



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114805366 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 29

(21) 申请号 202210507333.8

A61K 31/5377 (2006.01)

(22) 申请日 2017.12.07

A61P 35/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/02 (2006.01)

PCT/CN2016/108897 2016.12.07 CN

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780076039.3 2017.12.07

(71) 申请人 百济神州有限公司

地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索
纳瑞斯大道94号

(72) 发明人 李菁 赵海波 王志伟

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

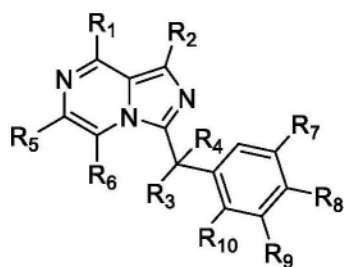
权利要求书10页 说明书162页 附图1页

(54) 发明名称

作为PI3K δ 抑制剂的咪唑并[1,5-A]吡嗪衍
生物

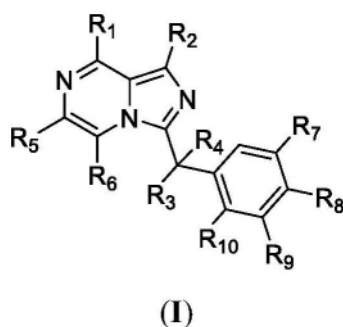
(57) 摘要

本申请公开了式 (I) 化合物或其立体异构体或其药用盐, 以及包含其的药物组合物。本申请还公开了通过使用本申请所述的化合物治疗 PI3K δ 相关的病症或疾病的方法。



(I)

1. 式 (I) 化合物或其立体异构体或其药用盐在制备用于治疗成胶质细胞瘤 (GBM) 的药物中的用途,



其中:

R_1 为 $-NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基;

R_2 为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$; 其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} ;

R_3 为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_4 为 $-C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_5 和 R_6 , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$; 其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ;

R_7 、 R_8 和 R_{10} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$; 其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ;

R_9 为包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至 6-元杂环基或包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至 6-元杂芳基; 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ;

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$;

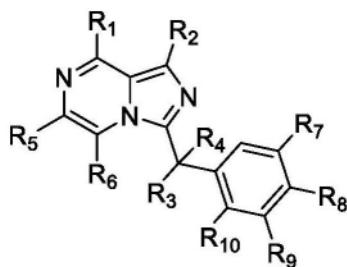
R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OR_{15}$, 其中 R_{15} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 且其中作为 R_{12} 、 R_{13} 或 R_{14} 或作为 $-OR_{15}$ 的部分的所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷

基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{16} ;

可替换地, (R_{12} 和 R_{13}) 或 (R_{13} 和 R_{14}) 或 (R_{12} 和 R_{14}) 与它们所连接的原子一起形成包含0、1或2个独立选自-NH、-O-、-S-、-SO-或-SO₂-的额外的杂原子的3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环,且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} ;且

R_{16} 在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、氧代、-OR_a、-SO₂R_a、-COR_a、-CO₂R_a、-CONR_aR_b、-C(=NR_a)NR_bR_c、-NR_aR_b、-NR_aCOR_b、-NR_aCONR_bR_c、-NR_aCO₂R_b、-NR_aSONR_bR_c、-NR_aSO₂NR_bR_c或-NR_aSO₂R_b,其中R_a、R_b或R_c独立地为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;或(R_a 和 R_b) 或 (R_a 和 R_c) 或 (R_b 和 R_c) 与它们所连接的原子一起形成包含0、1或2个独立选自-NH、-O-、-S-、-SO-或-SO₂-的额外的杂原子的3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环。

2. 权利要求1的用途,所述化合物为式(II)化合物或其立体异构体或其药用盐



(II)

其中:

R_1 为-NR_aR_b,其中R_a和R_b各自独立为氢或C₁₋₆烷基;

R_2 为氢、F、Cl、Br、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} ;

R_3 为氢、-C₁₋₆烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_4 为-C₁₋₆烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_5 和 R_6 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ;

R_7 、 R_8 和 R_{10} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ;

R_9 为包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂环基或包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂芳基;其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ;

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$;且

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基-、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

3. 权利要求1的用途,其中 R_1 为 $-NH_2$ 。

4. 权利要求1的用途,其中 R_2 独立为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 芳基,且其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} 。

5. 权利要求4的用途,其中 R_2 为Cl、Br或甲基。

6. 权利要求1的用途,其中 R_3 为氢且 R_4 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

7. 权利要求1的用途,其中 R_5 和 R_6 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ,其中 R_{11b} 为卤素。

8. 权利要求1的用途,其中 R_5 和 R_6 各自独立为氢、卤素或 $-C_{1-6}$ 烷基。

9. 权利要求8的用途,其中 R_5 和 R_6 均为氢。

10. 权利要求1的用途,其中 R_7 、 R_8 和 R_{10} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OR_{12}$;其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ,其中 R_{11c} 为卤素。

11. 权利要求10的用途,其中 R_7 和 R_8 ,各自独立为氢、卤素或 $-C_{1-6}$ 烷基,且 R_{10} 为 $-OR_{12}$ 。

12. 权利要求1的用途,其中 R_9 为包含一个氮原子的5-元杂环基或包含一个或两个氮原子的6-元杂环基或包含一个氮原子的5-或6-元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} 。

13. 权利要求1的用途,其中 R_{11d} 为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 或包含1或2个选自N和O的杂原子的5-至6-元杂环基,其中 R_{12} 和 R_{13} 各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基-。

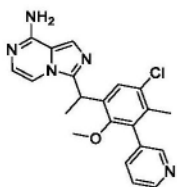
14. 权利要求1的用途,其中 R_9 为包含一个氮原子的5-或6-元杂芳基,其中所述杂芳基任选取代有取代基 R_{11d} 。

15. 权利要求14的用途,其中 R_{11d} 为 $-CONR_{12}R_{13}$ 。

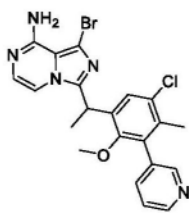
16. 权利要求15的用途,其中:

a) R_{12} 为氢且 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的环烷基;或

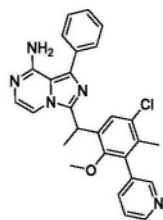
b) R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成包含0、1或2个独立选自 $-NH$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-SO$ 或 $-SO_2$ 的额外的杂原子的3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环,且所述环任选取



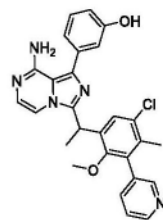
化合物 1,



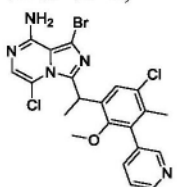
化合物 2,



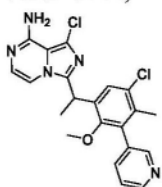
化合物 3,



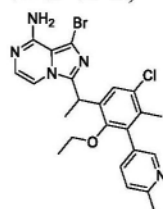
化合物 4,



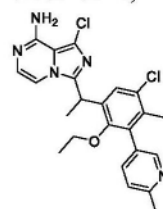
化合物 5,



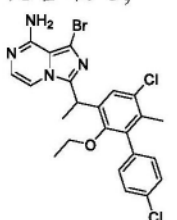
化合物 6,



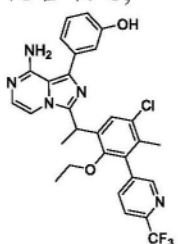
化合物 7,



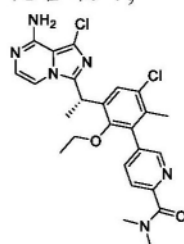
化合物 8,



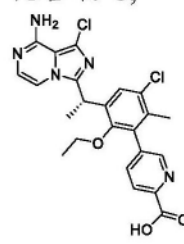
化合物 9,



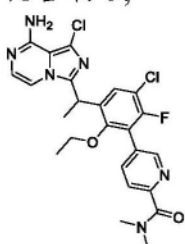
化合物 10,



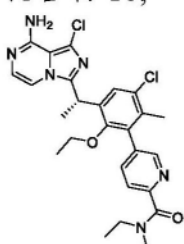
化合物 11,



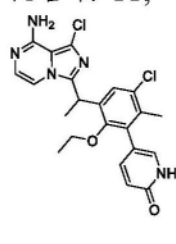
化合物 12,



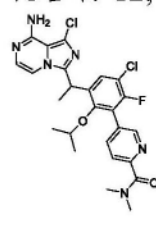
化合物 13,



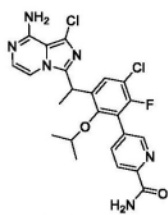
化合物 14,



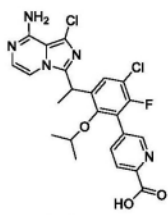
化合物 15,



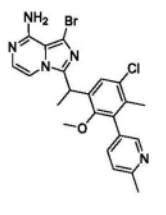
化合物 16,



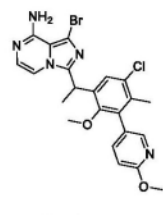
化合物 17,



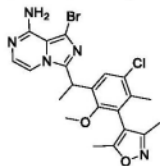
化合物 18,



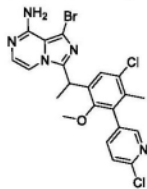
化合物 19,



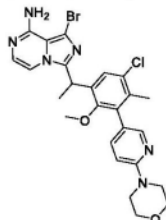
化合物 20,



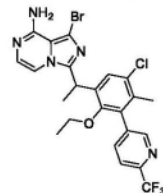
化合物 21,



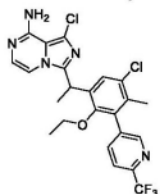
化合物 22,



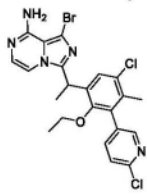
化合物 23,



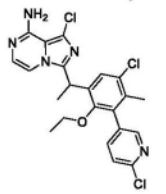
化合物 24,



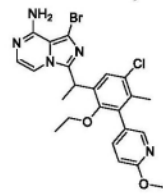
化合物 25,



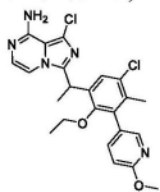
化合物 26,



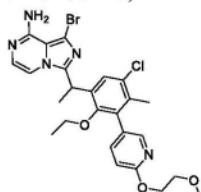
化合物 27,



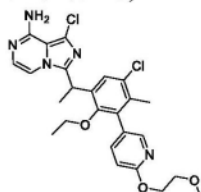
化合物 28,



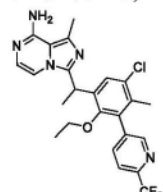
化合物 29,



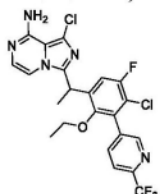
化合物 30,



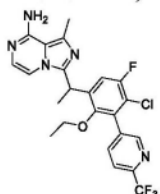
化合物 31,



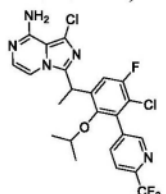
化合物 32,



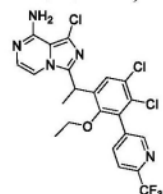
化合物 33,



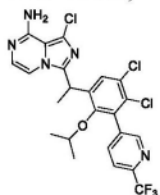
化合物 34,



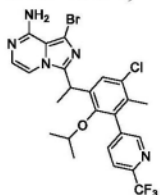
化合物 35,



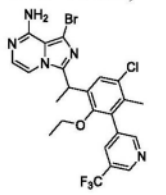
化合物 36,



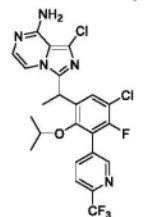
化合物 37,



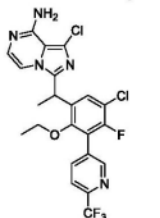
化合物 38,



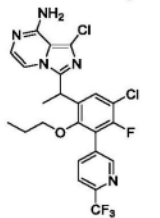
化合物 39,



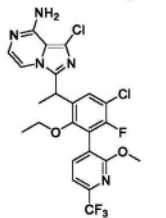
化合物 40,



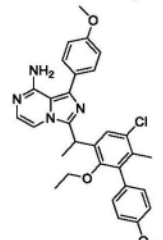
化合物 41,



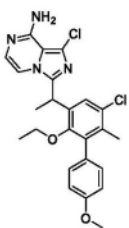
化合物 42,



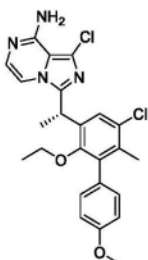
化合物 43,



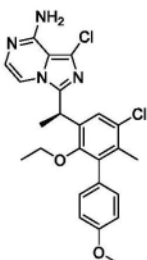
化合物 44,



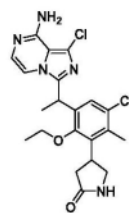
化合物 45,



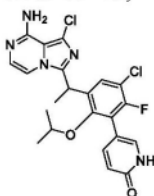
化合物 45A,



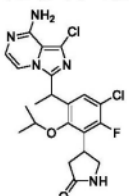
化合物 45B,



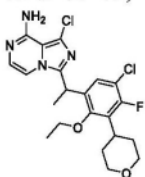
化合物 46,



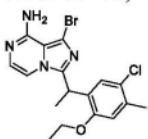
化合物 47,



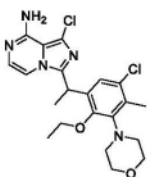
化合物 48,



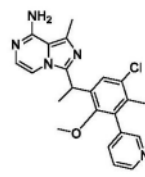
化合物 49,



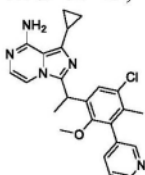
化合物 50,



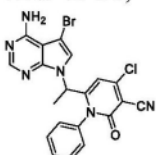
化合物 51,



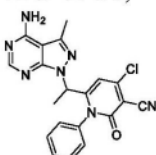
化合物 52,



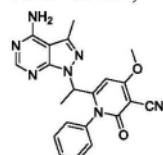
化合物 53,



化合物 54,



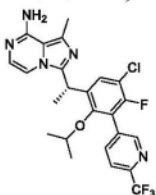
化合物 55,



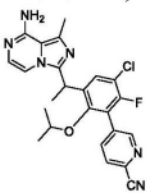
化合物 56,



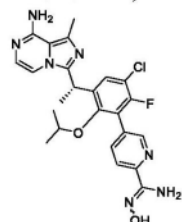
化合物 57,



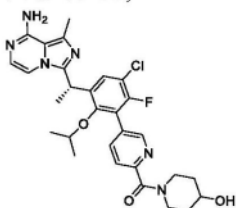
化合物 58,



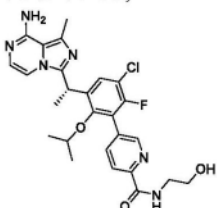
化合物 59,



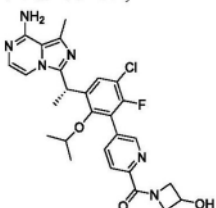
化合物 60,



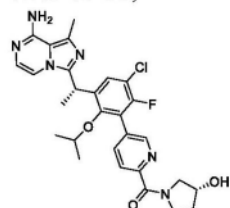
化合物 61,



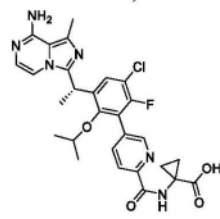
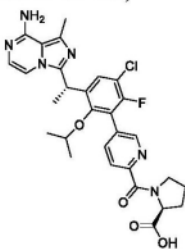
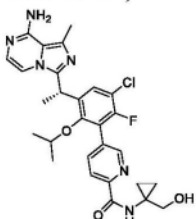
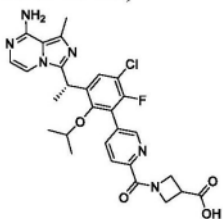
化合物 62,



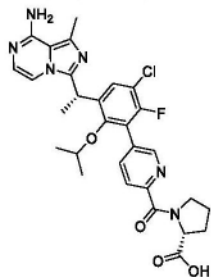
化合物 63,



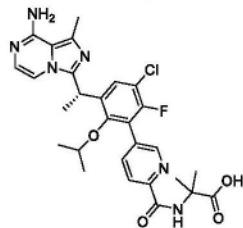
化合物 64,



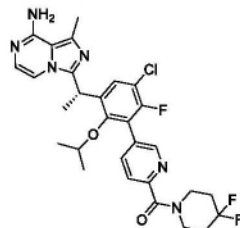
化合物 65,



化合物 66,



化合物 67,



化合物 68,

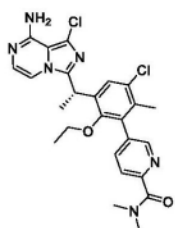
化合物 69,

化合物 70, 或

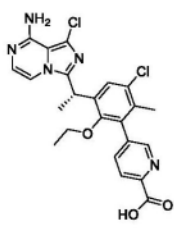
化合物 71

或其药用盐。

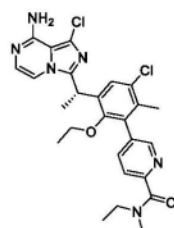
27. 权利要求1的用途, 其中所述化合物为:



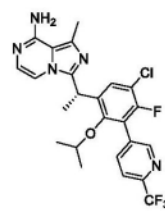
化合物 11,



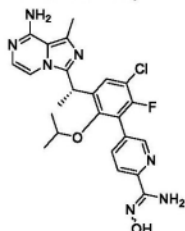
化合物 12,



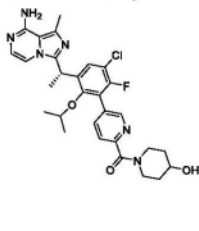
化合物 14,



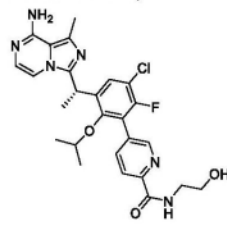
化合物 58,



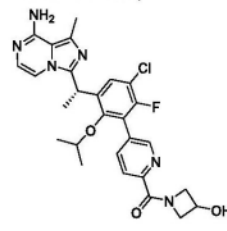
化合物 60,



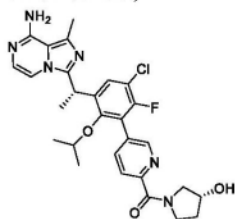
化合物 61,



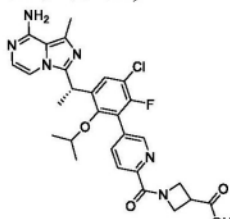
化合物 62,



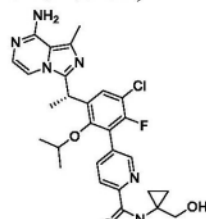
化合物 63,



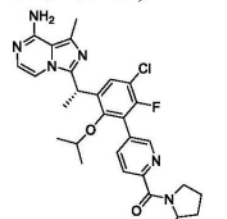
化合物 64,



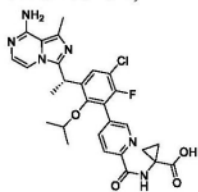
化合物 65,



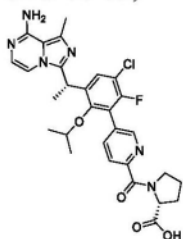
化合物 66,



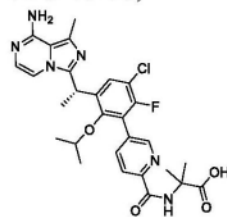
化合物 67,



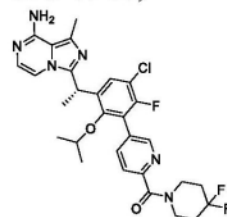
化合物 68,



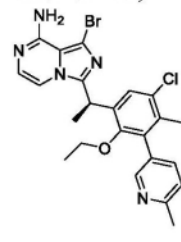
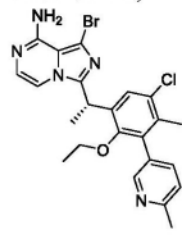
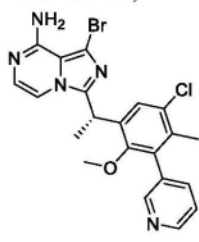
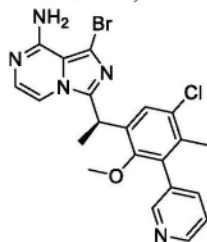
化合物 69,



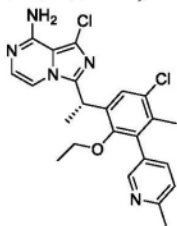
化合物 70,



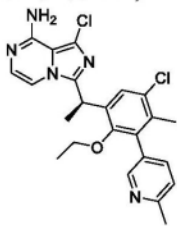
化合物 71,



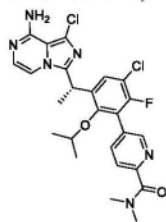
化合物 2A,



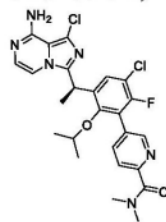
化合物 2B,



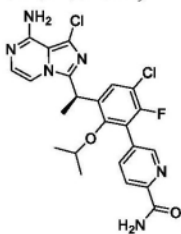
化合物 7A,



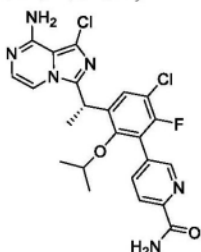
化合物 7B,



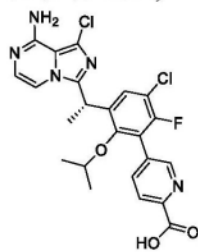
化合物 8A,



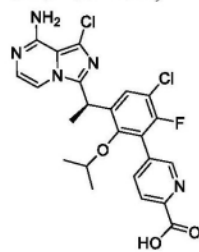
化合物 8B,



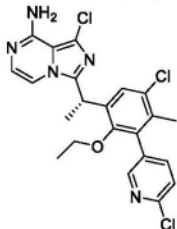
化合物 16A,



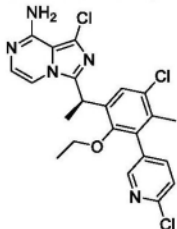
化合物 16B,



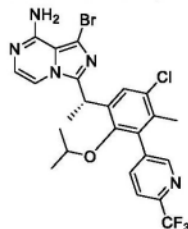
化合物 17A,



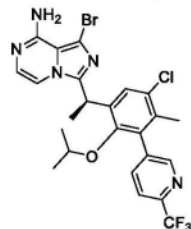
化合物 17B,



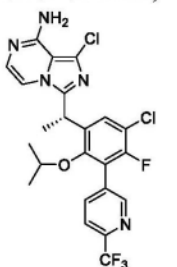
化合物 18A,



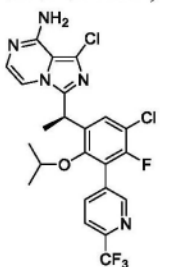
化合物 18B,



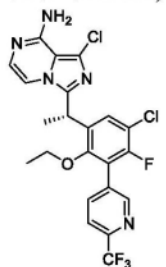
化合物 27A,



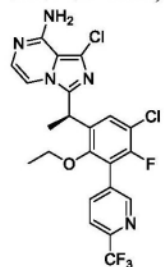
化合物 27B,



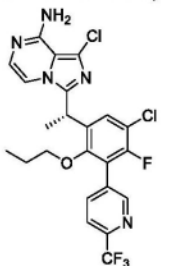
化合物 38A,



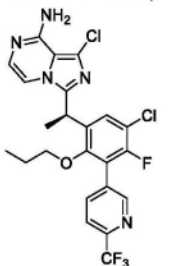
化合物 38B,



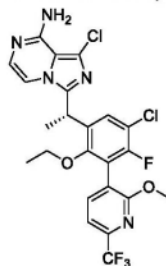
化合物 40A,



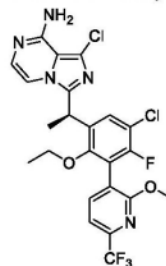
化合物 40B,



化合物 41A,



化合物 41B,



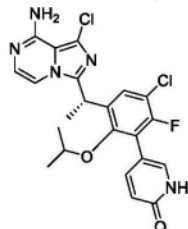
化合物 42A,



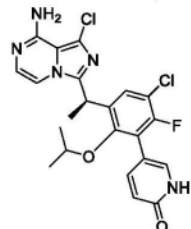
化合物 42B,



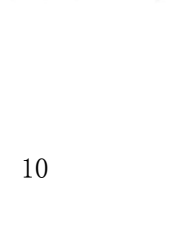
化合物 43A,



化合物 43B,

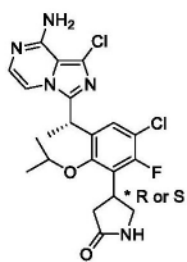


化合物 47A,

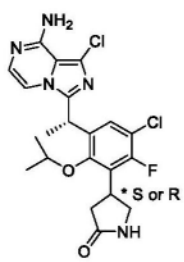


化合物 47B,

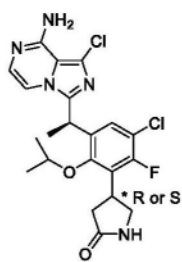




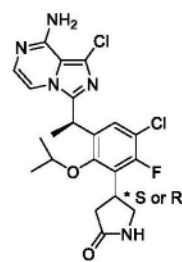
化合物 48A,



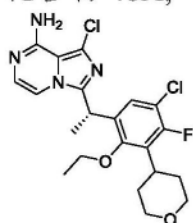
化合物 48B,



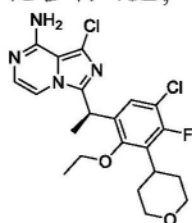
化合物 48C,



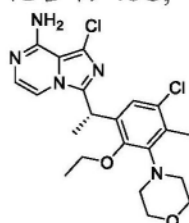
化合物 48D,



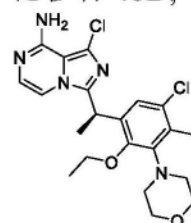
化合物 49A,



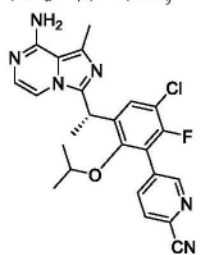
化合物 49B,



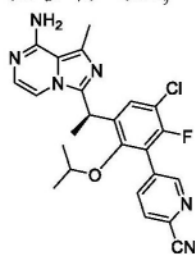
化合物 51A,



化合物 51B,



化合物 59A, 或

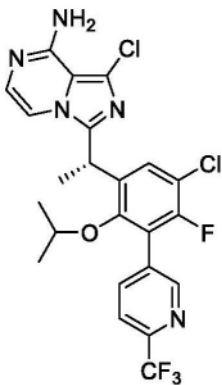


化合物 59B

或其药用盐。

28. 权利要求1的用途, 其中所述成胶质细胞瘤 (GBM) 为难治性或复发性的。

29. 权利要求1的用途, 其中所述化合物为:



或其药用盐。

作为PI3K δ 抑制剂的咪唑并[1,5-A]吡嗪衍生物

本申请是申请日为2017年12月7日、申请号为201780076039.3 (国际申请号为PCT/CN2017/114970)、名称为“作为PI3K δ 抑制剂的咪唑并[1,5-A]吡嗪衍生物”的发明专利申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

本申请要求2016年12月7日提交的国际专利申请PCT/CN2016/108897的益处,将其针对所有目的的全部内容通过引用的方式并入本申请。

技术领域

[0001] 本申请公开了咪唑并[1,5-a]吡嗪衍生物或其立体异构体或其药用盐,以及包含其的药物组合物。本申请还公开了使用本申请公开的咪唑并[1,5-a]吡嗪衍生物或其立体异构体或其药用盐治疗PI3K-相关的病症(具体是PI3K δ -相关的病症)的方法。本申请还公开了咪唑并[1,5-a]吡嗪衍生物或其立体异构体或其药用盐,其用于治疗PI3K-相关的病症(具体是PI3K δ -相关的病症)。

背景技术

[0002] 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)是牵涉于各种主要细胞功能包括细胞生长、增殖、分化、运动性、存活、代谢和细胞内运输中的酶家族[Vanhaesebroeck, B., L. Stephens, 和 P. Hawkins, PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13 (3): p. 195-203.]. 它们为能够使磷脂酰肌醇磷酸化的激酶[Whitman, M., et al., Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature*, 1988. 332 (6165): p. 644-6.; Auger, K. R., et al., PDGF-dependent tyrosine phosphorylation stimulates production of novel polyphosphoinositides in intact cells. *Cell*, 1989. 57 (1): p. 167-75.]. 磷酸化的磷脂酰肌醇,其被称为磷酸肌醇,在信号转导和膜运输中起到重要作用[Martin, T. F., Phosphoinositide lipids as signaling molecules: common themes for signal transduction, cytoskeletal regulation, and membrane trafficking. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1998. 14: p. 231-64.].

