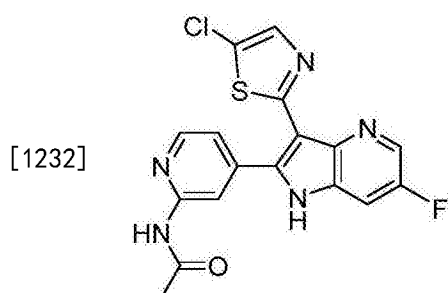
[1228]

|     |                                                                                   |                                                 |      |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|-----|
| 205 |  | N-(4-(3-(噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.69 | 336 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|-----|

[1229] HPLC/LCMS柱条件:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0至100%B在3分钟内,随后在100%B维持0.75分钟;流速:1.0ml/min;检测:UV 220nm

[1230] 实施例206

[1231] N-(4-(3-(5-氯噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1233] 使用氮气冲洗实施例38B (42mg, 0.109mmol)、2-溴-5-氯噻唑 (43.3mg, 0.218mmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53.4mg, 0.164mmol) 于乙腈 (2ml) 的混合物数分钟。添加Xphos-Pd-G2 (4.30mg, 5.46μmol) 且在120℃在密封瓶中加热反应混合物1h。将反应混合物冷却, 过滤并通过制备型HPLC纯化, 获得N-(4-(3-(5-氯噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=1.34min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7μ, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=388 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J=4.88Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.26Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, J=4.96Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)。

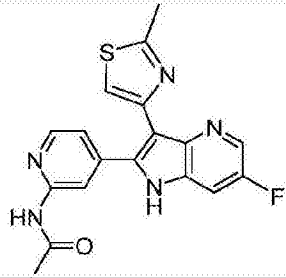
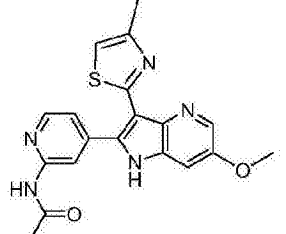
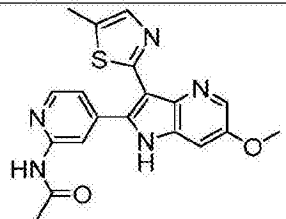
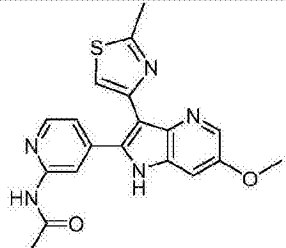
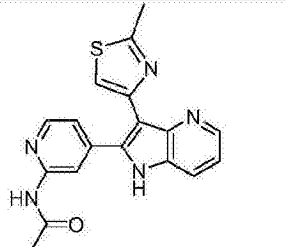
[1234] 使用针对实施例206显示的一般方法由实施例38B或实施例48B及杂芳基溴化物制备下表11中的实施例。

[1235] 表11

[1236]

| # | 结构 | 名称 | HPLC<br>保留时间<br>(min) | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---|----|----|-----------------------|-----------------------------|
|---|----|----|-----------------------|-----------------------------|

[1237]

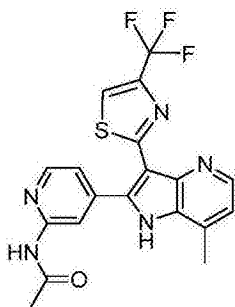
|     |                                                                                     |                                                           |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------|-----|
| 207 |    | N-(4-(6-氟-3-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺   | 0.91 | 368 |
| 208 |    | N-(4-(6-甲氧基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.96 | 380 |
| 209 |    | N-(4-(6-甲氧基-3-(5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.92 | 380 |
| 210 |   | N-(4-(6-甲氧基-3-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.86 | 380 |
| 211 |  | N-(4-(3-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺       | 0.76 | 350 |

[1238] HPLC/LCMS柱条件:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0至100%B在3分钟内,随后在100%B维持0.75分钟;流速:1.0ml/min;检测:UV 220nm。

[1239] 实施例212

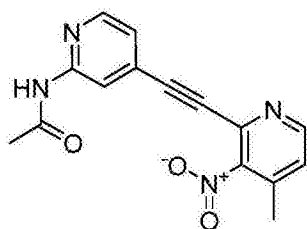
[1240] N-(4-(7-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1241]



[1242] 212A) :N-(4-((4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

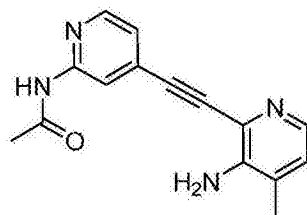
[1243]



[1244] 通过针对实施例1C显示的方法由实施例1B及2-溴-4-甲基-3-硝基吡啶制备N-(4-((4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.65min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C182.1×50mm 1.7μ,梯度=1.8min,波长=220nm); MS (ES):m/z=297 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.72 (s,1H),8.73 (d,J=5.06Hz,1H),8.41 (dd,J=0.66,5.06Hz,1H),8.20 (s,1H),7.68 (dd,J=0.66,5.06Hz,1H),7.22 (dd,J=1.54,5.06Hz,1H),2.41 (s,3H),2.12 (s,3H)。

[1245] 212B) :N-(4-((3-氨基-4-甲基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

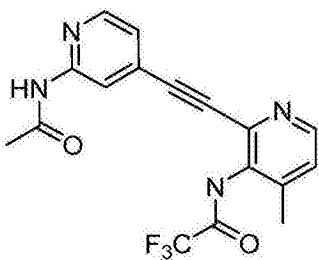
[1246]



[1247] 向N-(4-((4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺 (2g,6.75mmol) 于(10:1)EtOH:H<sub>2</sub>O (110ml) 的溶液中添加铁 (1.885g,33.8mmol) 及氯化铵 (3.61g,67.5mmol) 且在70℃加热反应混合物2h。将反应混合物冷却,与硅藻土一起搅拌30min,随后过滤。使用10%MeOH的DCM溶液洗涤滤饼并浓缩滤液,获得浅棕色固体,在使用10至15%MeOH的DCM溶液洗脱的短硅胶塞上将其纯化,产生浅黄色固体的N-(4-((3-氨基-4-甲基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺 (1.7g,6.38mmol,95%产率)。HPLC:RT=0.48min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C182.1×50mm 1.7μ,梯度=1.8min,波长=220nm); MS (ES):m/z=267 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.61 (br.s.,1H),8.35 (d,J=4.62Hz,1H),8.23 (s,1H),7.75 (d,J=4.40Hz,1H),7.23 (br.s.,1H),7.06 (d,J=3.96Hz,1H),5.55 (br.s.,2H),2.14-2.26 (m,3H),2.17 (s,3H),2.12 (s,3H)。

[1248] 212C) :N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-甲基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

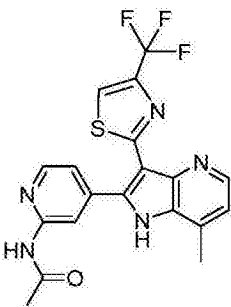
[1249]



[1250] 通过针对实施例1D显示的方法由N-(4-((3-氨基-4-甲基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺制备N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-甲基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。HPLC:RT=0.67min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7μ,梯度=1.8min,波长=220nm);MS (ES):m/z=363[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.52 (s,1H),10.66 (s,1H),8.51 (d,J=4.84Hz,1H),8.39 (dd,J=0.88,5.06Hz,1H),8.22 (s,1H),7.50 (dd,J=0.55,4.95Hz,1H),7.14 (dd,J=1.54,5.06Hz,1H),2.26 (s,3H),2.12 (s,3H)。

[1251] 实施例212):N-(4-(7-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1252]

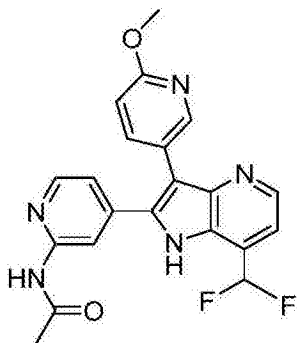


[1253] 向N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-甲基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(40mg,110μmol)及2-溴-4-(三氟甲基)噻唑(51.2mg,0.221μmol)于DMF(2ml)的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(53.4mg,0.164μmol)并使用氮气冲洗反应混合物数分钟。添加Xphos-Pd-G2(4.30mg,5.46μmol)且在120℃在密封瓶中加热反应混合物1h。将反应混合物冷却,过滤且通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(7-甲基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=1.09min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm)。MS (ES):m/z=418[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.43 (s,1H),10.60 (s,1H),8.46 (br.s.,1H),8.44 (d,J=4.71Hz,1H),8.40 (d,J=5.05Hz,1H),8.36 (s,1H),7.46 (d,J=4.96Hz,1H),7.18 (d,J=4.63Hz,1H),2.60 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[1254] 实施例213

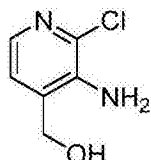
[1255] N-(4-(7-(二氟甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1256]



[1257] 213A) : (3-氨基-2-氯吡啶-4-基) 甲醇

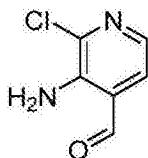
[1258]



[1259] 在氮气氛围下于 $-20^{\circ}\text{C}$ 向3-氨基-2-氯吡啶-4-甲酸甲酯(0.4g, 2.144mmol)于THF(5ml)的溶液中添加LAH(2.57ml, 2.57mmol)。随后在 $0^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物30min。添加氯化铵(200mg)并在搅拌15min后将硅胶(3ml)添加至反应混合物且真空浓缩。以干燥形式将粗产物负载于3ml硅胶塞且使用10%MeOH的DCM溶液洗脱, 获得白色片状固体的(3-氨基-2-氯吡啶-4-基) 甲醇(290mg, 1.829mmol, 85%产率)。HPLC: RT=0.44min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.05\% \text{TFA}$ , Waters Acquity SDS BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z=159 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 7.61 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 5.24 (s, 2H), 4.43 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H)。

[1260] 213B) : 3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛

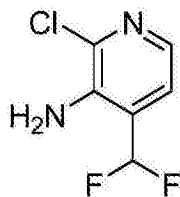
[1261]



[1262] 向(3-氨基-2-氯吡啶-4-基) 甲醇(0.5g, 3.15mmol)于THF(31.5ml)、DCM(31.5ml)的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(2.006g, 4.73mmol)。在室温搅拌混合物1小时。使用EtOAc(30ml)稀释反应混合物且倒入含有 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.4g)的饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。搅拌混合物30min, 随后使用EtOAc(10ml)稀释。分离有机层并使用水洗涤, 随后使用盐水洗涤, 干燥并蒸发。通过硅胶快速色谱法(12g柱, EtOAc/DCM=0-100%)纯化粗产物, 产生黄色固体的3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛(260mg, 1.661mmol, 52.7%产率)。HPLC: RT=0.61min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.05\% \text{TFA}$ , Waters Acquity SDS BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z=157 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 9.97 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H)。

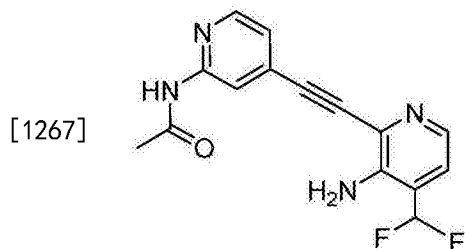
[1263] 213C) : 2-氯-4-(二氟甲基)吡啶-3-胺

[1264]



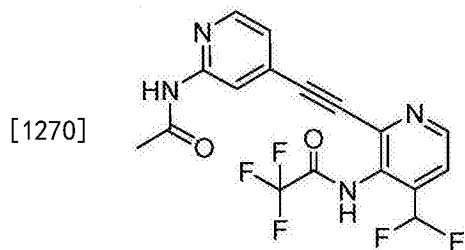
[1265] 根据针对实施例173A显示的方法由3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛制备2-氯-4-(二氟甲基)吡啶-3-胺。HPLC:RT=0.68min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18, 2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=179.0,181.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 7.87(d,J=4.8Hz,1H),7.15(d,J=4.8Hz,1H),6.63(t,J=54.8Hz,1H),4.58(br.s.,2H)。

[1266] 213D):N-(4-((3-氨基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1268] 向2-氯-4-(二氟甲基)吡啶-3-胺(0.1g,0.560mmol)于MeCN(5.60ml)的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.232g,1.680mmol)。在混合物中吹入氩气5分钟,随后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.020g,0.028mmol)。在室温搅拌20min后,添加实施例1B(0.135g,0.840mmol)且使用氩气冲洗反应混合物,随后在80℃加热5h。浓缩反应混合物,混悬在10%MeOH的DCM溶液中并过滤。浓缩滤液且通过硅胶快速色谱法(4g柱,0至100%梯度;溶剂A=DCM;溶剂B:20%MeOH的DCM溶液)纯化,获得N-(4-((3-氨基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(100mg,0.331mmol,59.1%产率)。HPLC:RT=0.63min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=303.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.62(s,1H),8.37(dd,J=0.88,5.06Hz,1H),8.27(s,1H),7.94(d,J=4.84Hz,1H),7.38(dd,J=1.32,5.06Hz,1H),7.33(d,J=4.84Hz,1H),7.12(t,J=54.40Hz,1H),6.04(s,2H),2.12(s,3H)。

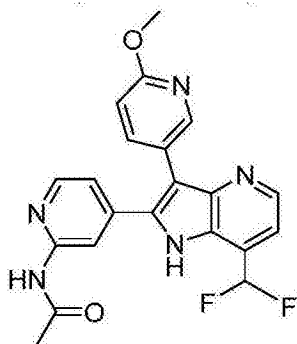
[1269] 213E):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1271] 使用与实施例1D相似的方法由实施例213D制备N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。HPLC:RT=0.73min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=399[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 8.76(d,J=5.1Hz,1H),8.58(br.s.,1H),8.36(s,1H),8.30(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),7.99(br.s.,1H),7.62(d,J=5.1Hz,1H),7.14(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.86(t,J=53.9Hz,1H),2.24(s,3H)。

[1272] 实施例213):N-(4-(7-(二氟甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1273]

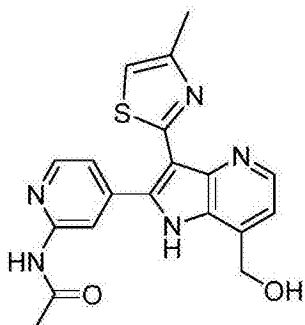


[1274] 使用针对实施例212显示的一般方法由N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺及5-溴-2-甲氧基吡啶制备N-(4-(7-(二氟甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.89min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm)。MS(ES):m/z=410[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.59(s,1H),8.54(d,J=4.46Hz,1H),8.33(d,J=5.13Hz,1H),8.27(s,1H),8.19(s,1H),7.76(d,J=8.50Hz,1H),7.44(d,J=4.38Hz,1H),7.49(t,J=54.40Hz,1H),7.14(d,J=5.05Hz,1H),6.86(d,J=8.58Hz,1H),3.85(s,3H),2.07(s,3H)。

[1275] 实施例214

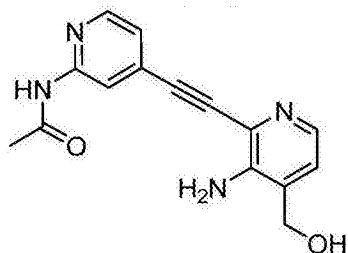
[1276] N-(4-(7-(羟基甲基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1277]



[1278] 214A):N-(4-((3-氨基-4-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

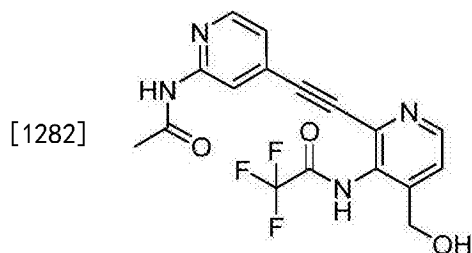
[1279]



[1280] 根据用于实施例213D的过程由(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)甲醇及实施例1B制备N-(4-((3-氨基-4-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.45min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=283[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 8.32(dd,J=0.66,5.06Hz,1H),8.29(s,1H),7.87(d,J=4.84Hz,1H),7.30(dd,J=1.43,5.17Hz,1H),7.27(d,J=4.62Hz,1H),4.62(s,2H),2.19(s,3H)。

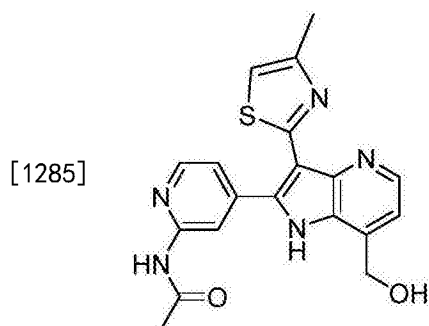
[1281] 214B):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(羟基甲基)吡啶-3-基)-2,2,

## 2-三氟乙酰胺



[1283] 使用与实施例1D相似的方法制备N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(羟基甲基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。HPLC:RT=0.58min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=389[M+H]<sup>+</sup>。

[1284] 实施例214):N-(4-(7-(羟基甲基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1286] 通过针对实施例212显示的方法由实施例214B及2-溴-4-甲基噻唑制备实施例214。HPLC:RT=0.80min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=380[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.62(s,1H),8.54(d,J=4.80Hz,1H),8.48(s,1H),8.41(d,J=4.96Hz,1H),7.39-7.49(m,2H),7.21(s,1H),4.95(s,2H),2.32(s,3H),2.11(s,3H)。

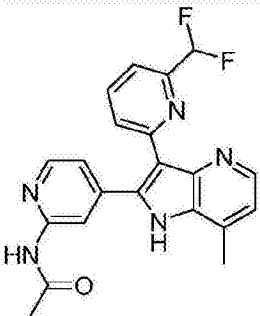
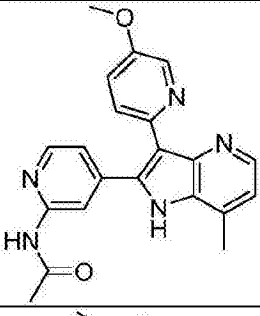
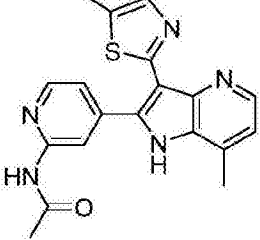
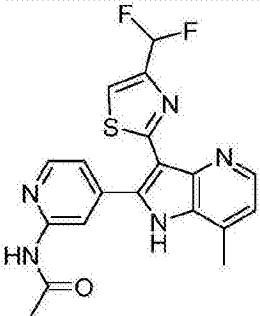
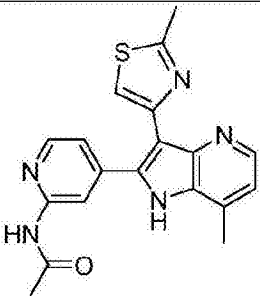
[1287] 使用针对实施例212显示的一般方法由212C、213E或214B或实施例38B或由实施例48B及杂芳基溴化物制备下表12中的实施例。

[1288] 表12

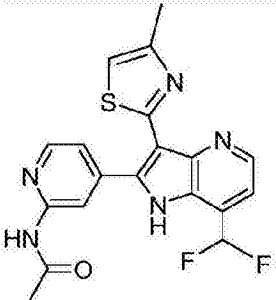
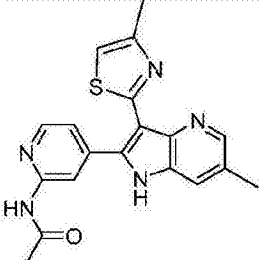
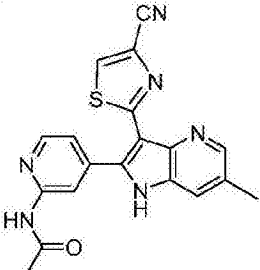
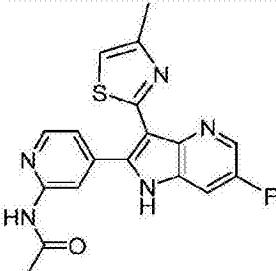
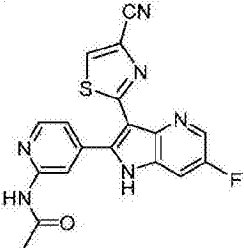
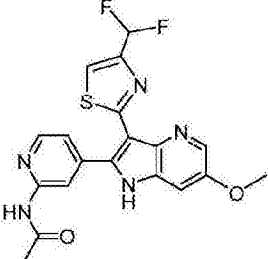
[1289]

| 实施例 | 结构 | 名称                                                        | HPLC<br>保留时间<br>(min)* | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----|-----------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 215 |    | N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.17                   | 374                         |

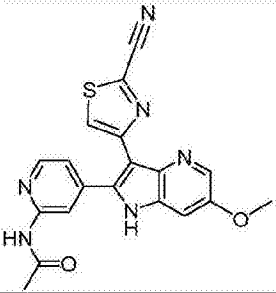
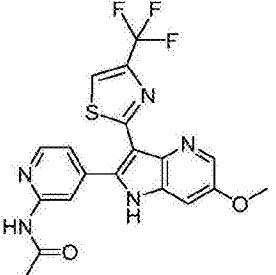
[1290]

|     |                                                                                     |                                                              |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|-----|
| 216 |    | N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.97 | 394 |
| 217 |    | N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺    | 0.64 | 374 |
| 218 |   | N-(4-(7-甲基-3-(5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 0.90 | 364 |
| 220 |  | N-(4-(3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.95 | 400 |
| 221 |  | N-(4-(7-甲基-3-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | 0.90 | 364 |

[1291]

|     |                                                                                     |                                                               |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|-----|
| 222 |    | N-(4-(7-(二氟甲基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺  | 1.03 | 400 |
| 223 |    | N-(4-(6-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 0.92 | 364 |
| 224 |   | N-(4-(3-(4-氰基噻唑-2-基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺      | 1.10 | 375 |
| 225 |  | N-(4-(6-氟-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺       | 0.98 | 368 |
| 226 |  | N-(4-(3-(4-氰基噻唑-2-基)-6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺       | 1.18 | 379 |
| 227 |  | N-(4-(3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.06 | 416 |

[1292]

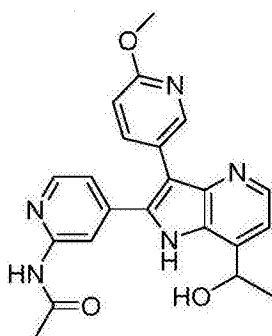
|     |                                                                                   |                                                               |      |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|-----|
| 228 |  | N-(4-(3-(2-氰基噻唑-4-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺     | -    | 391 |
| 229 |  | N-(4-(6-甲氧基-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.30 | 434 |

[1293] HPLC/LCMS柱条件:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0至100%B在3分钟内,随后在100%B维持0.75分钟;流速:1.0ml/min;检测:UV 220nm。

[1294] 实施例230

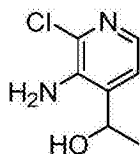
[1295] N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1296]



[1297] 230A):1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙醇

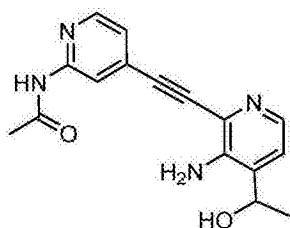
[1298]



[1299] 向1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙醇(0.5g,2.93mmol)于无水甲醇(20ml)的溶液中添加NaBH<sub>4</sub>(0.222g,5.86mmol)。在室温搅拌混合物2h,随后使用冷水(约1ml)淬灭并浓缩。在用5%MeOH的DCM溶液洗脱的短快速硅胶塞上纯化粗产物,产生黄色油的1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙醇(0.46g,2.66mmol,91%产率)。HPLC:RT=0.49min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=173[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.62(d,J=5.1Hz,1H),7.16(d,J=4.8Hz,1H),4.92(q,J=6.5Hz,1H),1.46(d,J=6.6Hz,3H)。

[1300] 230B):N-(4-((3-氨基-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

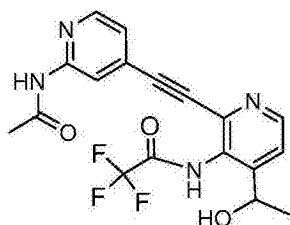
[1301]



[1302] 根据213D中的过程由1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙醇及实施例1B制备N-(4-((3-氨基-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.48min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.6min,波长=220nm);MS(ES):m/z=297[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.60(s,1H),8.35(dd,J=0.66,5.06Hz,1H),8.24(s,1H),7.85(d,J=4.62Hz,1H),7.34(dd,J=1.32,5.06Hz,1H),7.20(d,J=4.62Hz,1H),5.56(s,2H),5.47(d,J=4.18Hz,1H),4.88(dq,J=4.40,6.38Hz,1H),2.12(s,3H),1.32(d,J=6.38Hz,3H)。

[1303] 230C):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

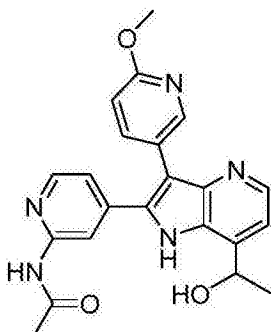
[1304]



[1305] 根据实施例1D中的过程由N-(4-((3-氨基-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(230B)制备N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。HPLC:RT=0.61min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.6min,波长=220nm);MS(ES):m/z=393[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.52(s,1H),10.66(s,1H),8.64(d,J=5.1Hz,1H),8.39(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),8.21(s,1H),7.69(d,J=4.8Hz,1H),7.13(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),4.83(q,J=6.4Hz,1H),2.11(s,3H),1.26(d,J=6.6Hz,3H)。

[1306] 实施例230):N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1307]



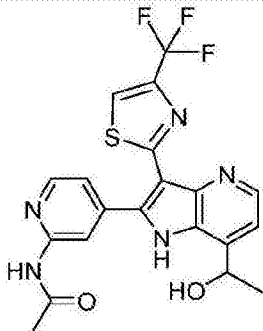
[1308] 根据用于实施例212的过程由N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(230C)制备N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.79min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=

220nm)。MS (ES):  $m/z = 404 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 11.68 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=4.63$ Hz, 1H), 8.31 (d,  $J=5.05$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J=1.77, 8.58$ Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=4.63$ Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=5.05$ Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=8.50$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.45 (d,  $J=6.40$ Hz, 3H)。

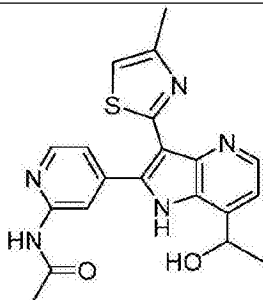
[1309] 使用针对实施例212显示的一般方法由实施例230C及杂芳基溴化物制备下表13中的实施例。

[1310] 表13

[1311]

| #   | 结构                                                                                 | 名称                                                                 | HPLC<br>保留时间<br>(min)* | LC/MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 231 |  | N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 1.09                   | 448                         |

[1312]

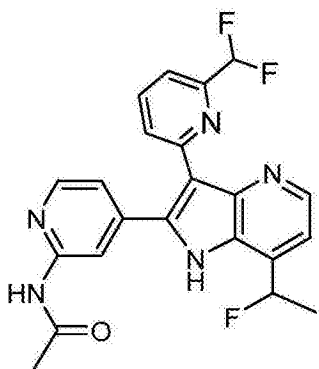
|     |                                                                                     |                                                                |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|-----|
| 232 |  | N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 | 0.88 | 394 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|-----|

[1313] HPLC/LCMS条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0至100%B在3分钟内,随后在100%B维持0.75分钟;流速:1.0ml/min;检测:UV 220nm。

[1314] 实施例233

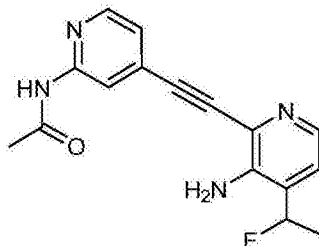
[1315] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-(1-氟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1316]



[1317] 233A) :N-(4-((3-氨基-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

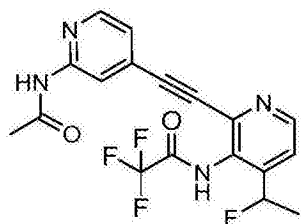
[1318]



[1319] 于 $-20^{\circ}\text{C}$ 向N-(4-((3-氨基-4-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.1g, 0.337mmol)于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (334 $\mu\text{l}$ )的溶液中添加DAST (0.045ml, 0.337mmol)。于 $-20^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应混合物10min,随后搅拌温热至室温持续45min。使用MeOH淬灭反应并浓缩。通过硅胶快速色谱法(4g柱, EtOAc/己烷=0-100%)纯化粗品,获得N-(4-((3-氨基-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=0.57min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.05\%\text{TFA}$ , Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=1.6min, 波长=220nm)。MS (ES) :  $m/z=299[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ ppm 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J=0.77, 5.17\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (dd,  $J=1.32, 4.84\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (dd,  $J=1.43, 5.17\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J=0.66, 4.84\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (dq,  $J=6.60, 46.97\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (br. s., 2H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (dd,  $J=6.38, 17.61\text{Hz}$ , 3H)。

[1320] 233B) :N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(1-氟乙基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

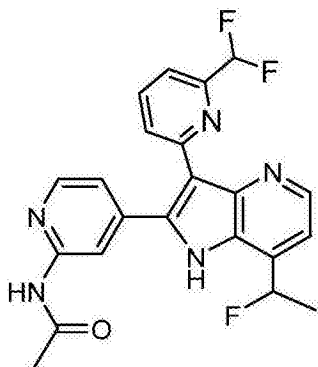
[1321]



[1322] 通过与用于实施例1D的那些方法相似的方法由N-(4-((3-氨基-4-(1-氟乙基)吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(233A)制备N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(1-氟乙基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。HPLC: RT=0.74min ( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}+0.05\%\text{TFA}$ , Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1\times 50\text{mm}$ ,  $1.7\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=1.6min, 波长=220nm)。MS (ES) :  $m/z=395[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1323] 实施例233) :N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-(1-氟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1324]

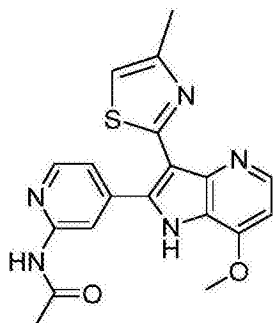


[1325] 使用针对实施例212显示的一般方法由N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-(1-氟乙基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(233B)及2-溴-6-(二氟甲基)吡啶制备N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-(1-氟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=1.01min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm)。MS(ES):m/z=426[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.13(s,1H),10.53(s,1H),8.52(d,J=4.63Hz,1H),8.35(d,J=7.91Hz,1H),8.32(br.s.,1H),8.31(d,J=5.22Hz,1H),8.05(t,J=7.83Hz,1H),7.53(d,J=7.66Hz,1H),7.33(d,J=4.71Hz,1H),6.57(t,J=55.29Hz,1H),6.35(dq,J=6.60,46.95Hz,1H),2.07(s,3H),1.73(dd,J=6.65,24.66Hz,3H)。

[1326] 实施例234

[1327] N-(4-(7-甲氧基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

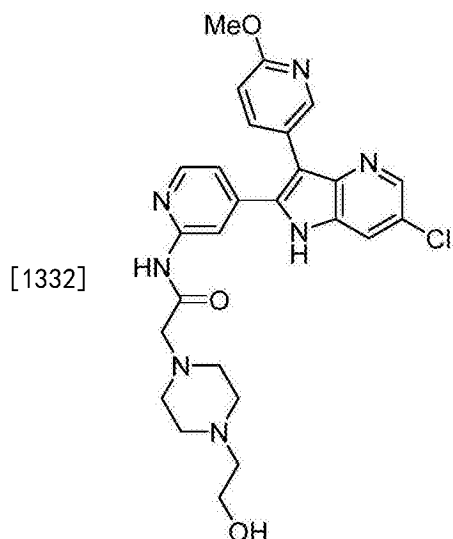
[1328]



[1329] 根据与针对实施例212显示的相同方法由N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺及2-溴-4-甲基噻唑制备N-(4-(7-甲氧基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.90min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm)。MS(ES):m/z=426[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.54(s,1H),8.50(s,1H),8.39(d,J=5.30Hz,1H),8.33(d,J=5.13Hz,1H),7.44(d,J=5.05Hz,1H),7.20(s,1H),6.95(d,J=5.30Hz,1H),4.04(s,3H),2.27(s,3H),2.10(s,3H)。

[1330] 实施例235

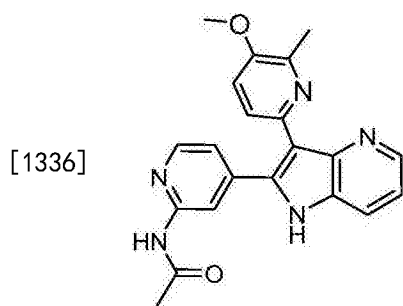
[1331] N-(4-(6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺



[1333] 通过针对实施例286显示的一般方法由实施例290A及2-(哌嗪-1-基)乙醇制备实施例235。HPLC: RT=1.02min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=522[M+H]<sup>+</sup>。

[1334] 实施例237

[1335] N-(4-(3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

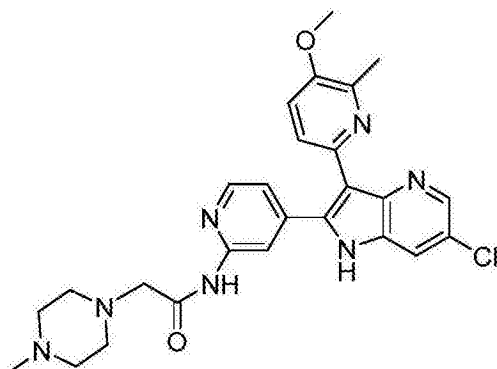


[1337] 使用氩气冲洗N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (25mg, 0.061mmol) (实施例236) 及甲酸钠 (25.01mg, 0.368mmol) 于MeOH (2ml) 的溶液数分钟。添加PdOAc<sub>2</sub> (5.50mg, 0.025mmol) 且使用氩气简单冲洗反应混合物, 随后在75℃在密封管中加热2.5h。过滤反应混合物且通过制备型HPLC纯化, 产生N-(4-(3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=0.70min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm)。MS (ES): m/z=374[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.96 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.41 (d, J=3.95Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=5.13Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.24 (dd, J=4.50, 8.12Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.96Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[1338] 实施例238

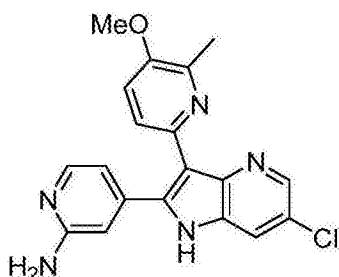
[1339] N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

[1340]



[1341] 238A): 4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

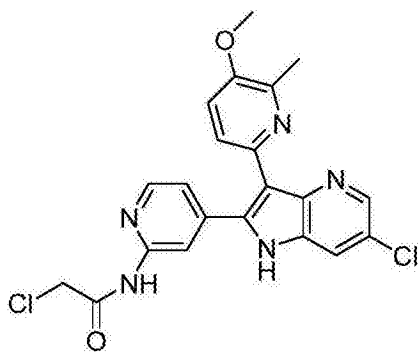
[1342]



[1343] 通过针对实施例52显示的一般方法由N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(实施例236)制备4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺。HPLC:RT=0.39min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C182.1×50mm 1.7μ,梯度=1.75min,波长=220nm);MS(ES):m/z=366[M+H]<sup>+</sup>。

[1344] 238B): 2-氯-N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

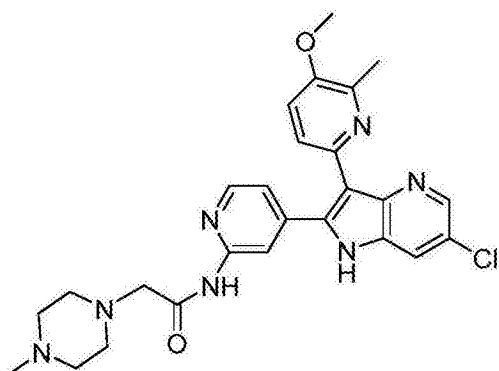
[1345]



[1346] 通过针对实施例74A显示的一般方法由4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺制备2-氯-N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=0.56min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7μ,梯度=1.75min,波长=220nm);MS(ES):m/z=442[M+H]<sup>+</sup>。

[1347] 实施例238): N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

[1348]

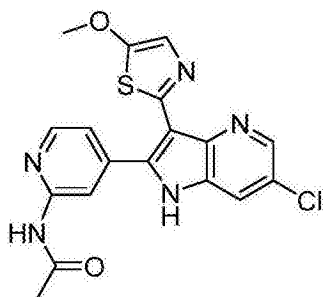


[1349] 向2-氯-N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(60.6mg, 0.137mmol)及1-甲基哌嗪(41.2mg, 0.411mmol)于DMF(0.5ml)的溶液中添加 $K_2CO_3$ (56.8mg, 0.411mmol)且在室温搅拌反应混合物3h。使用EtOAc(约3ml)稀释反应混合物并经硅藻土过滤。使用10%MeOH/DCM(约3ml)洗涤硅藻土。浓缩滤液,再次溶于DMF(2ml)且通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺。HPLC: RT=0.90min( $H_2O/MeOH+0.05\%$  TFA, Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7 $\mu$ , 梯度=1.75min, 波长=220nm); MS(ES): m/z=506[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.97(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.30(d, J=5.13Hz, 1H), 7.94(d, J=1.60Hz, 1H), 7.81(d, J=8.41Hz, 1H), 7.41(d, J=8.50Hz, 1H), 7.23(d, J=4.63Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.16(s, 2H), 2.54(br. s., 8H), 2.20(s, 6H)。

[1350] 实施例239

[1351] N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1352]

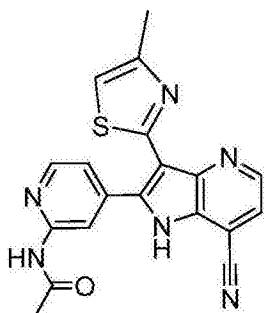


[1353] 通过针对实施例172显示的方法由实施例41B及2-溴-5-甲氧基噻唑制备N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=1.25min( $H_2O/ACN+0.1\%$  TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS(ES): m/z=400;<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 10.64(s, 1H), 8.52(d, J=1.68Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.39(d, J=5.05Hz, 1H), 7.98(d, J=1.94Hz, 1H), 7.47(dd, J=1.01, 5.13Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 3.94(s, 3H), 2.12(s, 3H)。

[1354] 实施例240

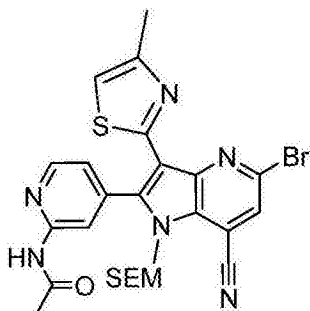
[1355] N-(4-(7-氰基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1356]



[1357] 240A): N-(4-(5-溴-7-氰基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

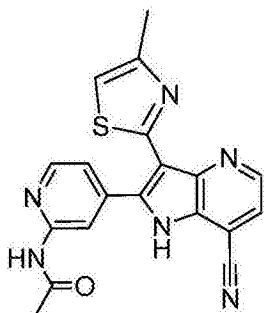
[1358]



[1359] 向2-溴-4-甲基噻唑 (145mg, 0.814mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷) (248mg, 0.977mmol) 于1,4-二噁烷 (5ml) 的溶液中添加乙酸钾 (120mg, 1.222mmol)。使用氩气冲洗反应混合物数分钟且添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物 (20.81mg, 0.041mmol)。在反应混合物中吹入氩气2min及在密封瓶中在90℃加热2h。向冷却的反应混合物中加入N-(4-(5-溴-7-氰基-3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (499mg, 0.814mmol) 及磷酸三钾 (0.679ml, 2.036mmol)。在反应混合物中吹入氩气5min且在110℃加热过夜。冷却反应混合物, 使用EtOAc稀释且使用水随后使用盐水洗涤。有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩并通过硅胶快速色谱法 (12g柱, EtOAc/己烷=0至50%) 纯化, 获得N-(4-(5-溴-7-氰基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC: RT=1.20min (H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05% TFA, Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7 μm, 梯度=1.75min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=583, 585 [M+H]<sup>+</sup>。

[1360] 实施例240): N-(4-(7-氰基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1361]

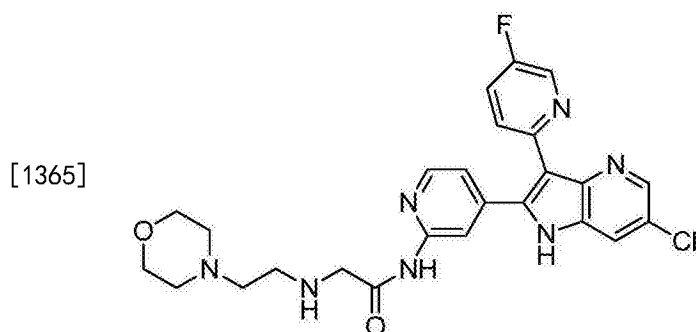


[1362] 向N-(4-(5-溴-7-氰基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (80mg, 0.137mmol) (实施例240A) 于

甲醇(3ml)的溶液中添加甲酸钠(55.9mg,0.823mmol)且使用氩气冲洗反应混合物数分钟。添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(18.47mg,0.082mmol)且在70℃在密封瓶中加热反应混合物16h。过滤并浓缩反应混合物,随后经(1:1)DCM:TFA(3ml)处理且在50℃加热2h。随后浓缩反应混合物并溶于DMF且通过制备型HPLC纯化,获得N-(4-(7-氟基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。HPLC:RT=1.34min(H<sub>2</sub>O/MeOH+0.05%TFA,Waters Acquity SDS BEH C18 2.1×50mm 1.7μ,梯度=1.75min,波长=220nm);MS(ES):m/z=375[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.64(s,1H),8.58(s,1H),8.44(d,J=5.13Hz,1H),8.24(s,1H),7.71(d,J=4.97Hz,1H),7.42(s,1H),7.40(s,1H),2.45(s,3H),2.15(s,3H)。

[1363] 实施例241

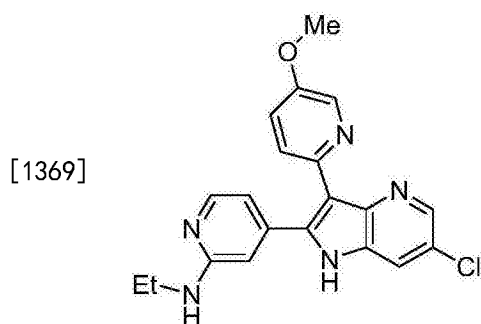
[1364] N-{4-[6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-2-{[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基}乙酰胺



[1366] 通过针对实施例74显示的一般方法由实施例74A及2-吗啉代乙胺制备实施例241。HPLC:RT=0.82min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=510.1[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.47(s,1H),8.55-8.39(m,3H),8.27-8.12(m,2H),8.01(s,1H),7.89-7.77(m,1H),7.35(d,J=4.9Hz,1H),4.29-3.59(m,2H),3.45-2.80(m,4H),2.54(br.s,8H)。

[1367] 实施例242

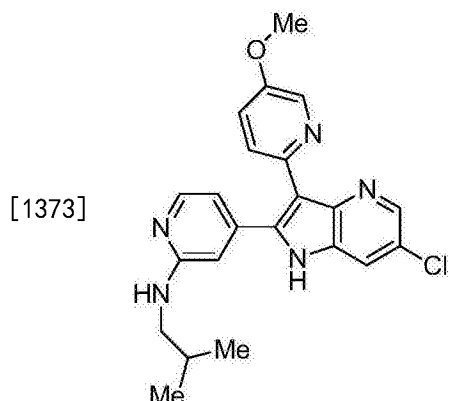
[1368] 4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-乙基吡啶-2-胺