[0003] PI3K家族基于结构、调节和底物特异性而分为三类(I、II和III)[Vanhaesebroeck, B., et al., The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010. 11 (5): p. 329-41.]. 第I类PI3K基于序列相似性进一步分为第IA和第IB类。第IA类PI3K包括三种紧密相关的激酶,即PI3K α 、PI3K β 和PI3K δ ,其作为包含催化亚基(p110 α 、p110 β 或p110 δ)和调节亚基(p85)的异二聚体存在[Yu, J., et al., Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 α catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol Cell Biol*, 1998. 18 (3): p. 1379-87.; Carpenter, C. L., et al., Phosphoinositide 3-kinase is activated by phosphopeptides that bind to the

SH2 domains of the 85-kDa subunit. *J Biol Chem*, 1993. 268 (13) : p. 9478-83.; Zhang, X., et al., Structure of lipid kinase p110beta/p85beta elucidates an unusual SH2-domain-mediated inhibitory mechanism. *Mol Cell*, 2011. 41 (5) : p. 567-78.; Burke, J.E., et al., Dynamics of the phosphoinositide 3-kinase p110delta interaction with p85alpha and membranes reveals aspects of regulation distinct from p110alpha. *Structure*, 2011. 19 (8) : p. 1127-37.]. 第IB类PI3K仅包括PI3K γ , 其包含p110 γ [Stoyanov, B., et al., Cloning and characterization of a Gprotein-activated human phosphoinositide-3kinase. *Science*, 1995. 269 (5224) : p. 690-3.] 催化亚基 (其可与p101相关) [Stephens, L.R., et al., The G beta gamma sensitivity of a PI3K is dependent upon a tightly associated adaptor, p101. *Cell*, 1997. 89 (1) : p. 105-14.; Brock, C., et al., Roles of G beta gamma in membrane recruitment and activation of p110 gamma/p101phosphoinositide 3-kinase gamma. *J Cell Biol*, 2003. 160 (1) : p. 89-99.] 或p84 [Suire, S., et al., p84, a new Gbetagamma-activated regulatory subunit of the type IB phosphoinositide 3-kinase p110gamma. *Curr Biol*, 2005. 15 (6) : p. 566-70.] 调节亚基。PI3K α 和PI3K δ 对通常经受体酪氨酸激酶 (RTK) 的信号传导应答 [Inukai, K., et al., Five isoforms of the phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit exhibit different associations with receptor tyrosine kinases and their tyrosine phosphorylations. *FEBS Lett*, 2001. 490 (1-2) : p. 32-8.], 而PI3K γ 经G-蛋白偶联受体 (GPCR) 发信号 [Stoyanov, B., et al., Cloning and characterization of a G protein-activated human phosphoinositide-3kinase. *Science*, 1995. 269 (5224) : p. 690-3.; Maier, U., A. Babich, and B. Nurnberg, Roles of non-catalytic subunits in gbetagamma-induced activation of class I phosphoinositide 3-kinase isoforms beta and gamma. *J Biol Chem*, 1999. 274 (41) : p. 29311-7.] 且PI3K β 经两者发信号 [Kurosu, H., et al., Heterodimeric phosphoinositide 3-kinase consisting of p85 and p110beta is synergistically activated by the betagamma subunits of Gproteins and phosphotyrosyl peptide. *J Biol Chem*, 1997. 272 (39) : p. 24252-6.]. PI3K α 和PI3K β 亚型的表达是普遍的, 而PI3K δ 和PI3K γ 的表达方式似乎是更受限的, 所述两个亚型均主要出现于白细胞中 [Kok, K., B. Geering, and B. Vanhaesebroeck, Regulation of phosphoinositide 3-kinase expression in health and disease. *Trends Biochem Sci*, 2009. 34 (3) : p. 115-27.]。

[0004] 除了来自小鼠中的研究所累积的数据 (其中PI3K δ 是遗传上失活的或高度活化的或药理学上失活的) 之外, PI3K δ 的相对受限的表达方式表明该亚型在适应性免疫系统中起到主要作用 [Lucas, C.L., et al., PI3Kdelta and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*, 2016.]. 在小鼠中, PI3K δ 在B细胞中的功能丧失损害了独立于T细胞的抗体应答, 但对于类别切换重组 (CSR) 和体细胞超突变 (SHM) 而言不具有作用 [Rolf, J., et al., Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J Immunol*, 2010. 185 (7) : p. 4042-52.], 这两者均对于抗体成熟和多样性而言是必要的 [Stavnezer, J., J.E. Guikema, and C.E. Schrader, Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev Immunol*, 2008. 26 : p. 261-

92.;Li,Z.,et al.,The generation of antibody diversity through somatic hyperactivation and class switch recombination.Genes Dev,2004.18(1):p.1-11.];而PI3K δ 在成熟B细胞中的高度活化干扰了CSR和SHM并且抑制了抗原特异性B细胞群体的增殖[Janas,M.L.,et al.,The effect of deleting p110delta on the phenotype and function of PTEN-deficient B cells.J Immunol,2008.180(2):p.739-46.;Omori,S.A.,et al.,Regulation of class-switch recombination and plasma cell differentiation by phosphatidylinositol 3-kinase signaling.Immunity,2006.25(4):p.545-57.;Sander,S.,et al.,PI3 Kinase and FOXO1 Transcription Factor Activity Differentially Control B Cells in the Germinal Center Light and Dark Zones.Immunity,2015.43(6):p.1075-86.].除此之外,PI3K δ 还是恶性B细胞的关键的信号转导组分,这使得其为B细胞恶性肿瘤的有吸引力的药物靶标[Wei,M.,et al.,Targeting PI3Kdelta:emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia and beyond.Med Res Rev,2015.35(4):p.720-52.]。

[0005] 同时,PI3K δ 是天然T细胞分化为T辅助细胞所需要的,所述T辅助细胞包括T_{FH}(卵泡辅助细胞)[Rolf,J.,et al.,Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction.J Immunol,2010.185(7):p.4042-52.]、T_{H1}、T_{H2}和T_{H17}[Okkenhaug,K.,et al.,The p110delta isoform of phosphoinositide 3-kinase controls clonal expansion and differentiation of Th cells.J Immunol,2006.177(8):p.5122-8.;Soond,D.R.,et al.,PI3K p110delta regulates T-cell cytokine production during primary and secondary immune responses in mice and humans.Blood,2010.115(11):p.2203-13.;Kurebayashi,Y.,et al.,PI3K-Akt-mTORC1-S6K1/2axis controls Th17 differentiation by regulating Gfi1 expression and nuclear translocation of RORgamma.Cell Rep,2012.1(4):p.360-73.]。对T_{FH}发展的干扰导致T细胞依赖性CSR和SHM在B细胞中的严重衰弱[Rolf,J.,et al.,Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction.J Immunol,2010.185(7):p.4042-52.]。而由PI3K δ 缺陷诱导的T_{H2}和T_{H17}细胞的减少可分别提供对具有哮喘[Nashed,B.F.,et al.,Role of the phosphoinositide 3-kinase p110delta in generation of type 2 cytokine responses and allergic airway inflammation.Eur J Immunol,2007.37(2):p.416-24.]或多发性硬化[Haylock-Jacobs,S.,et al.,PI3Kdelta drives the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting effector T cell apoptosis and promoting Th17 differentiation.J Autoimmun,2011.36(3-4):p.278-87.]的小鼠的保护。PI3K δ 还对于Foxp³⁺ T调节细胞(T_{reg})的稳态和功能而言是必要的[Patton,D.T.,et al.,Cutting edge:the phosphoinositide 3-kinase p110 delta is critical for the function of CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells.J Immunol,2006.177(10):p.6598-602.]。PI3K δ 缺陷小鼠由于降低的T_{reg}功能而发展结肠炎[Patton,D.T.,et al.,Cutting edge:the phosphoinositide 3-kinase p110 delta is critical for the function of CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells.J Immunol,2006.177(10):p.6598-602.]。但具有针对肿瘤的增强的免疫应答[Ali,K.,et al.,Inactivation of PI(3)K p110delta

breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer. *Nature*, 2014. 510 (7505): p. 407-11.]. PI3K δ 还有助于(但不是必要的)CD8 $^{+}$ T细胞向完全活化的效应细胞的再次程序化[Pearce, V.Q., et al., PI3K δ Regulates the Magnitude of CD8 $^{+}$ T Cell Responses after Challenge with *Listeria monocytogenes*. *J Immunol*, 2015. 195 (7): p. 3206-17.; Gracias, D.T., et al., Phosphatidylinositol 3-Kinase p110 δ Isoform Regulates CD8 $^{+}$ T Cell Responses during Acute Viral and Intracellular Bacterial Infections. *J Immunol*, 2016. 196 (3): p. 1186-98.]. 相反的, 记忆CD8 $^{+}$ T细胞的产生需要对PI3K δ 信号传导的抑制[Pearce, V.Q., et al., PI3K δ Regulates the Magnitude of CD8 $^{+}$ T Cell Responses after Challenge with *Listeria monocytogenes*. *J Immunol*, 2015. 195 (7): p. 3206-17.].

[0006] PI3K δ 突变(功能获得(GOF)和功能丧失(LOF)两者)可诱导人的原发性免疫缺陷[Lucas, C.L., et al., PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*, 2016.]. 缺乏PI3K δ 功能的患者呈现出反复的感染和严重的B细胞淋巴细胞减少[Conley, M.E., et al., Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J Exp Med*, 2012. 209 (3): p. 463-70.; Conley, M.E., et al., Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J Exp Med*, 2012. 209 (3): p. 463-70.], 而PI3K δ 基因中的GOF突变可引起混合的免疫缺陷的综合征, 这被称作活化的PI3K δ 综合征(APDS)[Angulo, I., et al., Phosphoinositide 3-kinase delta genemutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*, 2013. 342 (6160): p. 866-71.; Lucas, C.L., et al., Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*, 2014. 15 (1): p. 88-97.; Deau, M.C., et al., A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*, 2015. 125 (4): p. 1764-5.; Lucas, C.L., et al., Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*, 2014. 211 (13): p. 2537-47.]. 具有APDS的患者的特征在于衰老的T细胞、淋巴结病和频繁感染[Elgizouli, M., et al., Activating PI3K δ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*, 2016. 183 (2): p. 221-9.; Elkaim, E., et al., Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 138 (1): p. 210-218e9.; Coulter, T.I., et al., Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016.].

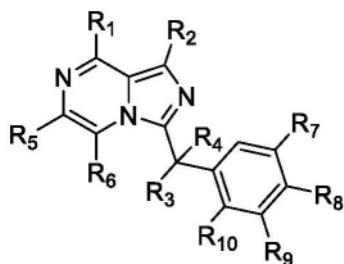
[0007] 由于PI3K δ 在适应性免疫应答中的特异性和关键的功能, 正在开发PI3K δ 的抑制剂以用于治疗自身免疫性疾病(诸如多发性硬化、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和银屑病)和炎症性疾病(诸如哮喘和慢性阻塞性肺病)、血液肿瘤和实体瘤以及APDS[Lucas, C.L., et al., PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*, 2016.; Stark,

A.K., et al., PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 2015. 23: p. 82-91.]. Idelalisib 为首个 PI3K δ 抑制剂, 其在 2014 年被批准用于治疗 B 细胞恶性肿瘤 [Yang, Q., et al., Idelalisib: First-in-Class PI3K Delta Inhibitor for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Leukemia, and Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2015. 21 (7): p. 1537-42.]. 除了 idelalisib 之外, 至少 9 种 δ -特异性 和 5 种 $\delta\gamma$ 、 $\delta\beta$ 或 $\delta\alpha$ -双重抑制剂正在进行临床开发 [Wei, M., et al., Targeting PI3Kdelta: emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia and beyond. *Med Res Rev*, 2015. 35 (4): p. 720-52.]. 其中, $\delta\gamma$ -双重抑制剂 duvelisib (NCT02004522) 和 δ -特异性抑制剂 TGR-1202 (NCT02612311) 正在 III 期临床试验中进行评价。

[0008] 最近, idelalisib 和 duvelisib 均被备注为具有肺部感染增多的风险 [Okkenhaug, K., M. Graupera, and B. Vanhaesebroeck, Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy. *Cancer Discov*, 2016. 6 (10): p. 1090-1105.], 这被认为是与它们的相对低的 PI3K γ 选择性相关 [Ruckle, T., M. K. Schwarz, and C. Rommel, PI3Kgamma inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat Rev Drug Discov*, 2006. 5 (11): p. 903-18.]. PI3K γ 对于免疫细胞趋化性是重要的 [Hawkins, P. T. and L. R. Stephens, PI3K signalling in inflammation. *Biochim Biophys Acta*, 2015. 1851 (6): p. 882-97.] 并且在先天免疫系统中起到主要作用 [Ruckle, T., M. K. Schwarz, and C. Rommel, PI3Kgamma inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat Rev Drug Discov*, 2006. 5 (11): p. 903-18.]. PI3K γ 敲除小鼠展现出对肺炎球菌感染的增加的易感性 [Maus, U. A., et al., Importance of phosphoinositide 3-kinase gamma in the host defense against pneumococcal infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 175 (9): p. 958-66.]. 这还与在多个免疫监督过程中的 PI3K δ 表现一致, 所述过程包括嗜中性粒细胞募集 [Liu, L., et al., Leukocyte PI3Kgamma and PI3Kdelta have temporally distinct roles for leukocyte recruitment in vivo. *Blood*, 2007. 110 (4): p. 1191-8.] 和 T 细胞发展 [Webb, L. M., et al., Cutting edge: T cell development requires the combined activities of the p110gamma and p110delta catalytic isoforms of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Immunol*, 2005. 175 (5): p. 2783-7.]. PI3K δ 和 PI3K γ 在小鼠中的同时遗传失活导致对胸腺细胞发育和多个器官炎症的更严重损害 [Ji, H., et al., Inactivation of PI3Kgamma and PI3Kdelta distorts T-cell development and causes multiple organ inflammation. *Blood*, 2007. 110 (8): p. 2940-7.], 这相比于具有每个单独的亚型的缺陷的小鼠而言 [Swat, W., et al., Essential role of PI3Kdelta and PI3Kgamma in thymocyte survival. *Blood*, 2006. 107 (6): p. 2415-22.]. 因此, 具有针对 PI3K γ 更高的选择性的 PI3K δ 抑制剂期望具有改善的安全性分布且将提供针对以下的新的治疗选择: APDS、自身免疫性疾病和炎症性疾病以及癌症, 例如成胶质细胞瘤。本申请所述的化合物、组合物和方法针对这些和其他需求。

发明内容

[0009] 本申请提供了式(I)化合物或其立体异构体或其药用盐



(I)

其中：

R_1 为 $-NR_aR_b$ ，其中 R_a 和 R_b 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

R_2 为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} ；

R_3 和 R_4 ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_5 和 R_6 ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ；

R_7 、 R_8 和 R_{10} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ；

R_9 为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ；

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；且

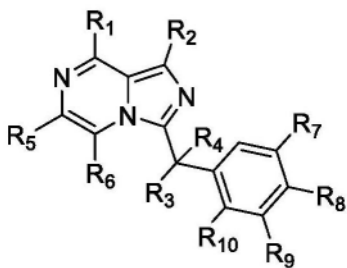
R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OR_{15}$ ，其中 R_{15} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，且其中作为 R_{12} 、 R_{13} 或 R_{14} 或作为 $-OR_{15}$ 的部分的所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环

烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{16} ;

可替换地, (R_{12} 和 R_{13}) 或 (R_{13} 和 R_{14}) 或 (R_{12} 和 R_{14}) 与它们所连接的原子一起形成3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的包含0、1或2个独立选自-NH、-O-、-S-、-SO-或-SO₂-的额外的杂原子的环,且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} ;

R_{16} 在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、氧代、-OR_a、-SO₂R_a、-COR_a、-CO₂R_a、-CONR_aR_b、-C(=NR_a)NR_bR_c、-NR_aR_b、-NR_aCOR_b、-NR_aCONR_bR_c、-NR_aCO₂R_b、-NR_aSONR_bR_c、-NR_aSO₂NR_bR_c或-NR_aSO₂R_b,其中R_a、R_b或R_c独立地为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;或(R_a 和 R_b) 或 (R_a 和 R_b) 或 (R_b 和 R_c) 与它们所连接的原子一起形成3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的包含0、1或2个独立选自-NH、-O-、-S-、-SO-或-SO₂-的额外的杂原子的环。

[0010] 在一个实施方案中,本申请提供了式(II)化合物或其立体异构体或其药用盐



(II)

其中:

R_1 为-NR_aR_b,其中R_a和R_b各自独立为氢或C₁₋₆烷基;

R_2 为氢、F、Cl、Br、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} ;

R_3 和 R_4 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、-C₁₋₆烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_5 和 R_6 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ;

R_7 、 R_8 和 R_{10} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ;

R_9 为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ；

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；且

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0011] 本申请还提供了药物组合物，其包含治疗有效量的本申请所述的式(I)化合物或其立体异构体或其药用盐以及药用赋形剂。

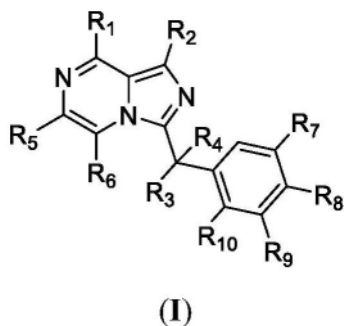
[0012] 本申请所述的式(I)化合物用作PI3K抑制剂，具体是PI3K δ 抑制剂。本申请所述的式(I)化合物因此用于治疗或预防受试者中的特发性血小板减少性紫癜(ITP)、自身免疫性溶血性贫血、血管炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、天疱疮、膜性肾病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、毛细胞性白血病、套细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴质浆细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、活化B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤或生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤。因此，本申请公开了使用式(I)化合物治疗如上提及的各种病症或疾病的组合物和方法，并且还提供了式(I)化合物在制备用于治疗如上提及的各种病症或疾病的药物中的用途。

附图说明

[0013] 图1显示了用于确定化合物40A的立体化学的化合物40A的单晶。

具体实施方式

[0014] 在第一方面，本申请提供了式(I)化合物或其立体异构体或其药用盐



其中：

R_1 为 $-NR_aR_b$ ，其中 R_a 和 R_b 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

R_2 为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取

代基 R_{11a} ;

R_3 和 R_4 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R_5 和 R_6 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{12})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$;其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ;

R_7 、 R_8 和 R_{10} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{12})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$;其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ;

R_9 为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ;

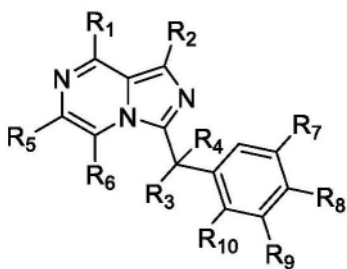
R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{12})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$;且

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-\text{OR}_{15}$,其中 R_{15} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,且其中作为 R_{12} 、 R_{13} 或 R_{14} 或作为 $-\text{OR}_{15}$ 的部分的所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{16} ;

可替换地, (R_{12} 和 R_{13}) 或 (R_{13} 和 R_{14}) 或 (R_{12} 和 R_{14}) 与它们所连接的原子一起形成3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的包含0、1或2个独立选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 或 $-\text{SO}_2$ 的额外的杂原子的环,且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} ;

R_{16} 在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{COR}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_a)\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{COR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CONR}_b\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SONR}_b\text{R}_c$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$,其中 R_a 、 R_b 或 R_c 独立地为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;或 (R_a 和 R_b) 或 (R_a 和 R_c) 或 (R_b 和 R_c) 与它们所连接的原子一起形成3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的包含0、1或2个独立选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 或 $-\text{SO}_2$ 的额外的杂原子的环。

[0015] 在该第一方面的一个优选实施方案中,提供了式(II)化合物或其立体异构体或其药用盐



(II)

其中：

R_1 为 $-NR_aR_b$ ，其中 R_a 和 R_b 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

R_2 为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} ；

R_3 和 R_4 ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_5 和 R_6 ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ；

R_7 、 R_8 和 R_{10} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ；

R_9 为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ；

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代 (即 $=O$)、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；且

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0016] 在第一方面的一个优选实施方案中，提供了式 (I) 化合物：

其中：

R_1 为 $-NH_2$;

R_2 为甲基或Cl或Br;

R_3 和 R_4 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基;

R_5 和 R_6 均为氢;

R_7 和 R_8 ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素或 $-C_{1-6}$ 烷基;

R_{10} 为 $-OR_{12}$,其中 R_{12} 为 C_{1-6} 烷基,优选 C_{1-3} 烷基,例如甲基、乙基、丙基或异丙基;

R_9 为氢、包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂环基、或包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂芳基;其中所述杂环基或杂芳基各自独立为任选取代有一个或两个 R_{11d} ;

R_{11d} 为卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 或 $-CONR_{12}R_{13}$;且

R_{12} 和 R_{13} ,其可为相同或不同的,各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基-。

[0017] 在第一方面的一个实施方案中, R_1 为 $-NH_2$ 。

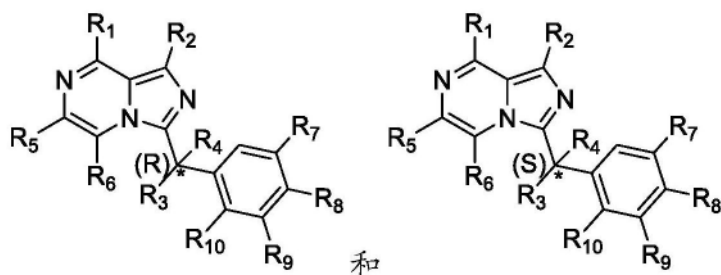
[0018] 在第一方面的一个实施方案中, R_2 独立为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 芳基,且其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 芳基各自独立为任选取代有 R_{11a} 。在第一方面的另一个实施方案中,其中 R_2 为任选取代有 R_{11a} 的 C_{6-10} 芳基,其中 R_{11a} 为OH或 $-OC_{1-6}$ 烷基。在第一方面的另一个实施方案中, R_2 为氢、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基或异丙基、1-丁基或正丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基或2-甲基-1-丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基或取代有羟基或甲氧基的苯基。在第一方面的一个优选实施方案中, R_2 为Cl或Br或甲基。

[0019] 在第一方面的一个实施方案中, R_3 和 R_4 各自独立为氢或 $-C_{1-6}$ 烷基。在第一方面的另一个实施方案中, R_3 和 R_4 各自独立为氢、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基或异丙基、1-丁基或正丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基或2-甲基-1-丁基。

[0020] 在第一方面的一个实施方案中, R_3 为氢且 R_4 为 $-C_{1-6}$ 烷基。在第一方面的一个实施方案中, R_3 为氢且 R_4 为甲基、乙基、1-丙基、2-丙基或异丙基、1-丁基或正丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基或2-甲基-1-丁基。

[0021] 在第一方面的一个优选实施方案中, R_3 为氢且 R_4 为甲基。

[0022] 在第一方面的一个优选实施方案中,当 R_3 和 R_4 不同时,式(I)化合物具有以下(R)和(S)构型:



*表示手性碳原子。

[0023] 在第一方面的一个实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立为氢或卤素。在第一方面的另一个实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立为氢、-F、-Cl 或 -Br。在第一方面的另一个实施方案中, R_5 为氢, R_6 为 -F、-Cl 或 -Br。在第一方面的一个优选实施方案中, R_5 和 R_6 均为氢。

[0024] 在第一方面的一个实施方案中, R_7 、 R_8 和 R_{10} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、- C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 -OR₁₂; 其中所述 - C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} , 其中 R_{11c} 如上所定义。在一个优选实施方案中, R_{11c} 为卤素。

[0025] 在第一方面的一个实施方案中, R_7 、 R_8 和 R_{10} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、- C_{1-6} 烷基、- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 炔基或 -OR₁₂。在第一方面的另一个实施方案中, R_7 、 R_8 和 R_{10} 各自独立为氢、卤素、- C_{1-6} 烷基或 -OR₁₂。在第一方面的另一个实施方案中, R_7 、 R_8 和 R_{10} 各自独立为氢、-F、-Cl、-Br、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基或异丙基、1-丁基或正丁基、2-甲基-1-丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。在第一方面的一个优选实施方案中, R_7 和 R_8 各自独立为卤素或 - C_{1-6} 烷基。在第一方面的一个优选实施方案中, R_{10} 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。在第一方面的另一个优选实施方案中, R_{10} 为异丙氧基。

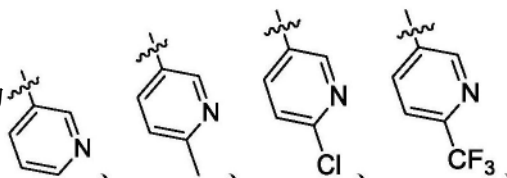
[0026] 在第一方面的一个实施方案中, R_9 为氢、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} , 其中 R_{11d} 为如在式 (I) 中定义。在另一个实施方案中, 所述杂环基为包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至 6-元杂环基且所述杂芳基为包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至 6-元杂芳基。在优选的实施方案中, R_9 为包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至 6-元杂环基或包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至 6-元杂芳基; 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} 。在另一个优选的实施方案中, R_9 为包含一个氮原子的 5-元杂环基或包含一个或两个氮原子的 6-元杂环基或包含一个氮原子的 5-或 6-元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} 。

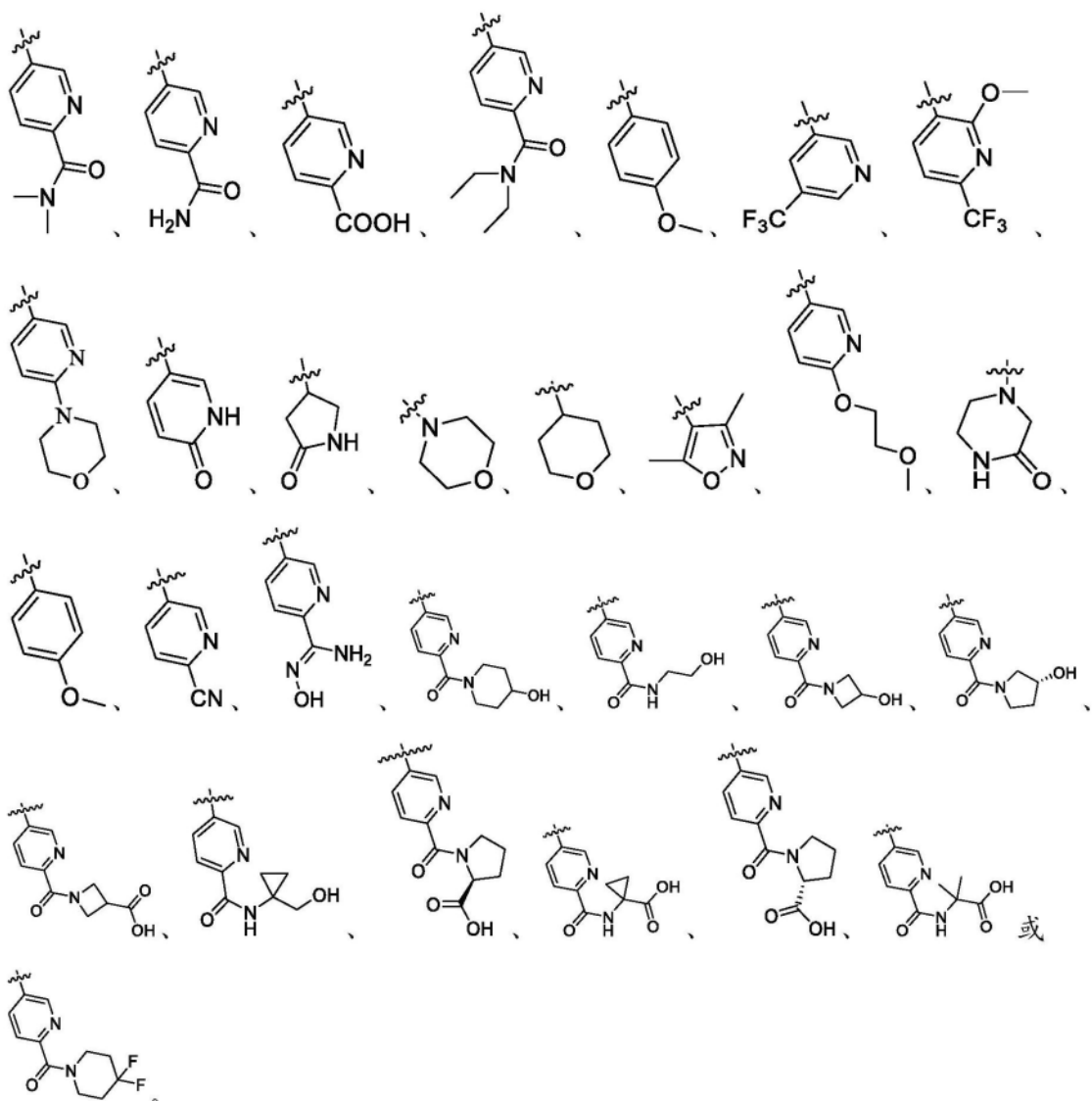
[0027] 在一些实施方案中, R_{11d} 为氢、卤素、- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代、-OR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃ 或包含 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-至 6-元杂环基, 其中 R_{12} 和 R_{13} 各自独立为氢、- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基-。在另一个实施方案中, R_{11d} 为甲基、三氟甲基、氯、N,N-二甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、氨基羰基、羧基、羟基、氧代、甲氧基或 2-甲氧基乙氧基。