[1370] 通过针对实施例82显示的一般方法制备实施例242。HPLC:RT=1.08min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=379.9[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 12.17(br.s.,1H),8.41(br.s.,1H),8.26(br.s.,1H),7.93(br.s.,2H),7.87(d,J=7.0Hz,1H),7.50(d,J=7.5Hz,1H),6.75(br.s.,1H),6.59(d,J=4.8Hz,1H),3.86(s,3H),2.54(m,2H),1.13(t,J=7.0Hz,3H)。

[1371] 实施例243

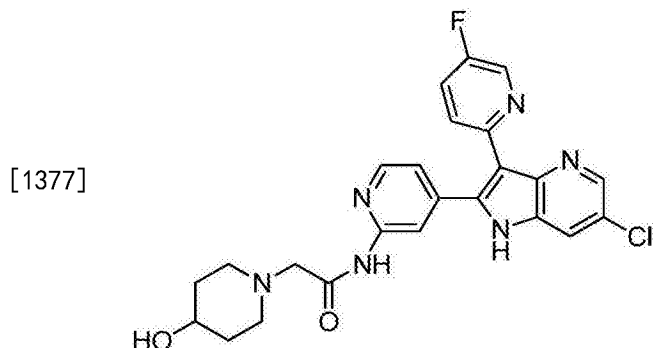
[1372] 4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-异丁基吡啶-2-胺



[1374] 通过针对实施例82显示的一般方法制备实施例243。HPLC:RT=1.01min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=408.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.13(br.s.,1H),8.40(br.s.,1H),8.25(br.s.,1H),7.92(br.s.,2H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.49(d,J=8.3Hz,1H),6.69(br.s.,1H),6.56(br.s.,1H),3.86(s,3H),3.00(br.s.,2H),1.83-1.71(m,1H),0.88(d,J=6.4Hz,6H)。

[1375] 实施例244

[1376] N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙酰胺

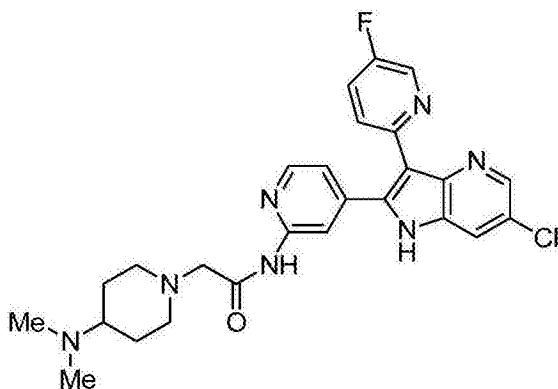


[1378] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及哌啶-4-醇制备实施例244。HPLC:RT=0.84min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=481.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.48(br.s.,1H),8.46(br.s.,2H),8.42(d,J=4.5Hz,1H),8.23(br.s.,1H),8.12(dd,J=8.6,4.5Hz,1H),8.01(s,1H),7.89-7.75(m,1H),7.33(br.s.,1H),4.23-3.11(m,3H),2.54(s,4H),1.91(br.s.,2H),1.68(br.s.,2H)。

[1379] 实施例245

[1380] N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺

[1381]

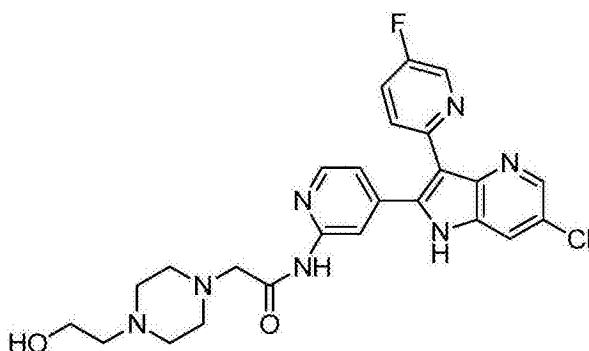


[1382] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及N,N-二甲基哌啶-4-胺制备实施例245。HPLC:RT=0.83min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=508.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.43(s,1H),8.44(br.s.,2H),8.36(d,J=5.0Hz,1H),8.22(br.s.,1H),8.07(dd,J=8.7,4.5Hz,1H),8.01(s,1H),7.87-7.71(m,1H),7.28(br.s.,1H),3.87-3.52(m,13H),2.04(br.s.,2H),1.76(br.s.,2H)。

[1383] 实施例246

[1384] N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1385]

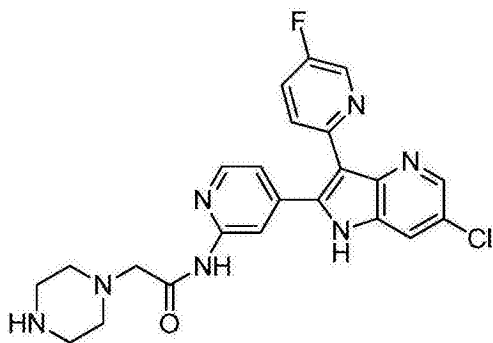


[1386] 通过针对实施例74显示的一般方法由实施例74A及2-(哌嗪-1-基)乙醇制备实施例246。HPLC:RT=0.86min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=510.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.44(s,1H),10.34(br.s.,1H),8.46(br.s.,2H),8.36(d,J=5.0Hz,1H),8.27(br.s.,1H),8.16-8.07(m,1H),8.00(s,1H),7.83(t,J=8.6Hz,1H),7.25(d,J=4.9Hz,1H),3.73(br.s.,4H),3.19(br.s.,4H),3.11-2.63(m,4H),2.54(s,2H)。

[1387] 实施例247

[1388] N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺

[1389]

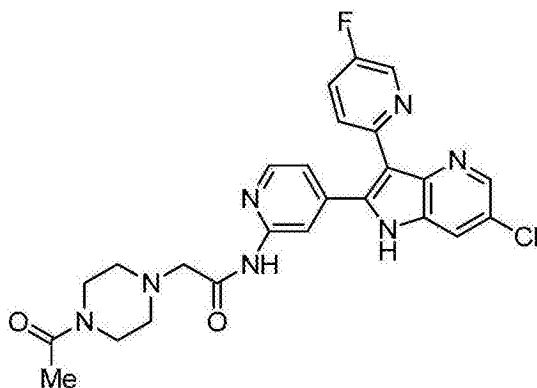


[1390] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备实施例247。HPLC:RT=0.86min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=466.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.13(s,1H),8.46(br.s.,2H),8.34(d,J=5.1Hz,1H),8.28(s,1H),8.15-8.07(m,1H),7.99(s,1H),7.88-7.77(m,1H),7.22(d,J=5.0Hz,1H),3.23(s,2H),2.98(br.s.,4H),2.63(br.s.,4H)。

[1391] 实施例248

[1392] 2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-(6-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1393]

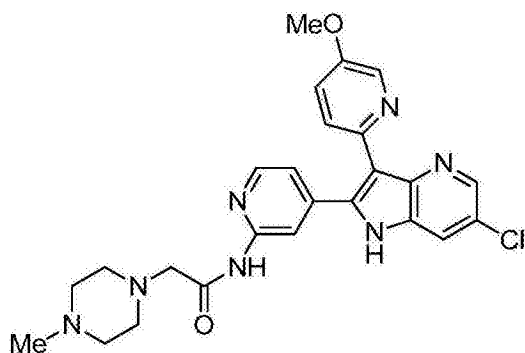


[1394] 通过针对实施例74显示的一般方法由74A及1-(哌嗪-1-基)乙酮制备实施例248。HPLC:RT=0.86min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=508.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12(s,1H),8.46(s,2H),8.34(d,J=5.2Hz,1H),8.29(s,1H),8.10(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),7.99(s,1H),7.88-7.79(m,1H),7.21(d,J=4.9Hz,1H),3.47(d,J=4.3Hz,4H),3.41-3.35(m,4H),3.22(s,2H),1.99(s,3H)。

[1395] 实施例249

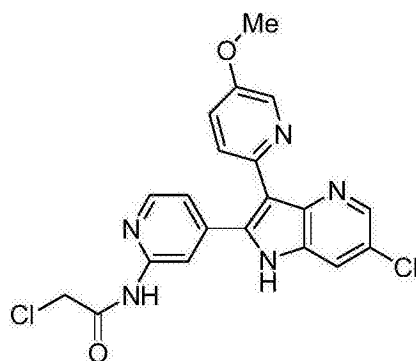
[1396] N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

[1397]



[1398] 249A): 2-氯-N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

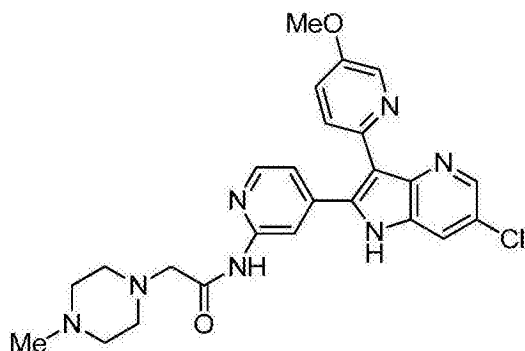
[1399]



[1400] 在冰浴温度向4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(210mg, 0.597mmol) (实施例86) 于DCE (8ml) 的混悬液(经超声波处理) 中缓慢添加氯乙酰氯(0.214ml, 2.69mmol) 及TEA(0.42ml, 2.98mmol)。在室温搅拌反应混合物0.5h。随后向反应混合物中添加2ml氢氧化铵水溶液且在室温搅拌混合物2h。随后使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释反应混合物并过滤混合物, 获得期望产物(255mg, 99%); HPLC: RT = 0.69min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度 = 1.8min, 波长 = 220nm); MS (ES): m/z = 427.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 3.1Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.2, 1.4Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1401] 实施例249): N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

[1402]

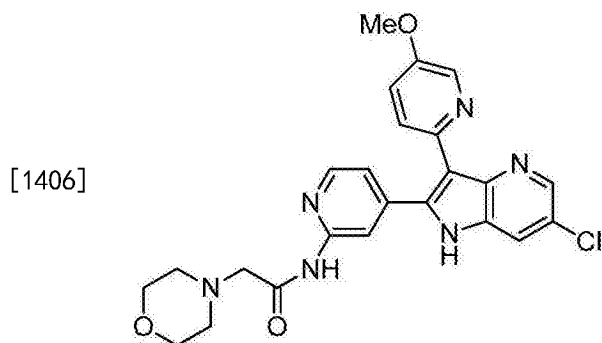


[1403] 向实施例249A (60mg, 0.140mmol) 于乙腈(4ml) 的混合物中添加1-甲基哌嗪(168mg, 1.681mmol) 及氧化银(64.9mg, 0.280mmol)。在室温搅拌反应混合物3.5h。真空浓缩

反应混合物且残留物与TFA/MeOH混合,随后真空浓缩。向残留物中添加少量TFA/MeOH。混合物经针筒过滤器过滤并通过制备型HPLC纯化。合并含有期望产物的级份并与CHCl<sub>3</sub>/2-丙醇(3:1)及NaHCO<sub>3</sub>溶液混合。分离有机层并经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液并冻干,获得期望产物(43mg,61%);HPLC:RT=0.57min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=492.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.35(d,J=2.2Hz,1H),8.31(d,J=0.7Hz,1H),8.28-8.23(m,2H),7.94(d,J=2.0Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.7,3.0Hz,1H),7.16(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),3.94(s,3H),3.20(s,2H),2.83-2.46(m,8H),2.33(s,3H)。

[1404] 实施例250

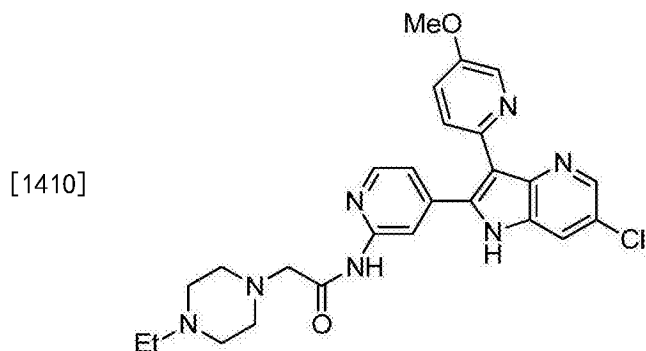
[1405] N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺



[1407] 通过针对实施例249显示的一般方法由实施例249A及吗啉制备实施例250。HPLC:RT=0.77min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=479.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.06(br.s.,1H),8.42(br.s.,1H),8.31(br.s.,2H),8.19(br.s.,1H),7.95(br.s.,1H),7.91(d,J=8.6Hz,1H),7.49(d,J=7.4Hz,1H),7.17(br.s.,1H),3.84(br.s.,3H),3.62(br.s.,2H),2.54(s,8H)。

[1408] 实施例251

[1409] N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺



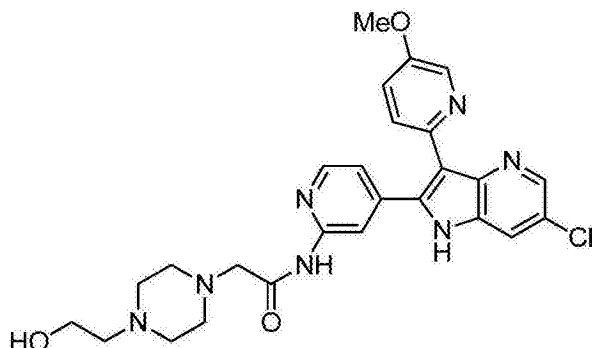
[1411] 通过针对实施例249显示的一般方法由实施例249A及1-乙基哌嗪制备实施例251。HPLC:RT=0.85min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=506.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.27(s,1H),10.21(br.s.,1H),8.42(s,1H),8.35-8.27(m,2H),8.18(br.s.,1H),7.97(s,

1H), 7.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (m, 10H), 3.20-2.92 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1412] 实施例252

[1413] N-(4-(6-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1414]

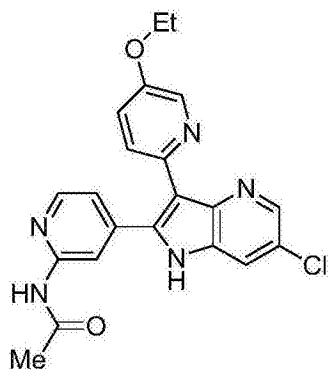


[1415] 通过针对实施例249显示的一般方法由实施例249A及2-(哌嗪-1-基)乙醇制备实施例252。HPLC: RT=0.85min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=522.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.98 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 8.18 (br. s., 1H), 8.01-7.84 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.54 (br. s., 6H), 2.43 (br. s., 3H), 1.90 (s, 3H)。

[1416] 实施例253

[1417] N-(4-(6-氯-3-(5-乙氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1418]

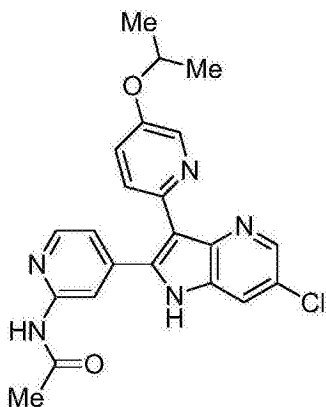


[1419] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-5-乙氧基吡啶制备实施例253。HPLC: RT=1.05min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=408.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.20 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.42 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.35-8.24 (m, 2H), 8.18 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.01-7.85 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 7.11 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.13 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[1420] 实施例254

[1421] N-(4-(6-氯-3-(5-异丙氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1422]

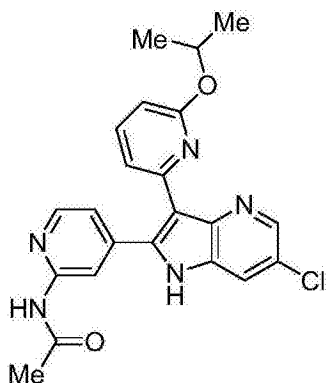


[1423] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-5-异丙氧基吡啶制备实施例254。HPLC: RT=1.16min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=422.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.56 (br. s., 1H), 10.64 (s, 1H), 8.57–8.47 (m, 1H), 8.35 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.21 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.81 (dt, J=11.9, 5.8Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[1424] 实施例255

[1425] N-(4-(6-氯-3-(6-异丙氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1426]

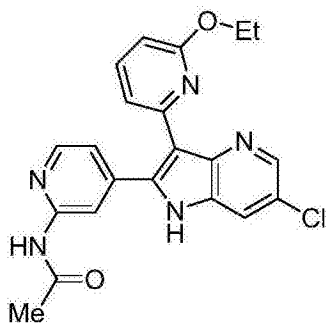


[1427] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-异丙氧基吡啶制备实施例255。HPLC: RT=1.35min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=422.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.24 (br. s., 1H), 10.59 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.13 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.47–4.26 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.1Hz, 6H)。

[1428] 实施例256

[1429] N-(4-(6-氯-3-(6-乙氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1430]

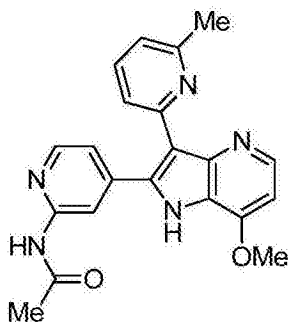


[1431] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-乙氧基吡啶制备实施例256。HPLC:RT=1.23min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=408.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.29 (br.s.,1H),10.61 (s,1H),8.48 (s,1H),8.35 (d,J=5.0Hz,1H),8.28 (br.s.,1H),8.00 (d,J=7.4Hz,1H),7.95 (s,1H),7.74 (t,J=7.8Hz,1H),7.18 (d,J=5.0Hz,1H),6.58 (d,J=8.2Hz,1H),3.64 (q,J=6.9Hz,2H),2.09 (s,3H),1.00 (t,J=7.0Hz,3H)。

[1432] 实施例257

[1433] N-(4-(7-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1434]

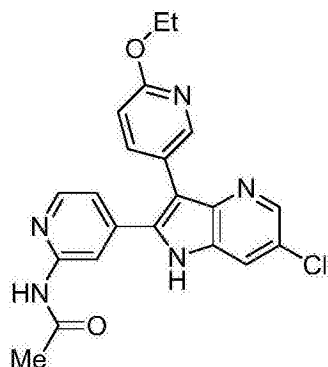


[1435] 通过针对实施例266显示的一般方法由2-溴-6-甲基吡啶制备实施例257。HPLC:RT=0.66min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=374.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.46 (s,1H),8.31 (d,J=5.0Hz,2H),8.24 (d,J=5.2Hz,1H),7.93 (d,J=7.7Hz,1H),7.69 (t,J=7.7Hz,1H),7.20 (d,J=5.0Hz,1H),7.07 (d,J=7.6Hz,1H),6.90 (d,J=5.4Hz,1H),4.04 (s,3H),2.26 (s,3H),2.11-2.03 (m,3H)。

[1436] 实施例258

[1437] N-(4-(6-氯-3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1438]

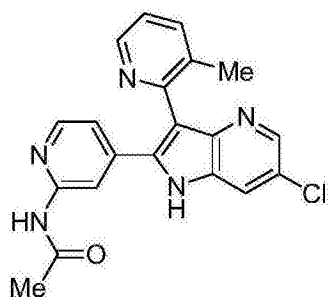


[1439] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及5-溴-2-乙氧基吡啶制备实施例258。HPLC:RT=1.18min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=408.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.23(br.s.,1H),10.60(s,1H),8.39(s,1H),8.35-8.27(m,2H),8.20(s,1H),7.95(br.s.,1H),7.74(d,J=7.2Hz,1H),7.11(d,J=4.7Hz,1H),6.83(d,J=8.5Hz,1H),4.31(q,J=6.8Hz,2H),1.32(t,J=6.9Hz,3H)。

[1440] 实施例259

[1441] N-(4-(6-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1442]

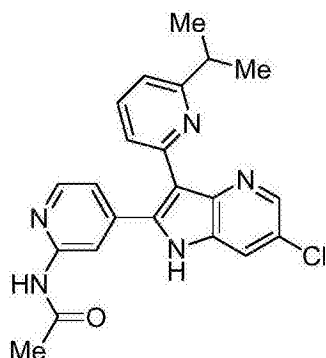


[1443] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-3-甲基吡啶制备实施例259。HPLC:RT=1.16min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=378.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.61(br.s.,1H),10.51(s,1H),8.54(br.s.,1H),8.34(s,1H),8.26(d,J=5.0Hz,1H),8.10-7.95(m,3H),7.59(br.s.,1H),7.05(d,J=5.1Hz,1H),2.09(s,3H),1.99(s,3H)。

[1444] 实施例260

[1445] N-(4-(6-氯-3-(6-异丙基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1446]

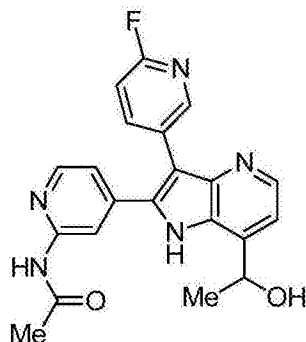


[1447] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例41B及2-溴-6-异丙基吡啶制备实施例260。HPLC:RT=1.06min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=406.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.28(br.s.,1H),10.53(br.s.,1H),8.46(s,1H),8.30(d,J=4.2Hz,1H),8.23(br.s.,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.97(s,1H),7.77(t,J=7.5Hz,1H),7.18(d,J=4.7Hz,1H),7.09(d,J=7.2Hz,1H),2.87-2.73(m,1H),2.06(s,3H),0.94(d,J=6.6Hz,6H)。

[1448] 实施例261

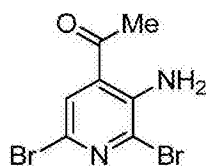
[1449] N-(4-(3-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1450]



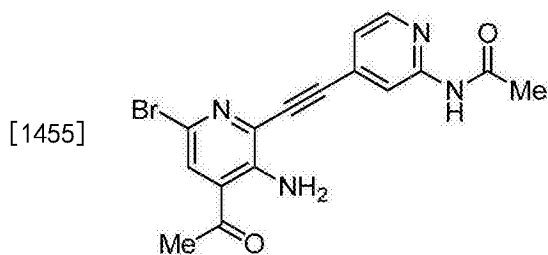
[1451] 261A):1-(3-氨基-2,6-二溴吡啶-4-基)乙酮

[1452]