[0028] 在一个实施方案中, R_9 为包含一个氮原子的 5-或 6-元杂芳基, 其中所述杂芳基任选取代有一个取代基 R_{11d} 。在一个优选实施方案中, R_9 为任选取代有一个取代基 R_{11d} 的吡啶基。优选地, R_{11d} 为 -CONR₁₂R₁₃, 其中 R_{12} 和 R_{13} 如在式 (I) 中所定义。在该实施方案的一个实例中, R_{11d} 为 -CONR₁₂R₁₃, 其中 R_{12} 为氢且 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的环烷基, 优选 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的 C_3 - C_8 环烷基, 更优选地 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的环丙基。在该实施方案的另一个实例中, R_{11d} 为 -CONR₁₂R₁₃, 其中 R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-至 8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的包含 0、1 或 2 个独立选自 -NH、-O、-S、-SO- 或 -SO₂- 的额外的杂原子的环, 且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} 。

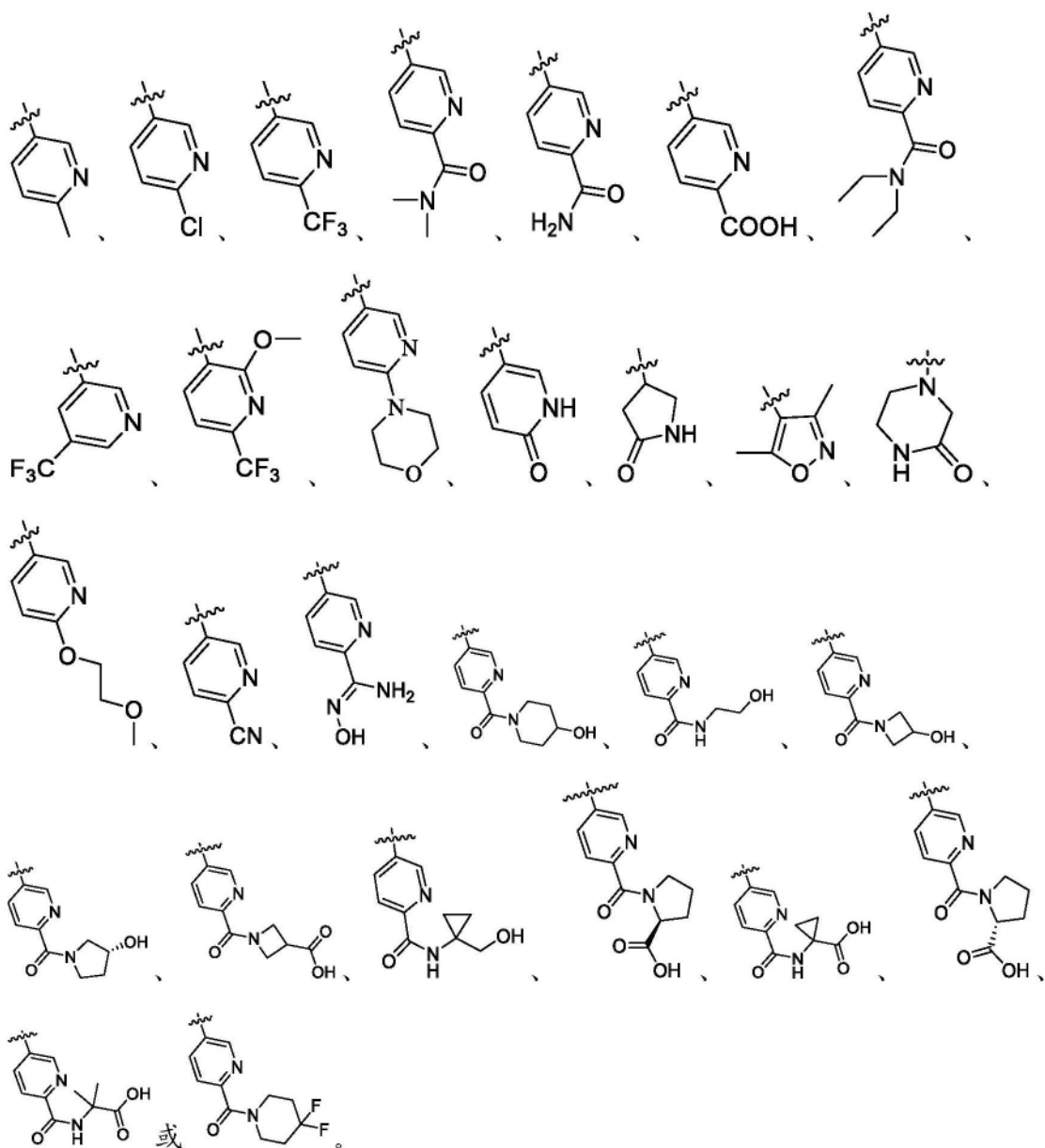
优选地, R_{11d} 为 $-\text{CONR}_{12}R_{13}$, 其中 R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成包含 0 或 1 个独立选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 或 $-\text{SO}_2$ 的额外的杂原子的 4-或 5-或 6-元饱和环, 且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} 。更优选地, R_{11d} 为 $-\text{CONR}_{12}R_{13}$, 其中 R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成包含 0 个独立选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 或 $-\text{SO}_2$ 的额外的杂原子的 4-或 5-或 6-元饱和环, 且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} ; 可替换地, R_{11d} 为 $-\text{CONR}_{12}R_{13}$, 其中 R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成包含 1 个独立选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{SO}$ 或 $-\text{SO}_2$ 的额外的杂原子的 4-或 5-或 6-元饱和环, 且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} 。在上述实施方案或实例中, R_{16} 如在式 (I) 中定义; 优选地, R_{16} 在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{SO}_2R_a$ 、 $-\text{COR}_a$ 、 $-\text{CO}_2R_a$ 、 $-\text{CONR}_aR_b$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_a)\text{NR}_bR_c$ 、 $-\text{NR}_aR_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{COR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CONR}_bR_c$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2R_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SONR}_bR_c$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_bR_c$ 或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2R_b$, 其中 R_a 、 R_b 或 R_c 独立地为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 更优选地, R_{16} 在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0029] 在第一方面的一个实施方案中, R_9 为

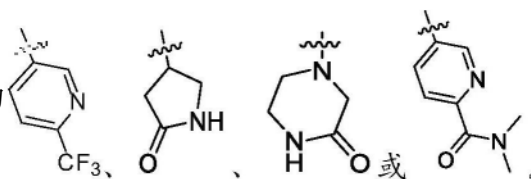




[0030] 在另一个实施方案中, R_9 为取代的杂芳基或杂环基, 其为



[0031]

在第一方面的一个实施方案中, R_9 为

[0032]

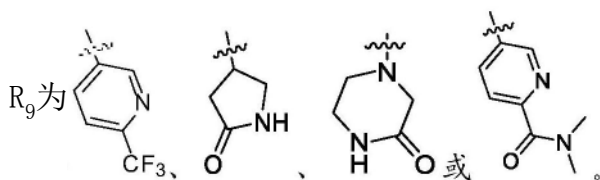
在优选的实施方案中, 提供了式 (I) 化合物

其中:

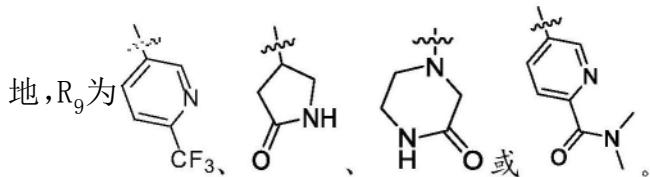
 R_1 为 $-NH_2$; R_2 为甲基或 Cl 或 Br;

R_3 和 R_4 , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基; 优选 R_3 为氢, 且 R_4 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 例如 $-C_{1-4}$ 烷基;

 R_5 和 R_6 均为氢; R_7 和 R_8 , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素或 $-C_{1-6}$ 烷基; R_{10} 为 $-OR_{12}$, 其中 R_{12} 为 C_{1-6} 烷基; 优选 C_{1-3} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基或异丙基;



[0033] 在第一方面的一个实施方案中, R_2 为 Cl 或 Br, 且 R_9 为氢、包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至6-元杂环基或包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至6-元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ; 优选地, R_9 为包含一个氮原子的 5-或6-元杂环基或包含一个氮原子的 5-或6-元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ; 更优选



地, R_9 为 在第一方面的另一个实施方案中, R_2 和 R_9 如

上定义且 R_{10} 为乙氧基或异丙氧基; 优选地 R_{10} 为异丙氧基。

[0034] 如在表 1 中所示, 本申请公开的化合物为有效的 PI3K δ 抑制剂。本申请公开的其中式 (I) 中的 R_2 为 Cl 或 Br 的化合物为针对 PI3K δ 更有活性的, 如在表 1 中所示。

[0035] 已经发现本申请公开的化合物, 其中 R_2 为 Cl 或 Br 且 R_9 为取代的或未取代的包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至6-元杂环基或取代的或未取代的包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至6-元杂芳基, 为相对于 PI3K α 、 β 和/或 γ 而言, 针对 PI3K δ 的选择性抑制剂, 如在表 1 中所示。本申请公开的化合物, 其中 R_2 为 Cl 或 Br, R_9 为取代的或未取代的包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至6-元杂环基或取代的或未取代的包含一个氮原子和 0 或 1 个选自 N、O 和 S 的额外的杂原子的 5-至6-元杂芳基, 且 R_{10} 为乙氧基或异丙氧基 (优选异丙氧基), 显示出优于 PI3K α 、 β 和 γ 中的每个而言, 针对 PI3K δ 的更好的选择性, 如在表 1 中所示。

[0036] 本申请公开的化合物为潜在地重要的对于脑的诊断和治疗剂, 这是由于其脑/血浆浓度比。

[0037] 在第二方面, 提供了药物组合物, 其包含治疗有效量的本申请公开的化合物或其立体异构体或其药用盐和药用赋形剂。

[0038] 在第三方面, 提供了用于通过使用本申请公开的化合物或其立体异构体或其药用盐治疗或预防以下对抑制 PI3K δ 活性应答的病症或疾病的方法; 本申请公开的化合物在制备用于治疗或预防对抑制 PI3K δ 活性应答的病症或疾病的药物中的用途; 以及用于治疗或预防对抑制 PI3K δ 活性应答的病症或疾病的本申请公开的化合物或其立体异构体或其药用盐, 其中所述病症或疾病为炎性病症、自身免疫性疾病或癌症。在一些实施方案中, 所述病症或疾病选自特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、自身免疫性溶血性贫血、血管炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、天疱疮、膜性肾病、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性髓细胞样白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、慢性髓细胞样白血病 (CML)、多发性骨髓瘤 (MM)、毛细胞性白血病、套细胞淋巴瘤 (MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、活化 B 细胞样 (ABC) 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 或生发中心 B 细胞 (GCB) 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、T 细胞淋巴

瘤、B细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓组织增生性疾病(MPD)滤泡性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、胃癌、食管癌、头颈癌、黑素瘤、神经内分泌癌、CNS癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠癌、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、类风湿性关节炎(RA)、急性播散性脑脊髓炎、特发性血小板减少性紫癜、多发性硬化(MS)、舍格伦综合征、自身免疫性溶血性贫血、哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化或狼疮。

定义

[0039] 以下术语在整个说明书中具有指定的含义：

[0040] 如在本申请包括随附的权利要求中所使用的，单数形式的词语诸如“一个”、“一种”和“所述”包括其相应的复数指代物，除非上下文在其他地方明确指出。

[0041] 术语“或”用于表示术语“和/或”且与术语“和/或”可互换使用，除非上下文在其他地方明确指出。

[0042] 本申请的术语“烷基”是指选自直链和支化的烃基的烃基，其包含1至18个，诸如1至12个，更诸如1至10个，更诸如1至8个或1至6个或1至4个碳原子。包含1至6个碳原子的烷基(即C₁₋₆烷基)的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。

[0043] 本申请的术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0044] 本申请的术语“卤代烷基”是指烷基，其中一个或多个氢被替换为一个或多个卤素原子诸如氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。卤代烷基的实例包括卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₄烷基，但不限于-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CCl₂、CF₃等。

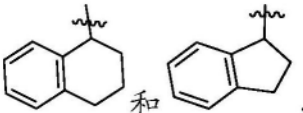
[0045] 本申请的术语“烯基”是指选自直链和支化的烃基的烃基，其包含至少一个C=C双键和2至18个，诸如2至8个，更诸如2至6个碳原子。烯基例如C₂₋₆烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0046] 本申请的术语“炔基”是指选自直链和支化的烃基的烃基，其包含至少一个C≡C叁键和2至18个，诸如2至8个，更诸如2至6个碳原子。炔基例如C₂₋₆炔基的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

[0047] 本申请的术语“烷基氧基”是指如上定义的烷基，其与氧键合，如由-O烷基表示。烷基氧基例如C₁₋₆烷基氧基或C₁₋₄烷基氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基等。

[0048] 本申请的术语“环烷基”是指选自饱和及部分不饱和的环状烃基的烃基，其包含单环和多环(例如二环和三环)基团。例如环烷基可包含3至12个，诸如3至10个，更诸如3至8个，更诸如3至6个、3至5个或3至4个碳原子。甚至进一步举例，环烷基可选自单环基团，其包含3至12个，诸如3至10，更诸如3至8个、3至6个碳原子。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁

基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。具体地,饱和单环环烷基例如 C_{3-8} 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在优选的实施方案中,环烷基为包含3至6个碳原子的单环(缩写为 C_{3-6} 环烷基),包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。二环环烷基的实例包括这样的环烷基,其具有7至12个排列为选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系的二环的环原子或排列为选自二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷的桥接二环的环原子。二环环烷基的进一步实例包括这样的环烷基,其排列为选自[5,6]和[6,6]

环系的二环诸如  其中波浪线表示连接点。该环可为饱和的或具有至少一个双键(即部分不饱和的),但不是完全共轭的,且不是芳族的,所述芳族如本申请定义。

少一个双键(即部分不饱和的),但不是完全共轭的,且不是芳族的,所述芳族如本申请定义。

[0049] 单独使用或与其他属于组合使用的术语“芳基”是指选自以下的基团:5-和6-元碳环芳环例如苯基;二环环系诸如7至12元二环环系,其中至少一个环为碳环和芳族的,例如萘基和茚满基;和三环环系诸如10至15元三环环系,其中至少一个环为碳环和芳族的,例如蒽基。术语“芳族烃环”和“芳基”在本申请整个公开中可互换使用。在一些实施方案中,单环或二环芳族烃环具有5至10个环形成碳原子(即 C_{5-10} 芳基)。单环或二环芳族烃环的实例包括但不限于苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些实施方案中,芳族烃环为萘环(萘-1-基或萘-2-基)或苯基环。在一些实施方案中,芳族烃环为苯基环。

[0050] 本申请的术语“杂芳基”是指选自以下的基团:5-、6-或7-元芳族单环,其包含至少一个杂原子,例如1至4个,或在一些实施方案中1至3个,或在一些实施方案中1至2个杂原子,所述杂原子选自氮(N)、硫(S)和氧(O),其余的环原子为碳;8-至12-元二环,其包含至少一个杂原子,例如1至4个,或在一些实施方案中1至3个,或在一些实施方案中1至2个杂原子,所述杂原子选自N、O和S,其余的环原子为碳且其中至少一个环为芳族的且至少一个杂原子存在于芳环中;和11-至14-元三环,其包含至少一个杂原子,例如1至4个,或在一些实施方案中1至3个,或在一些实施方案中1至2个杂原子,所述杂原子选自N、O和S,其余的环原子为碳且其中至少一个环为芳族的且至少一个杂原子存在于芳环中。在优选的实施方案中,杂芳基为包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂芳基,包括但不限于吡啶基、异噻唑基和噻唑基。

[0051] 当杂芳基中的S和O原子的总数超过1时,所述杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中,杂芳基中的S和O原子的总数不多于2。在一些实施方案中,芳族杂环中的S和O原子的总数不多于1。当所述杂芳基含有多于一个杂原子环成员时,所述杂原子可为相同或不同的。在杂芳基的各个环中的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。

[0052] 术语“芳族杂环”和“杂芳基”在本申请整个公开中可互换使用。在一些实施方案中,单环或二环芳族杂环具有5-、6-、7-、8-、9-或10-个环形成成员,且具有1、2、3或4个独立选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子环成员且其余环成员为碳。在一些实施方案中,单环或二环芳族杂环为单环或二环,其包含1或2个独立选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子环成员。在一些实施方案中,单环或二环芳族杂环为5-至6-元杂芳基环,其为单环的且其具有1

或2个独立选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子环成员。在一些实施方案中,单环或二环芳族杂环为8-至10-元杂芳基环,其为二环且其具有1或2个独立选自氮、硫和氧的杂原子环成员。

[0053] 杂芳基或单环或二环芳族杂环的实例包括但不限于(由指定为优先1位的连接位置开始编号)吡啶基(诸如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、噌啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(诸如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基)、四唑基、噻吩基(诸如噻吩-2-基、噻吩-3-基)、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡咯基、异吡咯基、二氢吡咯基、噁二唑基(诸如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基(诸如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或1,3,4-三唑基)、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基(诸如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)、吡唑并吡啶基(诸如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)、苯并噁唑基(诸如苯并[d]噁唑-6-基)、蝶啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋咱基(诸如呋咱-2-基、呋咱-3-基)、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹喔啉基、二氮杂萘基、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基(诸如苯并[d]噻唑-6-基)、吡唑基(诸如1H-吡唑-5-基)和5,6,7,8-四氢异喹啉基。

[0054] 本申请的术语“杂环”或“杂环基”是指选自以下的环:4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-或12-元单环、二环和三环的饱和和部分不饱和环,其包含至少一个碳原子以及至少一个杂原子诸如1-4个杂原子,更诸如1-3个杂原子或更诸如1或2个杂原子,所述杂原子选自氮(N)、硫(S)和氧(O)。在一些实施方案中,杂环基为4-、5-、6-或7-元单环,其具有至少一个选自N、O和S的杂原子。本申请的“杂环”也是指5-至7-元杂环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,且与5-、6-和/或7-元环烷基、碳环芳族环或杂芳族环稠合,条件是连接点处于杂环(当杂环与碳环芳族环或杂芳族环稠合时)且连接点可处于环烷基或杂环(当杂环与环烷基稠合)。本申请的“杂环”也是指脂族螺环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,条件是连接点处于杂环。该环可为饱和的或具有至少一个双键(即部分不饱和的)。该杂环可取代有氧代。连接点可为杂环中的碳或杂原子。杂环不为本申请定义的杂芳基。在优选的实施方案中,杂环基为包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂环基,包括但不限于吡咯基、二氢吡啶基、吗啉代、吗啉基和四氢吡喃基。在其他实施方案中,取代的包含一个氮原子和0或1个选自N、O和S的额外的杂原子的5-至6-元杂环基包括但不限于γ-丁内酰胺、δ-戊内酰胺、哌嗪-2-酮、吡咯烷-2,5-二酮、吡啶-2(1H)-酮、1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮、吡咯烷-2-酮或1H-吡咯-2,5-二酮基团。

[0055] 杂环的实例包括但不限于(由指定为优先1位的连接位置开始编号)1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2,5-哌嗪基、吡喃基、吗啉基、吗啉代、2-吗啉基、3-吗啉基、氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫吗啉基、硫氧杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二氧杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚烷基、1,4-硫氮杂环庚烷

基和1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环己烷基、1,4-氮硫杂环己烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二硫杂环己烷基、二硫杂环戊烷基、吡唑烷基、咪唑啉基、嘧啶酮基、1,1-二氧化-硫吗啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基和氮杂二环[2.2.2]己基。取代的杂环也包括取代有一个或多个氧代部分的环系,诸如哌啶基-N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和1,1-二氧化-1-硫吗啉基。

[0056] 本申请公开的化合物可含有不对称中心且可因此作为对映异构体存在。“对映异构体”是指化合物的两个立体异构体,其彼此呈不可重叠的镜像。当本申请公开的化合物具有两个或多个不对称中心时,它们可额外地作为非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体落入立体异构体的更宽的范围内。本发明意在包括所有所述可能的立体异构体,其作为基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。本发明意在包括本申请公开的化合物的所有立体异构体和/或其药用盐。除非另作明确说明,否则对一个异构体的引用适用于任何可能的异构体。当未对异构体组合物进行说明时,包括所有可能的异构体。

[0057] 本申请使用的术语“基本上纯的”是指目标立体异构体含有不超过35wt%、诸如不超过30wt%、进一步诸如不超过25wt%、甚至进一步诸如不超过20wt%的任何其他立体异构体。在一些实施方案中,术语“基本上纯的”是指目标立体异构体含有不超过10wt%,例如不超过5wt%、诸如不超过1wt%的任何其他立体异构体。

[0058] 当本申请公开的化合物含有烯双键时,除非另作说明,否则所述双键意在包括E和Z几何异构体两者。

[0059] 本申请公开的某些化合物可存在有不同连接点的氢,称为互变异构体。例如,包含羰基-CH₂C(O)-(酮基形式)的化合物可进行互变异构化以形成羟基-CH=C(OH)-(烯醇形式)。酮基和烯醇形式两者单独以及其混合物适当时也意在包括在本发明中。

[0060] 有利的是由彼此和/或起始物质分离反应产物。通过本领域常规技术将每个步骤或一系列步骤的预期产物分离和/或纯化(此后为分离)为理想的均匀度。通常所述分离包括多相萃取、由溶剂或溶剂混合物重结晶、蒸馏、升华或色谱。色谱可包括任何数目的方法,包括例如:反相和正相色谱;尺寸排阻色谱;离子交换色谱;高压、中压和低压液相色谱法和装置;小规模分析色谱;模拟移动床(“SMB”)和制备性薄层或厚层色谱,以及小规模薄层色谱和快速色谱的技术。本领域技术人员尽可能地应用技术以实现预期分离。

[0061] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心但彼此不互为镜像的化合物的立体异构体。非对映异构体混合物可基于它们的物理化学差异而分离为其单独的非对映异构体,其通过本领域技术人员熟知的方法诸如色谱和/或分级结晶。对映异构体可如下分离:将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,其通过与适当的旋光化合物(例如手性助剂诸如手性醇或Mosher酰氯)反应;分离所述非对映异构体并将单独的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯的对映异构体。对映异构体也可通过使用手性HPLC柱来分离。

[0062] 单一的立体异构体例如基本上纯的对映异构体可通过如下获得:使用诸如使用旋光拆分剂来形成非对映异构体的方法拆分外消旋混合物(Eliel, E. and Wilen,

S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York:John Wiley&Sons,Inc.,1994; Lochmuller,C.H.,et al."Chromatographic resolution of enantiomers:Selective review."J.Chromatogr.,113 (3) (1975):pp.283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可通过任何适当的方法分离和分开,包括:(1)与手性化合物形成离子化非对映异构体盐并通过分级结晶或其他方法分离;(2)与手性衍生化试剂形成非对映异构体化合物,分离所述非对映异构体并转化为纯的立体异构体;和(3)在手性条件下直接分离所述基本上纯的或富集的立体异构体。参见:Wainer,Irving W.,Ed.Drug Stereochemistry:Analytical Methods and Pharmacology.New York:Marcel Dekker,Inc.,1993。

[0063] “药用盐”是指这样的盐,其在合理的医学判断范围内,适用于与人和低等动物的组织接触,而不产生过度的毒性、刺激、过敏反应等,且与合理的益处/风险比相称。药用盐可在本申请公开的化合物的最终分离和纯化过程中在原位制备,或通过使游离碱官能团与适当的有机酸反应或通过使酸性基团与适当的碱反应来分开制备。

[0064] 此外,如果本申请公开的化合物作为酸加成盐获得,则游离碱可通过使酸盐的溶液碱化来获得。相反地,如果产物是游离碱,则加成盐诸如药用加成盐可通过将游离碱溶于适当的有机溶剂中并将所述溶液用酸处理来产生,其根据用于由碱化合物制备酸加成盐的常规操作。本领域技术人员将会认识到可使用各种合成方法来制备非毒性药用加成盐而不会进行过度试验。

[0065] 本申请定义的“其药用盐”包括至少一种式(I)化合物的盐,以及式(I)化合物的立体异构体的盐,诸如对映异构体的盐和/或非对映异构体的盐。

[0066] 本申请的“给药”、“治疗”和“处理”在应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物学流体时是指使外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物学流体接触。细胞的处理包括使试剂与细胞接触,以及使试剂与流体接触,其中所述流体与细胞接触。术语“给药”和“处理”也是指通过试剂、诊断剂、结合化合物或另一细胞来体外和离体处理例如细胞。本申请的术语“受试者”包括任何有机体,优选动物,更优选哺乳动物(例如大鼠、小鼠、犬、猫、兔)且最优选地人。

[0067] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指活性成分诸如化合物在给予受试者以治疗疾病或疾病或病症的至少一种临床症状时的量,其足以影响所述疾病、病症或症状的量。“治疗有效量”可随着化合物、疾病、病症和/或疾病或病症的症状、疾病、病症和/或疾病或病症的症状的严重性、待治疗的受试者的年龄和/或待治疗的受试者的体重而变化。在任何给定实例中的适当的量对于本领域技术人员可为显而易见的,或可由常规实验确定。在一些实施方案中,“治疗有效量”为本申请公开的至少一种化合物和/或其至少一种立体异构体和/或其至少一种药用盐的量,其有效“治疗”如上定义的受试者中的疾病或病症。

[0068] 本申请公开的术语“至少一个取代基”包括例如1至5个、诸如1至4个、进一步诸如1、2或3个取代基,条件是价键允许。例如,本申请公开的“至少一个取代基 R_{11d} ”包括1至4个、诸如1至3个、进一步诸如1或2个取代基,所述取代基选自本申请公开的所列的 R_{11d} 。在组合疗法的情况下,“治疗有效量”是指有效治疗疾病、障碍或病症的组合目标的总量。

[0069] 包含本申请公开的化合物的药物组合物可经口服、吸入、直肠、肠胃外或局部给药来给予至有此需要的受试者。对于口服给药,药物组合物可为常规固体制剂诸如片剂、粉末、颗粒等,液体制剂诸如水性或油性混悬液或其他液体制剂诸如糖浆、溶液、混悬液等;对

于肠胃外给药,药物组合物可为溶液、水溶液、油性混悬液浓缩液、冻干粉末等。优选地,药物组合物的制剂选自片剂、包衣片剂、胶囊、栓剂、鼻部喷雾或注射剂,更优选地片剂或胶囊。药物组合物可为单一单位给药,其具有精确的剂量。此外,药物组合物可进一步包含额外的活性成分。

[0070] 本申请公开的药物组合物的所有制剂可由药学领域的常规方法制备。例如,活性成分可与一种或多种赋形剂混合,然后制备预期的制剂。“药用赋形剂”是指适于预期药物制剂的常规的药物载体,例如:稀释剂,媒介物诸如水、各种有机溶剂等,填充剂诸如淀粉、蔗糖等,粘合剂诸如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯基吡咯烷酮(PVP);润湿剂诸如甘油;崩解剂诸如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠;吸收增强剂诸如季铵化合物;表面活性剂诸如十六醇;吸收载体诸如高岭土和肥皂粘土;润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇等。此外,药物组合物进一步包含其他药用赋形剂诸如分散剂、稳定剂、增稠剂、络合剂、缓冲剂、渗透增强剂、聚合物、芳香剂、甜味剂和染料。

[0071] 术语“疾病”是指任何疾病、不适、病痛、症状或适应症,其可与术语“障碍”或“病症”交叉使用。

[0072] 在整个说明书以及随附的权利要求中,除非需要另作说明,否则术语“包括”以及变化形式诸如“包含”意在说明存在其后的特征,但不排除存在或添加一个或多个其他特征。本申请使用的术语“包括”可被替换为术语“含有”、“包含”或有时“具有”。