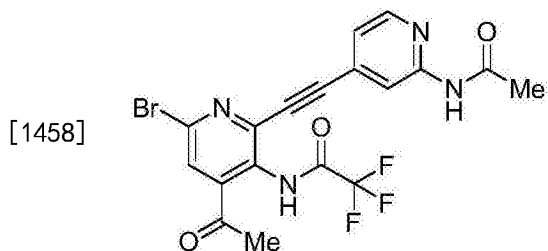
[1453] 向1-(3-氨基吡啶-4-基)乙酮(0.9g,6.61mmol)于DMF(10ml)的溶液中添加NBS(2.53mg,14.21mmol)。在室温搅拌反应混合物2小时。使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释反应混合物。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤有机层(萃取两次),经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。通过快速色谱法纯化残留物。使用0至20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱产物,获得白色固体的期望产物(1.55g,80%);HPLC:RT=0.88min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=292.8,294.8[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.65(s,1H),6.73(br.s.,2H),2.62(s,3H)。

[1454] 261B):N-(4-((4-乙酰基-3-氨基-6-溴吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1456] 向1-(3-氨基-2,6-二溴吡啶-4-基)乙酮(6.2g,21.09mmol)于DMF(30ml)的溶液中添加TEA(29.4ml,211mmol)、CuI(0.20g,1.055mmol)及N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺(3.72g,23.20mmol)。使用氮气气流冲洗反应混合物3min,接着添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.888g,1.266mmol)。在80℃加热反应混合物2h。冷却反应混合物并使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。合并乙酸乙酯萃取物(两次),使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。向残留物中添加DCM并过滤混合物,获得浅棕色固体及滤液。通过快速色谱法纯化滤液。使用DCM至20%的10%MeOH的DCM溶液洗脱产物,获得棕色固体的期望产物(总计3.4g,43.2%);HPLC:RT=0.78min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=372.8,374.8[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 10.64(s,1H),8.39(dd,J=5.1,0.9Hz,1H),8.29(s,1H),7.94(s,1H),7.44-7.31(m,3H),2.63(s,3H),2.12(s,3H)。

[1457] 261C):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-乙酰基-6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1459] 在冰浴温度向N-(4-((4-乙酰基-3-氨基-6-溴吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(2.0g, 5.36mmol)于DCE(35ml)的混悬液(经超声波处理)中逐滴添加TEA(3.73ml, 26.8mmol)及三氟乙酸酐(1.29ml, 9.11mmol)。在0℃搅拌反应混合物40min。向反应混合物中添加更多TEA(2.5ml)及三氟乙酸酐(0.7ml)且在0℃搅拌反应混合物又40min。使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释反应混合物。分离有机层并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。将残留物溶于DCM及滤过针筒过滤器,通过快速色谱法纯化。使用DCM至20%的10%MeOH的DCM溶液洗脱产物,获得黄色固体的期望产物(0.8g, 32%);HPLC:RT=0.82min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm);MS(ES):m/z=470.7[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm 9.46(br.s., 1H), 8.37(s, 1H), 8.30(d, J=5.1Hz, 1H), 7.94(br.s., 1H), 7.75(s, 1H), 7.15(dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.23(s, 3H)。

[1460] 261D): N-(4-(7-乙酰基-5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

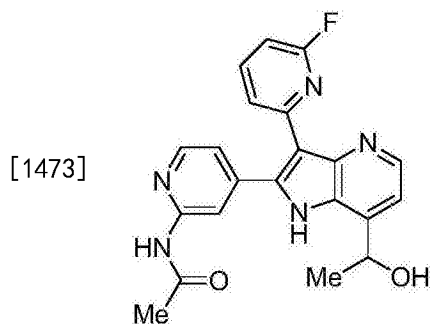


[1469] 实施例261):N-(4-(3-(6-氟吡啶-3-基)-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1470] N-(4-(7-(1-羟基乙基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (30mg, 0.071mmol) 及2-氟吡啶-5-硼酸 (12.0mg, 0.085mmol) 于二噁烷 (2ml) 的溶液在密封管中。添加1.0M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (0.18ml, 0.18mmol) 且使用氮气气流冲洗混合物3min, 接着添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (5.2mg, 7.11μmol)。在90℃加热所得混合物2h。真空浓缩反应混合物。将残留物溶于MeOH+2滴TFA且经针筒过滤器过滤, 通过制备型HPLC纯化。合并含有期望产物的级份, 浓缩且冻干, 获得黄色固体的期望产物二TFA盐 (5.3mg, 12%); HPLC: RT=0.69min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=392.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (td, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.49 (q, J=6.2Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1471] 实施例262

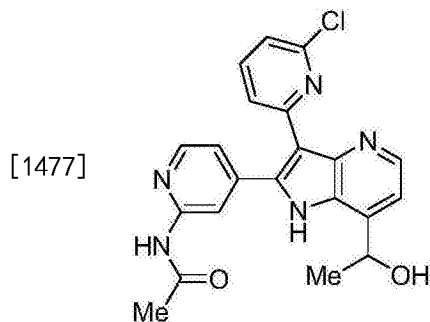
[1472] N-(4-(3-(6-氟吡啶-2-基)-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1474] 通过针对实施例261显示的一般方法由2-溴-6-氟吡啶制备实施例262。HPLC: RT=0.79min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=392.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.88 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.28-8.17 (m, 2H), 8.02 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.0, 2.3Hz, 1H), 5.55 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.43-5.26 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1475] 实施例263

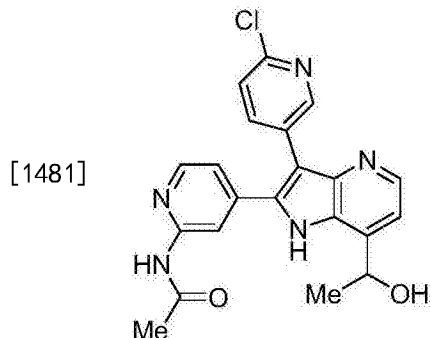
[1476] N-(4-(3-(6-氯吡啶-2-基)-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1478] 通过针对实施例261显示的一般方法由2-溴-6-氯吡啶制备实施例263。HPLC:RT=0.86min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=408.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.68 (s,1H),8.61 (d,J=5.4Hz,1H),8.42 (d,J=5.0Hz,1H),8.28 (s,1H),7.92-7.84 (m,1H),7.74 (br.s.,1H),7.64 (d,J=5.3Hz,1H),7.43 (d,J=7.9Hz,1H),7.26 (s,1H),5.49 (d,J=6.5Hz,1H),2.09 (s,3H),1.49 (d,J=6.5Hz,3H)。

[1479] 实施例264

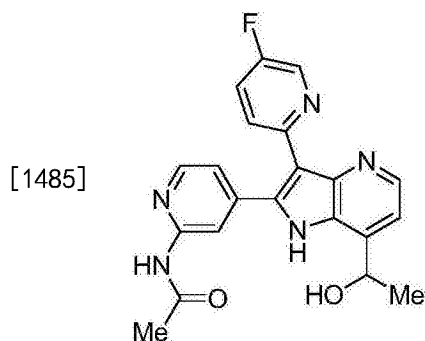
[1480] N-(4-(3-(6-氯吡啶-3-基)-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1482] 通过针对实施例261显示的一般方法由5-溴-2-氯吡啶制备实施例264。HPLC:RT=0.77min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=408.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.67 (s,1H),8.53 (d,J=5.2Hz,1H),8.46 (d,J=2.0Hz,1H),8.39 (d,J=5.1Hz,1H),8.26 (s,1H),7.94 (dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.68-7.51 (m,2H),7.18 (d,J=4.9Hz,2H),5.47 (q,J=6.2Hz,1H),3.00-2.84 (m,1H),2.08 (s,3H),1.49 (d,J=6.4Hz,3H)。

[1483] 实施例265

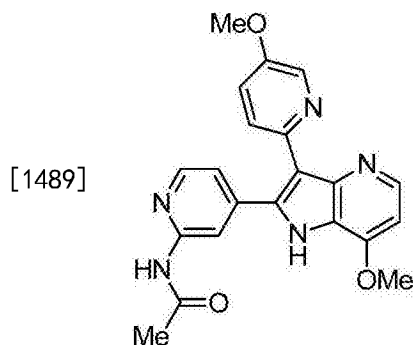
[1484] N-(4-(3-(5-氟吡啶-2-基)-7-(1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



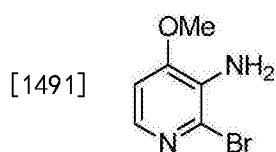
[1486] 通过针对实施例261显示的一般方法由2-溴-5-氟吡啶制备实施例265。HPLC:RT=0.60min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=392.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.45 (d,J=2.9Hz,1H),8.38 (d,J=5.1Hz,1H),8.27 (dd,J=5.3,0.4Hz,1H),8.19 (s,1H),7.81-7.66 (m,2H),7.36 (d,J=5.1Hz,1H),7.18 (dd,J=5.3,1.5Hz,1H),5.44 (q,J=6.6Hz,1H),2.15 (s,3H),1.62 (d,J=6.6Hz,3H)。

[1487] 实施例266

[1488] N-(4-(7-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

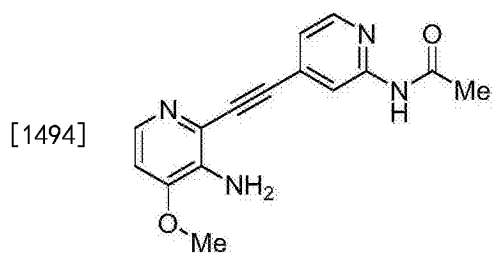


[1490] 266A): 2-溴-4-甲氧基吡啶-3-胺



[1492] 在冰浴温度搅拌4-甲氧基吡啶-3-胺(3.1g, 24.97mmol)于TFA(38.5ml, 499mmol)的溶液且分几个批次向混合物中添加NBS(4.89g, 27.5mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。真空浓缩反应混合物并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液及乙酸乙酯稀释残留物。合并有机层(两次萃取物)并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。通过快速色谱法纯化残留物。使用0至20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱产物,获得白色固体的期望产物(3.9g, 77%); HPLC: RT=0.47min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=202.8, 204.8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.75 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.11 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

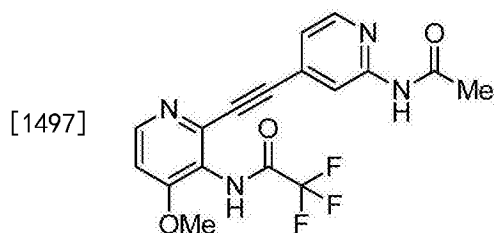
[1493] 266B): N-(4-((3-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1495] 向2-溴-4-甲氧基吡啶-3-胺(2.1g, 10.34mmol)、N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺(1.82g, 11.38mmol)于DMF(15ml)的溶液中添加TEA(21.62ml, 155mmol)及CuI(0.12g, 0.62mmol)。使用氮气冲洗反应混合物2min,接着添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.73g, 1.03mmol)。随后在100℃加热反应混合物3h。冷却反应混合物并使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。合并有机层(两次萃取物),使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。通过快速色谱法纯化残留物。使用DCM至50%的10% MeOH的DCM溶液洗脱产物,获得浅黄色期望产物(1.0g, 34%); HPLC: RT=0.48min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05% TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=283.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.59 (s, 1H), 8.34 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (d, J

=5.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[1496] 266C): N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1498] 在冰浴温度向N-(4-((3-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.6g, 2.13mmol)于DCE(14ml)的混悬液(经超声波处理)中缓慢添加TEA(1.19ml, 8.50mmol),接着添加三氟乙酸酐(0.53ml, 3.83mmol)。在0℃搅拌反应混合物15min并转化为透明溶液。使用冷饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应混合物并使用乙酸乙酯萃取所得混合物三次。分离有机层并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液,获得棕色固体。向残留物中添加乙醚并过滤固体,获得棕色固体的期望产物(0.42g, 70%);HPLC:RT=0.63min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=379.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 11.32(s,1H),10.66(s,1H),8.52(d,J=5.7Hz,1H),8.42-8.36(m,1H),8.20(s,1H),7.32(d,J=5.7Hz,1H),7.13(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),3.93(s,3H),2.11(s,3H)。

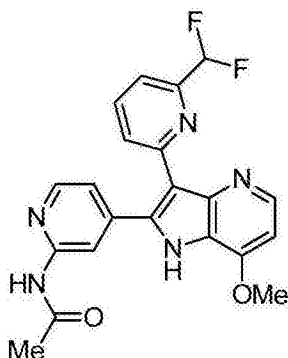
[1499] 实施例266): N-(4-(7-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1500] 向N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-4-甲氧基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(70mg,0.185mmol)、2-溴-5-甲氧基吡啶(70mg,0.37mmol)于DMF(2ml)的混悬液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(121mg,0.37mmol)。使用氮气冲洗反应混合物,接着添加第二代Xphos预催化剂(7.5mg,9.3μmol)。在120℃加热所得混合物3h。冷却反应混合物。真空浓缩残留物且过滤并通过制备型HPLC纯化。合并含有期望产物的级份,浓缩且冻干,获得黄色固体的期望产物(15.3mg,20.4%);HPLC:RT=0.77min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=390.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ10.45(s,1H),8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.22(d,J=5.3Hz,2H),8.13(d,J=2.9Hz,1H),7.96(d,J=8.7Hz,1H),7.46(dd,J=8.7,3.0Hz,1H),7.11(d,J=5.1Hz,1H),6.89(d,J=5.4Hz,1H),4.03(s,3H),3.83(s,3H),2.07(s,3H)。

[1501] 实施例267

[1502] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1503]

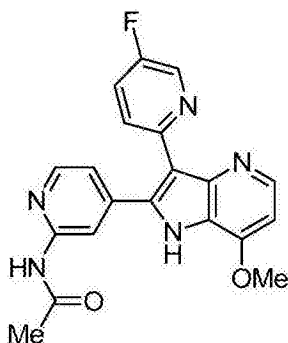


[1504] 通过针对实施例266显示的一般方法由2-溴-6-(二氟甲基)吡啶制备实施例267。HPLC:RT=0.94min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=410.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.72 (s,1H),8.65 (d,J=6.6Hz,1H),8.43 (d,J=5.0Hz,1H),8.34 (s,1H),7.98 (t,J=7.9Hz,1H),7.66 (d,J=7.7Hz,1H),7.54 (d,J=6.6Hz,1H),7.40 (d,J=6.5Hz,1H),7.28 (d,J=4.5Hz,1H),7.23-6.97 (m,1H),4.27 (s,3H),2.09 (s,3H)。

[1505] 实施例268

[1506] N-(4-(3-(5-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1507]

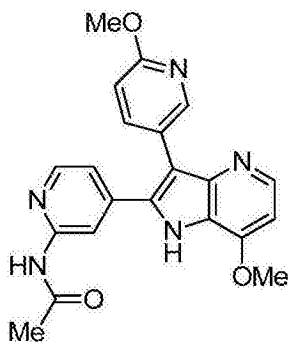


[1508] 通过针对实施例266显示的一般方法由2-溴-5-氟吡啶制备实施例268。HPLC:RT=0.80min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子;梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.46 (s,1H),8.38 (d,J=2.9Hz,1H),8.31 (d,J=5.3Hz,1H),8.25 (d,J=5.1Hz,1H),8.18 (br.s.,1H),8.11 (dd,J=8.5,4.6Hz,1H),7.77 (td,J=8.8,2.9Hz,1H),7.16 (d,J=5.1Hz,1H),6.91 (d,J=5.4Hz,1H),4.03 (s,3H),2.06 (s,3H)。

[1509] 实施例269

[1510] N-(4-(7-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1511]

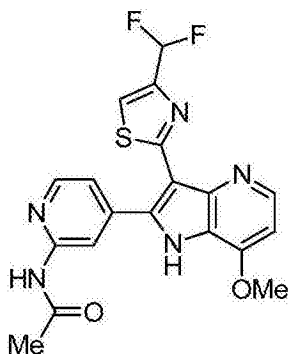


[1512] 通过针对实施例266显示的一般方法由5-溴-2-甲氧基吡啶制备实施例269。HPLC: RT=0.76min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=390.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.11 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.28 (dd, J=5.0, 2.7Hz, 3H), 8.19 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

[1513] 实施例270

[1514] N-(4-(3-(4-(二氟甲基)噻唑-2-基)-7-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1515]

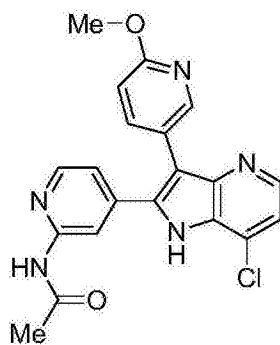


[1516] 通过针对实施例266显示的一般方法由2-溴-4-(二氟甲基)噻唑制备实施例270。HPLC: RT=0.94min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=416.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.59 (s, 1H), 10.56 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.44 (d, J=5.4Hz, 2H), 8.35 (d, J=5.2Hz, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.46 (d, J=4.0Hz, 2H), 7.00 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.12-6.80 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[1517] 实施例271

[1518] N-(4-(7-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1519]

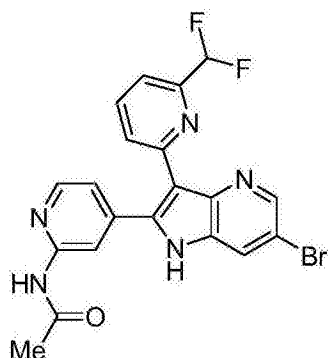


[1520] 通过针对实施例266显示的一般方法由6-甲氧基吡啶-3-基硼酸制备实施例271。HPLC:RT=0.57min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=394.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.38(br.s.,1H),10.59(s,1H),8.36(d,J=5.1Hz,1H),8.35-8.28(m,2H),8.25-8.15(m,1H),7.76(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.41(d,J=5.1Hz,1H),7.16(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),6.85(dd,J=8.6,0.7Hz,1H),3.87(s,3H),2.09(s,3H)。

[1521] 实施例272

[1522] N-(4-(6-溴-3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1523]

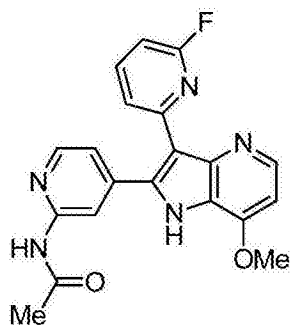


[1524] 通过针对实施例1显示的一般方法由2-溴-6-(二氟甲基)吡啶制备实施例272。HPLC:RT=0.75min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm 粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=458,460.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.39(s,1H),10.53(s,1H),8.54(d,J=2.2Hz,1H),8.35(s,1H),8.32-8.25(m,2H),8.11(d,J=2.0Hz,1H),8.07(t,J=7.9Hz,1H),7.56(d,J=7.7Hz,1H),7.23(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),6.85-6.51(m,1H),2.08(s,3H)。

[1525] 实施例273

[1526] N-(4-(3-(6-氟吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1527]

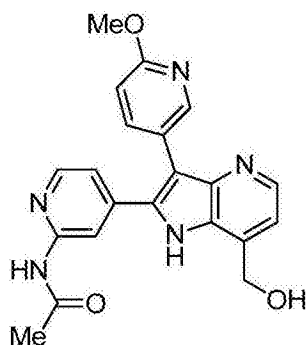


[1528] 通过针对实施例266显示的一般方法由2-溴-6-氟吡啶制备实施例273。HPLC:RT=0.80min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS (ES):m/z=378.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.51 (s,1H),8.35 (d,J=5.3Hz,1H),8.30 (d,J=5.1Hz,1H),8.20 (s,1H),8.15 (d,J=5.7Hz,1H),8.01 (q,J=8.1Hz,1H),7.20 (d,J=5.1Hz,1H),7.04-6.88 (m,2H),4.04 (s,3H),2.07 (s,3H)。

[1529] 实施例274

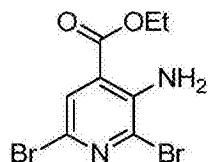
[1530] N-(4-(7-(羟基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1531]



[1532] 274A):3-氨基-2,6-二溴吡啶-4-甲酸乙酯

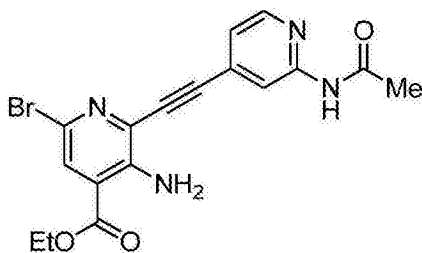
[1533]



[1534] 向3-氨基吡啶-4-甲酸乙酯(7.0g,42.1mmol)于DMF(40ml)的溶液中添加NBS(15.74g,88mmol)。在室温搅拌反应混合物20小时。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液及乙酸乙酯稀释反应混合物。分离有机层并使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。将粗产物溶于DCM并通过快速色谱法纯化。使用0至15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱产物,获得白色固体的期望产物(9.6g,70%);HPLC:RT=1.02min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS (ES):m/z=278.9,280.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.81 (s,1H),6.26 (br.s.,2H),4.39 (q,J=7.0Hz,2H),1.42 (t,J=7.2Hz,3H)。

[1535] 274B):2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-3-氨基-6-溴吡啶-4-甲酸乙酯

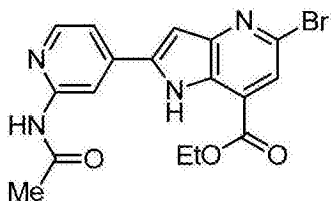
[1536]