[0073] 在整个说明书以及随附的权利要求中,术语“C_{n-m}”表示包括端点的范围,其中n和m为整数且表示碳原子数。实例包括C₁₋₈、C₁₋₆等。

[0074] 除非在本申请中另作具体定义,否则本申请使用的所有其他技术和科技术语具有本发明所属领域的技术人员所通常理解的含义。

一般合成

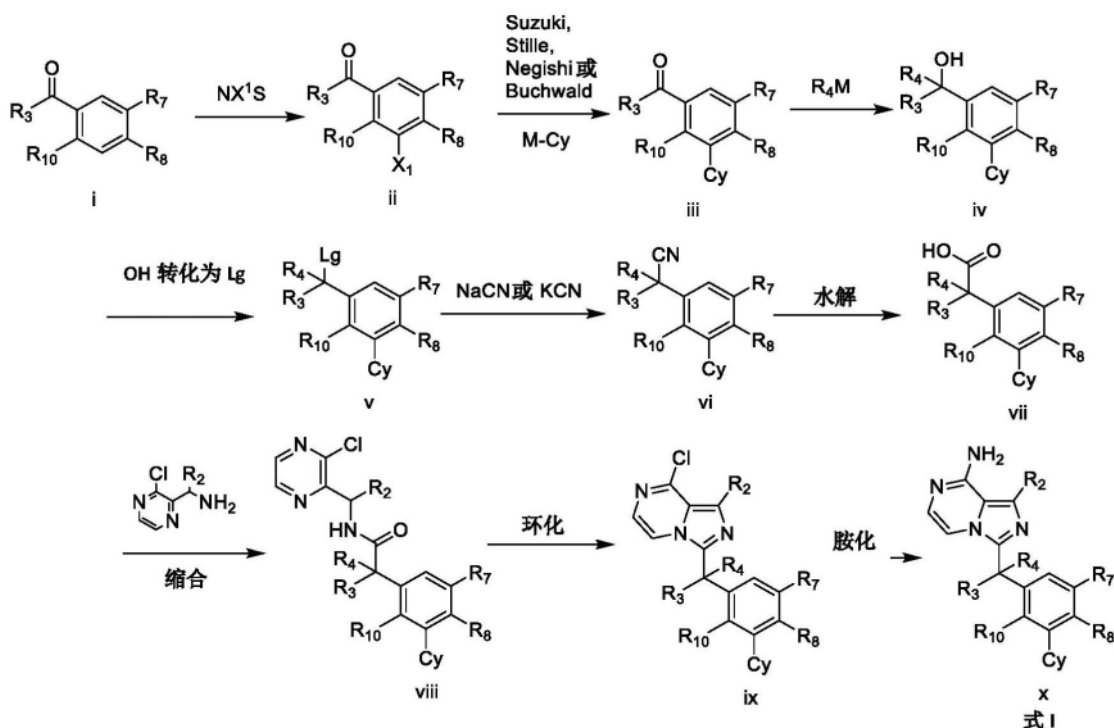
[0075] 本申请所述的化合物包括其盐可使用已知的有机合成技术来制备,且可根据众多可能的合成途径中的任一者来合成。

[0076] 用于制备本申请所述的化合物的反应可在适当的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域技术人员容易地选择。适当的溶剂可基本上不与起始物质、中间体或产物在反应所进行的温度反应,例如可由溶剂的沸腾温度起始的范围的温度。给定的反应可在一种溶剂或溶剂混合物中进行。

[0077] 适当的保护基的选择可由本领域技术人员容易地确定。

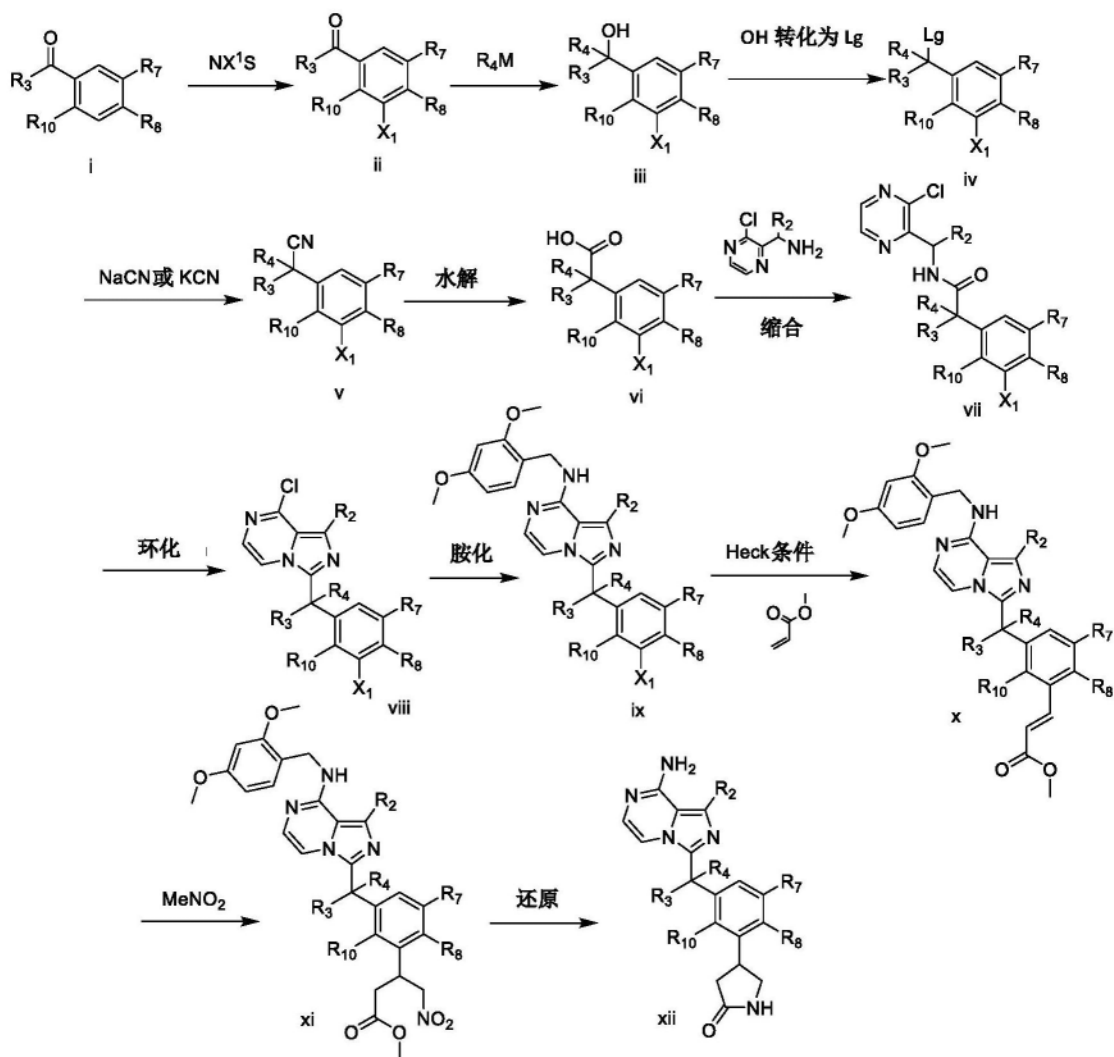
[0078] 反应可根据本领域任何适当的方法监测,诸如NMR、UV、HPLC、LC-MS和TLC。化合物可由各种方法纯化,包括HPLC和正相硅胶色谱。

[0079] 方案I



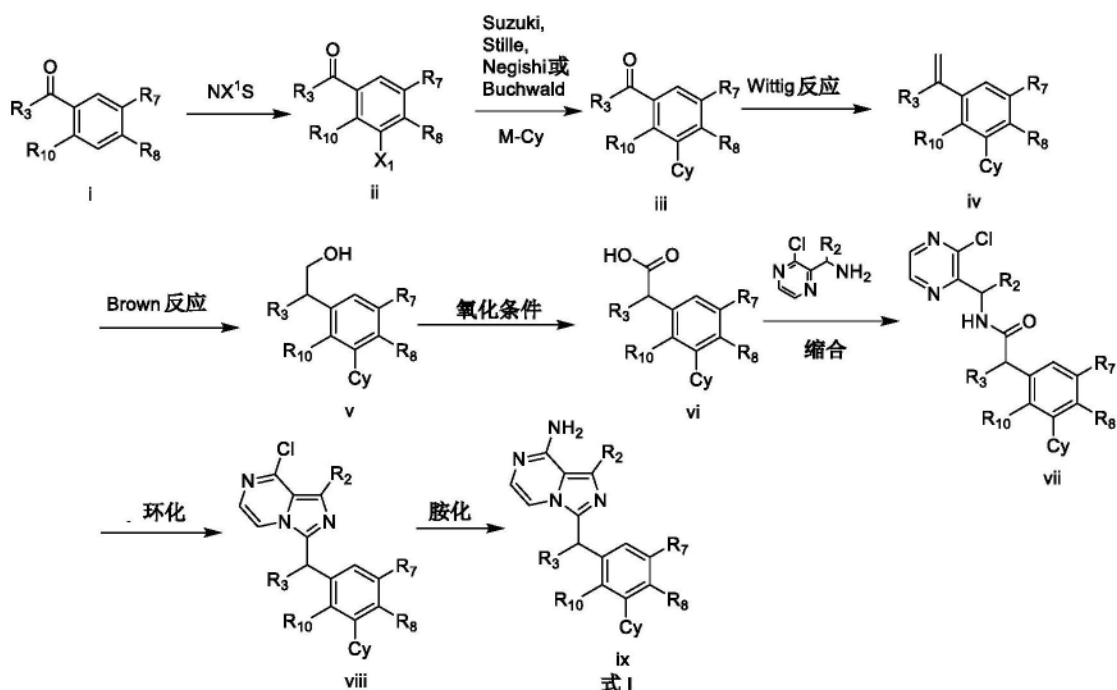
[0080] 例如,式(I)化合物可如在方案I中所显示形成。化合物(i)可用N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺或N-碘琥珀酰亚胺卤化得到化合物(ii),其中 $X^1 = \text{Cl}$ 、 Br 或 I 。(ii)的卤素基团可在标准Suzuki、Stille或Negishi反应条件下在钯(0)催化剂和碱诸如碳酸氢盐或碳酸盐的存在下偶联至 Cy-M ,得到化合物(iii),其中 M 为硼酸、硼酸酯或其他适当的金属(例如 Cy-M 为 Cy-B(OH)_2 、 Cy-Sn(Bu)_4 或 Cy-Zn)。 Cy-M 也可环状胺(M 为 H 且连接至胺的氮),其在标准Buchwald条件下在钯(0)和碱诸如醇盐碱的存在下偶联至化合物(ii),得到化合物(iii)。用 $\text{R}_4\text{-M}$ (例如 R_4MgBr 、 R_4Li 或 R_4M 为还原试剂诸如 NaBH_4 、 LiAlH_4 等)进攻化合物(iii)的酮,得到化合物(iv),其可转化为带有离去基团(v)的衍生物(例如 Lg 为氯)。化合物(v)中的离去基团可在试剂诸如 NaCN 或 KCN 下转化为腈基,得到化合物(vi),将其在酸性条件(例如 HCl)或碱性条件(KOH)下水解,得到酸(vii)。将化合物(vii)用方案I中的适当的胺在标准条件诸如 HOBt 、 EDCI 和碱诸如三甲基胺下缩合,得到化合物(viii),其可用于在 Tf_2O 或 POCl_3 下直接环化得到化合物(ix)。最终,在条件诸如 $\text{NH}_3/\text{i-prOH}$ 下对化合物(ix)进行胺化,得到式(I)化合物(x)。

[0081] 方案II



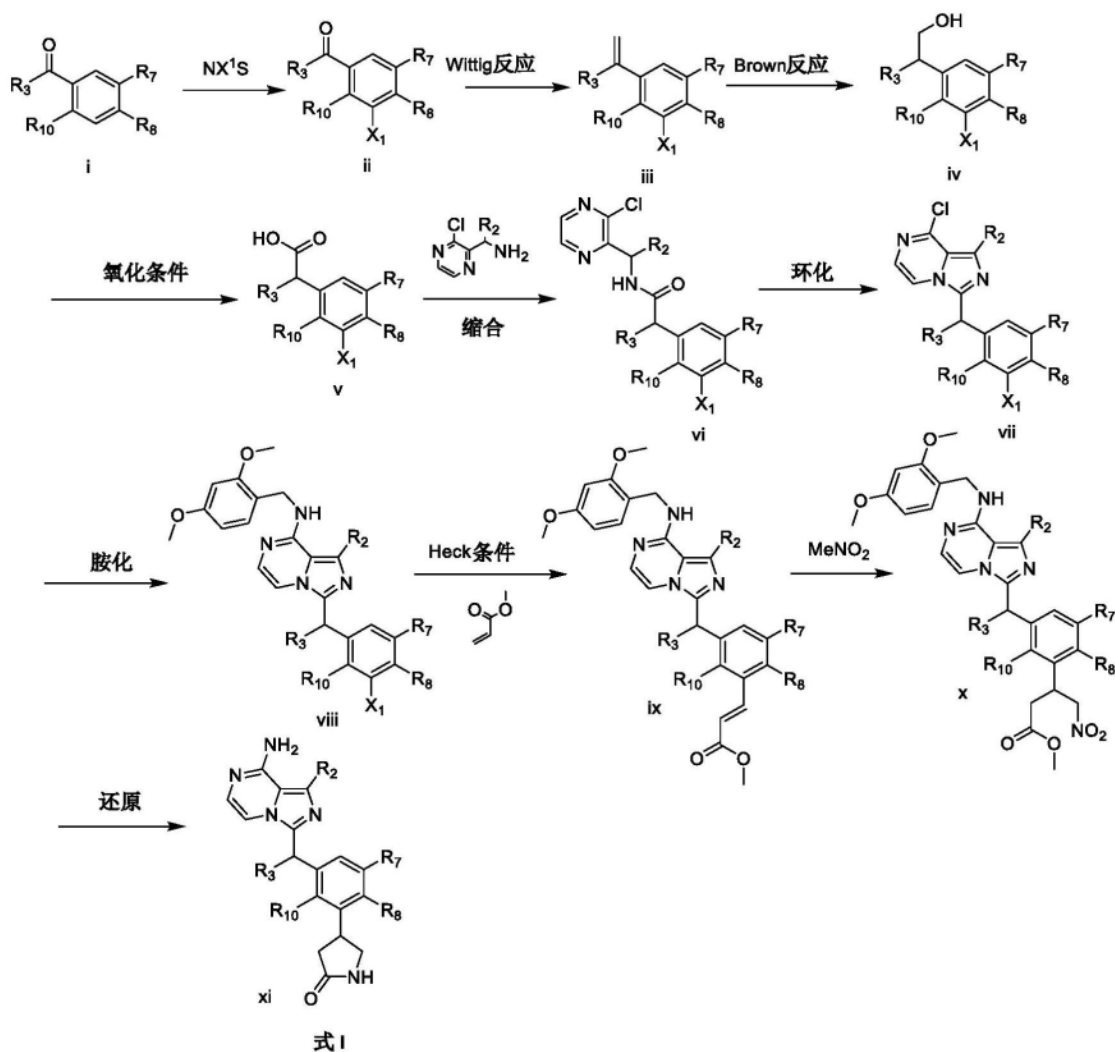
[0082] 例如,式(I)化合物也可如在方案II中所显示形成。化合物(i)可用N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺或N-碘琥珀酰亚胺卤化得到化合物(ii),其中 $X^1=Cl、Br$ 或 I 。用 R_4-M (例如 $R_4MgBr、R_4Li$ 或 R_4M 为还原试剂诸如 $NaBH_4、LiAlH_4$ 等)进攻化合物(ii)的酮,得到化合物(iii),其可转化为带有离去基团(iv)(例如Lg为氯)的衍生物。化合物(iv)中的离去基团可在试剂诸如NaCN或KCN下转化为腈基,得到化合物(v),将其在酸性条件(例如HCl)或碱性条件(KOH)下水解,得到酸(vi)。将化合物(vi)用方案II中的适当的胺在标准条件诸如HOBt、EDCI和碱诸如三甲基胺下缩合,得到化合物(vii),其可用于在 Tf_2O 或 $POCl_3$ 下直接环化得到化合物(viii)。将化合物(viii)用易于在还原条件下移去的适当保护的胺(例如(2,4-二甲氧基苯基)甲胺)胺化,得到化合物(ix),其用于在Heck反应条件诸如钯(0)和碳酸氢盐或碳酸盐下与丙烯酸甲酯的偶联,得到化合物(x)。化合物(x)与硝基甲烷在DBU的存在下的反应可得到硝基衍生物(xi),其可在标准条件(例如 $Fe/HOAc、Zn/HOAc$ 或 $NiCl_2/NaBH_4$)下还原,得到式(I)(xii)。

[0083] 方案III



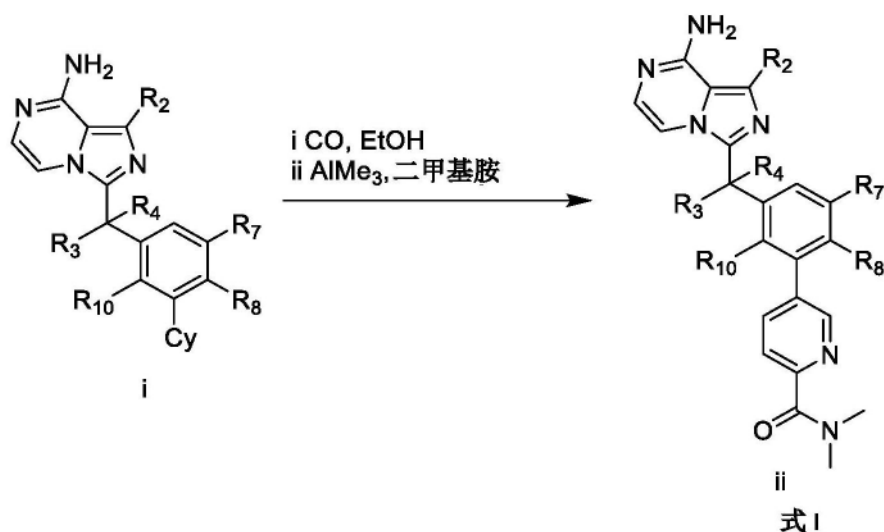
[0084] 例如,式(I)化合物也可如在方案III中所显示形成。化合物(i)可用N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺或N-碘琥珀酰亚胺卤化得到化合物(ii),其中 $X^1=Cl$ 、Br或I。(ii)的卤素基团可在标准Suzuki、Stille或Negishi反应条件下在钯(0)催化剂和碱诸如碳酸氢盐或碳酸盐的存在下偶联至 $Cy-M$,得到化合物(iii),其中M为硼酸、硼酸酯或其他适当的金属(例如 $Cy-M$ 为 $Cy-B(OH)_2$ 、 $Cy-Sn(Bu)_4$ 或 $Cy-Zn$)。 $Cy-M$ 也可为环状胺(M为H且连接至胺的氮),其在标准Buchwald条件下在钯(0)和碱诸如醇盐碱的存在下偶联至化合物(ii),得到化合物(iii)。由化合物(iii)在标准条件(例如 $Ph_3PCH_3Br/nBuLi$ 或其他碱诸如 NaH)下进行Wittig反应,得到化合物(iv),其在标准Brown反应条件下使用 BH_3/H_2O_2 进行,得到化合物(v),其直接经 $NaClO/NaClO_2$ 或Jones试剂氧化,得到酸化合物(vi),所述化合物(vi)用于在HOBt或EDCI下与方案III中的适当的胺缩合,得到化合物(vii),其经 Tf_2O 或 $POCl_3$ 直接环化,得到化合物(viii)。最后,在 $NH_3/i-PrOH$ 下对化合物(viii)进行胺化,得到式(I)(ix)。

[0085] 方案IV



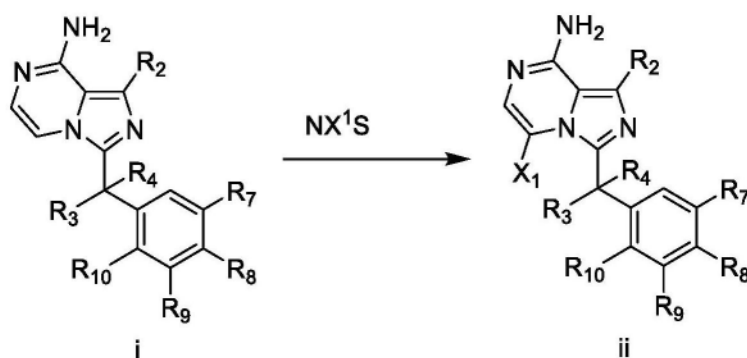
[0086] 例如, 式 (I) 化合物也可如在方案 IV 中所显示形成。化合物 (i) 可用 N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺或 N-碘琥珀酰亚胺卤化得到化合物 (ii), 其中 $X^1 = \text{Cl}$ 、 Br 或 I 。由化合物 (ii) 在标准条件 (例如 $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}/n\text{BuLi}$ 或其他碱诸如 NaH) 下进行 Wittig 反应, 得到化合物 (iii), 其在标准 Brown 反应条件下使用 $\text{BH}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ 进行, 得到化合物 (iv), 其直接经 NaClO 、 NaClO_2 或 Jones 试剂氧化, 得到酸化合物 (v), 所述化合物 (v) 用于在 HOBt 或 EDCI 下与方案 IV 中的适当的胺缩合, 得到化合物 (vi), 其经 Tf_2O 或 POCl_3 直接环化, 得到化合物 (vii)。将化合物 (vii) 用易于在还原条件下移去的适当保护的胺 (例如 (2,4-二甲氧基苯基) 甲胺) 胺化, 得到化合物 (viii), 其用于在 Heck 反应条件诸如钯 (0) 和碳酸氢盐或碳酸盐下与丙烯酸甲酯的偶联, 得到化合物 (ix)。化合物 (ix) 与硝基甲烷在 DBU 的存在下的反应可得到硝基衍生物 (x), 其可在标准条件 (例如 Fe/HOAc 、 Zn/HOAc 或 $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$) 下还原, 得到式 (I) (xi)。

[0087] 方案 V



[0088] 例如, 式 (I) 化合物也可如在方案V中所显示形成。起始于化合物 (i), 其中Cy包括取代的芳族环或杂环, 其中卤素诸如氯、溴或碘处于不同位置, 在一氧化碳、钯 (0)、碱 (例如碳酸氢盐、碳酸盐或有机胺诸如三甲基胺) 下进行羰基插入反应, 得到酯, 随后经二甲基胺在 AlMe_3 下进行胺酯交换反应, 得到式 (I) (ii)。

[0089] 方案VI



[0090] 例如, 式 (I) 化合物也可如在方案VI中所显示形成。由化合物 (i) 在N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺、N-碘琥珀酰亚胺或N-氟琥珀酰亚胺下完成卤化反应, 得到式 (I) (ii), 其中 X_1 为F、Cl、Br或I。

缩写

[0091] 本申请中使用的以下缩写具有以下含义, 除非另作说明:

AcOH: 乙酸;

DMF: 二甲基甲酰胺;

MeOH: 甲醇;

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II);

aq. s: 饱和水溶液;

EtOH: 乙醇;

HOBt: 1-羟基苯并三唑;

EDCI: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;

DIPEA: 二异丙基乙基胺;

THF: 四氢呋喃;

DCM:二氯甲烷;

NBS:N-溴琥珀酰亚胺;

NCS:N-氯琥珀酰亚胺;

Tf₂O:三氟甲磺酸酐;

Et₃N:三乙胺;

Xantphos:4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨;

NIS:N-碘琥珀酰亚胺;

PE:石油醚;

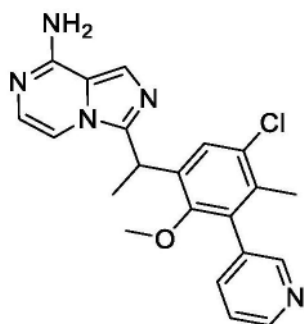
EA:乙酸乙酯;

DMA:二甲基乙酰基酰胺;

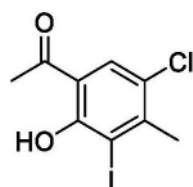
实施例

实施例1

[0092] 3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物1)

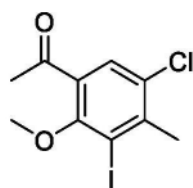


[0093] 步骤1:1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(1-1)



[0094] 将1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮(10g, 54.165mmol)溶于AcOH(100mL)并加入1-碘吡咯烷-2,5-二酮(24.4g, 108.33mmol),将反应混合物在80℃搅拌4小时,然后在室温搅拌过夜。将溶剂真空除去,加入水(100mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用Na₂S₂O₃水溶液、Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥,得到产物(20g)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺311.0。

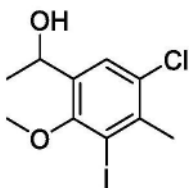
[0095] 步骤2:1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙-1-酮(1-2)



[0096] 将1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(20g, 64.41mmol)溶于DMF(200mL),加入K₂CO₃(18g, 128.82mmol)和CH₃I(10.3g, 72.48mmol),将反应混合物在室温搅

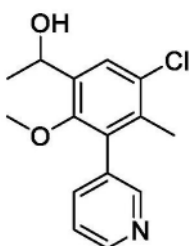
拌过夜,然后真空除去DMF并将产物(9g,51%收率)由硅胶色谱柱获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.69 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺325.0。

[0097] 步骤3:1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙-1-醇(1-3)



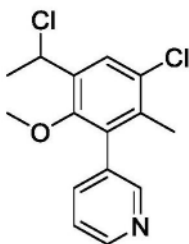
[0098] 将1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙-1-酮(2.2g,6.163mmol)溶于MeOH/CH₂Cl₂(15mL/15mL),加入NaBH₄(0.7g,18.49mmol)并将混合物在室温搅拌30分钟。将溶剂真空除去,加入水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥,得到产物(2.31g,100%收率)。MS (ESI) m/e (M-18)⁺309.0。

[0099] 步骤4:1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(1-4)



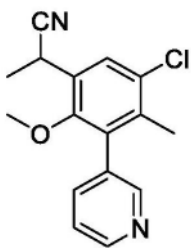
[0100] 将1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙-1-醇(2.31g,21.06mmol)、Pd(dppf)Cl₂(517mg,0.7074mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)吡啶(4.751g,23.17mmol)和K₂CO₃(5.81g,42.12mmol)溶于1,4-二噁烷/H₂O(25mL/25mL)并在N₂下回流过夜。加入Pd(PPh₃)₄(1.22g,1.053mmol)并在100℃在N₂下搅拌5小时。将溶剂真空除去并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(3.6g,72%收率)由硅胶色谱柱获得(CH₂Cl₂/MeOH=50/1)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺278.0。

[0101] 步骤5:3-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶(1-5)



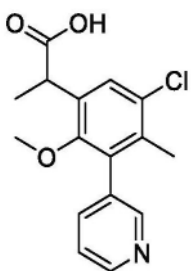
[0102] 在0℃将1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(1.37g,4.092mmol)溶于无水CH₂Cl₂(20mL)并逐滴加入SOCl₂(974mg,8.184mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时,然后将溶剂真空除去,加入乙酸乙酯(50mL)并用NaHCO₃(aq.s)和盐水洗涤,得到产物(1.1g)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺296.0。

[0103] 步骤6:2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)丙腈(1-6)



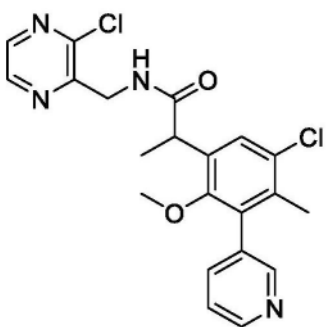
[0104] 将3-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶(200mg, 0.675mmol)、NaCN(50mg, 1.0204mmol)和KI(5.6mg, 0.03376mmol)溶于DMF(5mL)并在N₂下加热至75℃且保持过夜,然后将混合物冷却至室温,加入水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(150mg, 77.5%收率)由硅胶色谱柱获得(CH₂Cl₂/MeOH=50/1)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺287.0。

[0105] 步骤7: 2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)丙酸(1-7)



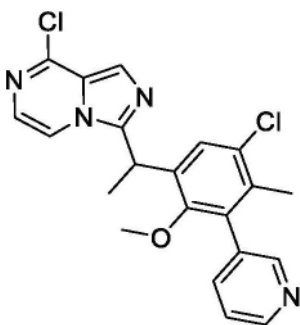
[0106] 将2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)丙腈(150mg, 0.523mmol)溶于EtOH(3mL)并加入KOH(aq. 5N, 3mL)。将反应混合物回流过夜,然后将溶剂真空除去。将pH调节为约4并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,得到产物(140mg, 87.5%)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺306.0。

[0107] 步骤8: 2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(1-8)



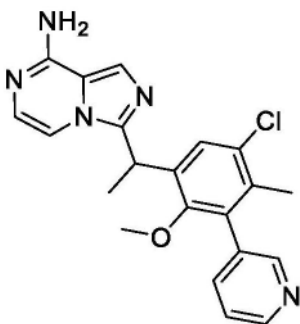
[0108] 将2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)丙酸(140mg, 0.458mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺(85.5mg, 0.595mmol)、HOBt(80.43mg, 0.595mmol)、EDCI(114.2mg, 0.595mmol)和DIPEA(178mg, 1.374mmol)溶于THF(10mL)并在室温在N₂下搅拌过夜。加入水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(75mg, 38.4%收率)由硅胶色谱柱和制备性-TLC获得(DCM/MeOH=50/1)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.74-8.63(m, 1H), 8.58(d, J=1.7Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.32(d, J=2.3Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.00(s, 1H), 4.68(d, J=2.6Hz, 2H), 4.11-4.02(m, 1H), 3.29(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.56(dd, J=15.2, 6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺431.0。

[0109] 步骤9: 8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(1-9)



[0110] 将2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(15mg, 0.0348mmol)溶于乙腈(5mL), 加入POCl₃(3滴)并将管加热至80℃且保持过夜。将溶剂减压除去, 加入水(20mL)并将pH由NaHCO₃(aq. s)调节为9。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。得到产物(12mg, 83%收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 413.0。

[0111] 步骤10: 3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(1-10)



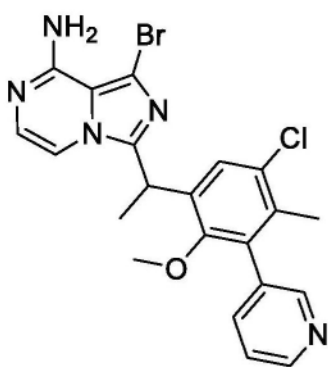
[0112] 将8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(12mg, 0.029mmol)溶于NH₃/H₂O(5mL)。将混合物加热至100℃且保持过夜。由制备性-HPLC得到预期产物(3.67mg, 32%收率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.61 (brs, 2H), 8.19 (brs, 2H), 7.80 (brs, 1H), 7.50 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.84 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.88 (q, J=4.0Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.75 (d, J=7.1Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 394.0。

[0113] 制备性-HPLC:

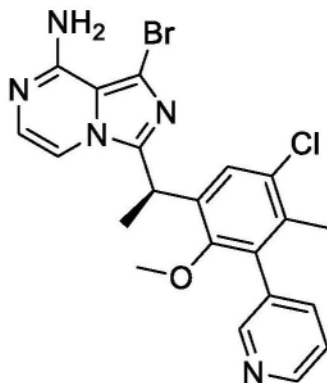
柱	Gilson GX-281
柱尺寸	21.2*150 5μm GIMINI
流速	20ml/min
波长	214nm+254nm
方法	0.1%TFA/水, CH ₃ CN, 15 至 25%, 11 分钟, 然后 25 至 90%, 1 分钟, 90%保持 2 分钟, 然后平衡 2 分钟。总运行时间 18 分钟。 单一梯度方法。

实施例2

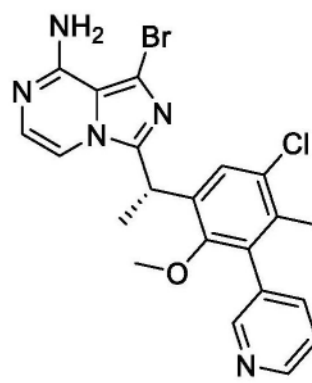
[0114] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物2)



化合物 2

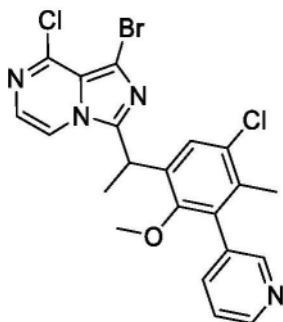


化合物 2A



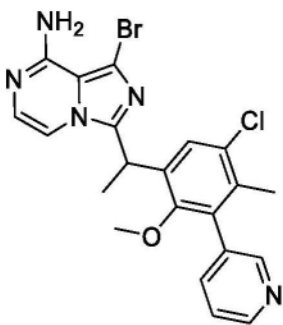
化合物 2B

[0115] 步骤1:1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(2-1)



[0116] 将8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(化合物(1-9), 100mg, 0.242mmol)溶于无水DMF(2.5mL), 在0℃加入NBS(51.7mg, 0.290mmol)并在0℃搅拌20分钟。加入水(20mL)。经滤过得到产物(80mg, 67.2%收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 493.0。

[0117] 步骤2:1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(2-2)



[0118] 将1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(80mg,0.163mmol)溶于 $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4M,8mL)并在管中加热至100℃且保持18小时。将溶剂真空除去并经制备性-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50/1$)得到预期产物(21mg,27.3%收率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.62(d,J=3.5Hz,1H),8.49(d,J=27.9Hz,1H),7.76(dd,J=29.9,6.8Hz,1H),7.52(s,1H),7.39(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=4.0Hz,1H),6.69(s,2H),4.84(d,J=6.9Hz,1H),3.15(s,3H),2.02(s,3H),1.67(d,J=7.0Hz,3H)。MS(ESI)m/e(M+1) $^+$ 472.1。

[0119] 化合物2由手性柱分离得到两个化合物,化合物2A(第一个和快洗脱的异构体)和化合物2B(第二个和慢洗脱的异构体),其为白色固体。以与如下公开的化合物40A相似的方式,将化合物2B指定为(S)-构型。

[0120] 化合物2A: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.62(d,J=4.9Hz,1H),8.49(d,J=27.4Hz,1H),7.76(d,J=21.8Hz,1H),7.52(s,1H),7.39(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.01(s,1H),6.68(s,2H),4.84(d,J=6.7Hz,1H),3.15(s,3H),2.02(s,3H),1.67(d,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI)m/e(M+1) $^+$ 472.1。

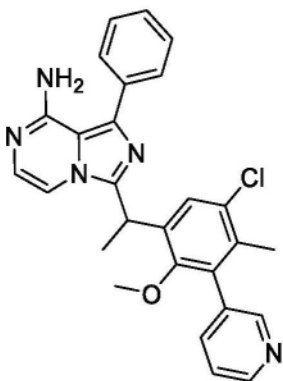
[0121] 化合物2B: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.62(d,J=3.3Hz,1H),8.49(d,J=27.1Hz,1H),7.75(d,J=30.4Hz,1H),7.52(s,1H),7.39(s,1H),7.25(d,J=8.5Hz,1H),7.01(s,1H),6.68(s,2H),4.84(d,J=6.8Hz,1H),3.15(s,4H),2.02(s,3H),1.67(d,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI)m/e(M+1) $^+$ 472.1。

[0122] 手性分离:

柱	CHIRALART OJ
柱尺寸	3.0cm*5 μm
注射	0.4ML
流动相	CO_2/MeOH 0.1%DEA=75/25
流速	60ml/min
波长	UV 210 nm
温度	35℃

实施例3

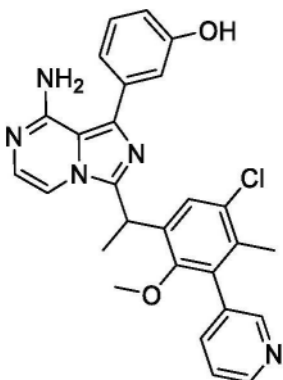
[0123] 3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物3)



[0124] 将1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物2,47mg,0.09941mmol)、苯基硼酸(18.2mg,0.1491mmol)、Pd(dppf)Cl₂(3.64mg,0.004971mmol)和K₂CO₃(41.155mg,0.2982mmol)溶于1,4-二噁烷/H₂O(5mL/2mL)并在N₂下回流2小时。将溶剂真空除去并经制备性-TLC得到产物(35mg,53.5%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.63(d,J=3.4Hz,1H),8.50(m,1H),7.62(d,J=11.6Hz,2H),7.53(t,J=7.4Hz,3H),7.43(dd,J=19.4,6.2Hz,2H),7.30(s,1H),7.06(s,1H),6.13(s,2H),4.90(d,J=7.1Hz,1H),3.19(brs,3H),2.01(s,3H),1.75(d,J=6.9Hz,3H)。MS(ESI)m/e(M+1)⁺470.0。

实施例4

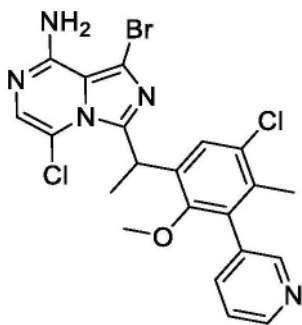
[0125] 3-(8-氨基-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯酚(化合物4)



[0126] 将1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物2,26mg,0.055mmol)、(3-羟基苯基)硼酸(9.1mg,0.066mmol)、K₂CO₃(15.18mg,0.11mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.0mg,0.00275mmol)溶于1,4-二噁烷/H₂O(1mL/1mL)并在N₂下回流3小时。将溶剂真空除去并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(4.07mg,15.2%收率)经制备性-TLC得到。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.61(d,J=4.5Hz,1H),8.49(m,1H),7.87-7.67(m,1H),7.60-7.57(m,2H),7.47(m,1H),7.43-7.29(m,3H),7.13(d,J=7.1Hz,2H),7.06-6.89(m,2H),4.87(q,J=7.0Hz,1H),3.35(s,4H),2.11(s,3H),1.89(d,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI)m/e(M+1)⁺486.0。

实施例5

[0127] 1-溴-5-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物5)



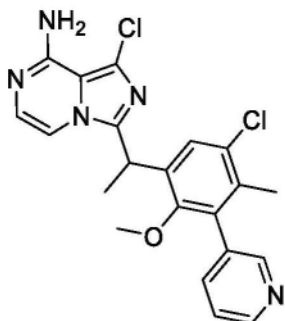
[0128] 将1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物2, 15mg, 0.032mmol)溶于AcOH (2mL) 并加入NCS (5mg, 0.038mmol)。将反应混合物加热至80℃且保持2小时。将溶剂真空除去并加入水(15mL)。将反应混合物用乙酸乙酯萃取并将合并的有机层用盐水洗涤。产物(4.29mg, 26.65%收率)由制备性-HPLC得到。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.64 (m, 2H), 7.85 (d, J=24.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=12.3Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.61 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.80 (d, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺506.0。

[0129] 制备性-HPLC:

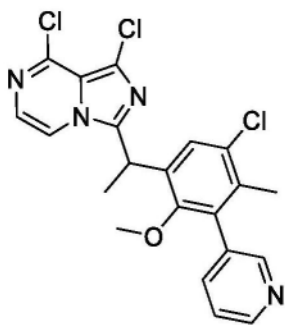
柱	Gilson GX-281
柱尺寸	21.2*150 5μm GIMINI
流速	20ml/min
波长	214nm+254nm
方法	0.1%TFA/水, CH ₃ CN, 22 至 38%, 11 分钟, 然后 38 至 90%, 1 分钟, 90%保持 2 分钟, 然后平衡 2 分钟。总运行时间 18 分钟。 单一梯度方法。

实施例6

[0130] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物6)

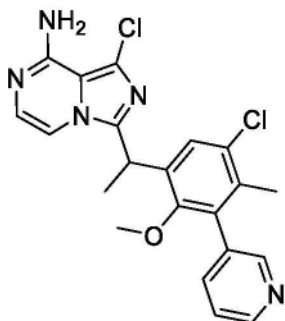


[0131] 步骤1: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(6-1)



[0132] 将8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(化合物(1-9), 100mg, 0.242mmol)和1-氯吡咯烷-2,5-二酮(49mg, 0.363mmol)溶于DMF(1mL)并加热至60℃且保持过夜。将溶剂真空除去并加入水(20mL)。将反应混合物用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。得到产物(90mg, 83%收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 447.0。

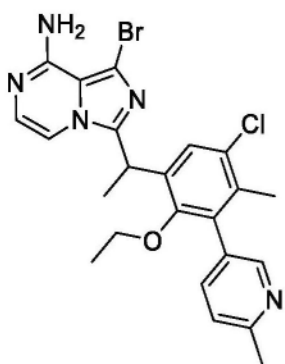
[0133] 步骤2: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(6-2)



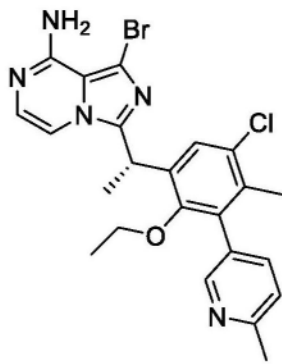
[0134] 将1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(90mg, 0.201mmol)溶于氨/丙-2-醇(4N, 10mL)并在管中加热至90℃且保持24小时。将溶剂减压除去并经制备性-HPLC得到产物(15mg, 17.4%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.53 (d, J=39.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=43.0Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.40 (d, J=10.9Hz, 1H), 7.05 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.93 (dd, J=13.8, 6.8Hz, 1H), 3.13 (d, J=11.1Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 428.0。

实施例7

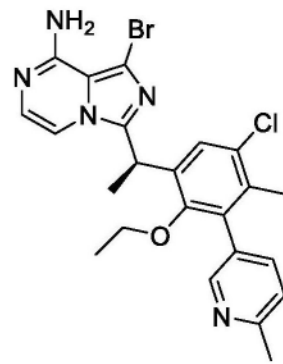
[0135] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物7)



化合物 7

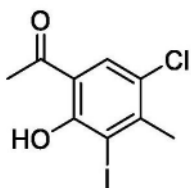


化合物 7A



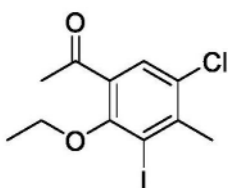
化合物 7B

[0136] 步骤1:1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(7-1)



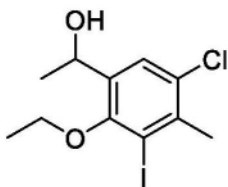
[0137] 将1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮(34g,184.16mmol)溶于AcOH(400mL),加入1-碘吡咯烷-2,5-二酮(83g,368.32mmol)并将反应混合物加热至80℃且保持4小时。减压除去AcOH,加入乙酸乙酯(400mL),加入Na₂S₂O₃(aq.s)(400mL)并搅拌10分钟。将有机层用水、NaHCO₃(aq.s)和盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。得到产物(46g,80.42%收率)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺310。

[0138] 步骤2:1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(7-2)



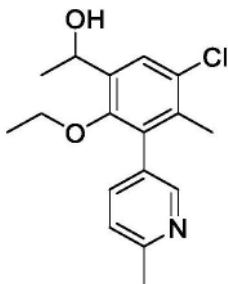
[0139] 将1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(41g,132.64mmol)、碘乙烷(24.72g,158.44mmol)和K₂CO₃(36.5g,264.1mmol)溶于DMF(400mL)并在室温搅拌过夜。将溶剂减压除去,加入水(300mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(29g,65%收率)由硅胶色谱柱获得。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.65(s,1H),3.86(q,J=7.0Hz,2H),2.60(s,3H),2.57(s,3H),1.38(t,J=7.0Hz,3H)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺338。

[0140] 步骤3:1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-醇(7-3)



[0141] 将1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(2g,5.91mmol)溶于MeOH(20mL),加入NaBH₄(0.894g,23.63mmol)并搅拌30分钟。减压除去MeOH,加入水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。得到产物(2g,99.4%收率)。MS(ESI) m/e [M-18]⁺322.4。

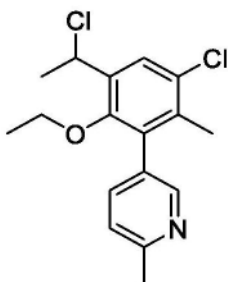
[0142] 步骤4:1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(7-4)



[0143] 将1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-醇(5g,14.7mmol)、(6-甲基吡啶-

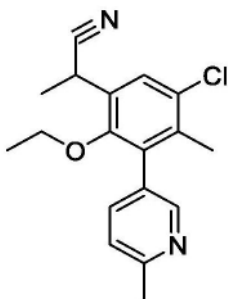
3-基) 硼酸 (2.42g, 17.6mmol)、Pd(PPh₃)₄ (85mg, 0.734mmol) 和 K₂CO₃ (6.1g, 44mmol) 溶于 1, 4-二噁烷 (30mL) / H₂O (20mL) 并在 N₂ 下加热至 100℃ 且保持过夜。除去溶剂并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥。产物 (4.3g, 95.77% 收率) 由硅胶色谱柱获得 (CH₂Cl₂/MeOH=50/1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.20 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.07-4.86 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.34 (t, J=6.4Hz, 3H), 0.84 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 306。

[0144] 步骤5: 5-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶 (7-5)



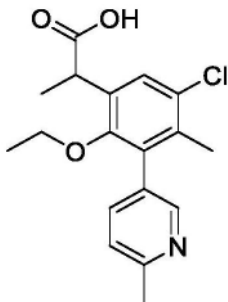
[0145] 将 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇 (4.3g, 14.06mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (40mL) 并加入 SOCl₂ (5.020g, 42.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将溶剂减压除去, 加入乙酸乙酯 (50mL) 并加入 NaHCO₃ (aq. s, 30mL)。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥。得到产物 (4.56g, 100% 收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 324。

[0146] 步骤6: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)丙腈 (7-6)



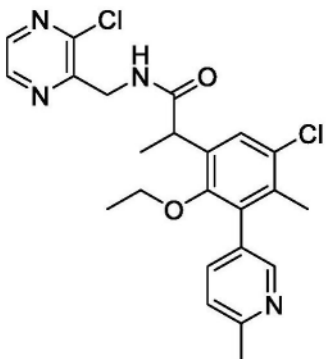
[0147] 将 5-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)-2-甲基吡啶 (5.47g, 16.87mmol) 和 NaCN (1.45g, 29.6mmol) 溶于 DMF (50mL) 并加热至 80℃ 且保持过夜。加入水 (50mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na₂SO₄ 干燥。得到产物 (3.147g, 59.3% 收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 315。

[0148] 步骤7: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)丙酸 (7-7)



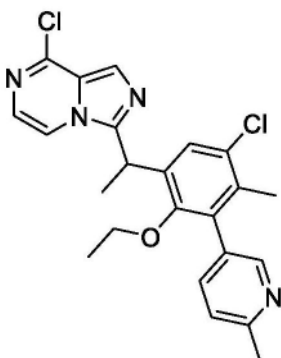
[0149] 将2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)丙腈(3.147g, 9.997mmol)溶于EtOH(25mL)并加入KOH(aq.5N, 25mL)。将反应混合物回流过夜并减压除去EtOH。将pH由HCl(2N)调节为3-5并经滤过得到产物(2.7g, 80.8%收率)。

[0150] 步骤8: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(7-8)



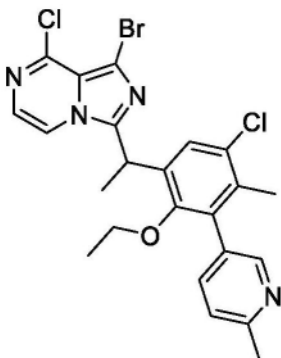
[0151] 将2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)丙酸(2.7g, 8.09mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(1.4g, 9.71mmol)、HOBt(1.32g, 24.27mmol)、EDCI(1.86g, 9.71mmol)和DIPEA(3.14g, 24.27mmol)溶于THF(30mL)并在室温在N₂下搅拌过夜, 加入盐水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。得到产物(3.2g, 86.1%收率)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺459。

[0152] 步骤9: 8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(7-9)



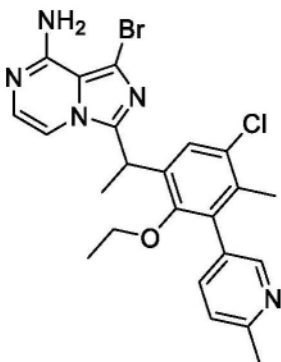
[0153] 将2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(3.2g, 6.97mmol)溶于CH₂Cl₂(40mL), 加入吡啶(5.9g, 20.9mmol), 缓慢逐滴加入Tf₂O(5.9g, 20.9mmol)并在室温搅拌6小时。加入水(30mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。得到产物(1.5g, 51%收率)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺441。

[0154] 步骤10: 1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(7-10)



[0155] 将8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(500mg, 1.133mmol)溶于DMF(5mL),在0℃加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(303mg, 1.699mmol)并在0℃搅拌30分钟。加入水(30mL)并经滤过得到产物(518mg, 88%收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺519。

[0156] 步骤11: 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(7-11)



[0157] 将1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(518mg, 0.996mmol)溶于NH₃/丙-2-醇(7N, 20mL)并加热至90℃且保持过夜。将溶剂真空除去并由硅胶色谱柱获得产物(239mg, 47.8%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (d, J=22.0Hz, 1H), 7.90-7.50 (m, 1H), 7.37 (d, J=12.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.83 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.40 (brs, 1H), 3.20 (brs, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.82 (t, J=4.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺500。

[0158] 化合物7由手性柱分离得到两个化合物,化合物7A(第一个和快洗脱的异构体)和化合物7B(第二个和慢洗脱的异构体),其为白色固体。以与如下公开的化合物40A相似的方式,将化合物7A指定为(S)-构型。

[0159] 化合物7A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (d, J=24.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=19.5Hz, 1H), 7.39 (dd, J=20.0, 5.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.0Hz, 3H), 4.84 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.80 (t, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺500。

[0160] 化合物7B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (d, J=24.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=19.5Hz, 1H), 7.39 (dd, J=20.0, 5.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.0Hz, 3H), 4.84 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (d, J=

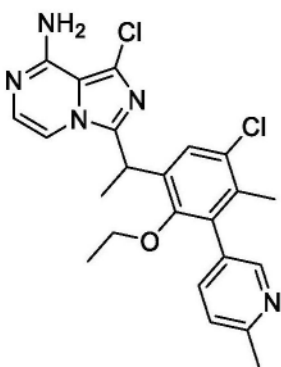
7.0Hz, 3H), 0.80 (t, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺500。

[0161] 手性分离:

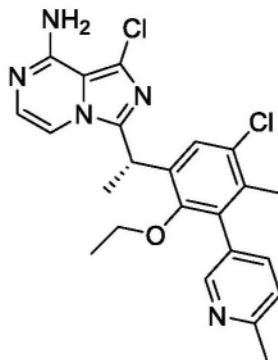
柱	Lux Cellulose-4
柱尺寸	2.12cm × 25 cm
注射	1ml
流动相	Hex:EtOH=50:50
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	10mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例8

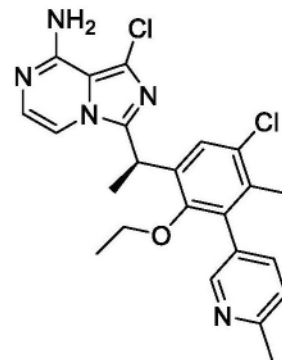
[0162] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物8)



化合物 8

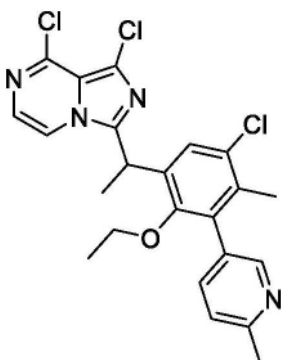


化合物 8A



化合物 8B

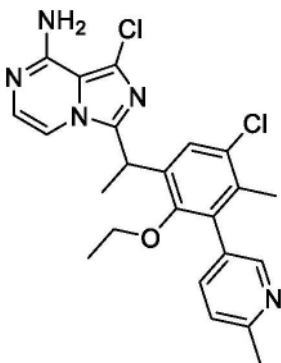
[0163] 步骤1: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(8-1)



[0164] 将8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(化合物(7-9), 500mg, 1.133mmol)和1-氯吡咯烷-2,5-二酮(227mg, 1.7mmol)溶于DMF (10mL)并在60℃加热过夜。加入水(30mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐

水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。得到产物 (314mg, 58.3% 收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 475。

[0165] 步骤2: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (8-2)



[0166] 将1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 (314mg, 0.66mmol) 溶于 NH_3 /丙-2-醇 (7N, 20mL) 并在管中加热至90℃且保持过夜。除去溶剂并由硅胶色谱柱获得产物 (170mg, 56.44% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J=22.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=19.0Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.00 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.83 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.81 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 456。

[0167] 化合物8由手性柱分离得到两个化合物, 化合物8A (第一个和快洗脱的异构体) 和化合物8B (第二个和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。以与如下公开的化合物40A相似的方式, 将化合物8A指定为(S)-构型。

[0168] 化合物8A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J=27.6Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.86 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.81 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 456。

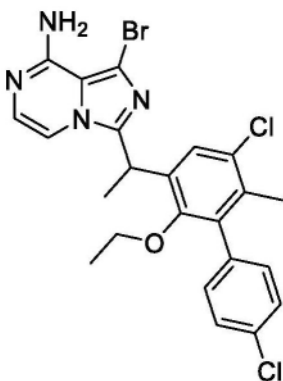
[0169] 化合物8B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J=27.6Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.85 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.81 (t, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 456。

[0170] 手性分离:

柱	Chiral Cellulose-SB
柱尺寸	2.12cm × 25 cm
注射	0.4ML
流动相	Hex:EtOH=50:50
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	20mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例9

[0171] 1-溴-3-(1-(4',5-二氯-2-乙氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物9)



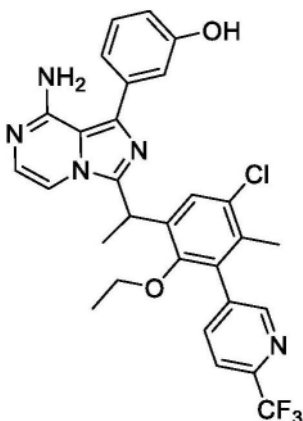
[0172] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (t, J=6.6Hz, 3H), 7.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.89 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.81 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+)⁺ 519。

[0173] 制备性-HPLC:

柱	Gilson GX-281
柱尺寸	21.2*150 5μm GIMINI
流速	20ml/min
波长	214nm+254nm
方法	0.1%TFA/水, CH ₃ CN, 20 至 50%, 11 分钟, 然后 50 至 90%, 1 分钟, 90%保持 2 分钟, 然后平衡 2 分钟。总运行时间 18 分钟。 单一梯度方法。

实施例10

[0174] 3-(8-氨基-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯酚(化合物10)



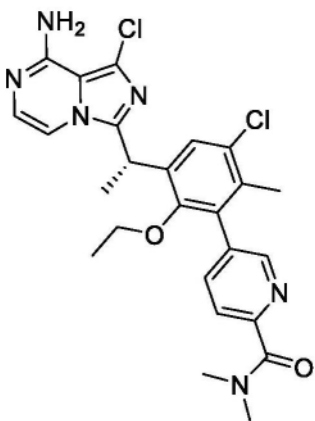
[0175] 将化合物24(100mg,0.180mmol)、(3-羟基苯基)硼酸(30mg,0.216mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (6.6g,0.009mmol)和 K_2CO_3 (50mg,0.360mmol)溶于 H_2O /1,4-二噁烷(5mL/5mL)并在 N_2 下加热至90℃且保持3小时。将溶剂减压除去并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物(66mg,64.5%收率)由制备性-HPLC得到。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.67(s,1H),8.74(d, $J=36.3\text{Hz}$,1H),8.25-7.93(m,2H),7.39(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),7.38-7.25(m,2H),7.03(t, $J=9.6\text{Hz}$,3H),6.91-6.73(m,1H),6.13(s,2H),4.89(d, $J=6.9\text{Hz}$,1H),3.51(s,1H),3.30(d, $J=9.6\text{Hz}$,1H),2.04(s,3H),1.74(d, $J=7.0\text{Hz}$,3H),0.81(t, $J=6.9\text{Hz}$,3H)。MS(ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 568。

[0176] 制备性-HPLC:

柱	Gilson GX-281
柱尺寸	21.2*150 5 μm GIMINI
流速	20ml/min
波长	214nm+254nm
方法	0.1%TFA/水, CH_3CN , 10至90%, 11分钟, 然后90至90%, 1分钟, 90%保持2分钟, 然后平衡2分钟。总运行时间 18分钟。

实施例11

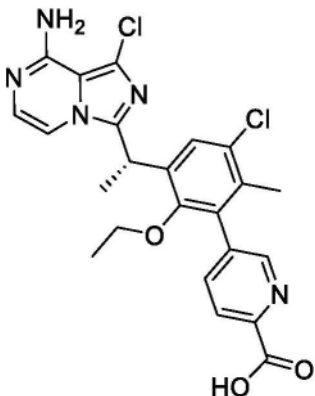
[0177] (S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺(化合物11)