[1537] 向3-氨基-2,6-二溴吡啶-4-甲酸乙酯(4.0g,12.35mmol)及N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺(2.18g,13.6mmol)于DMF(20ml)的溶液中添加CuI(0.19g,0.99mmol)及TEA(17.21ml,123mmol)。使用氮气气流冲洗反应混合物3min,接着添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.52g,0.74mmol)。在氮气气流下在80℃加热所得混合物2h。冷却反应混合物并使用乙酸乙酯及饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。合并乙酸乙酯萃取物(两次),使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液。向残留物中添加DCM且过滤混合物,获得浅棕色固体的期望产物(3.5g)。通过快速色谱法纯化滤液。使用0至30%乙酸乙酯的DCM溶液洗脱产物,获得黄色固体的期望产物(总重量4.0g,80%);HPLC:RT=0.92min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=402.9,404.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 8.37(s,1H),8.29(d,J=5.1Hz,1H),8.01(s,1H),7.85(s,1H),7.20(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),6.36(br.s.,2H),4.41(q,J=7.0Hz,2H),2.24(s,3H),1.43(t,J=7.2Hz,3H)。

[1538] 274C):2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸乙酯

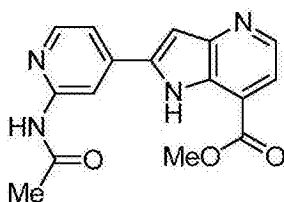
[1539]



[1540] 使用氮气气流冲洗2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-3-氨基-6-溴吡啶-4-甲酸乙酯(2.0g,4.96mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.42g,7.44mmol)于CH<sub>3</sub>CN(30ml)的混悬液2min,添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.344g,0.298mmol)。在95℃加热反应混合物2h。使用乙酸乙酯稀释反应混合物并过滤,获得黑色滤液。使用乙酸乙酯洗涤漏斗上的固体。真空浓缩全部滤液,获得黑色固体。向漏斗上的固体中添加水。使用刮刀搅拌混合物并过滤,获得黑色固体2,在高真空中干燥。黑色固体2与THF+MeOH混合,经超声波处理并过滤。真空浓缩滤液,获得黑色固体3,其作为乙基及甲基酯混合物的期望产物(1.0g,50%);HPLC:RT=0.80min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA,Waters Acquity SDS C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=1.8min,波长=220nm);MS(ES):m/z=403.0,405.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.70(s,1H),10.62(s,1H),8.55(s,1H),8.43(d,J=5.3Hz,1H),7.76-7.62(m,2H),7.25(s,1H),4.49(q,J=7.2Hz,2H),2.14(s,3H),1.43(t,J=7.2Hz,3H)。

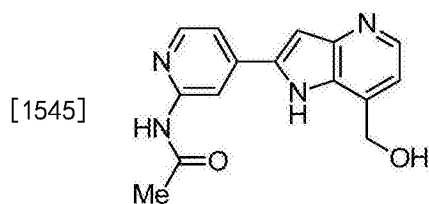
[1541] 274D):2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1542]



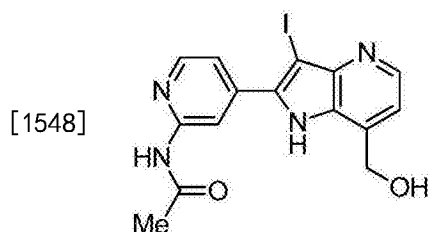
[1543] 向2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(110mg, 0.283mmol)于MeOH(8ml)及THF(4ml)的反应混合物中添加Pd-C(20mg, 0.028mmol)及混合物经超声波处理,排空,随后使用氢气气囊氢化4h。过滤反应混合物且真空浓缩滤液。使用CHCl<sub>3</sub>:2-丙醇(2.5:1)萃取残留物。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥。真空浓缩滤液,获得黄色固体的期望产物(60mg, 68%);HPLC:RT=0.51min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm);MS(ES):m/z=311.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.44(s, 1H), 10.60(s, 1H), 8.60-8.51(m, 2H), 8.42(d, J=5.3Hz, 1H), 7.69(dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.64(d, J=4.8Hz, 1H), 7.25(d, J=2.0Hz, 1H), 4.07-4.00(m, 3H), 2.15(s, 3H)。

[1544] 274E):N-(4-(7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1546] 分几个批次向2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(0.6g, 1.93mmol)于MeOH(15ml)及THF(15ml)的溶液中添加LiBr(0.34g, 3.87mmol)及NaBH<sub>4</sub>(0.37g, 9.67mmol)。在室温搅拌反应混合物3小时。真空浓缩反应混合物。使用CHCl<sub>3</sub>:2-丙醇(2:1)萃取残留物。使用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,获得黄色固体的期望产物(0.28g, 51%)。HPLC:RT=0.44min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm);MS(ES):m/z=283.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.58(d, J=5.9Hz, 1H), 8.48(d, J=5.3Hz, 1H), 7.84(d, J=6.2Hz, 1H), 7.70(dd, J=5.4, 1.7Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 5.27(s, 2H), 2.25(s, 3H)。

[1547] 274F):N-(4-(7-(羟基甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1549] 向N-(4-(7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(25mg, 0.089mmol)于DMF(1ml)的溶液中添加NIS(22mg, 0.097mmol)。在室温搅拌反应混合物1小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物。合并含有期望产物的级份,浓缩且冻干,获得黄色固体的期望产物(13mg, 36%);HPLC:RT=0.48min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.05%TFA, Waters Acquity SDS C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.8min, 波长=220nm);MS(ES):m/z=408.8[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.64(s, 1H), 8.60(d, J=6.2Hz, 1H), 8.52(d, J=5.3Hz, 1H), 7.89(d, J=6.2Hz, 1H), 7.59(dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 2.24(s, 3H)。

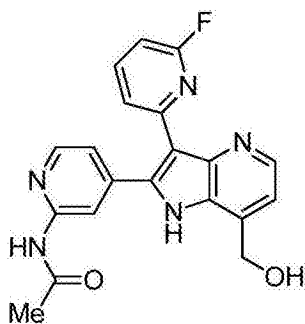
[1550] 实施例274:N-(4-(7-(羟基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1551] 使用氮气气流冲洗N-(4-(7-(羟基甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(60mg,0.147mmol)及(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(27.0mg,0.176mmol)于二噁烷(2ml)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.37ml,0.37mmol)的混悬液3min,接着添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(10.8mg,0.015mmol)。在90℃加热所得混合物2h。真空浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化残留物。合并含有期望产物的级份,浓缩且冻干,获得黄色固体的期望产物(23mg,39%);HPLC:RT=0.71min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=390.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.75(s,1H),10.58(s,1H),8.38(d,J=4.6Hz,1H),8.31(d,J=5.1Hz,1H),8.28(s,1H),8.21(d,J=1.9Hz,1H),7.77(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.28(d,J=4.5Hz,1H),7.12(d,J=4.0Hz,1H),6.85(d,J=8.5Hz,1H),5.55(t,J=5.7Hz,1H),4.90(d,J=5.6Hz,2H),3.86(s,3H),2.08(s,3H)。

[1552] 实施例275

[1553] N-(4-(3-(6-氟吡啶-2-基)-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1554]

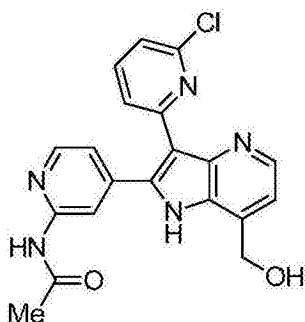


[1555] 通过针对实施例274显示的一般方法由2-溴-6-氟吡啶制备实施例275。HPLC:RT=0.72min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=377.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.57(s,1H),8.46(d,J=4.7Hz,1H),8.34(d,J=5.1Hz,1H),8.24(d,J=4.2Hz,2H),8.03(q,J=8.1Hz,1H),7.32(d,J=4.6Hz,1H),7.22(d,J=5.1Hz,1H),6.97(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),4.91(s,2H),2.08(s,3H)。

[1556] 实施例276

[1557] N-(4-(3-(6-氯吡啶-2-基)-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1558]

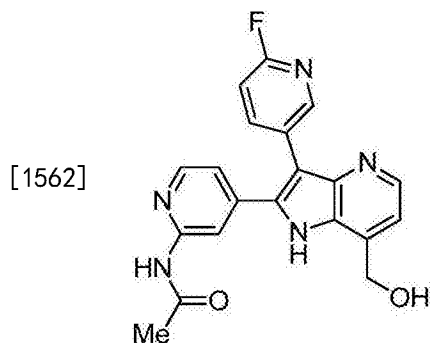


[1559] 通过针对实施例274显示的一般方法由2-溴-6-氯吡啶制备实施例276。HPLC:RT=0.80min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度

=3min, 波长=220nm; MS (ES) :m/z=394.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.59 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。

[1560] 实施例277

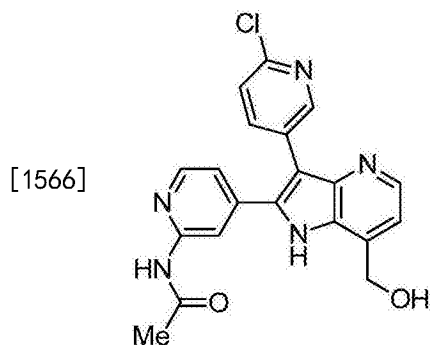
[1561] N-(4-(3-(6-氟吡啶-3-基)-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1563] 通过针对实施例274显示的一般方法由5-溴-2-氟吡啶制备实施例277。HPLC: RT=0.63min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES) :m/z=378.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.61 (s, 1H), 8.45-8.33 (m, 2H), 8.27 (br. s., 2H), 8.13-7.99 (m, 1H), 7.31 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

[1564] 实施例278

[1565] N-(4-(3-(6-氯吡啶-3-基)-7-(羟基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

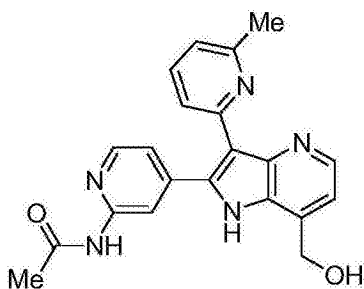


[1567] 通过针对实施例274显示的一般方法由5-溴-2-氯吡啶制备实施例278。HPLC: RT=0.71min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES) :m/z=394.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.01 (br. s., 1H), 10.70 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.47 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

[1568] 实施例279

[1569] N-(4-(7-(羟基甲基)-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1570]

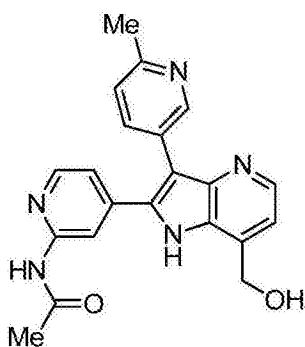


[1571] 通过针对实施例274显示的一般方法由2-溴-6-甲基吡啶制备实施例279。HPLC:RT=0.58min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=374.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1572] 实施例280

[1573] N-(4-(7-(羟基甲基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1574]

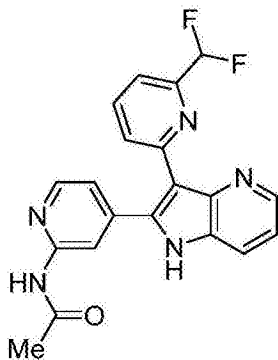


[1575] 通过针对实施例274显示的一般方法由5-溴-2-甲基吡啶制备实施例280。HPLC:RT=0.47min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=374.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.66 (s,1H),8.68 (br.s.,1H),8.48 (d,J=4.9Hz,1H),8.36 (d,J=5.0Hz,1H),8.27 (br.s.,1H),8.03 (br.s.,1H),7.54 (d,J=8.2Hz,1H),7.45 (br.s.,1H),7.16 (d,J=4.5Hz,1H),4.98 (s,2H),2.59 (s,3H),2.08 (s,3H)。

[1576] 实施例281

[1577] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1578]

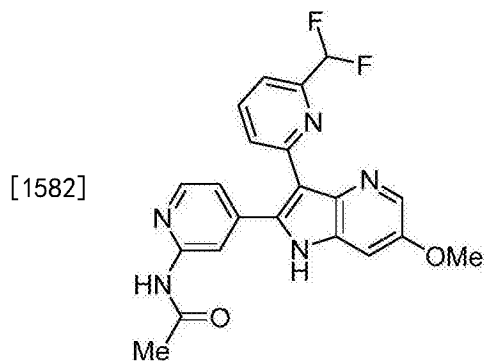


[1579] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例1D及2-溴-6-(二氟甲基)吡啶制备实施例281。HPLC:RT=0.83min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×

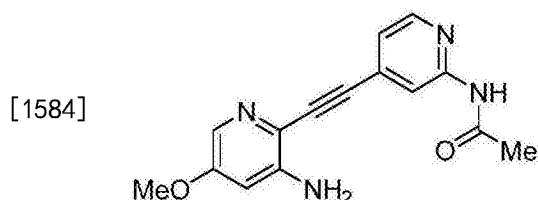
50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$  = 380  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.56 (s, 1H), 8.49 (d,  $J$ =4.3Hz, 1H), 8.44–8.26 (m, 3H), 8.07 (t,  $J$ =7.8Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$ =7.7Hz, 1H), 7.38–7.22 (m, 2H), 6.84–6.48 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)。

[1580] 实施例282

[1581] N-(4-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

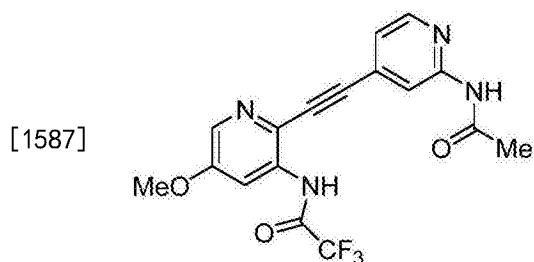


[1583] 282A): N-(4-((3-氨基-5-甲氧基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1585] 通过与针对实施例1C显示的相似方法由实施例1B及2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺制备实施例282A。HPLC: RT=0.80min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$  = 283  $[M+H]^+$ 。

[1586] 282B): N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

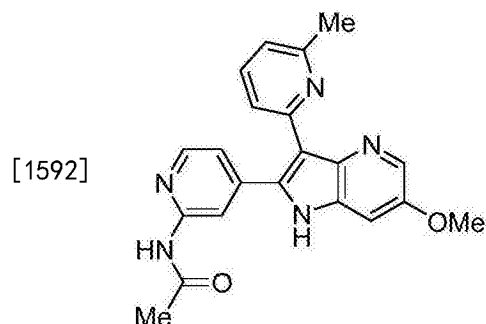


[1588] 通过与针对实施例1D显示的那些方法相似的方法由实施例282A制备实施例282B。HPLC: RT=0.97min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$  = 379  $[M+H]^+$ 。

[1589] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例282B及2-溴-6-(二氟甲基)吡啶制备实施例282。HPLC: RT=0.94min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES):  $m/z$  = 410  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 10.65 (s, 1H), 8.46–8.24 (m, 4H), 8.14 (br. s., 1H), 8.09–7.99 (m, 1H), 7.79–7.49 (m, 3H), 7.25 (d,  $J$ =4.9Hz, 2H), 6.97–6.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[1590] 实施例283

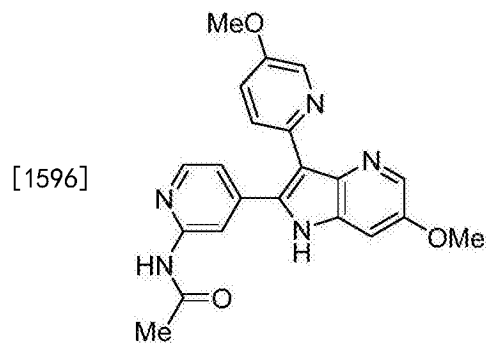
[1591] N-(4-(6-甲氧基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1593] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例282B及2-溴-6-甲基吡啶制备实施例283。HPLC:RT=0.74min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=374[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.67(s,1H),8.42(d,J=5.0Hz,1H),8.38-8.26(m,2H),8.19(br.s.,1H),7.84(d,J=7.9Hz,1H),7.71(d,J=6.8Hz,1H),7.53(s,1H),7.30(d,J=4.7Hz,1H),3.94(s,3H),2.66(s,3H),2.08(s,3H)。

[1594] 实施例284

[1595] N-(4-(6-甲氧基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

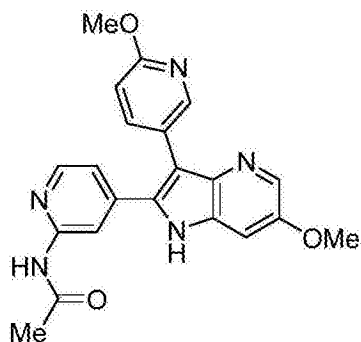


[1597] 通过针对实施例1显示的一般方法由实施例282B及2-溴-5-甲氧基吡啶制备实施例284。HPLC:RT=0.82min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=390[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.81(br.s.,1H),10.51(br.s.,1H),8.40-8.07(m,4H),7.95(d,J=4.8Hz,1H),7.49(br.s.,1H),7.35(br.s.,1H),7.11(br.s.,1H),3.99-3.76(m,6H),2.09(br.s.,3H)。

[1598] 实施例285

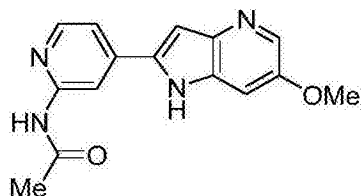
[1599] N-(4-(6-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1600]



[1601] 285A): N-(4-(6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

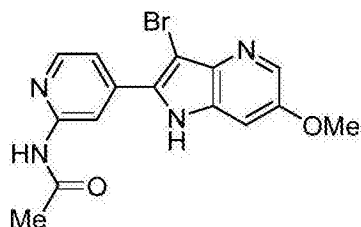
[1602]



[1603] 向282A于THF (4ml) 的溶液中添加1M叔丁醇钾的THF溶液 (2.1ml, 2.1mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌2.5h, 随后冷却至室温。将半固体溶于MeOH并以干燥形式负载在硅藻土上, 随后通过硅胶色谱法 (24g, MeOH/DCM=0至10%) 纯化, 获得285A (187mg, 94%)。HPLC: RT=0.82min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=283 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.84 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd, J=5.3, 0.7Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

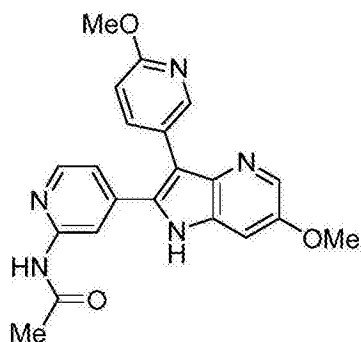
[1604] 285B): N-(4-(3-溴-6-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1605]



[1606] 通过针对实施例14B显示的一般方法由实施例285A制备实施例285B。HPLC: RT=0.84min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=361 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49-8.39 (m, 1H), 8.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.57 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

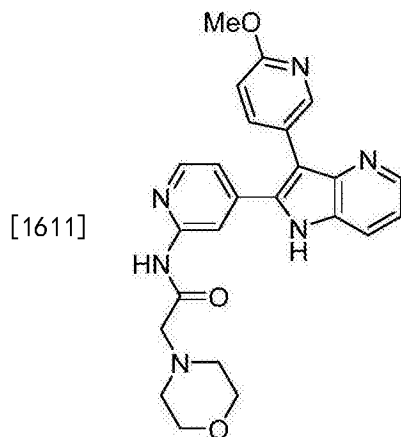
[1607]



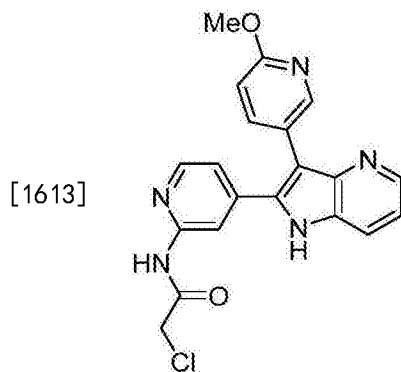
[1608] 通过针对实施例14显示的一般方法由实施例285B及(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸制备实施例285。HPLC:RT=1.19min(H<sub>2</sub>O/ACN+10mM乙酸铵,Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm,1.7μm粒子,梯度=3min,波长=220nm);MS(ES):m/z=390[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 11.86(s,1H),10.56(s,1H),8.29(d,J=5.0Hz,2H),8.23(s,1H),8.17(s,1H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.36(s,1H),7.09(d,J=5.1Hz,1H),6.86(d,J=8.5Hz,1H),3.88(br.s.,3H),3.87(br.s.,3H),2.09(s,3H)。

[1609] 实施例286

[1610] N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺



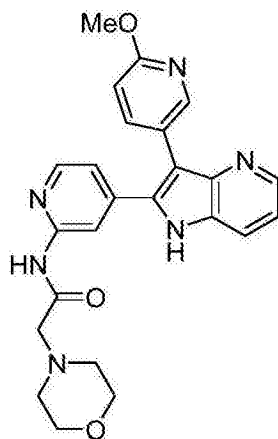
[1612] 286A):2-氯-N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1614] 通过针对实施例74A显示的一般方法由实施例52制备实施例286A。HPLC:RT=0.87min(H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA,Waters Acquity UPLC BEH C18,2.0×50mm,1.7μm粒子,梯度=2min,波长=220nm);MS(ES):m/z=394[M+H]<sup>+</sup>。

[1615] N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺

[1616]

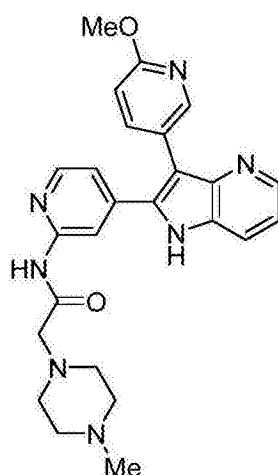


[1617] 在室温搅拌286A (30mg, 0.076mmol)、吗啉 (19.91mg, 0.229mmol) 及 $K_2CO_3$  (31.6mg, 0.229mmol) 于DMF (0.5ml) 的混合物3h。使用EtOAc稀释, 所得混合物经硅藻土过滤并使用10% MeOH/DCM洗脱。浓缩滤液。通过制备型HPLC (柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5 $\mu$ m 粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至60%B在15分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min) 纯化残留物, 获得实施例286 (19.6mg, 58%)。HPLC: RT=0.62min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=445 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.08 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 8.50–8.30 (m, 4H), 8.25 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.26 (dd, J=7.8, 4.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (br. s., 3H), 3.44 (br. s., 4H), 3.20 (s, 2H)。