[0178] 将化合物27A (400mg, 0.839mmol)、Pd(OAc)₂ (9.42mg, 0.042mmol) 和Et₃N (10mL) 溶于二甲基胺/THF (3N, 20mL)。将反应混合物在CO (0.6MPa) 下在85℃搅拌过夜。将溶剂真空除去。加入水 (20mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物 (110mg, 25.5% 收率) 由硅胶色谱柱获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=24.8Hz, 1H), 7.89 (dd, J=28.8, 7.3Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (dd, J=29.0, 5.3Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.84 (q, J=6.7Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 3.23 (dd, J=15.1, 7.9Hz, 1H), 3.01 (ds, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.80 (t, J=6.5Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 513。

实施例12

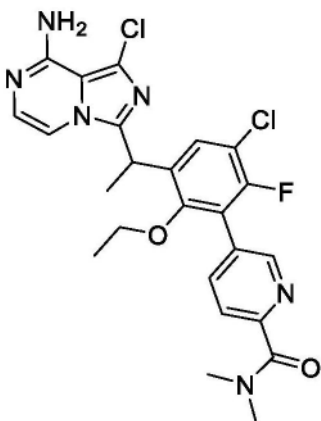
[0179] ((S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-甲酸(化合物12)



[0180] 将化合物11 (28mg, 54.54mmol) 溶于EtOH (3mL), 加入KOH (5N, 3mL) 并加热至60℃且保持1小时。将溶剂真空除去。将pH调节为7并用乙酸乙酯萃取。得到产物 (26.5mg, 100% 收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 513。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=35.4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J=39.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, J=13.3Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.93 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.53-3.33 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.78 (t, J=6.7Hz, 3H)。

实施例13

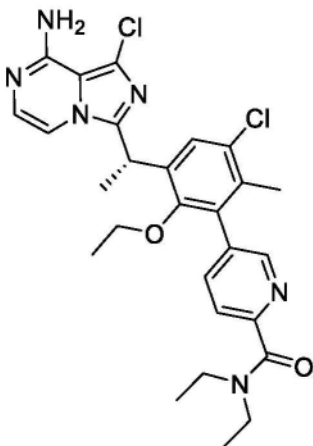
[0181] 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺(化合物13)



[0182] 经与在实施例11中所述的化合物11相似的方法,使用1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.14 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.86-6.64 (m, 3H), 4.87 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.45 (dd, J=9.1, 7.0Hz, 1H), 3.27 (dd, J=9.1, 7.1Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 1.64 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺517。

实施例14

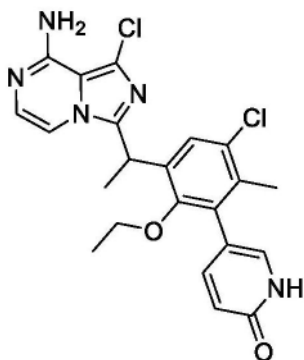
[0183] (S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺(化合物14)



[0184] 将化合物27A (200mg, 0.42mmol)、二乙基胺 (1mL)、Et₃N (10mL)、Pd(OAc)₂ (4.7mg, 0.021mmol) 和xantphos (24.3mg, 0.042mmol) 溶于THF (10mL) 并在CO (0.85MPa) 下在80℃搅拌48小时。将溶剂真空除去。加入水 (20mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。经柱色谱 (DCM/MeOH=50/1) 得到产物 (85mg, 37.4% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (d, J=21.6Hz, 1H), 8.12-7.84 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.90 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.72-3.45 (m, 4H), 3.29 (dd, J=16.6, 9.2Hz, 2H), 2.13 (d, J=4.6Hz, 3H), 1.72 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.19 (dt, J=40.5, 7.0Hz, 6H), 0.85 (s, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺541。

实施例15

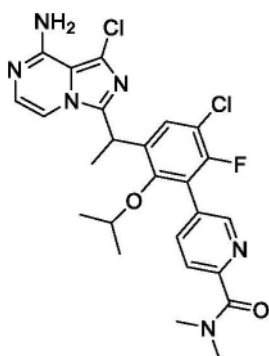
[0185] 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)吡啶-2(1H)-酮(化合物15)



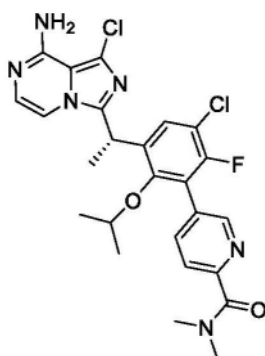
[0186] 将1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物(46-6), 150mg, 0.3054mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)吡啶-2(1H)-酮(74.3mg, 0.336mmol)、 Na_2CO_3 (97.11mg, 0.9162mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18mg, 0.0153mmol) 溶于1,4-二噁烷/ H_2O (10mL/10mL) 并在 N_2 下加热至80℃且保持24小时。真空除去1,4-二噁烷并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物(30mg, 21.5%收率)由硅胶色谱柱获得。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 7.57-7.20 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.40 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.81 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.47 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.63 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 458。

实施例16

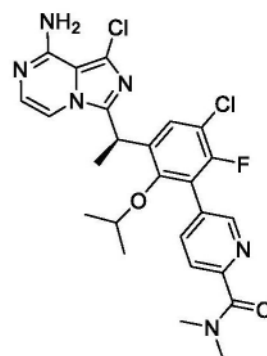
[0187] 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺(化合物16)



化合物 16

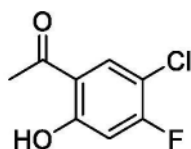


化合物 16A



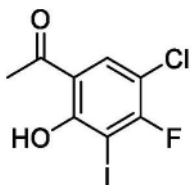
化合物 16B

[0188] 步骤1: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(16-1)



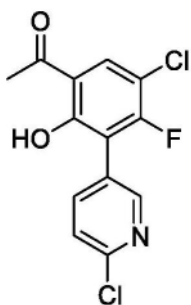
[0189] 将4-氯-3-氟苯酚(100g, 68.26mmol)溶于乙酰氯(80.4g, 102.42mmol)。缓慢加入 AlCl_3 (136.2g, 102.42mmol)。将反应混合物加热至180℃且保持2小时。冷却至室温, 缓慢加入 HCl (2N, 800ml) 并搅拌2小时。产物(130g, 100%收率)经滤过得到并用水洗涤。MS (ESI) m/e [$M+1$] $^+$ 189.0。

[0190] 步骤2: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(16-2)



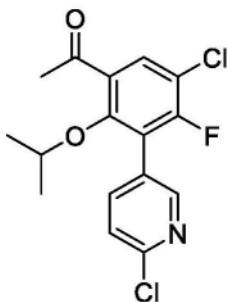
[0191] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(130g,689.7mmol)溶于AcOH(700mL),加入NIS(186.2g,827.6mmol)并加热至70℃且保持过夜,加入另一批NIS(65g,288.9mmol)并加热至70℃且保持12小时。真空除去AcOH。加入乙酸乙酯(1L)并加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (s.aq,1L)。将反应混合物在室温搅拌20分钟并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物(128g,59%收率)经硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 315.0。

[0192] 步骤3:1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(16-3)



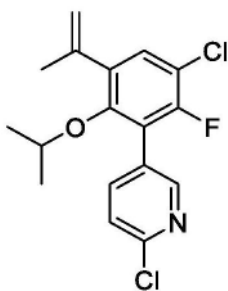
[0193] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(10g,31.8mmol)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(5g,31.8mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.84g,1.59mmol)和 K_2CO_3 (8.78g,63.6mmol)溶于1,4-二噁烷/ H_2O (50ml/30ml)并在 N_2 下回流。真空除去1,4-二噁烷并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物(2.6g,27.2%收率)经硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 300.0。

[0194] 步骤4:1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙-1-酮(16-4)



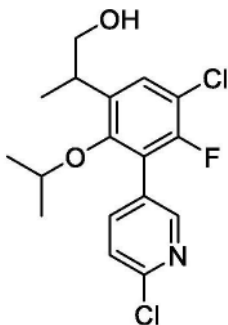
[0195] 将1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(2.6g,8.663mmol)、2-碘丙烷(2.95g,17.33mmol)和 K_2CO_3 (3.6g,25.99mmol)溶于DMF(25mL)并加热至60℃且保持2小时。冷却至室温,加入水(30mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物(2.5g,84.5%收率)经硅胶色谱柱获得。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.56(d, J =1.1Hz,1H),8.05(m, J =8.3,1.7Hz,1H),7.81(d, J =8.6Hz,1H),7.72(d, J =8.3Hz,1H),3.69(m,1H),2.61(s,3H),0.89(d, J =6.1Hz,6H)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 342.0。

[0196] 步骤5:2-氯-5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)吡啶(16-5)



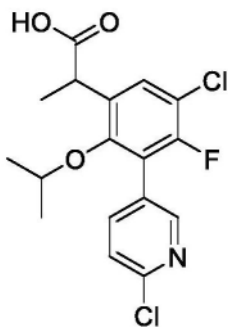
[0197] 将 $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (6.3g, 17.53mmol) 溶于无水THF (30mL), 在 0°C 在 N_2 下逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.6M, 9mL) 并在 0°C 搅拌1小时, 然后将1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙-1-酮 (2.0g, 5.84mmol) 在无水THF中的溶液逐滴加入至混合物中并搅拌过夜。加入水 (20mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。获得产物 (1.3g, 52.2%收率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.23 (ds, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.84 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 340.0。

[0198] 步骤6: 2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇 (16-6)



[0199] 将2-氯-5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)吡啶 (1.3g, 3.82mmol) 溶于 BH_3/THF (1M, 30mL) 并在室温搅拌过夜。在 0°C 逐滴加入 NaOH (1M, 10mL)。在 0°C 逐滴加入 H_2O_2 (30%, 20mL) 1小时。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物 (1.37g, 100%收率) 获得。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 358.0。

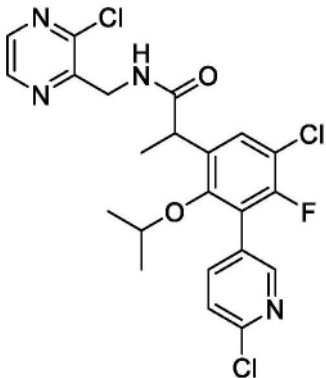
[0200] 步骤7: 2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸 (16-7)



[0201] 将2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇 (1.37g, 3.824mmol) 溶于 CH_3CN (50mL)。加入 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (0.25mol/0.5mol/L) (50mL)。加入TEMPO (119.5mg, 0.765mmol)。在室温逐滴加入 NaClO_2 (3.46g, 38.24mmol) 在 NaClO (6%, 50mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并

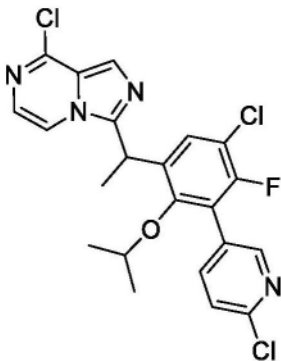
经 Na_2SO_4 干燥。获得产物(770mg, 54.23%收率)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 372.0。

[0202] 步骤8: 2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)丙酰胺(16-8)



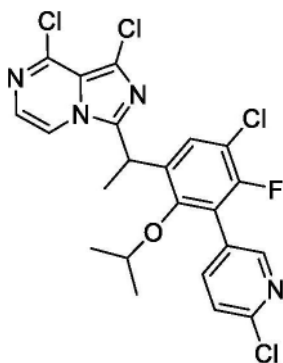
[0203] 将2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸(770mg, 2.07mmol)、(3-氯吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(356.4mg, 2.48mmol)、HOBt(335.42mg, 2.48mmol)、EDCI(475mg, 2.48mmol)和DIPEA(803mg, 6.21mmol)溶于THF(15mL)并在 N_2 下在室温搅拌过夜。加入水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。由硅胶色谱柱(PE:EA=1:1)获得产物(680mg, 66%收率)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 497.0。

[0204] 步骤9: 8-氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶(16-9)



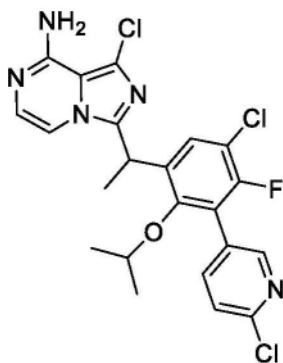
[0205] 将2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)丙酰胺(680mg, 1.37mmol)溶于 CH_2Cl_2 (20mL)。加入 Tf_2O (0.8mL)并逐滴加入吡啶(1.2mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时。在0℃加入水(20mL)并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。由硅胶色谱柱(PE:EA=20:1)获得产物(506mg, 77.2%收率)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 479.0。

[0206] 步骤10: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶(16-10)



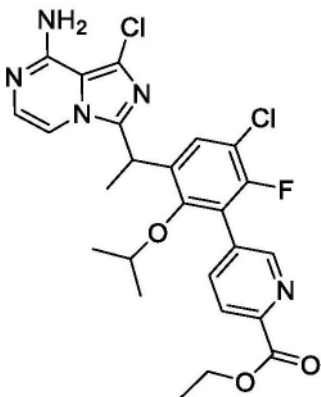
[0207] 将8-氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(506mg,1.055mmol)和NCS(169mg,1.266mmol)溶于DMF(10mL)并加热至60℃且保持1小时。加入水(20mL)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。由硅胶色谱柱(PE:EA=15:1)获得产物(450mg,83%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.50(s,1H),8.19(d,J=5.0Hz,1H),7.99(m,1H),7.69(d,J=8.3Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.50(d,J=5.0Hz,1H),5.04(q,J=7.0Hz,1H),3.62(m,1H),1.70(d,J=7.1Hz,3H),1.00(d,J=6.1Hz,3H),0.81(d,J=6.1Hz,3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺513.0。

[0208] 步骤11:1-氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(16-11)



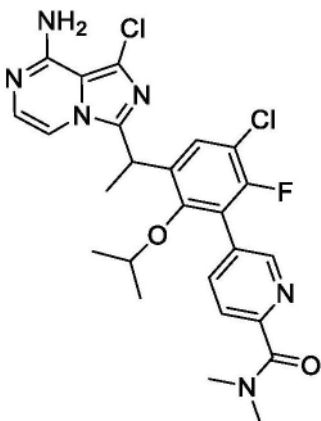
[0209] 将1,8-二氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(450mg,0.875mmol)溶于NH₃/丙-2-醇(4N,30mL)。将反应混合物在管中加热至85℃且保持过夜。将溶剂真空除去并加入乙酸乙酯(30mL)。将反应混合物用乙酸乙酯萃取并将合并的有机层用盐水洗涤。获得产物(360mg,83%收率)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺494。

[0210] 步骤12:5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酸乙酯(16-12)



[0211] 在管中将1-氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(335mg, 0.677mmol)、Pd(OAc)₂(7.6mg, 0.0339mmol)和Xantphos(39.2mg, 0.0677mmol)溶于EtOH/Et₃N(8mL/8mL)。将反应混合物在CO(0.5-0.8MPa)下加热至70℃且保持48小时。将溶剂真空除去并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(280mg, 77.8%收率)由硅胶色谱柱获得。MS(ESI) m/e (M+1)⁺532。

[0212] 步骤13: 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺(16-13)



[0213] 向0℃的二甲基胺(2N, 0.65mL, 1.296mmol)在THF中的溶液中加入三甲基铝(2M, 0.65mL, 1.296mmol)。观察到气体逸出, 然后将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。将5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酸乙酯(230mg, 0.432mmol)加入至铝试剂中并将混合物加热至回流1小时。冷却至0℃, 将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(80mg, 28.62%收率)由硅胶色谱柱获得(CH₂Cl₂/MeOH=50/1)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.66(s, 1H), 7.90(d, J=8.1Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 6.95(d, J=5.4Hz, 1H), 4.83(d, J=7.1Hz, 1H), 3.84-3.59(m, 1H), 3.18(d, J=7.3Hz, 6H), 1.84(d, J=7.2Hz, 3H), 1.17-0.99(m, 6H)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺531。

[0214] 化合物16由手性柱分离得到两个化合物, 化合物16A(第一个和快洗脱的异构体)和化合物16B(第二个和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。以与如下公开的化合物40A相似的方式, 将化合物16A指定为(S)-构型。

[0215] 化合物16A: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(s, 1H), 8.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51(dd, J=26.3, 6.7Hz, 2H), 7.06(d, J=5.0Hz, 1H), 6.74(s, 2H), 4.91

(d, J=7.1Hz, 1H), 3.76-3.52 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.1Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺531。

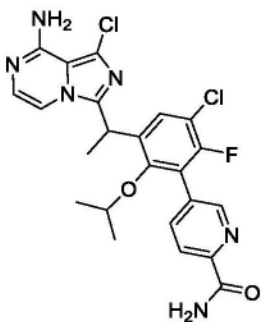
[0216] 化合物16B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (dd, J=26.1, 6.8Hz, 2H), 7.06 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.91 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.76-3.52 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.1Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺531。

[0217] 手性分离:

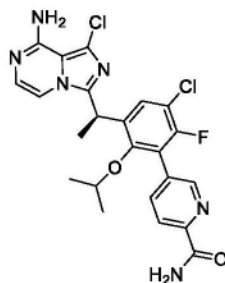
柱	CHIRALART Cellulose-SB
柱尺寸	2cm × 25 cm, 5μm
注射	0.3ML
流动相	Hex:EtOH=85:15
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	10mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例17

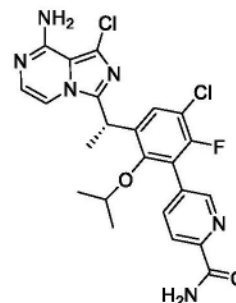
[0218] 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰胺(化合物17)



化合物 17



化合物 17A



化合物 17B

[0219] 将化合物(16-12) (500mg, 0.939mmol) 溶于NH₃/i-PrOH (7N, 10mL) 并加热至85℃且保持过夜。将溶剂真空除去并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(260mg, 55%收率)由硅胶色谱柱获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (dd, J=30.2, 6.7Hz, 2H), 7.06 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.91 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.71-3.51 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺503。

[0220] 化合物17由手性柱分离得到两个化合物, 化合物17A (第一个和快洗脱的异构体) 和化合物17B (第二个和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。其与如下公开的化合物40A相似

的方式,将化合物17B指定为(S)-构型。

[0221] 化合物17A:MS (ESI) m/e (M+)⁺503。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.91 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.0Hz, 3H)。

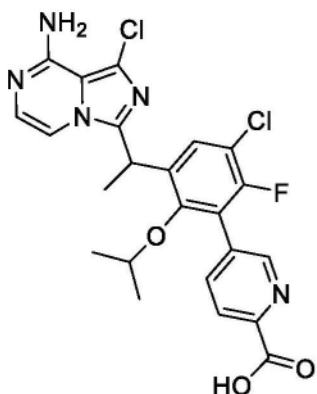
[0222] 化合物17B:MS (ESI) m/e (M+)⁺503。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.91 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0223] 手性分离:

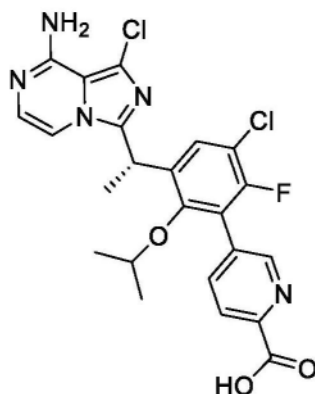
柱	CHIRALART Cellulose-SB
柱尺寸	2cm × 25 cm, 5μm
注射	4.0ML
流动相	MTBE:EtOH=50:50
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	14.3mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例18

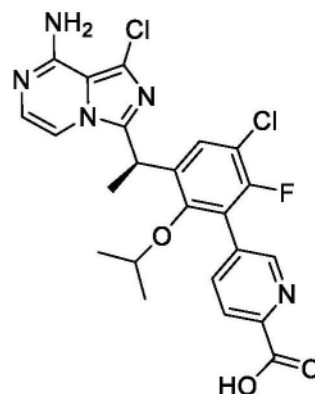
[0224] 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酸(化合物18)



化合物 18



化合物 18A



化合物 18B

[0225] 将化合物(16-12) (450mg, 0.845mmol) 溶于EtOH (10mL), 加入NaOH (169mg, 4.23mmol) 在水 (10mL) 中的溶液并加热至70℃且保持1小时。将溶剂真空除去。将pH调节为7。将粗产物经滤过得到。产物 (255mg, 84% 收率) 由制备性-HPLC得到。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.77 (s, 1H), 8.14 (dd, J=29.9, 8.4Hz, 2H), 7.53 (dd, J=31.1, 6.8Hz, 2H), 7.06

(d, J=5.0Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.91 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.1Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺504。

[0226] 化合物18由手性柱分离得到两个化合物, 化合物18A (第一个和快洗脱的异构体) 和化合物18B (第二个和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。以与如下公开的化合物40A相似的方式, 将化合物18A指定为(S)-构型。

[0227] 化合物18A: MS (ESI) m/e (M+1)⁺504。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.80 (s, 1H), 8.11 (dd, J=33.9, 7.9Hz, 2H), 7.52 (dd, J=28.5, 6.7Hz, 2H), 7.08 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.91 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.0Hz, 3H)。

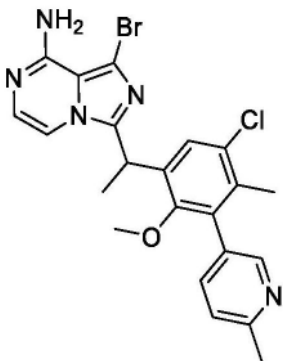
[0228] 化合物18B: MS (ESI) m/e (M+1)⁺504。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.79 (s, 1H), 8.11 (dd, J=33.9, 7.9Hz, 2H), 7.51 (dd, J=25.2, 6.7Hz, 2H), 7.08 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.91 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[0229] 手性分离:

柱	CHIRALART Cellulose-SB
柱尺寸	2cm × 25 cm, 5μm
注射	1.0ML
流动相	Hex:EtOH(0.2%MSA)=60:40
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	12.7mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例19

[0230] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物19)

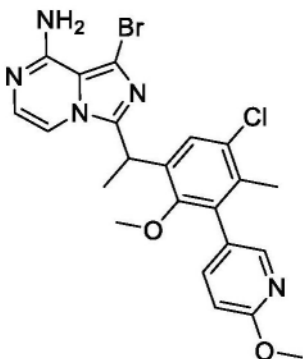


[0231] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式, 使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质, 制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.30-8.37 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.36-7.40 (q, 2H), 7.22-7.23 (d, 1H), 7.00-7.01 (d, 1H), 6.77 (brs, 2H),

4.81-4.86 (q, 1H) , 3.15 (s, 3H) , 2.67 (s, 3H) , 2.02 (s, 3H) , 1.65-1.67 (d, 3H) 。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 485.6。

实施例20

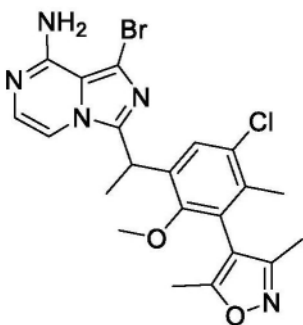
[0232] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物20)



[0233] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, CD3OD) : δ 7.89-7.93 (d, 1H) , 7.46-7.54 (m, 1H) , 7.26-7.27 (d, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 6.81-6.84 (m, 3H) , 3.87 (s, 3H) , 3.16 (s, 3H) , 2.03 (s, 3H) , 1.66-1.68 (d, 3H) 。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 501.6。

实施例21

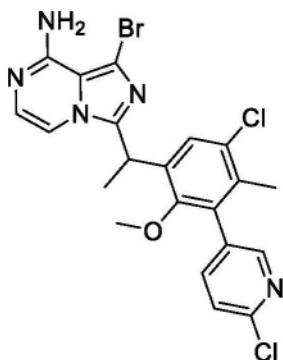
[0234] 1-溴-3-(1-(5-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物21)



[0235] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.35-7.36 (q, 1H) , 7.25 (s, 1H) , 6.97-6.98 (q, 1H) , 6.68 (brs, 2H) , 4.81-4.84 (q, 1H) , 3.22-3.30 (d, 3H) , 2.16-2.25 (d, 3H) , 1.94-2.04 (m, 6H) , 1.66-1.70 (q, 3H) 。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 489.6。

实施例22

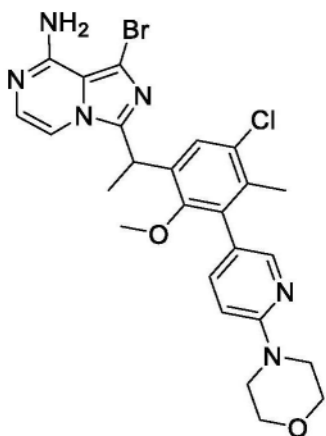
[0236] 1-溴-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物22)



[0237] 经在实施例7中所述的化合物7与相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.33-8.39 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38-7.39 (d, 1H), 7.26-7.28 (d, 1H), 7.00-7.01 (d, 1H), 6.68 (brs, 2H), 4.81-4.86 (q, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.65-1.67 (d, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺507.6。

实施例23

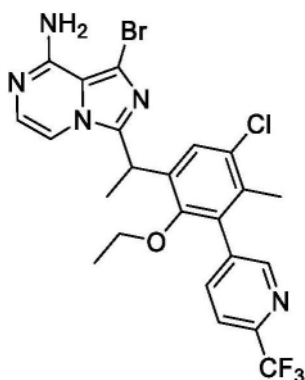
[0238] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(6-吗啉代吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物23)



[0239] 将化合物22 (20mg, 0.04mmol) 溶于吗啉 (5mL), 并在100℃加热3小时。然后将溶剂真空除去。将残留物经制备性-HPLC纯化得到产物 (3mg, 12%收率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.04 (s, 1H), 7.59-7.61 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05-7.07 (d, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 4.90-4.92 (q, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.51-3.52 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.66-1.68 (d, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺556.4。

实施例24

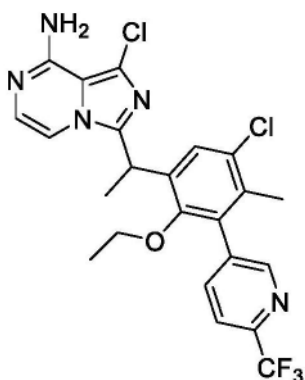
[0240] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物24)



[0241] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.69-8.76 (d, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 7.40-7.41 (d, 1H), 7.30-7.33 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00-7.01 (d, 1H), 6.69 (brs, 2H), 4.84-4.86 (q, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, 3H), 0.76-0.79 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺554.1。

实施例25

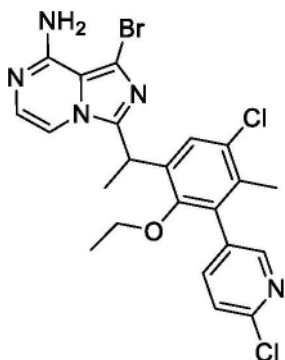
[0242] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物25)



[0243] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.68-8.76 (d, 1H), 8.04-8.05 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.65 (brs, 2H), 4.83-4.85 (q, 1H), 3.44-3.47 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.66-1.67 (d, 3H), 0.76-0.79 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺510.1。

实施例26

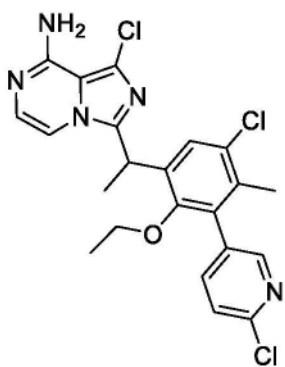
[0244] 1-溴-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物26)



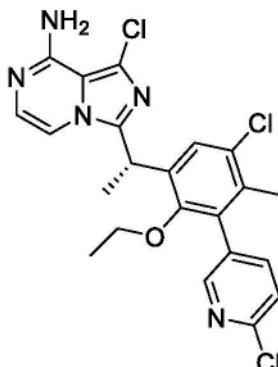
[0245] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.32-8.38 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.28 (d, 1H), 7.01-7.02 (d, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.81-4.86 (q, 1H), 3.44-3.45 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.67 (d, 3H), 0.80-0.85 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 521.3。

实施例27

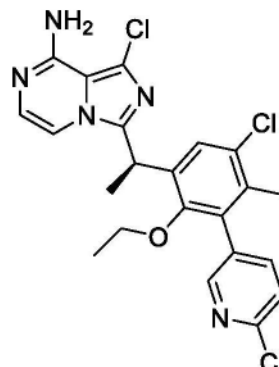
[0246] 1-氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物27)