[1618] 实施例287

[1619] N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

[1620]

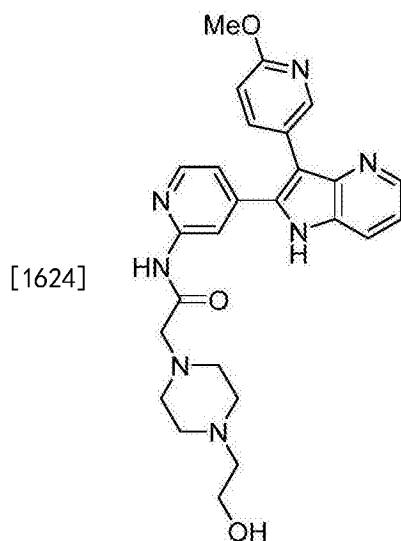


[1621] 通过针对实施例286显示的一般方法由实施例286A及1-甲基哌嗪制备实施例287。HPLC: RT=0.59min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7 $\mu$ m 粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=458 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 10.04 (s, 1H), 8.50–8.31 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.84–7.74 (m, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 4.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.88 (s, 3H),

2.53-2.36 (m, 10H), 2.21 (s, 3H)。

[1622] 实施例288

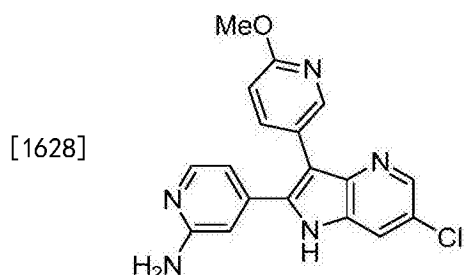
[1623] 2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1625] 通过针对实施例286显示的一般方法由实施例286A及2-(哌嗪-1-基)乙醇制备实施例288。HPLC: RT=0.62min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=488 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.41 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.26 (dd, J=8.1, 4.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (br.s., 2H), 2.51 (br.s., 12H), 1.91 (s, 2H)。

[1626] 实施例289

[1627] 4-(6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

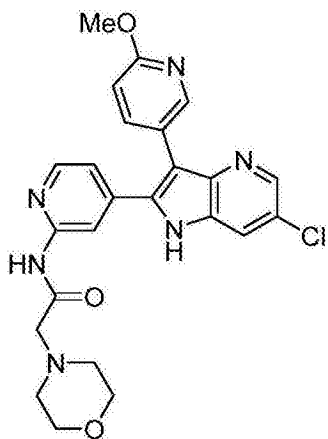


[1629] 通过针对实施例14显示的一般方法由实施例43制备实施例289。HPLC: RT=0.91min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=352 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.07 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.62-6.50 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[1630] 实施例290

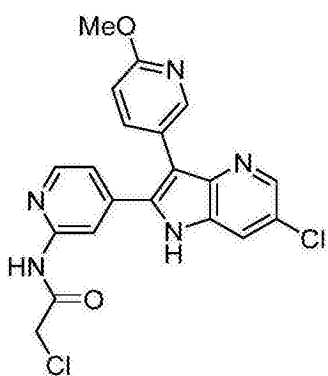
[1631] N-(4-(6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺

[1632]



[1633] 290A) : 2-氯-N-(4-(6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1634]



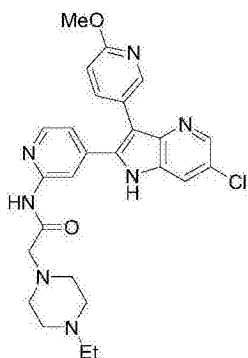
[1635] 通过针对实施例74A显示的一般方法由实施例289制备实施例290A。HPLC: RT=0.98min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=428 [M+H]<sup>+</sup>。

[1636] 通过针对实施例286显示的一般方法由实施例290A及吗啉制备实施例290。HPLC: RT=1.01min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=479 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.28 (s, 1H), 10.14 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (br. s., 4H), 3.24-3.13 (m, 2H)。

[1637] 实施例291

[1638] N-(4-(6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺

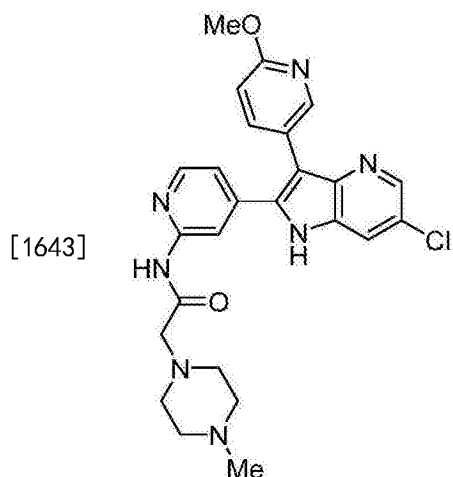
[1639]



[1640] 通过针对实施例286显示的一般方法由实施例290A及1-乙基哌嗪制备实施例291。  
HPLC: RT=1.05min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm  
粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=506 [M+H]<sup>+</sup>。

[1641] 实施例292

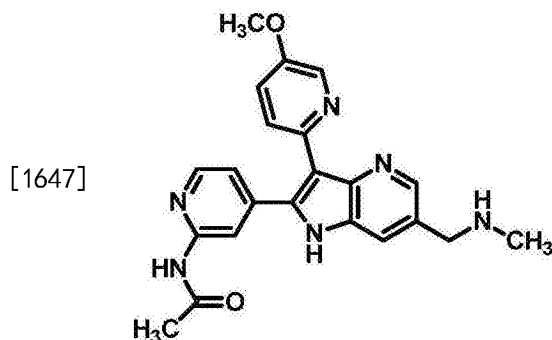
[1642] N-(4-(6-氯-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺



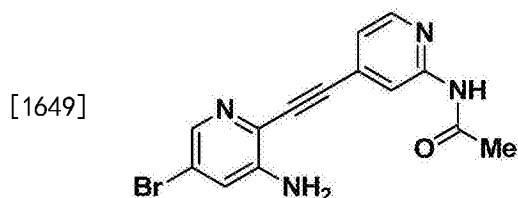
[1644] 通过针对实施例286显示的一般方法由实施例290A及1-甲基哌嗪制备实施例292。  
HPLC: RT=1.03min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1% TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm  
粒子, 梯度=3min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=492 [M+H]<sup>+</sup>。

[1645] 实施例293

[1646] N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-((甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



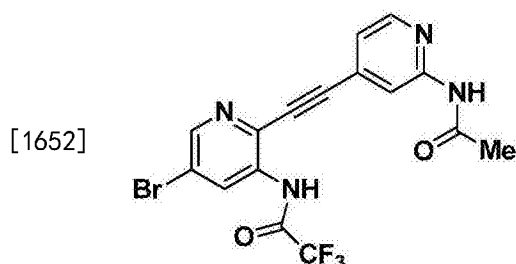
[1648] 293A): N-(4-((3-氨基-5-溴吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1650] 使用N<sub>2</sub>冲洗2,5-二溴吡啶-3-胺 (6.89g, 27.3mmol, 获自Combi-Blocks, Inc.)、N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺 (3.98g, 24.85mmol)、碘化亚铜(I) (0.237g, 1.242mmol) 于三乙胺 (90ml) 及DMF (70ml) 的混合物。添加固体PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.174g, 0.248mmol) 并使用N<sub>2</sub>冲洗反应混合物。在N<sub>2</sub>氛围下在75℃加热反应混合物90min, 随后真空浓缩。向残留物中添加

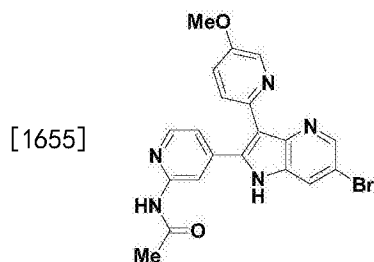
100ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 且所得混合物经简单超声波处理并在室温搅拌10分钟。过滤固体并使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤,在干燥后获得期望化合物(5.1g)。浓缩滤液且残留物与硅藻土混合,使其经过 $\text{SiO}_2$ 快速柱(固体负载,梯度100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),获得额外期望产物(0.9g)。共6g(73%)。MS(ES): $m/z=331,333[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.62(s,1H),8.35(d, $J=5.0\text{Hz}$ ,1H),8.23(s,1H),7.86(d, $J=1.7\text{Hz}$ ,1H),7.37-7.33(m,2H),6.13(s,1H),2.11(s,3H)。

[1651] 293B):N-(2-((2-乙酰氨基吡啶-4-基)乙炔基)-5-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1653] 在冰浴温度向293A(4g,12.08mmol)及 $\text{Et}_3\text{N}$ (6nL)于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100ml)的非均匀混合物中缓慢添加2,2,2-三氟乙酸酐(1.4ml,10.07mmol)并在冰浴温度搅拌1h。反应混合物与二碱式磷酸盐缓冲液(4.5g  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 在30ml水中)混合,分离有机层,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,真空浓缩且残留物经过 $\text{SiO}_2$ 快速柱(梯度100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至100% $\text{EtOAc}$ ,在40至55% $\text{EtOAc}$ 洗脱产物),获得白色固体的293B(2.8g,6.55mmol,54%)。MS(ES): $m/z=427,429[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.94(d, $J=2.0\text{Hz}$ ,1H),8.69(br.s.,1H),8.58(d, $J=2.0\text{Hz}$ ,1H),8.50(br.s.,1H),8.31(d, $J=4.6\text{Hz}$ ,1H),2.27(s,3H)。

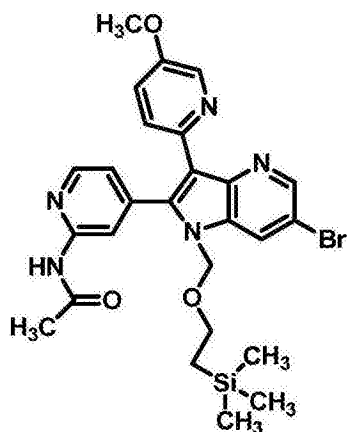
[1654] 293C):N-{4-[6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}乙酰胺



[1656] 使用 $\text{N}_2$ 冲洗密封管中的293B(1.5g,3.51mmol)、2-溴-5-甲氧基吡啶(1.651g,8.78mmol)及碳酸铯(2.86g,8.78mmol)于 $\text{MeCN}$ (13ml)的混合物。添加 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.406g,0.351mmol)并使用 $\text{N}_2$ 再次冲洗混合物。将反应混合物放入110℃预热加热器,在该温度搅拌3h并冷却至室温。向反应混合物中添加15ml水,搅拌混合物,随后通过过滤收集固体,先后使用水及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤,获得293C(1g,2.282mmol,65%)。MS(ES): $m/z=438,440[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.16(s,1H),10.53(s,1H),8.49(d, $J=2.0\text{Hz}$ ,1H),8.31(s,1H),8.28(d, $J=5.3\text{Hz}$ ,1H),8.20(d, $J=2.9\text{Hz}$ ,1H),8.06(d, $J=2.0\text{Hz}$ ,1H),7.95-7.92(m,1H),7.49(dd, $J=8.6,3.1\text{Hz}$ ,1H),7.12(dd, $J=5.1,1.5\text{Hz}$ ,1H),3.86(s,3H),2.09(s,3H)。

[1657] 293D):N-(4-(6-溴-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

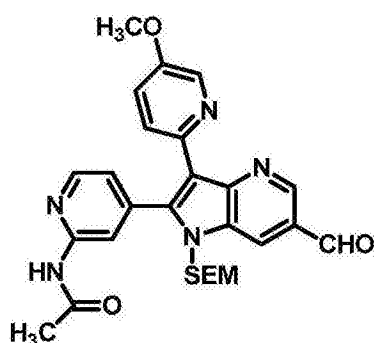
[1658]



[1659] 在室温搅拌293C (765mg, 1.745mmol)、碳酸铯 (1137mg, 3.49mmol) 及 (2-(氯代甲氧基) 乙基) 三甲基硅烷 (437mg, 2.62mmol) 于THF (12ml) 及DMF (12ml) 的混合物30min。向反应混合物中添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水。分离CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩且通过SiO<sub>2</sub>快速柱 (梯度100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至80% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 在30至40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱产物) 纯化残留物, 获得294D (625mg, 1.099mmol, 63%)。MS (ES): m/z = 568, 570 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 3.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.85-0.80 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。

[1660] 293E): N-(4-(6-甲酰基-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 吡啶-2-基) 乙酰胺

[1661]



[1662] 伴随搅拌在N<sub>2</sub>下在-78℃向293D (740mg, 1.302mmol) 于THF (8ml) 的溶液中添加1ml 1.6M MeLi于乙醚的溶液。在15分钟内在-78℃添加0.8ml 2M nBuLi溶液, 搅拌15分钟。向所得非均匀混合物中添加1ml DMF并搅拌40分钟。添加HOAc (1ml) 并将混合物浓缩至体积为约4ml, 随后使残留物经过SiO<sub>2</sub>快速柱, 使用100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至10% MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液梯度洗脱 (在约50%的10% MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液洗脱产物), 获得293E (130mg, 0.251mmol, 19%)。MS (ES): m/z = 518 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.04 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.42-8.40 (m, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.7, 3.0Hz, 1H), 7.04 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.86-0.77 (m, 2H), -0.45 (s, 9H)。

[1663] 实施例293): N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-((甲基氨基) 甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 吡啶-2-基) 乙酰胺

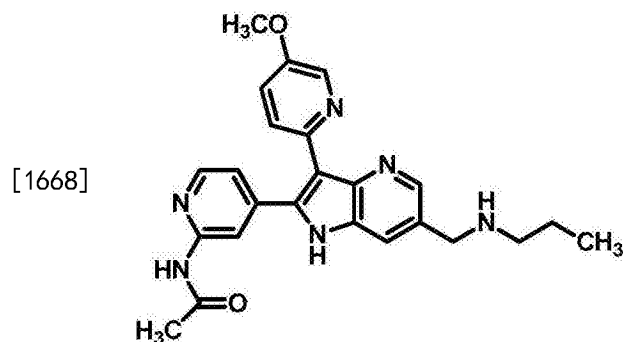
[1664] 在室温搅拌293E (40mg, 0.077mmol) 及0.6ml 2M MeNH<sub>2</sub>的THF溶液于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml) 及

iPrOH (2ml) 的混合物20min。在冰浴中冷却反应混合物并添加NaBH<sub>4</sub> (约50mg)。搅拌反应混合物30min。添加丙酮 (5ml) 并搅拌混合物10分钟。添加TFA (约1ml) 且真空浓缩混合物且通过制备型HPLC纯化残留物, 获得约17mg呈TFA盐的经SEM保护的甲基氨基甲基中间体。制备型HPLC: 柱#1, 20%B至100%B在8min内, RT=3.6min。柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA。MS (ES): m/z=533 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.84 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.64 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.59 (dd, J=5.1, 0.9Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 (dd, J=9.1, 3.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.34 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.48 (dd, J=8.8, 7.7Hz, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 0.88-0.67 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)。

[1665] 上文获得的经SEM保护的甲基氨基甲基中间体与1.5ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及1.5ml TFA在室温混合并在室温搅拌1h。真空浓缩混合物并通过制备型HPLC纯化残留物, 获得实施例294 (1.6mg, 5%总产率)。制备型HPLC: 柱#1, 10%B至60%B在8min内, RT=2.7至4min。柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-5mmol NH<sub>4</sub>OAc; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-5mmol NH<sub>4</sub>OAc。分析型HPLC: RT=0.48min (H<sub>2</sub>O/MeCN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES): m/z=403 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 8.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 0.4Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.7, 3.0Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[1666] 实施例294

[1667] N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-((丙基氨基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

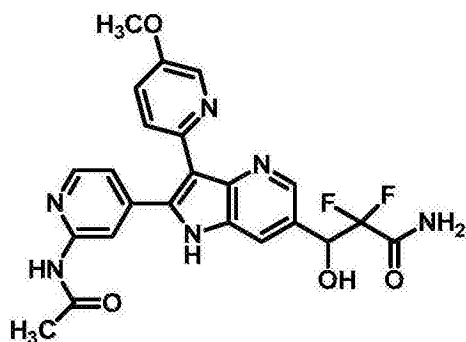


[1669] 以如实施例293的相似方式制备实施例294。HPLC: RT=0.55min (H<sub>2</sub>O/MeCN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES): m/z=431 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.27 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.04 (s., 2H), 3.44 (br. s., 3H), 2.66 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1670] 实施例295

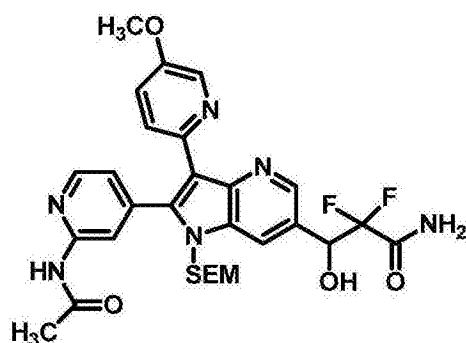
[1671] 3-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺

[1672]



[1673] 295A): 3-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺

[1674]



[1675] 在N<sub>2</sub>氛围下向醛293E (100mg, 0.193mmol) 于THF (3ml) 的溶液中添加7ml (2-乙氧基-1,1-二氟-2-氧代乙基) 溴化锌 (II) (0.5M的THF溶液, 获自Rieke Metals, RiekeMetals.com)。在室温搅拌反应混合物4h。在室温添加7N NH<sub>3</sub>的MeOH溶液 (4ml)。过滤所得固体且真空浓缩滤液。残留物经过SiO<sub>2</sub>快速柱, 使用10% MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶剂系统梯度洗脱, 获得实施例295A (20mg, 0.033mmol, 17%)。MS (ES): m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.56 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 2.9Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.2Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.27 (dt, J = 3.2, 1.6Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H), -0.12 (s, 9H)。

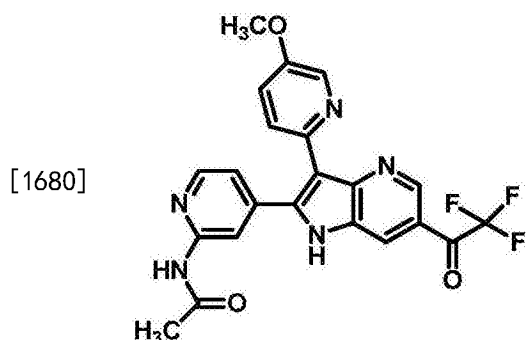
[1676] 实施例295): 3-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺

[1677] 在室温向295A (20mg, 0.033mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 的溶液中添加1ml TFA并搅拌3h。浓缩反应混合物且向残留物中添加0.3ml Et<sub>3</sub>N。浓缩混合物及残留物与0.3ml Et<sub>3</sub>N混合, 随后经过使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至10% MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液梯度洗脱的SiO<sub>2</sub>快速柱。接着经20% MeOH及1% Et<sub>3</sub>N的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液洗脱, 获得约24mg轻微不纯产物。通过制备型HPLC (RT = 2.7至3.4min) 再次纯化物质, 获得实施例295 (4.5mg, 8.39μmol, 26%)。制备型HPLC: 柱#1, 20%B至100%B在8min内; 柱#1 = Waters Sunfire C-18, 19 × 150mm; 溶剂A = 10% CH<sub>3</sub>CN/90% H<sub>2</sub>O-5mmol NH<sub>4</sub>OAc; 溶剂B = 90% CH<sub>3</sub>CN/10% H<sub>2</sub>O-5mmol NH<sub>4</sub>OAc。分析型HPLC: RT = 0.54min (H<sub>2</sub>O/MeCN + 0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0 × 50mm, 1.7μm粒子, 梯度 = 1.5min, 波长 = 220nm)。MS (ES): m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.9Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 16.3, 8.6Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.15 (s,

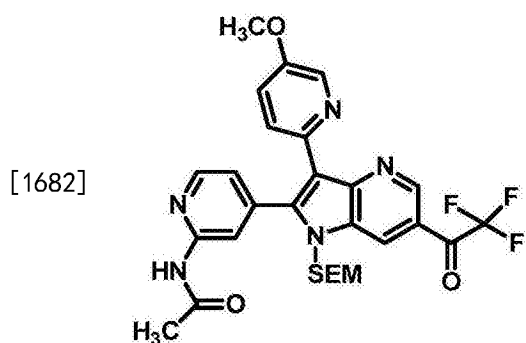
3H)。

[1678] 实施例296

[1679] N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1681] 296A): N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙酰基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1683] 在-78℃向实施例293D (300mg, 0.528mmol) 于THF (5ml) 的溶液中添加0.4ml 1.6M MeLi于乙醚的溶液。在10分钟后添加0.25ml 2.5M nBuLi于己烷的溶液并在-78℃搅拌混合物30min。添加2,2,2-三氟-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)乙酰胺 (0.2ml, 0.528mmol) (获自TCI公司) 且搅拌混合物1h。向反应混合物中添加MeOH及100μl TFA。将混合物温热至室温且直接通过制备型HPLC纯化, 获得部分纯化产物, 其按原样用于下一步骤。制备型HPLC: 柱#1, 20%B至100%B在8min内, RT=5.2至6min。柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA。LCMS显示水合质量。MS (ES): m/z=604[M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。

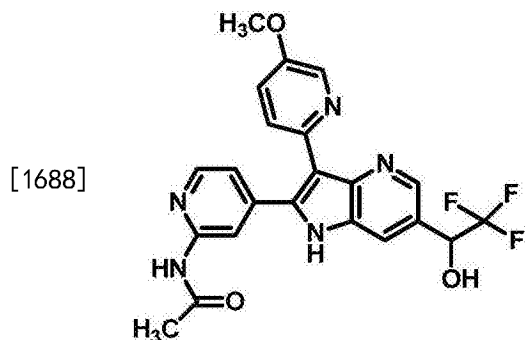
[1684] 实施例296): N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙酰基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1685] 上文获得的部分纯化物质 (实施例296A) 与5ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及2ml TFA在室温混合并搅拌7.5h。随后真空浓缩反应混合物且通过制备型HPLC纯化残留物: RT=3.1min。制备型HPLC: 柱#1, 20%B至100%B在8min内, 柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA。获得的物质通过制备型HPLC再次纯化, 获得实施例297 (9mg, 0.018mmol, 3%)。柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-5mmol NH<sub>4</sub>OAc; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-5mmol NH<sub>4</sub>OAc (9mg, 0.018mmol, 3.37%产率)。分析型HPLC: RT=0.63min (H<sub>2</sub>O/MeCN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。LCMS显示