化合物 27



化合物 27A



化合物 27B

[0247] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物,其由手性柱分离得到27A(第一个和快洗脱的异构体)和27B(第二个和慢洗脱的异构体)。以与如下公开的化合物40A相似的方式,将化合物27A指定为(S)-构型。

[0248] 化合物27:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 8.32-8.39 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.30 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.81-4.86 (q, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.70 (d, 3H), 0.82-0.85 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 478.1。

[0249] 化合物27A:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 8.32-8.39 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.30 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.81-4.86 (q, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.70 (d, 3H), 0.82-0.85 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 478.1。

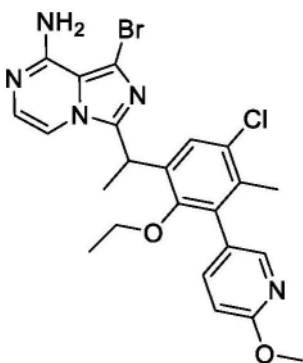
[0250] 化合物27B:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 8.32-8.39 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.30 (d, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.81-4.86 (q, 1H),

3.43-3.48 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.70 (d, 3H), 0.82-0.85 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 478.1。

[0251]	柱	CHIRAL Cellulose-SB
	柱尺寸	2cm × 25 cm
	注射	0.5ML
	流动相	Hex(0.1%DEA):EtOH=95:5
	流速	35ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	25°C
	样品溶液	15mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例28

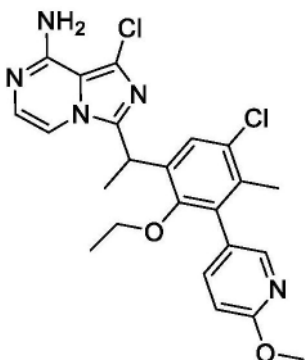
[0252] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物28)



[0253] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.04-8.10 (d, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.38-7.40 (d, 1H), 7.20-7.21 (d, 1H), 7.01-7.03 (d, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 6.74 (brs, 2H), 4.80-4.86 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.65-1.66 (d, 3H), 0.83-0.88 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 516.0。

实施例29

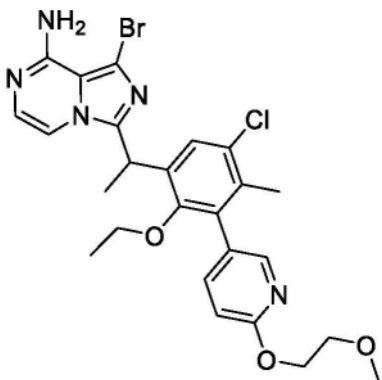
[0254] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物29)



[0255] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.04-8.10 (d, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.33-7.34 (d, 1H), 7.20-7.21 (d, 1H), 7.00-7.01 (d, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 6.73 (brs, 2H), 4.80-4.85 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, 3H), 0.83-0.86 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺472.1。

实施例30

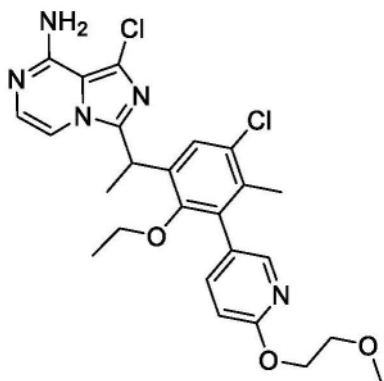
[0256] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物30)



[0257] 经与在实施例7中所述的化合物7相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.02-8.05 (d, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.37-7.39 (d, 1H), 7.20-7.21 (d, 1H), 7.01-7.02 (d, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 6.73 (brs, 2H), 4.81-4.85 (q, 1H), 4.41-4.43 (t, 2H), 3.67-3.70 (t, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, 3H), 0.85-0.88 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺560.1。

实施例31

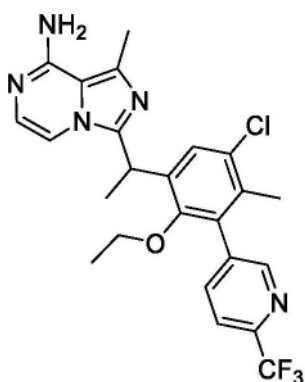
[0258] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物31)



[0259] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.02-8.08 (d, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.32-7.33 (d, 1H), 7.21-7.22 (d, 1H), 7.00-7.01 (d, 1H), 6.92-6.94 (d, 1H), 6.74 (brs, 2H), 4.79-4.85 (q, 1H), 4.41-4.43 (t, 2H), 3.67-3.70 (t, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.64-1.66 (d, 3H), 0.85-0.87 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 516.1。

实施例32

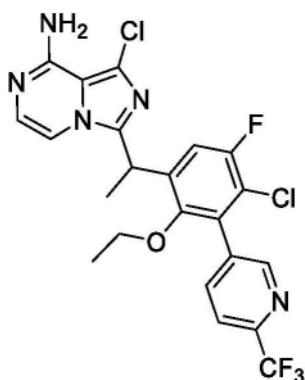
[0260] 3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物32)



[0261] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 8.68-8.76 (d, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.85-6.86 (d, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.74-4.77 (q, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.66-1.67 (d, 3H), 0.78-0.82 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 490.1。

实施例33

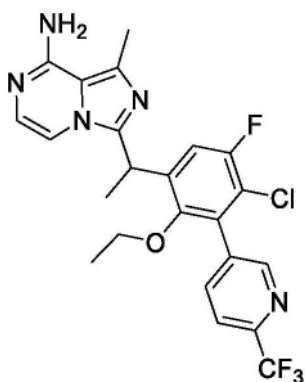
[0262] 1-氯-3-(1-(4-氯-2-乙氧基-5-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物33)



[0263] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(4-氯-5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.81 (s, 1H), 8.19-8.20 (d, 1H), 8.07-8.09 (d, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.02-7.03 (d, 1H), 6.75 (brs, 2H), 4.88-4.93 (q, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 1.66-1.68 (d, 3H), 0.77-0.80 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺514.1。

实施例34

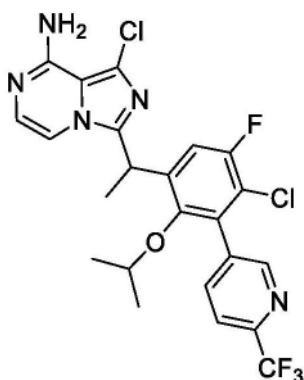
[0264] 3-(1-(4-氯-2-乙氧基-5-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物34)



[0265] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(4-氯-5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.81 (s, 1H), 8.19-8.20 (d, 1H), 8.07-8.09 (d, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 6.75 (brs, 2H), 4.86-4.89 (q, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.66-1.68 (d, 3H), 0.83-0.85 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺494.1。

实施例35

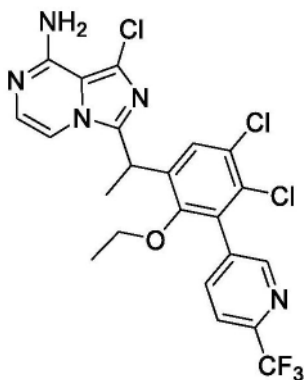
[0266] 1-氯-3-(1-(4-氯-5-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物35)



[0267] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(4-氯-5-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.72-8.87 (d, 1H), 8.10-8.26 (m, 2H), 8.07-8.09 (d, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.71 (brs, 2H), 4.89-4.94 (q, 1H), 3.51-3.56 (m, 2H), 1.67-1.69 (d, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.71-0.73 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺528.1。

实施例36

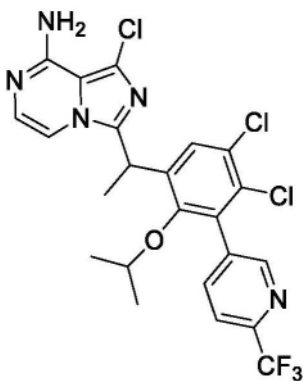
[0268] 1-氯-3-(1-(4,5-二氯-2-乙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物36)



[0269] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(4,5-二氯-2-羟基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.70-8.80 (d, 1H), 8.04-8.7 (m, 2H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.05-7.06 (d, 1H), 4.93-4.94 (q, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 1.66-1.68 (d, 3H), 0.75-0.77 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺530.1。

实施例37

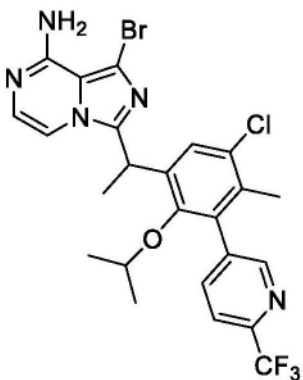
[0270] 1-氯-3-(1-(4,5-二氯-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物37)



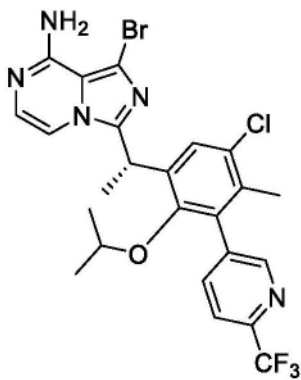
[0271] 经与在实施例8中所述的化合物8相似的方式,使用1-(4,5-二氯-2-羟基苯基)乙-1-酮作为起始物质,制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.70-8.87 (d, 1H), 8.07-8.26 (m, 2H), 7.63-7.68 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.75 (brs, 2H), 4.89-4.92 (q, 1H), 3.55-3.56 (m, 2H), 1.67-1.68 (d, 3H), 0.92-0.97 (q, 3H), 0.68-0.70 (t, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺544.0。

实施例38

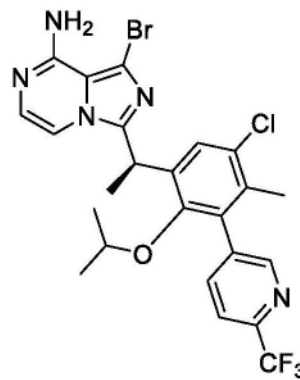
[0272] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物38)



化合物 38

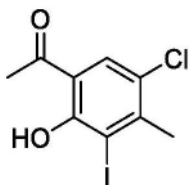


化合物 38A



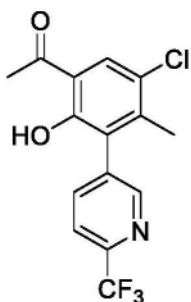
化合物 38B

[0273] 步骤1:1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(38-1)



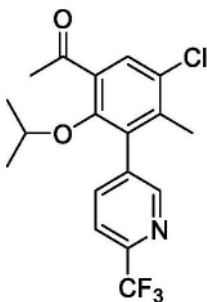
[0274] 向1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮(28.6g, 155mmol)在AcOH(250mL)中的溶液中加入1-碘吡咯烷-2,5-二酮(52.3g, 232mmol)并在80℃搅拌过夜。完成后,将溶剂真空蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯。将所得的混合物用Na₂CO₃水溶液、Na₂S₂O₃水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=25/1),得到产物,其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ13.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。MS (M+H)⁺310.9。

[0275] 步骤2:1-(5-氯-2-羟基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(38-2)



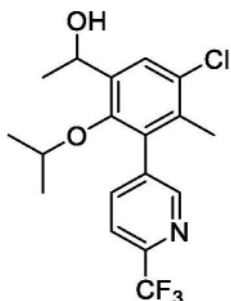
[0276] 将1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(621mg, 2mmol)、(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸(382mg, 2mmol)、 K_2CO_3 (828mg, 6mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (231mg, 0.2mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的反应混合物在 N_2 下在80℃搅拌过夜。完成后,将混合物滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=20/1),得到产物(300g, 45%收率),其为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 12.51(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.79(s, 2H), 2.67(s, 3H), 2.21(s, 3H)。MS (M+H) $^+$ 330.0。

[0277] 步骤3: 1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(38-3)



[0278] 将1-(5-氯-2-羟基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(300mg, 0.91mmol)、2-碘丙烷(618mg, 3.64mmol)和 K_2CO_3 (502mg, 3.64mmol)在DMF(15mL)中的反应混合物在 N_2 下在60℃搅拌过夜。完成后,将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 洗涤,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=10/1),得到产物,其为棕色固体(210mg, 62%收率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.67(s, 1H), 7.87-7.80(m, 2H), 7.64(s, 1H), 3.70-3.48(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.20(s, 3H), 0.87(s, 6H)。MS (M+H) $^+$ 372.0。

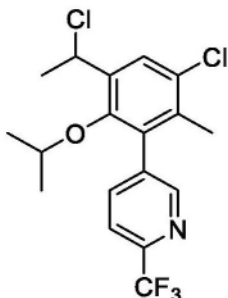
[0279] 步骤4: 1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(38-4)



[0280] 在 N_2 下在0℃向1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(210mg, 0.57mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入 $NaBH_4$ (32mg, 0.85mmol)并搅拌同时冰融化过夜。然后将反应混合物用1N盐酸淬灭为pH~7并将混合物真空蒸发。将残留物经

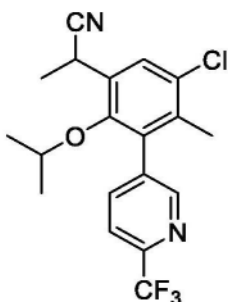
柱色谱纯化 (PE/EA=10/1), 得到产物, 其为无色胶状物 (190mg, 89% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.23 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.52 (dt, $J=12.3, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.96-0.80 (m, 6H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 374.1。

[0281] 步骤5: 5-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-异丙氧基-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)吡啶 (38-5)



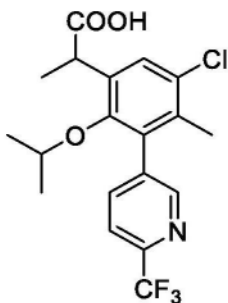
[0282] 在室温向1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇 (600mg, 1.61mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中加入 SOCl_2 (0.5mL) 并搅拌1小时。完成后, 将混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空蒸发, 得到产物 (590mg, 93% 收率), 其为棕色油状物。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 392.0。

[0283] 步骤6: 2-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙腈 (38-6)



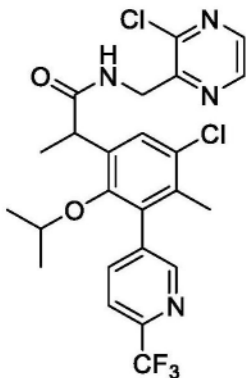
[0284] 将5-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-异丙氧基-2-甲基苯基)-2-(三氟甲基)吡啶 (590mg, 1.51mmol) 和 NaCN (111mg, 2.26mmol) 在DMF (5mL) 中的反应混合物在 80°C 搅拌过夜。完成后, 将反应混合物用 KOH 水溶液和 NaClO 淬灭。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化 (PE/EA=4/1) 得到产物 (610mg), 其为无色油状物, 在室温固化。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 383.1。

[0285] 步骤7: 2-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸 (38-7)



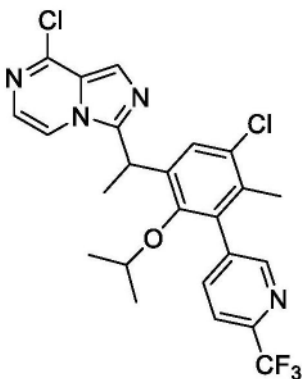
[0286] 向2-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙腈(610mg, 1.6mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中加入KOH(268mg, 4.59mmol)在水中的溶液并在90℃搅拌且保持过夜。完成后,将反应混合物由盐酸中和为pH~7,然后真空蒸发。将残留物溶于MeOH,滤过并真空蒸发得到产物(680mg)。LC-MS (M+H)⁺402.1。

[0287] 步骤8:2-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(38-8)



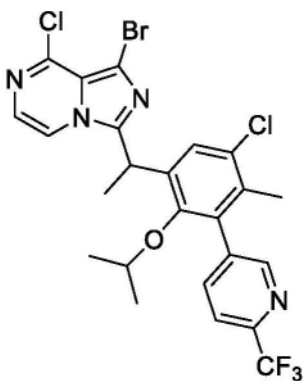
[0288] 将2-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸(680mg, 1.6mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(366mg, 2.56mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐(1.25g, 2.4mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(413mg, 3.2mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。完成后,将溶剂真空蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯。将混合物用水、盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发得到产物(850mg),其无需进一步纯化即可直接用于下一步。MS (M+H)⁺527.1, 529.1。

[0289] 步骤9:8-氯-3-(1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(38-9)



[0290] 在室温向2-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(850mg, 粗的)在CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中加入三氟甲磺酐(0.5mL)。然后缓慢逐滴加入吡啶(0.5mL)并将混合物搅拌20分钟。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=6/1至1/1)得到产物(170mg, 20.6%收率, 两步),其为黄色固体。LC-MS (M+H)⁺509.1。

[0291] 步骤10:1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(38-10)



[0292] 将8-氯-3-(1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(170mg, 0.33mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(71mg, 0.4mmol)在DMF(10mL)中的反应混合物在室温搅拌过夜。完成后,将溶剂真空蒸发并将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=4/1)得到产物(220mg),其为无色油状物,在室温固化。MS (M+H)⁺587.0, 589.0。

[0293] 步骤11:1-溴-3-(1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(38-11)

[0294] 将1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-异丙氧基-4-甲基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(220mg, 不纯的)和NH₃在i-PrOH(10mL)中的反应混合物在90℃搅拌且保持过夜。完成后,将混合物真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH=30/1),得到预期产物(120mg),将其进一步经手性-HPLC分离得到两个化合物,化合物38A(52mg, 第一个和快洗脱的异构体)和38B(39mg, 第二个和慢洗脱的异构体),其为白色固体。以与如下公开的化合物40A相似的方式,将化合物38A指定为(S)-构型。

[0295] 化合物38:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.64(d, J=29.8Hz, 1H), 7.91-7.66(m, 2H), 7.48-7.31(m, 2H), 7.00(s, 1H), 5.93(s, 2H), 4.76(q, J=6.9Hz, 1H), 3.59(brs, 1H), 2.09(s, 3H), 1.86(d, J=7.1Hz, 3H), 1.12(d, J=6.1Hz, 3H), 0.85(s, 3H)。MS (M+H)⁺570.0。

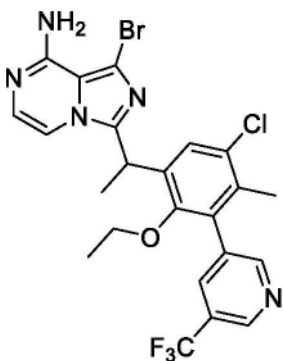
[0296] 化合物38A:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.63(d, J=36.6Hz, 1H), 7.83-7.72(m, 2H), 7.51-7.31(m, 2H), 6.94(d, J=5.3Hz, 1H), 4.78(q, J=7.1Hz, 1H), 3.58(brs, 1H), 2.10(s, 3H), 1.86(d, J=7.1Hz, 3H), 1.12(d, J=6.0Hz, 3H), 0.86(s, 3H)。MS (M+H)⁺570.0。

[0297] 化合物38B:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.64(d, J=32.2Hz, 1H), 7.83-7.74(m, 2H), 7.48-7.33(m, 2H), 6.97(d, J=5.2Hz, 1H), 4.77(q, J=7.1Hz, 1H), 3.66-3.47(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.86(d, J=7.1Hz, 3H), 1.12(d, J=6.1Hz, 3H), 0.85(d, J=5.1Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺570.0。

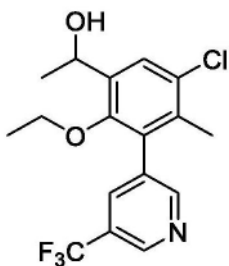
[0298]	柱	CHIRAL Cellulose-SB
	柱尺寸	2cm × 25 cm
	注射	0.5ML
	流动相	Hex(0.1%DEA):EtOH=95:5
	流速	35ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	25℃
	样品溶液	15mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例39

[0299] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物39)

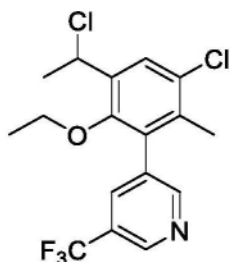


[0300] 步骤1: 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇 (39-1)



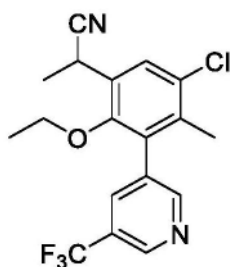
[0301] 以与在实施例38中所述的化合物(38-2)相似的方式,由1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-醇(650mg)制备化合物(39-1)。得到化合物(39-1)(370g,54%收率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.91(s,1H),8.70(d,J=25.7Hz,1H),7.93(s,1H),7.58(s,1H),5.17(q,J=6.3Hz,1H),3.39(brs,2H),2.15(s,3H),1.54(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.0Hz,3H)。MS(M+H)⁺360.1。

[0302] 步骤2: 3-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶(39-2)



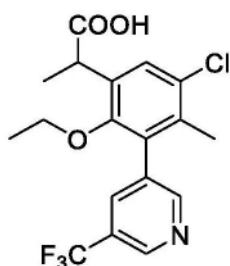
[0303] 以与在实施例38中所述的化合物(38-5)相似的方式,由1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(370mg)制备化合物(39-2)。得到化合物(39-2)(367mg,94%收率),其为棕色胶状物,在室温固化。MS (M+H)⁺378.0,380.0。

[0304] 步骤3:2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙腈(39-3)



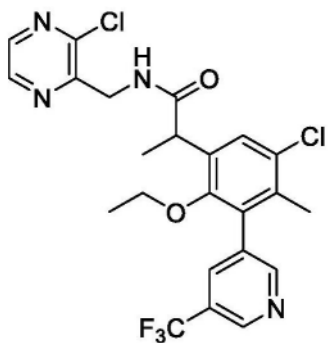
[0305] 以与在实施例38中所述的化合物(38-6)相似的方式,由3-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶(367mg)制备化合物(39-3)。得到化合物(39-3)(200mg,55%收率),其为无色油状物,在室温固化。MS (M+H)⁺369.0,371.0。

[0306] 步骤4:2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸(39-4)



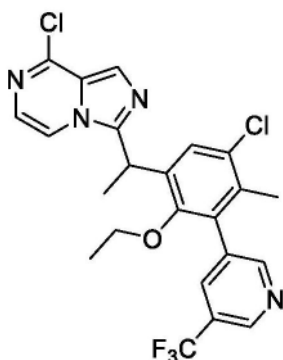
[0307] 以与在实施例38中所述的化合物(38-7)相似的方式,由2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙腈(200mg)制备化合物(39-4)。得到化合物(39-4)(190mg,91%收率)。MS (M+H)⁺388.1。

[0308] 步骤5:2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(39-5)



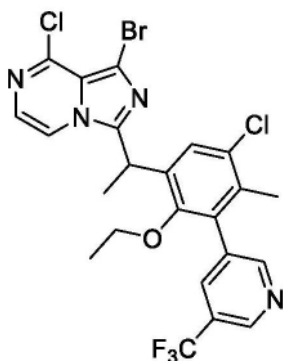
[0309] 以与在实施例38中所述的化合物(38-8)相似的方式,由2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸(190mg)制备化合物(39-5)。得到粗产物(850mg),其无需进一步纯化即可直接用于下一步。MS (M+H)⁺513.1, 515.1。

[0310] 步骤6:8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(39-6)



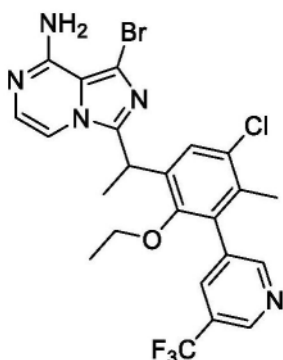
[0311] 以与在实施例38中所述的化合物(38-9)相似的方式,由2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺制备化合物(39-6)。得到化合物(39-6)(90mg, 36.7%收率, 两步)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.95(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.88(d, J=15.8Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.34(d, J=5.0Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 4.81(q, J=7.1Hz, 1H), 3.59(ds, 1H), 3.32(dd, J=15.3, 7.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.91(d, J=7.1Hz, 3H), 1.01(brs, 3H)。MS (M+H)⁺495.1, 497.1。

[0312] 步骤7:1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(39-7)



[0313] 以与化合物(38-10)相似的方式,由8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(90mg)制备化合物(39-7)。得到化合物(39-7)(57mg),其为无色油状物,在室温固化。MS (M+H)⁺573.0, 575.0。

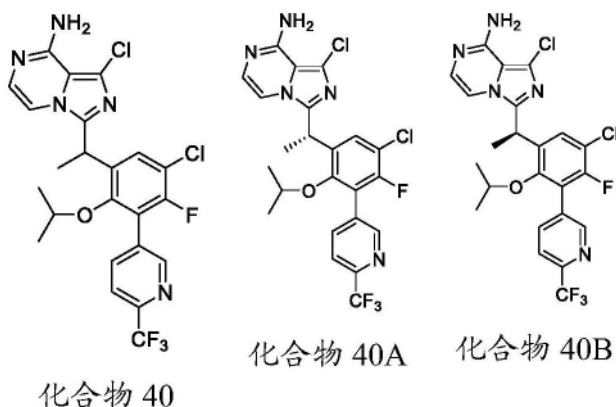
[0314] 步骤8:1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(39-8)



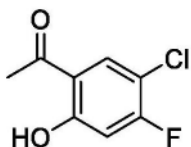
[0315] 以与在实施例38中所述的化合物(38-11)相似的方式,由1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(57mg)制备化合物(39-8)。得到化合物(39-8)(28mg,50%收率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.94(d, J=1.3Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.24(d, J=5.1Hz, 1H), 6.99(d, J=5.0Hz, 1H), 4.70(q, J=7.1Hz, 1H), 3.55(ds, 1H), 3.31(dq, J=14.2, 7.0Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.84(d, J=7.1Hz, 3H), 1.00(t, J=7.0Hz, 3H)。MS (M+H)⁺554.1。

实施例40

[0316] 1-氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物40)

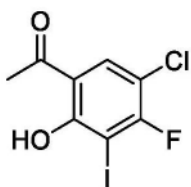


[0317] 步骤1:1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(40-1)



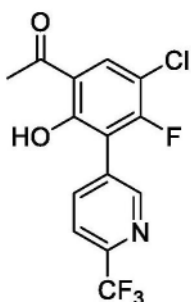
[0318] 将4-氯-3-氟苯酚(146.5g, 1mol)和乙酰氯(157g, 2mol)的反应混合物在60℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至0℃并分批加入AlCl₃(240g, 1.8mol)。将反应混合物在180℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温并加入1N HCl(1.5L)。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物溶于己烷并经硅胶滤过。将溶剂真空蒸发得到产物(177g, 93%收率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.16(s, 1H), 8.07(d, J=8.6Hz, 1H), 7.05(d, J=10.9Hz, 1H), 2.64(s, 3H)。

[0319] 步骤2:1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(40-2)



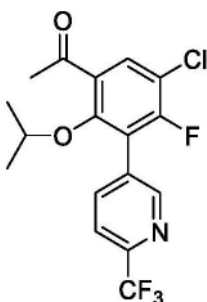
[0320] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(88g, 0.467mol)和1-碘吡咯烷-2,5-二酮(157g, 0.7mol)在AcOH(900mL)中的反应混合物在80℃搅拌20小时,然后在110℃搅拌20小时。然后将溶剂真空蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯。将混合物用饱和Na₂CO₃水溶液洗涤两次,用饱和Na₂S₂O₃水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE至PE/EA:50/1)得到产物(43g, 31%收率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 2.70 (d, J=0.6Hz, 3H)。MS (M+H)⁺ 314.9。

[0321] 步骤3: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮 (40-3)



[0322] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(68g, 216mmol)、(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸(45g, 238mmol)、Pd(dppf)Cl₂(9.5g, 13mmol)和Na₂CO₃(57g, 106mmol)在1,4-二噁烷/水(700mL/100mL)中的反应混合物在N₂下在80℃搅拌过夜。完成后,将混合物真空蒸发。将残留物用乙酸乙酯和水稀释,然后将所得的混合物滤过。分离有机层并将水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA:50/1至10/1)得到产物,其为黄色固体(59g, 81%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), MS (M+H)⁺ 334.0。

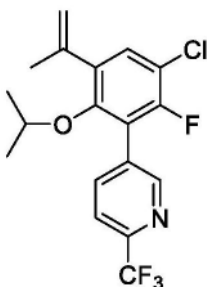
[0323] 步骤4: 1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮 (40-4)



[0324] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(59g, 176.8mmol)、2-碘丙烷(120g, 707.2mmol)和K₂CO₃(49g, 353.6mmol)在DMF(150mL)中的反应混合物在N₂下在70℃搅拌过夜。完成后,将混合物滤过并将滤液真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA:6/1)得到产物,其为棕色油状物(62g, 93%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