水合质量。MS (ES) :  $m/z = 474 [M+H_2O+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.31-8.23 (m, 4H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.13 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[1686] 实施例297

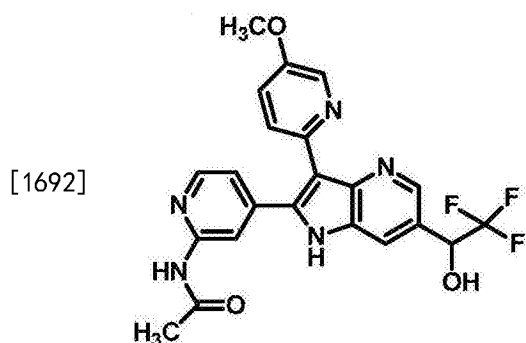
[1687] N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1689] 297A) : N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1690] 伴随搅拌在冰浴温度分小份向于MeOH (5ml) 的部分纯化实施例296A (110mg) 中添加50mg  $NaBH_4$ 。1h后,反应混合物经3ml丙酮处理,搅拌10min并使用0.4ml HOAc淬灭。真空浓缩混合物并通过制备型HPLC纯化残留物,获得65mg呈TFA盐的醇。制备型HPLC:柱#1,20%B至100%B在8min内,RT=5.6min。柱#1=Waters Sunfire C-18,19×150mm;溶剂A=10%  $CH_3CN$ /90%  $H_2O$ -0.1% TFA;溶剂B=90%  $CH_3CN$ /10%  $H_2O$ -0.1% TFAMS (ES) :  $m/z = 588 [M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (dd,  $J = 5.1, 0.4$ Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (dd,  $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.55 (q,  $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.87-0.81 (m, 2H), -0.09 (s, 9H)。

[1691] 实施例297: N-(4-(3-(5-甲氧基吡啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

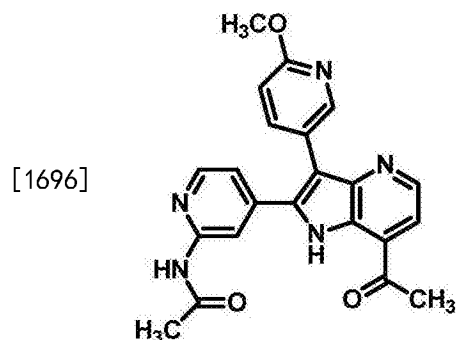


[1693] 在室温向实施例297A的TFA盐 (65mg, 0.093mmol) 于 $CH_2Cl_2$  (4ml) 的溶液中添加2ml TFA。在室温保持4h后,真空浓缩混合物并通过制备型HPLC纯化残留物,获得实施例297 (23mg, 0.048mmol, 52%产率)。制备型HPLC:柱#1,20%B至100%B在8min内,RT=4.8min;柱#1=Waters Sunfire C-18,19×150mm;溶剂A=10%  $CH_3CN$ /90%  $H_2O$ -5mmol  $NH_4OAc$ ;溶剂B=90%  $CH_3CN$ /10%  $H_2O$ -5mmol  $NH_4OAc$ 。分析型HPLC:RT=0.64min ( $H_2O$ /MeCN+0.1% TFA,

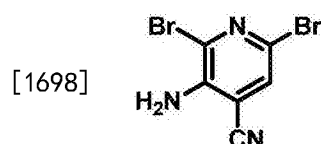
Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES):  $m/z=458 [M+H]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (dd,  $J=8.7, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12–7.09 (m, 1H), 5.29 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

[1694] 实施例298

[1695] N-(4-(7-乙酰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

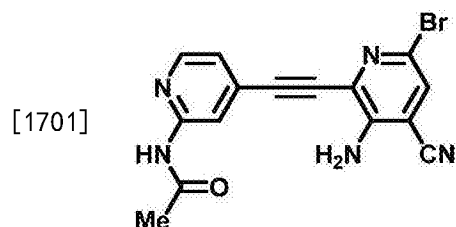


[1697] 298A): 3-氨基-2,6-二溴吡啶-4-甲腈



[1699] 在室温伴随搅拌在45min内分若干部分向3-氨基吡啶-4-甲腈 (9g, 76mmol) 于MeOH (120ml) 的溶液中添加固体N-溴丁二酰亚胺 (26.9g, 151mmol)。在室温搅拌反应混合物2h。向反应混合物中添加额外5g NBS并在室温继续搅拌1h。真空浓缩反应混合物且向残留物中添加iPrOH (约120ml)。过滤所得固体并使用Et<sub>2</sub>O洗涤, 获得15g黄色固体。固体与水 (45ml) 混合, 经超声波处理并搅拌。随后通过过滤收集所得固体并使用水洗涤, 获得10g期望产物。真空浓缩初始iPrOH滤液且残留物与水混合, 过滤固体, 经Et<sub>2</sub>O洗涤, 获得棕黑色固体。将其混悬于CHCl<sub>3</sub>, 通过过滤除去不溶性黑色固体并浓缩滤液。残留物与水混合, 经超声波处理, 搅拌且通过过滤收集固体, 获得2.78g第二批实施例298A。共12.8g (61%)。MS (ES):  $m/z=276, 278, 280 [M+H]^+$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (s, 1H), 2.80 (s, 2H)。

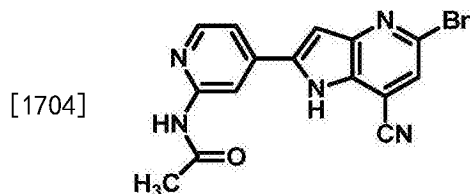
[1700] 298B): N-(4-(3-氨基-6-溴-4-氰基吡啶-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1702] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例298A (7.4g, 26.7mmol)、实施例1B (3.85g, 24.05mmol) 及碘化亚铜(I) (0.254g, 1.336mmol) 于DMF (60ml) 及Et<sub>3</sub>N (60ml) 的混合物。添加固体PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (0.938g, 1.336mmol) 并在75℃在N<sub>2</sub>氛围下加热混合物30min。过滤所得固体, 使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤并干燥, 获得第一批实施例298B (6.8g)。将滤液浓缩至体积为25ml。添加水 (100ml) 及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml) 并搅拌混合物20分钟。过滤所得固体并依次使用水、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及iPrOH洗涤, 获

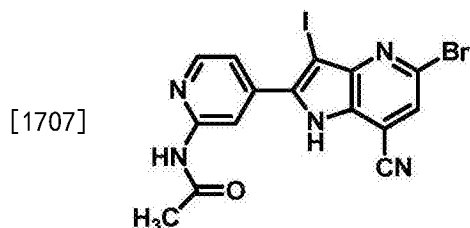
得不纯产物(约2.1g)。再次使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研磨此不纯物质,获得第二批产物(900mg)。共7.7g(81%)。MS(ES):m/z=356,358[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.38(s,1H),8.31(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),7.97(br.s.,1H),7.46(s,1H),7.21(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),5.10(br.s.,2H),2.25(s,3H)。

[1703] 298C):N-(4-(5-溴-7-氰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



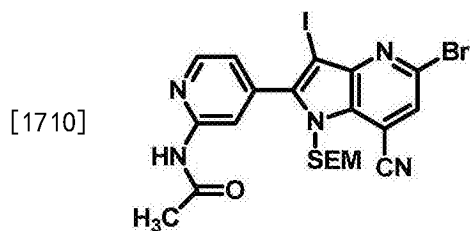
[1705] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例298B(6.4g,17.97mmol)及碳酸铯(6.44g,19.77mmol)于DMF(100ml)的不均匀混合物并经Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(1.038g,0.898mmol)处理。再次使用N<sub>2</sub>冲洗混合物并在80℃在N<sub>2</sub>氛围下加热1h。随后将其浓缩至体积为约60ml并添加水(350ml)及40ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40ml)。在室温搅拌混合物且收集所得固体并先后使用少量iPrOH及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤,在干燥后获得实施例298C(5.3g,14.88mmol,83%)。MS(ES):m/z=356,358[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.08(br.s.,1H),10.65(br.s.,1H),8.57(br.s.,1H),8.44(br.s.,1H),7.92(br.s.,1H),7.72(s.,1H),7.32(s.,1H),2.15(s.,3H)。

[1706] 298D):N-(4-(5-溴-7-氰基-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1708] 在室温搅拌实施例298C(600mg,1.685mmol)及N-碘丁二酰亚胺(379mg,1.685mmol)于THF(10ml)的不均匀混合物1h。真空浓缩大部分反应混合物且残留物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水混合并过滤固体。使用水及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤固体,获得实施例298D(670mg,1.390mmol,83%)。MS(ES):m/z=482,484[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.49(s,1H),10.72(s,1H),8.65(s,1H),8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.05(s,1H),7.55(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),2.15(s,3H)。

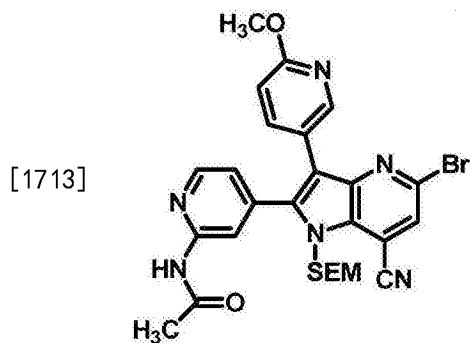
[1709] 298E):N-(4-(5-溴-7-氰基-3-碘-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1711] 在室温搅拌实施例298D(4.5g,9.33mmol)、许尼希碱(Hunig'sBase)(2.119ml,12.14mmol)及2-(氯代甲氧基)乙基三甲基硅烷(1.712g,10.27mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70ml)的不

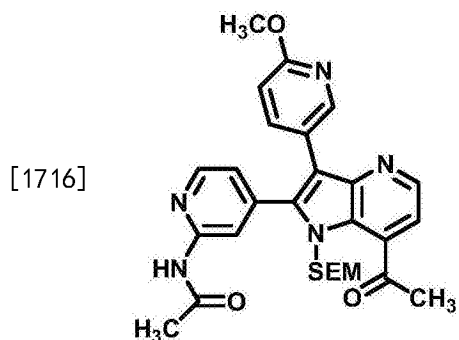
均匀混合物。其缓慢变为均匀溶液且反应在1h内完成。向反应混合物中添加水,分离CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层,经MgSO<sub>4</sub>干燥且真空浓缩。所得残留物经过SiO<sub>2</sub>快速柱,使用己烷-EtOAc梯度洗脱,获得实施例298E (4.2g, 6.86mmol, 74%)。在40至55% EtOAc/己烷洗脱期望产物。MS (ES) : m/z = 612, 614 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.51 (br. s., 1H), 8.46 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.28-7.28 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.56-3.35 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.97-0.77 (m, 2H), 0.00至-0.19 (m, 9H)。

[1712] 298F) : N-(4-(5-溴-7-氰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1714] 使用N<sub>2</sub>冲洗实施例298E (1.8g, 2.94mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸 (0.899g, 5.88mmol) 及0.25ml 3M K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>于二噁烷 (20ml) 的混合物。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.215g, 0.294mmol), 再次使用N<sub>2</sub>冲洗反应混合物并将混合物放入在100℃预热加热器。在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌60min, 随后冷却至室温。反应混合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>混合, 搅拌, 过滤固体, 使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤且真空浓缩滤液。通过SiO<sub>2</sub>快速柱纯化残余物, 使用梯度(己烷-EtOAc)洗脱, 获得实施例298F (800mg, 1.348mmol, 46%)。MS (ES) : m/z = 593, 595 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (br. s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 0.56-0.50 (m, 2H), -0.43 (s, 9H)。

[1715] 298G) : N-(4-(7-乙酰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1717] 在-78℃在N<sub>2</sub>下向实施例298F (45mg, 0.076mmol) 于THF的溶液中添加MeLi溶液 (0.5ml 1.6M于乙醚的溶液) 并搅拌30min。添加nBuLi溶液 (0.2ml 2.5M于己烷的溶液) 并搅拌混合物6min。向反应混合物中添加0.5ml HOAc并搅拌5min。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水, 分离有机层, 真空浓缩且进行制备型HPLC, 获得实施例298G (7mg, 0.013mmol, 17%)。制备型HPLC: 柱#1, 20%B至100%B在8min内, 柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/

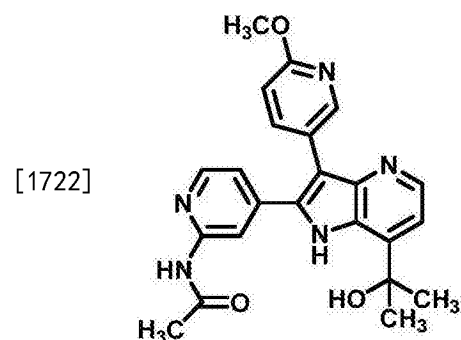
90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA;溶剂B=90% $\text{CH}_3\text{CN}$ /10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA。MS (ES):  $m/z=532[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 12.01 (br. s., 1H), 8.81 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.98 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.00 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.80-0.73 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[1718] 实施例298): N-(4-(7-乙酰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1719] 在室温搅拌实施例298G (7mg, 0.013mmol) 及TFA (0.5ml) 于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7ml) 的混合物5h, 随后真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残留物, 获得实施例298的TFA盐 (4mg, 6.89 $\mu\text{mol}$ , 53%)。制备型HPLC: 柱#1, 20%B至100%B在8min内,  $\text{RT}=2.5\text{min}$ ; 柱#1=Waters Sunfire C-18, 19 $\times$ 150mm; 溶剂A=10% $\text{CH}_3\text{CN}$ /90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA; 溶剂B=90% $\text{CH}_3\text{CN}$ /10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA。分析型HPLC:  $\text{RT}=0.62\text{min}$  ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ +0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES):  $m/z=402[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 11.74 (br. s., 1H), 10.58 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 8.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=8.5, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[1720] 实施例299

[1721] N-(4-(7-(2-羟基丙-2-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



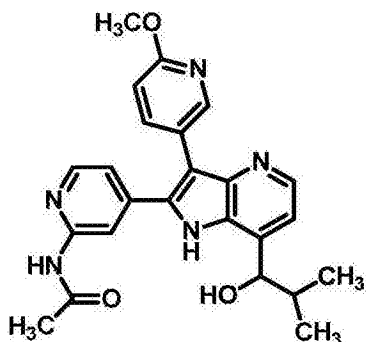
[1723] 在冰浴温度在 $\text{N}_2$ 氛围下向实施例298的TFA盐 (50mg, 0.097mmol) 于THF (2.5ml) 的溶液中缓慢添加 $\text{MeMgCl}$  (0.8ml 3M于THF的溶液) 并搅拌。40分钟后, 缓慢添加于MeOH的TFA (0.4ml于3ml MeOH) 且真空浓缩反应混合物。残留物与EtOAc (15ml) 混合, 真空浓缩并通过制备型HPLC纯化, 获得实施例299 (10.9mg, 0.026mmol, 27%)。制备型HPLC: XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu\text{m}$ 粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至50%B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。分析型HPLC:  $\text{RT}=0.55\text{min}$  ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ +0.1%TFA, Waters Acquity BEH C1, 2.0 $\times$ 50mm, 1.7 $\mu\text{m}$ 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES):  $m/z=418[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.96-10.91 (br. s., 1H), 10.60 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (m, 1H), 8.27 (s., 1H), 8.19 (., 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)。

[1724] 实施例300

[1725] N-(4-(7-(1-羟基-2-甲基丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡

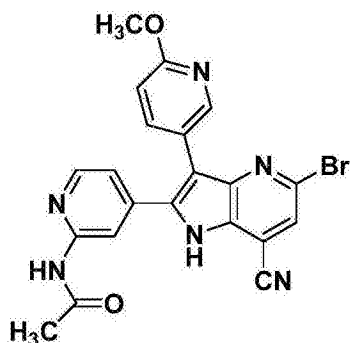
啉-2-基)吡啉-2-基)乙酰胺

[1726]



[1727] 300A): N-(4-(5-溴-7-氰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

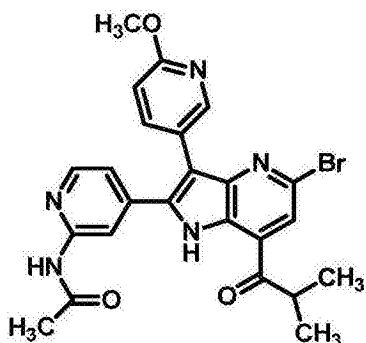
[1728]



[1729] 在室温搅拌实施例298F (100mg, 0.168mmol) 及TFA (1ml) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 的混合物8h。真空浓缩混合物, 获得约100mg粗产物。物质直接用于下一步骤。HPLC: RT=0.86min (H<sub>2</sub>O/ACN+0.1%TFA, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=2min, 波长=220nm); MS (ES): m/z=462.9, 464.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[1730] 300B): N-(4-(5-溴-7-异丁酰基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1731]



[1732] 伴随搅拌在-78℃向实施例300A TFA盐 (110mg, 0.191mmol) 于THF (3ml) 的溶液中添加2ml 2M iPrMgCl于THF的溶液。2h后, 在2h内将混合物缓慢温热至室温。将反应混合物再次冷却至-78℃并添加额外2ml 2M iPrMgCl溶液, 随后在1h内将混合物温热至室温。向反应混合物中添加EtOAc (5ml) 及HOAc (2ml) 并搅拌10min。混合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及NaHCO<sub>3</sub>水溶液混合。分离CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层, 随后使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤水层且真空浓缩合并的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层。通过制备型HPLC纯化残留物, 获得黄色固体的实施例300B的TFA盐 (25mg, 21%)。柱#1, 20%B至100%B在8min内, RT=6.8min。柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-

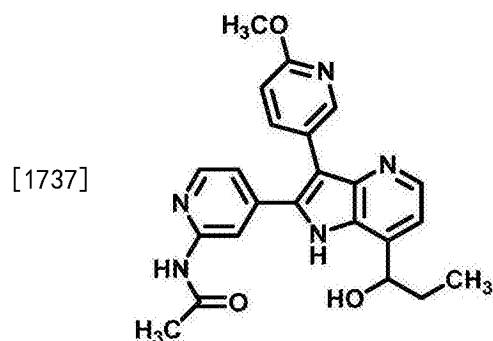
0.1% TFA; 溶剂B=90% CH<sub>3</sub>CN/10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA。MS (ES): m/z=508, 510 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ12.65 (br. s., 1H), 10.59 (br. s., 1H), 8.91 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.66 (hept, J=6.6Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[1733] 实施例300): N-(4-(7-(1-羟基-2-甲基丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

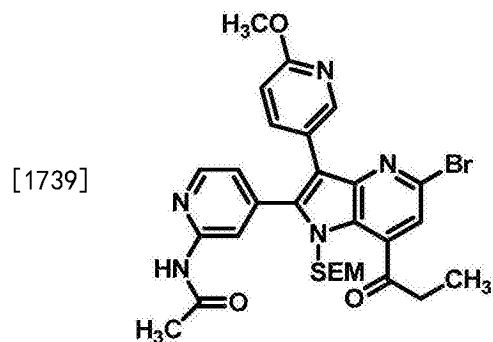
[1734] 在1atm H<sub>2</sub>气体下在室温搅拌溴代酮实施例300B (25mg) 及20% Pd (OH)<sub>2</sub>/C (25mg) 于MeOH (10ml) 的混合物1.5h。过滤固体, 使用MeOH洗涤且真空浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化残留物, 获得实施例300 (14.9mg, 0.035mmol, 86%)。制备型HPLC: 柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水+10mM 乙酸铵; 梯度: 10至50%B在20分钟内, 随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。分析型HPLC: RT=0.61min (H<sub>2</sub>O/MeCN+0.1% TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm 粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES): m/z=432 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.63 (s, 1H), 10.60 (br. s., 1H), 8.37 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.32 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.96 (t, J=5.0Hz, 1H, 应为dd, 但显示其似乎为三重峰), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.89 (t, J=6.5Hz, 6H, 应为d或dd, 但显示其似乎为三重峰)。

[1735] 实施例301

[1736] N-(4-(7-(1-羟基丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



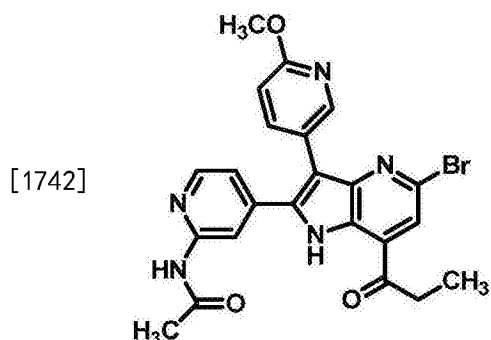
[1738] 301A): N-(4-(5-溴-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-丙酰基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1740] 伴随搅拌在室温向实施例298F (358mg, 0.603mmol) 于THF (3ml) 的溶液中缓慢添加

3ml 1M EtMgBr于THF的溶液。30min后,将反应混合物冷却至-78℃并添加额外2ml 2M iPrMgCl溶液。在1h内将混合物温热至室温。向反应混合物中添加EtOAc (5ml) 及HOAc (2ml) 并搅拌10min。反应混合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及NaHCO<sub>3</sub>水溶液混合,分离有机层,使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤水层。真空浓缩合并的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>层。通过制备型HPLC纯化残留物,获得实施例301A (80mg, 0.155mmol, 26%)。柱#1, 20%B至100%B在8min内, RT=11min。柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA。MS (ES): m/z=624, 626 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ11.92 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.13 (dd, J=5.7, 1.3Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.06 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.74-0.69 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。

[1741] 301B): N-(4-(5-溴-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-丙酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1743] 在室温向实施例301A (40mg, 0.064mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 的溶液中添加1ml TFA。搅拌混合物6h,随后真空浓缩并通过制备型HPLC纯化残留物,获得实施例301B的TFA盐 (20mg, 0.033mmol, 51%)。柱#1, 20%B至100%B在8min内, RT=6.3min; 柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm; 溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA; 溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA。MS (ES): m/z=494, 496 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.35 (br. s., 1H), 8.29 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.26 (s., 3H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 3H)。

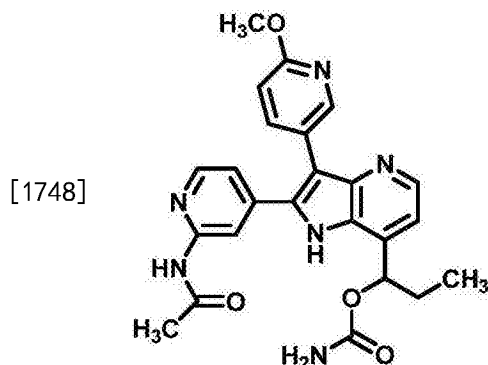
[1744] 实施例301): N-(4-(7-(1-羟基丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[1745] 在室温在1atm H<sub>2</sub>下搅拌实施例301B (20mg, 0.033mmol) 及12mg 20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C于MeOH (10ml) 的混合物3.5h。过滤反应混合物并使用MeOH洗涤固体。真空浓缩滤液且通过制备型HPLC纯化残留物,获得实施例301 (9.5mg, 67%)。制备型HPLC: 柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈:水+10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水+10mM乙酸铵; 梯度: 10至50%B在20分钟内,随后在100%B维持5分钟; 流速: 20ml/min。分析型HPLC: RT=0.57min (H<sub>2</sub>O/MeCN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS (ES): m/z=418 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.66 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.37 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.26 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz,

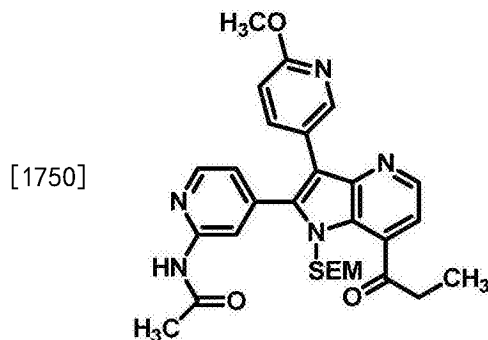
1H), 5.46 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1746] 实施例302

[1747] 氨基甲酸1-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-7-基)丙酯



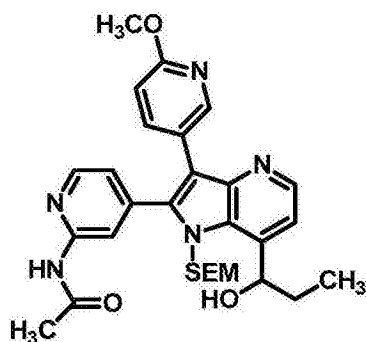
[1749] 302A): N-(4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-丙酰基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺



[1751] 伴随搅拌在-78℃在N<sub>2</sub>氛围下向实施例298F (1.6g, 2.70mmol) 于THF (30ml) 的溶液中添加EtLi溶液 (30ml 0.5M于苯-环己烷的溶液, Aldrich)。1.5h后, 将混合物温热至-20℃并添加3ml HOAc及15ml甲醇及1.5ml水。搅拌混合物, 大部分真空浓缩且残留物经过SiO<sub>2</sub>快速柱, 使用己烷-EtOAc梯度洗脱, 获得实施例302A (400mg, 0.733mmol, 27%)。MS (ES): m/z = 546 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.29 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.6, 0.4Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.69-0.64 (m, 2H), -0.11 (s, 9H)。

[1752] 302B): N-(4-(7-(1-羟基丙基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺

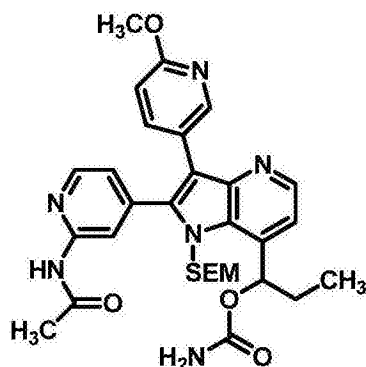
[1753]



[1754] 在冰浴温度分若干部分向实施例302A (400mg, 0.733mmol) 于MeOH (15ml) 的溶液中添加NaBH<sub>4</sub>固体 (160mg)。搅拌混合物2h并添加2ml 丙酮。搅拌混合物10min并添加2ml HOAc。真空浓缩混合物且残留物经过SiO<sub>2</sub>快速柱, 使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc梯度洗脱 (在80至100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱产物), 获得实施例302B (310mg, 0.566mmol, 77%)。MS (ES): m/z = 548 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.34 (br. s., 1H), 8.47 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.4Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.2, 1.2Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.53-5.41 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 7.9, 4.6Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 9.2, 7.5Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4Hz, 3H), 0.73 (t, J = 8.5, 2H), -0.14 (s, 9H)。

[1755] 302C: 氨基甲酸1-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)丙酯

[1756]



[1757] 伴随搅拌在冰浴温度向实施例302B (165mg, 0.301mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) 的溶液中缓慢添加200μl 异氰酸三氯乙酰基酯。在30min内添加NH<sub>3</sub>水于MeOH的溶液 (0.6ml 28% NH<sub>3</sub>水溶液+4ml MeOH), 继续在冰浴温度搅拌30分钟, 随后在室温搅拌5h。真空浓缩大部分混合物且通过制备型HPLC纯化残留物, 获得实施例302C的TFA盐 (124mg, 0.151mmol, 50.3%产率)。制备型HPLC: 柱#1, 20%A至100%B在8min内, RT = 5.2min; 柱#1 = Waters Sunfire C-18, 19 × 150mm; 溶剂A = 10% CH<sub>3</sub>CN/90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 溶剂B = 90% CH<sub>3</sub>CN/10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA。MS (ES): m/z = 591 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.91 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.6, 1.4Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 7.9, 5.1Hz, 1H), 6.06 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.25 (d, J = 10.6Hz, 1H), 5.11 (br. s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 9.1, 8.3Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.07-0.90 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)。

[1758] 实施例302: 氨基甲酸1-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)丙酯

1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)丙酯

[1759] 在室温向实施例302C的二TFA盐(124mg, 0.151mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)的溶液中添加2.3ml TFA。搅拌混合物7h,随后浓缩并通过制备型HPLC纯化残留物,获得部分纯化物质。制备型HPLC:柱#1, 20%A至100%B在8min内;柱#1=Waters Sunfire C-18, 19×150mm;溶剂A=10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA;溶剂B=90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA。通过制备型HPLC再次纯化物质,获得实施例302(13mg, 0.028mmol, 18.64%产率)。制备型HPLC:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:10至50%B在20分钟内,随后在100%B维持5分钟;流速:20ml/min。分析型HPLC:RT=0.59min(H<sub>2</sub>O/MeCN+0.1%TFA, Waters Acquity BEH C18, 2.0×50mm, 1.7μm粒子, 梯度=1.5min, 波长=220nm)。MS(ES):m/z=461[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.87(s, 1H), 10.57(s, 1H), 8.35(d, J=4.7Hz, 1H), 8.30(d, J=5.1Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.18(d, J=1.9Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.11(d, J=4.8Hz, 2H), 6.81(d, J=8.6Hz, 1H), 6.07(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.91-1.75(m, 2H), 0.91(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1760] 生物测定

[1761] 在1536孔板中进行测定并通过在测定缓冲液(20mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.015%Brij35、4mM DTT及0.05mg/ml BSA)中添加HIS-TGFβR1T204D或HIS-TGFβR2WT、抗HIS检测抗体、经标记的小分子探针(K<sub>d</sub><100nM; k<sub>off</sub><0.001s<sup>-1</sup>)及测试化合物制备2μl反应混合物。反应混合物在室温培养1小时且在Envision板阅读器(Ex:340nm; Em:520nm/495nm)上测量HTRF信号。通过与对应100%抑制的无酶对照反应混合物及对应0%抑制的仅有赋形剂的反应混合物比较计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为1nM HIS-TGFβR1T204D或HIS-TGFβR2WT、0.2nM抗HIS检测抗体、经标记的小分子探针(在K<sub>d</sub>)及0.5%DMSO。生成剂量响应曲线以确定抑制50%激酶活性所需要的浓度(IC<sub>50</sub>)。以10mM将化合物溶于二甲基亚砜(DMSO)且在十一种浓度下评估。由非线性回归分析得到IC<sub>50</sub>值。

[1762] 表14显示本发明实施例的TGFβR1及TGFβR2IC<sub>50</sub>值。

[1763] 表14

[1764]

| 实施例# | TGFβR1(μM) | TGFβR2(μM) |
|------|------------|------------|
| 1    | 0.002      | 0.73       |
| 2    | 0.006      | 7.85       |
| 3    | 0.001      | 0.089      |
| 4    | 0.022      | 0.007      |
| 5    | 0.002      | 14.61      |
| 6    | 0.003      | 0.39       |
| 7    | 0.002      | >15        |
| 8    | 0.009      | 2.03       |
| 9    | 0.023      | 0.33       |
| 10   | 0.057      | 0.01       |
| 11   | 0.027      | 0.009      |
| 12   | 0.058      | 1.31       |
| 13   | 0.002      | >15        |
| 14   | 0.002      | 0.027      |
| 15   | 0.017      | 13.1       |
| 16   | 0.002      | 0.087      |
| 17   | 0.014      | >15        |
| 18   | 0.005      | >15        |
| 19   | 0.023      | 0.19       |
| 20   | 0.005      | 1.69       |
| 21   | 1.49       | >15        |
| 22   | 0.039      | >15        |
| 23   | 0.003      | 0.68       |
| 24   | 0.018      | 0.21       |
| 26   | 0.006      | >15        |
| 27   | 0.72       | >15        |
| 28   | 0.2        | 6.05       |
| 29   | 0.017      | >15        |
| 30   | 0.32       | 0.49       |
| 31   | 0.019      | 0.66       |
| 32   | 0.049      | 0.44       |
| 33   | 0.005      | >15        |

[1765]

|    |       |       |
|----|-------|-------|
| 34 | 0.002 | 0.13  |
| 36 | 0.002 | 0.06  |
| 37 | 0.002 | >15   |
| 38 | 0.002 | 0.11  |
| 39 | 0.002 | >15   |
| 40 | 0.005 | 0.067 |
| 41 | 0.002 | 0.13  |
| 42 | 0.004 | 0.46  |
| 43 | 0.002 | 0.068 |
| 44 | 0.027 | 0.34  |
| 45 | 0.003 | 0.11  |
| 46 | 0.008 | >15   |
| 47 | 0.004 | >15   |
| 48 | 0.001 | 0.076 |
| 49 | 0.003 | 0.24  |
| 50 | 0.003 | 6.57  |
| 51 | 0.002 | 0.61  |
| 52 | 0.041 | 0.45  |
| 53 | 0.002 | 0.005 |
| 54 | 0.021 | 3.61  |
| 55 | 0.003 | 0.069 |
| 56 | 0.017 | 1.1   |
| 57 | 0.019 | 0.11  |
| 58 | 0.017 | 9.23  |
| 59 | 0.021 | 6.37  |
| 60 | 0.32  | 6.65  |
| 61 | 0.005 | 0.98  |
| 62 | 0.009 | >15   |
| 63 | 0.019 | >15   |
| 64 | 0.009 | 0.3   |
| 65 | 0.01  | >15   |
| 66 | 0.002 | 3.72  |
| 67 | 0.037 | 0.36  |
| 68 | 0.96  | >15   |
| 69 | 0.76  | >15   |
| 70 | 7.73  | >15   |
| 71 | 0.27  | 4.38  |
| 72 | 0.008 | 1.55  |
| 73 | 0.019 | 15.5  |
| 74 | 0.001 | 2.6   |
| 75 | 0.005 | 1.03  |
| 76 | 0.016 | 0.93  |
| 77 | 0.033 | >15   |

[1766]

|     |        |       |
|-----|--------|-------|
| 78  | 0.003  | 0.16  |
| 79  | 0.007  | 0.16  |
| 80  | 0.007  | 0.083 |
| 81  | 0.014  | 0.26  |
| 82  | 0.006  | 4.05  |
| 83  | 0.002  | >15   |
| 84  | 0.002  | 0.13  |
| 85  | 0.01   | 4.05  |
| 86  | 0.008  | >15   |
| 87  | 0.002  | >15   |
| 88  | 0.001  | 9.92  |
| 89  | 0.003  | 4.81  |
| 90  | 0.004  | 3.67  |
| 91  | 0.019  | >15   |
| 92  | 0.002  | >15   |
| 93  | 0.003  | >15   |
| 94  | 0.004  | >15   |
| 95  | 0.002  | >15   |
| 96  | 0.001  | >15   |
| 97  | 0.001  | >15   |
| 98  | 0.002  | >15   |
| 99  | n/a    | 2.75  |
| 100 | n/a    | 2.62  |
| 101 | n/a    | 4.29  |
| 102 | n/a    | 3.45  |
| 103 | n/a    | 4.92  |
| 104 | 0.002  | 6.29  |
| 105 | 0.005  | >15   |
| 106 | 0.003  | >15   |
| 107 | 0.001  | 8.14  |
| 108 | 0.145  | >15   |
| 109 | 0.011  | 14.1  |
| 110 | 0.053  | >15   |
| 111 | 0.002  | 2.42  |
| 112 | 0.001  | 8.75  |
| 113 | 0.003  | 14.6  |
| 114 | 0.55   | >15   |
| 115 | 0.001  | 8.68  |
| 116 | 0.005  | 7.35  |
| 117 | 0.003  | 11.3  |
| 118 | 0.002  | >15   |
| 119 | <0.001 | >15   |
| 120 | 0.001  | >15   |

[1767]

|     |        |       |
|-----|--------|-------|
| 121 | 0.001  | >15   |
| 122 | 0.001  | >15   |
| 123 | <0.001 | >15   |
| 124 | 0.001  | 12.8  |
| 125 | 0.003  | >15   |
| 126 | 0.009  | >15   |
| 127 | 0.001  | 6.65  |
| 128 | n/a    | 5.26  |
| 129 | 0.007  | >15   |
| 130 | 0.004  | >15   |
| 131 | 0.001  | 3.84  |
| 132 | 0.001  | >15   |
| 133 | 0.001  | >15   |
| 134 | 0.004  | 8.66  |
| 135 | 0.003  | >15   |
| 136 | 0.006  | >15   |
| 137 | 0.058  | >15   |
| 138 | 0.200  | >15   |
| 139 | 0.001  | 8.47  |
| 140 | 0.001  | 7.60  |
| 141 | 0.003  | 27.3  |
| 142 | 0.001  | 7.81  |
| 143 | 0.001  | 2.53  |
| 144 | 0.001  | 0.361 |
| 145 | 0.002  | 2.94  |
| 146 | 0.001  | 1.78  |
| 147 | 0.002  | 0.750 |
| 148 | 0.001  | 0.484 |
| 149 | 0.002  | 8.37  |
| 150 | 0.001  | 6.08  |
| 151 | 0.010  | >15   |
| 152 | 0.002  | 4.09  |
| 153 | n/a    | n/a   |
| 154 | 0.001  | 1.77  |
| 155 | 0.001  | 3.47  |
| 156 | 0.188  | >15   |
| 157 | 0.0013 | >15   |
| 158 | 0.0163 | >15   |
| 159 | 0.0311 | >15   |
| 160 | 0.0110 | >15   |
| 161 | 0.0126 | >15   |
| 162 | 0.0279 | >15   |
| 163 | 0.0304 | >15   |

[1768]

|     |        |        |
|-----|--------|--------|
| 164 | 0.0053 | >15    |
| 165 | 0.0353 | >15    |
| 166 | 0.0132 | >15    |
| 167 | 0.0171 | >15    |
| 168 | 0.0138 | 1.188  |
| 169 | 0.0023 | 0.882  |
| 170 | 0.0320 | >15    |
| 171 | 0.0010 | 10.763 |
| 172 | 0.0004 | 3.982  |
| 173 | 0.1498 | 1.352  |
| 174 | 0.0034 | >15    |
| 175 | 0.0004 | >15    |
| 176 | 0.0005 | 0.037  |
| 177 | 0.0014 | >15    |
| 178 | 0.0035 | 0.176  |
| 179 | 0.0580 | >15    |
| 180 | 0.0274 | >15    |
| 181 | n/a    | 1.068  |
| 182 | 0.1822 | >15    |
| 183 | 0.0030 | 0.407  |
| 184 | 6.5186 | >15    |
| 185 | 7.0006 | >15    |
| 186 | 0.0029 | 0.821  |
| 187 | 0.0587 | 0.424  |
| 188 | 0.0104 | 0.240  |
| 189 | 0.2489 | 0.089  |
| 190 | 0.0443 | 7.556  |
| 191 | 0.0939 | 1.996  |
| 192 | 0.1095 | >15    |
| 193 | 0.0006 | >15    |
| 194 | 0.0050 | 4.309  |
| 195 | 0.0048 | >15    |
| 196 | 0.0951 | 1.211  |
| 197 | 3.5430 | >15    |
| 198 | 0.0011 | 1.478  |
| 199 | 0.0006 | 0.041  |
| 200 | 0.0007 | 0.548  |
| 201 | 0.0275 | 1.533  |
| 202 | 0.0015 | 0.225  |
| 203 | 0.7743 | >15    |
| 204 | 0.0055 | 0.111  |
| 205 | 0.0029 | 0.147  |
| 206 | 0.0068 | 0.325  |

[1769]

|     |        |        |
|-----|--------|--------|
| 207 | n/a    | 5.655  |
| 208 | 0.0006 | 0.044  |
| 209 | 0.0009 | 0.218  |
| 210 | 0.0025 | 0.815  |
| 211 | 0.0049 | 1.043  |
| 212 | 0.0005 | 8.822  |
| 213 | 0.0061 | 0.118  |
| 214 | 0.0014 | 0.173  |
| 215 | 0.0885 | 0.999  |
| 216 | 0.0013 | 3.773  |
| 217 | >15    | >15    |
| 218 | 0.0017 | 0.594  |
| 219 | 0.0006 | 0.082  |
| 220 | 0.0005 | 1.379  |
| 221 | 0.0037 | 1.357  |
| 222 | 0.0015 | 0.129  |
| 223 | 0.0008 | 0.043  |
| 224 | 0.0012 | 0.544  |
| 225 | 0.0007 | 0.057  |
| 226 | 0.0041 | 1.551  |
| 227 | 0.0006 | 0.725  |
| 228 | n/a    | 4.241  |
| 229 | 0.0014 | 10.934 |
| 230 | 0.0024 | 0.037  |
| 231 | 0.0010 | 9.108  |
| 232 | 0.0030 | 0.115  |
| 233 | 0.0014 | 4.062  |
| 234 | 0.0016 | 0.572  |
| 235 | 0.001  | 0.176  |
| 237 | 0.1112 | >15    |
| 238 | 0.0882 | >15    |
| 239 | 0.0746 | 3.276  |
| 240 | 0.5942 | >15    |
| 241 | 0.004  | 3.67   |
| 242 | 0.033  | 15     |
| 243 | 0.361  | 15     |
| 244 | 0.003  | 7.82   |
| 245 | 0.002  | 4.07   |
| 246 | 0.001  | 5.99   |
| 247 | 0.003  | 15     |
| 248 | 0.002  | 14.45  |
| 249 | 0.007  | >15    |
| 250 | 0.007  | >15    |

[1770]

|     |       |       |
|-----|-------|-------|
| 251 | 0.005 | >15   |
| 252 | 0.001 | >15   |
| 253 | 0.004 | >15   |
| 254 | 0.065 | >15   |
| 255 | 0.433 | >15   |
| 256 | 0.020 | >15   |
| 257 | 0.003 | 6.21  |
| 258 | 0.002 | 6.29  |
| 259 | 0.535 | >15   |
| 260 | 0.049 | >15   |
| 261 | 0.005 | 0.011 |
| 262 | 0.002 | 0.267 |
| 263 | 0.001 | 0.279 |
| 264 | 0.001 | 0.681 |
| 265 | 0.004 | 1.054 |
| 266 | 0.005 | >15   |
| 267 | 0.002 | >15   |
| 268 | 0.005 | 2.45  |
| 269 | 0.067 | 1.038 |
| 270 | n/a   | 7.545 |
| 271 | 0.002 | 0.352 |
| 272 | 0.001 | 1.85  |
| 273 | n/a   | 1.359 |
| 274 | 0.001 | 0.114 |
| 275 | 0.003 | 0.637 |
| 276 | 0.001 | 0.503 |
| 277 | 0.006 | 0.010 |
| 278 | 0.011 | 0.709 |
| 279 | 0.006 | 9.90  |
| 280 | 0.023 | 4.12  |
| 281 | 0.001 | 0.984 |
| 282 | 0.001 | 1.850 |
| 283 | 0.001 | 1.122 |
| 284 | 0.003 | 5.222 |
| 285 | 0.002 | 0.016 |
| 286 | 0.001 | 0.253 |
| 287 | 0.001 | 0.668 |
| 288 | 0.002 | 0.487 |
| 289 | 0.002 | 0.794 |
| 290 | 0.002 | 1.124 |
| 291 | 0.001 | 1.664 |
| 292 | 0.001 | 1.514 |
| 293 | 0.016 | >15   |

[1771]

|     |       |       |
|-----|-------|-------|
| 294 | 0.063 | >15   |
| 295 | 0.001 | >15   |
| 296 | 0.002 | 7.780 |
| 297 | 0.004 | 4.328 |
| 298 | 0.008 | 0.120 |
| 299 | 0.002 | 0.038 |
| 300 | 0.003 | 0.017 |
| 301 | 0.001 | 0.031 |
| 302 | 0.001 | 0.723 |