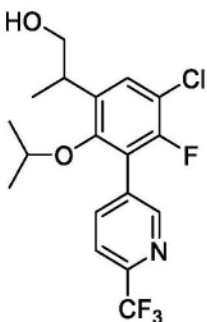
δ 8.93 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.77-3.59 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.87 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)。MS (M+H)⁺376.0。

[0325] 步骤5: 5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)吡啶 (40-5)



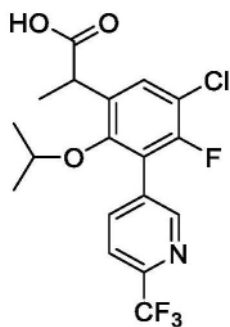
[0326] 在0℃在N₂下向甲基三苯基溴化磷(177g, 495mmol)在THF(700mL)中的溶液中加入n-BuLi(186mL, 445.5mmol)并搅拌1小时。然后加入1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(62g, 165mmol)在THF(300mL)中的溶液并在室温搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA: 50/1)得到产物, 其为白色固体(25g, 40%收率)并回收原始物质。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.90 (dt, $J=12.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.82 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)。MS (M+H)⁺374.1。

[0327] 步骤6: 2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙-1-醇 (40-6)



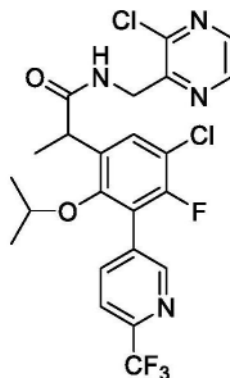
[0328] 将5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)吡啶(25g, 66.9mmol)和BH₃/THF(334mL, 334mmol)的反应混合物在N₂下在室温搅拌过夜。然后加入NaOH(5.25g, 133.8mmol)在水(1M)中的溶液, 随后H₂O₂(50mL)。将混合物在室温搅拌3小时。完成后, 将反应混合物用饱和Na₂SO₃水溶液淬灭并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH=50/1, 氨水)得到产物, 其为无色油状物, 在室温固化。MS (M+H)⁺392.1。

[0329] 步骤7: 2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸 (40-7)



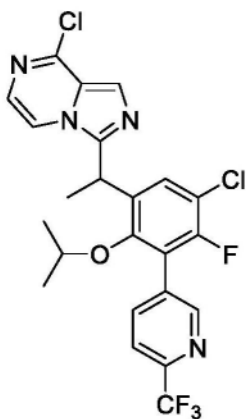
[0330] 向2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙-1-醇(6.7g, 17.2mmol)在MeCN(80mL)中的溶液中加入缓冲溶液(80mL, Na_2HPO_4 (0.25M) 和 NaH_2PO_4 (0.5M) 在水中)、2,2,6,6-四甲基哌啶子基氧基(537mg, 3.44mmol), 然后逐滴加入 NaClO_2 (16g, 172mmol) 在NaClO(145mL, 172mmol)中的溶液并在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空蒸发得到产物(6.2g)。MS (M+H)⁺ 406.0。

[0331] 步骤8: 2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(40-8)



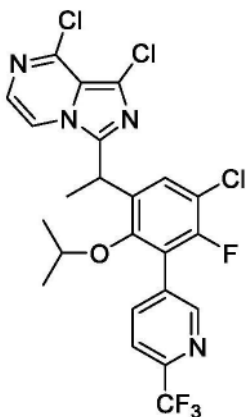
[0332] 将2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸(520mg, 1.28mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(293mg, 2.05mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐(998mg, 1.92mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(330mg, 2.56mmol)在DMF(20mL)中的反应混合物在室温搅拌过夜。完成后, 将溶剂真空蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯。将混合物用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空蒸发得到产物, 其无需进一步纯化即可直接用于下一步。MS (M+H)⁺ 531.1。

[0333] 步骤9: 8-氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(40-9)



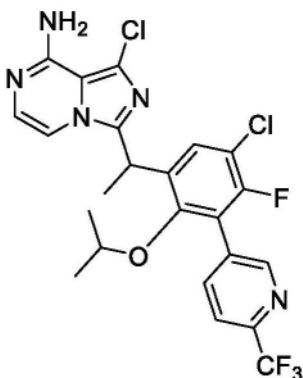
[0334] 在室温向2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)丙酰胺(粗的)在 CH_2Cl_2 (20mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸酐(2mL)。然后缓慢逐滴加入吡啶(2mL)并将混合物搅拌20分钟。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=6/1至1/1)得到产物(420mg,63%收率,两步),其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.91 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dt, $J=12.2, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.91 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。MS (M+H) $^+$ 513.1, 515.0。

[0335] 步骤10:1,8-二氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(40-10)



[0336] 将8-氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(420mg, 0.82mmol)和1-氯吡咯烷-2,5-二酮(131mg, 0.98mmol)在DMF (10mL)中的反应混合物在50℃搅拌1小时。完成后,将溶剂真空蒸发并将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=3/1)得到产物(350mg,78%收率),其为黄色固体。LC-MS (M+H) $^+$ 547.0, 549.0。

[0337] 步骤11:1-氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(40-11)



[0338] 将1,8-二氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(350mg, 0.64mmol)和 NH_3 在i-PrOH(10mL)中的反应混合物在钢管中在90℃搅拌过夜。完成后,将混合物真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$)得到预期产物(200mg),将其经手性-HPLC分离得到两个化合物,化合物40A(66mg, 第一个和快洗脱的异构体)和化合物40B(68mg, 第二个和慢洗脱的异构体),其为白色固体。化合物40A中的手性中心的绝对构型显示于图1,其已经确定为(S)-构型。

[0339] 化合物40: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86(s, 1H), 8.24(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.08(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.07(s, 1H), 6.74(s, 2H), 4.91(q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.58(dt, $J=12.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.67(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.98(d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 0.76(d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 528.0。

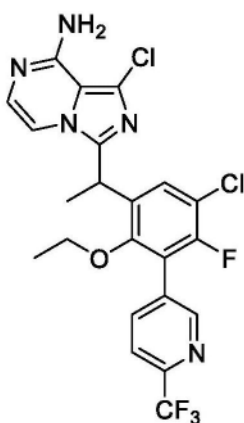
[0340] 化合物40A: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86(s, 1H), 8.24(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.08(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.74(s, 2H), 4.91(q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.58(dt, $J=12.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.67(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.98(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.76(d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 528.0。

[0341] 化合物40B: ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86(s, 1H), 8.24(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.08(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.74(s, 2H), 4.91(q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.58(dt, $J=12.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.67(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.98(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.76(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 528.0。

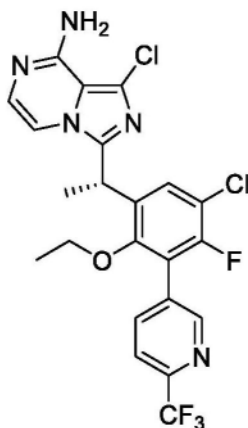
柱	CHIRALART Cellulose-SB
柱尺寸	2cm × 25 cm
注射	0.3ML
流动相	Hex:EtOH=95:5
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	30.9mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例41

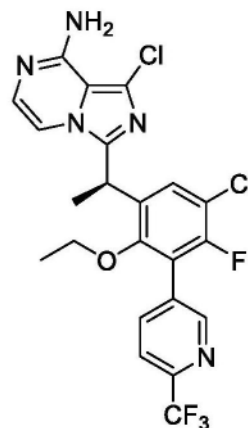
[0342] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物41)



化合物 41

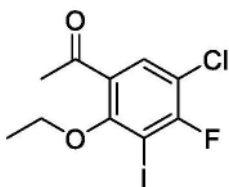


化合物 41A



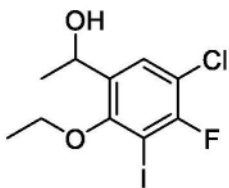
化合物 41B

[0343] 步骤1:1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙-1-酮(41-1)



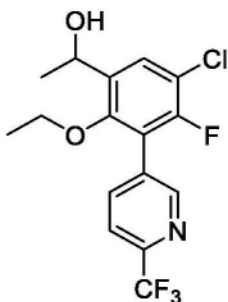
[0344] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(3.2g, 10.2mmol)、碘乙烷(3.17g, 20.3mmol)和 K_2CO_3 (3.51g, 25.4mmol)在DMF中的反应混合物在70℃搅拌2小时。完成后,将混合物冷却至室温并倒入水中。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=10/1)得到产物(2.9g, 83%收率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.97(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.50(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。MS (M+H) $^+$ 342.9。

[0345] 步骤2:1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙-1-醇(41-2)



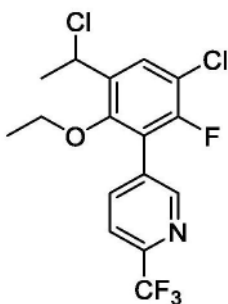
[0346] 在 N_2 气氛下在0℃向中的溶液中1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙-1-酮(2.9g, 8.47mmol)在MeOH(30mL)加入 $NaBH_4$ (483mg, 12.7mmol)并搅拌,同时冰融化3小时。然后将反应混合物用1N盐酸淬灭为pH~7并将混合物真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化得到产物(1.68g, 纯度:66%)。MS (M+H) $^+$ 326.9。

[0347] 步骤3:1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(41-3)



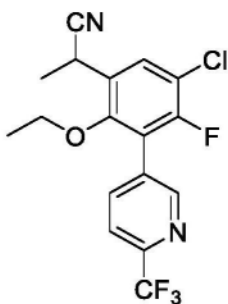
[0348] 以与在实施例38中所述的化合物(38-2)相似的方式,由1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙-1-醇(1.68g,纯度:66%)制备化合物(41-3)。得到化合物(41-3)(1.15g,97%收率),其为黄色油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.86(s, 1H), 8.15-7.94(m, 1H), 7.80(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.20(q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.37(m, 2H), 1.54(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (M+H) $^+$ 364.1。

[0349] 步骤4:5-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)吡啶(41-4)



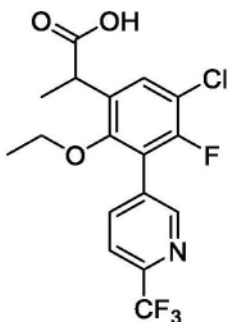
[0350] 以与化合物(38-5)相似的方式,由1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-醇(1.15g)制备化合物(41-4)。得到粗产物(1.2g,收率:99%),其为棕色油状物。MS (M+H) $^+$ 382.0。

[0351] 步骤5:2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙腈(41-5)



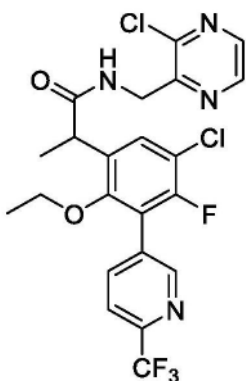
[0352] 以与化合物(38-6)相似的方式,由5-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)吡啶(1.2g)制备化合物(41-5)。得到化合物(41-5)(440mg收率38%),其为无色油状物,在室温固化。MS (M+H) $^+$ 373.0。

[0353] 步骤6:2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸(41-6)



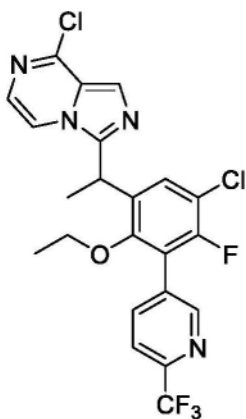
[0354] 以与在实施例38中所述的化合物(38-7)相似的方式,由2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙腈(440mg)制备化合物(41-6)。得到将粗产物(430mg)。MS (M+H)⁺392.0。

[0355] 步骤7:2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(41-7)



[0356] 以与在实施例38中所述的化合物(38-8)相似的方式,由2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸(430mg)制备化合物(41-7)。得到将粗产物(560mg),其无需进一步纯化即可直接用于下一步。MS (M+H)⁺517.0, 519.0。

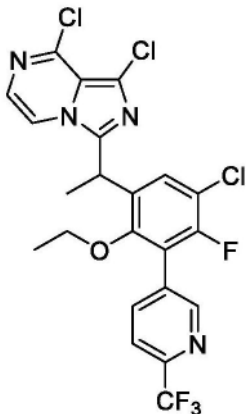
[0357] 步骤8:8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(41-8)



[0358] 以与相在实施例38中所述的化合物(38-9)似的方式,由2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(560mg)制备化合物(41-8)。得到化合物(41-8)(250mg, 45%收率, 两步), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.85 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.72 (dd, J=

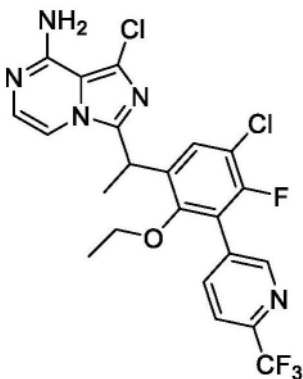
5.0, 0.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.88 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.59 (dq, J=9.3, 7.0Hz, 1H), 3.42 (dq, J=9.3, 7.0Hz, 1H), 1.90 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (M+H)⁺ 499.0, 501.0。

[0359] 步骤9: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 (41-9)



[0360] 以与在实施例40中所述的化合物 (40-8) 相似的方式, 由8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 (250mg) 制备化合物 (41-9)。得到产物 (220mg, 84% 收率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.83 (dd, J=8.1, 0.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.80 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.60 (dq, J=9.3, 7.0Hz, 1H), 3.45 (dq, J=9.3, 7.0Hz, 1H), 1.87 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (M+H)⁺ 533.0。

[0361] 步骤10: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (41-10)



[0362] 将1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 (220mg, 0.42mmol) 和NH₃在i-PrOH (10mL) 中的反应混合物在钢管中在90℃搅拌且保持过夜。完成后, 将混合物真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化 (PE/EA=1/2) 得到预期产物 (160mg), 将其经手性-HPLC分离得到两个化合物, 化合物41A (44mg, 第一个和快洗脱的异构体) 和化合物41B (38mg, 第二个和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。以与化合物40A相似的方式, 将化合物41A指定为(S)-构型。

[0363] 化合物41: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.69

(s, 2H), 4.76 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.56 (dq, J=9.2, 7.0Hz, 1H), 3.42 (dq, J=9.2, 7.0Hz, 1H), 1.82 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺514.1。

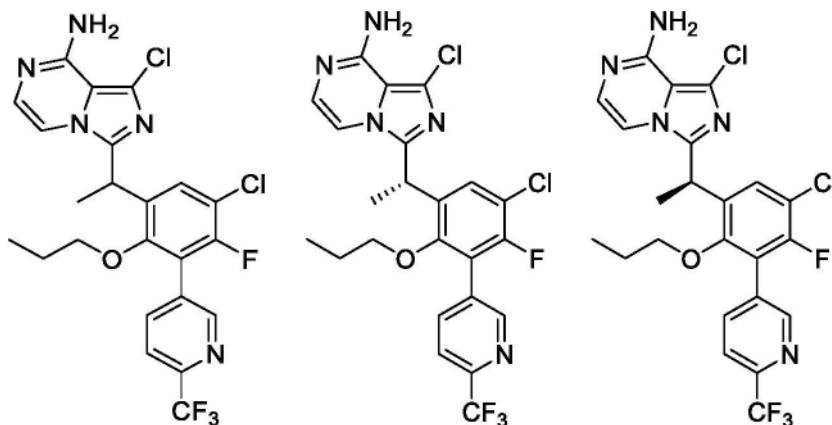
[0364] 化合物41A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.88 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.90 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 1.66 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺514.1。

[0365] 化合物41B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.85 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.77 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.57 (dq, J=9.2, 7.0Hz, 1H), 3.43 (dq, J=9.3, 7.0Hz, 1H), 1.83 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺514.1。

[0366]	柱	CHIRAL Cellulose-SB
	柱尺寸	2*25cm, 5μm
	注射	0.3ML
	流动相	Hex:EtOH=70:30
	流速	20ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	35℃
	样品溶液	20.8mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例42

[0367] 1-氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物42)



化合物 42

化合物 42A

化合物 42B

[0368] 以与在实施例40中所述的化合物(40)相似的方式,由1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮制备化合物(42)。得到200mg预期产物(1.34g),将其进一步经手性-HPLC分离得到两个化合物,化合物42A(72mg,第一个和快洗脱的异构体)和化合物42B(66mg,第二个

和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。以与化合物40A相似的方式, 将化合物42A指定为(S)-构型。

[0369] 化合物42: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.88 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.21 (m, 1H), 3.05 (dt, $J=9.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.25 (dt, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$, 2H), 0.53 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (M+H) $^+$ 528.1。

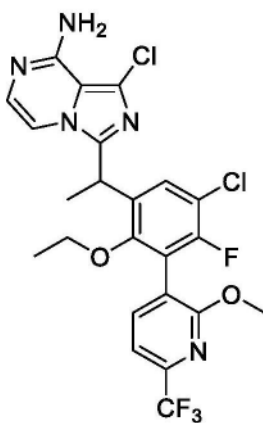
[0370] 化合物42A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.88 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.21 (m, 1H), 3.05 (dt, $J=9.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.25 (dt, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$, 2H), 0.53 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (M+H) $^+$ 528.1。

[0371] 化合物42B: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.88 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.06 (dt, $J=8.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.68 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.14 (m, 2H), 0.54 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (M+H) $^+$ 528.1。

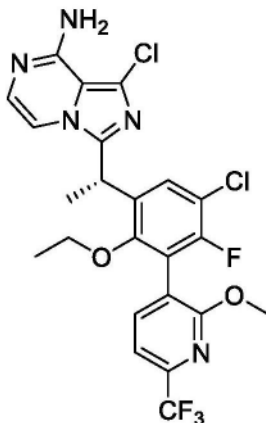
[0372]	柱	CHIRALART Cellulose-SB
	柱尺寸	2cm $\times$ 25 cm, 5 μm
	注射	0.3ML
	流动相	Hex:EtOH=90:10
	流速	20ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	35 $^{\circ}\text{C}$
	样品溶液	51.2mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例43

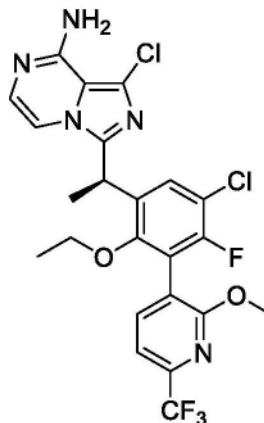
[0373] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物43)



化合物 43

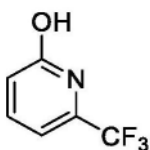


化合物 43A



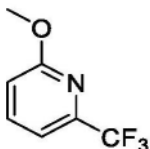
化合物 43B

[0374] 步骤1: 6-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (43-1)



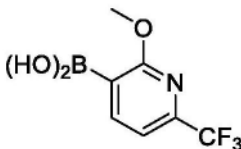
[0375] 将2-氟-6-(三氟甲基)吡啶 (660mg, 4mmol) 和KOH (493mmol, 8.8mmol) 在水 (5mL) 中的反应混合物在100℃搅拌过夜。完成后, 将混合物用1N盐酸中和为pH~7。然后将析出物滤过并干燥得到产物, 其为白色固体 (430mg, 66% 收率)。MS (M+H)⁺ 164.0。

[0376] 步骤2: 2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶 (43-2)



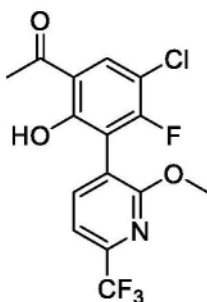
[0377] 将6-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (430mg, 2.64mmol)、碘甲烷 (3.75g, 26.4mmol) 和Ag₂CO₃ (982mg, 3.56mmol) 在CH₂Cl₂ (8mL) 中的混悬液在室温在暗处搅拌24小时。完成后, 将混合物滤过并将溶剂在30℃真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化 (PE/EA=5/1) 得到产物 (80mg, 17% 收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.59 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

[0378] 步骤3: (2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基) 硼酸 (43-3)

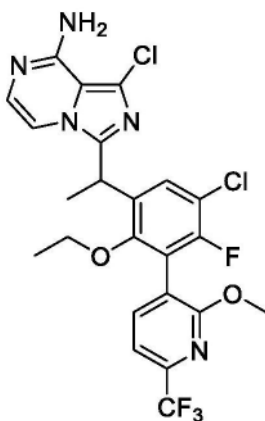


[0379] 在N₂下在-78℃向2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶 (3.9g, 22mmol) 在THF (80mL) 中的溶液中逐滴加入n-BuLi (11mL, 26mmol) 并在同一温度搅拌30分钟。然后加入B(OiPr)₃并搅拌5小时, 同时将温度温热至室温。然后加入1N盐酸并搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤经Na₂SO₄干燥, 滤过并真空蒸发得到产物 (3.8g), 其为黄色固体, 其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

[0380] 步骤4: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮 (43-4)



[0381] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(1g, 3.18mmol)、(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸(1.4g, 6.36mmol)、 Cs_2CO_3 (2.07g, 6.36mmol)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(125mg, 0.16mmol)在1,6-二噁烷(30mL)和水(6mL)中的反应混合物在 N_2 下在80℃搅拌过夜。完成后,将混合物真空蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯。将所得的混合物滤过并将滤液真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA=20/1)得到产物(460mg, 40%收率),其为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.79(s, 1H), 8.34(dd, J =8.4, 0.8Hz, 1H), 8.05(d, J =7.5Hz, 1H), 7.64(d, J =7.6Hz, 1H), 3.89(d, J =0.8Hz, 3H), 2.73(d, J =0.7Hz, 3H)。MS ($M+H$) $^+$ 364.0。



[0382] 以与在实施例40中所述的化合物(40)相似的方式,由1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮制备化合物(43)。得到预期产物(320mg),将其进一步经手性-HPLC分离得到两个化合物,化合物43A(134mg,第一个和快洗脱的异构体)和化合物43B(127mg,第二个和慢洗脱的异构体),其为白色固体。以与化合物40A相似的方式,将化合物43A指定为(S)-构型。

[0383] 化合物43: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (dd, $J=27.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.49 (dd, $J=22.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=15.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.87 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 3H), 3.60-3.41 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 1.66 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.84 (dt, $J=28.2, 7.0\text{Hz}$, 3H)。LC-MS ($M+H$) $^+$ 544.1, 546.1。

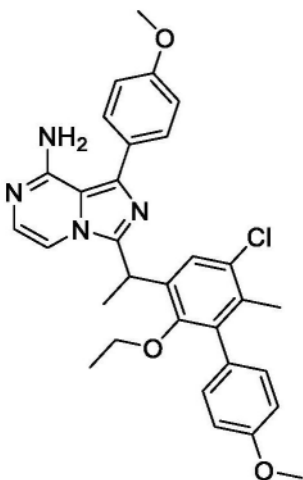
[0384] 化合物43A:134mg, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (dd, $J=27.9, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=9.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=22.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=16.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.87 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 3H), 3.61-3.42 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 1.66 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.84 (dt, $J=28.0, 7.0\text{Hz}$, 3H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 544.1, 546.1。

[0385] 化合物43B: 127mg, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (dd, $J=27.9, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=9.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=22.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=16.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.87 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 3H), 3.63-3.40 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 1.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.85 (dt, $J=28.3, 7.0\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (M^+) $^+544.1, 546.1$ 。

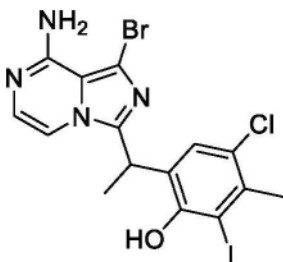
柱	CHIRALART Cellulose-SB
柱尺寸	2cm $\times$ 25 cm, 5 μm
注射	0.3ML
流动相	Hex:EtOH=90:10
[0386] 流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35 $^{\circ}\text{C}$
样品溶液	39.2mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例44

[0387] 3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)-1-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物44)



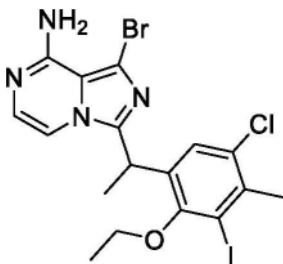
[0388] 步骤1: 6-(1-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-4-氯-2-碘-3-甲基苯酚(44-1)



[0389] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 向1-溴-3-(1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡

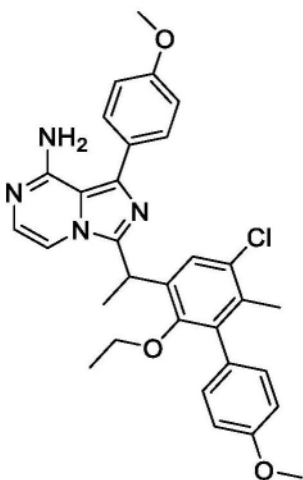
嗪-8-胺 (0.8g, 1.5mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的混合物中加入 BBr_3 (3.8g, 15mmol)。将混合物搅拌30分钟。将混合物用水 (30mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (3X30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 (Na_2SO_4) 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$ 洗脱) 得到产物 (260mg, 34% 收率), 其为黄色固体。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 506.9, 508.9。

[0390] 步骤2: 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (44-2)



[0391] 向 6-(1-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-4-氯-2-碘-3-甲基苯酚 (260mg, 0.51mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 200mg, 1.0mmol) 和 EtOH (460mg, 10mmol) 在 THF (20mL) 中的混合物中加入 PPh_3 (260mg, 1.0mmol)。将混合物在 N_2 下搅拌18小时。将混合物浓缩并将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/乙酸乙酯=1/1洗脱) 得到产物 (160mg, 58% 收率), 其为黄色固体。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 534.9, 536.9。

[0392] 步骤3: 3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)-1-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (44-3)

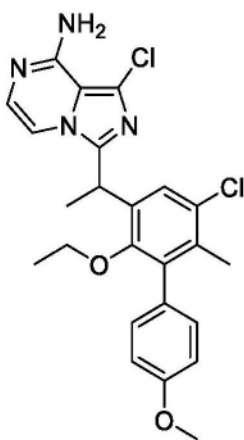


[0393] 向 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (160mg, 0.3mmol)、(4-甲氧基苯基)硼酸 (90mg, 0.6mmol) 和 Cs_2CO_3 (290mg, 0.9mmol) 在二噁烷 (20mL) 和水 (10mL) 中的混合物中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20mg, 0.03mmol)。将混合物脱气并用 N_2 回填, 然后在 100°C 搅拌5小时。将混合物冷却并用水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (3X20mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$ 洗脱) 得到产物 (60mg, 36% 收率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.03 (brs, 2H), 4.86 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.02 (s, 3H),

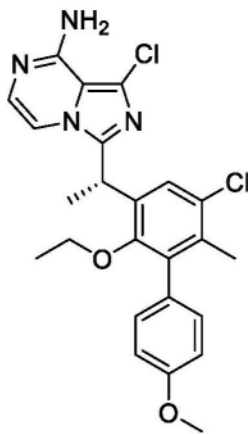
1.72 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺543.2。

实施例45

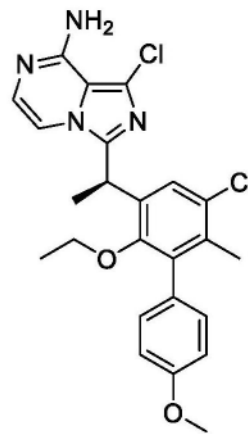
[0394] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物45)



化合物 45

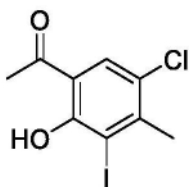


化合物 45A



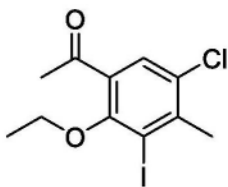
化合物 45B

[0395] 步骤1: 1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(45-1)



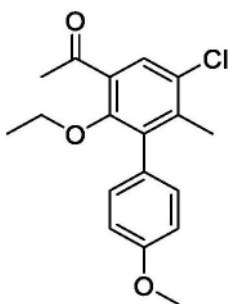
[0396] 向1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮(10.0g, 54.2mmol)在乙酸(150mL)中的溶液中加入1-碘吡咯烷-2,5-二酮(NIS, 15.8g, 70.2mmol)。将混合物在80℃搅拌15小时。将混合物浓缩。将残留物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用饱和Na₂SO₃溶液(100mL)、饱和NaHCO₃溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=20/1洗脱)得到产物(12.0g, 71%收率),其为黄色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺310.9。

[0397] 步骤2: 1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(45-2)



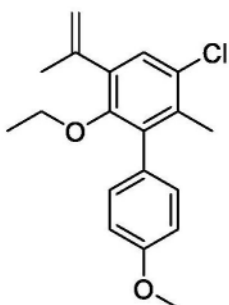
[0398] 向1-(5-氯-2-羟基-3-碘-4-甲基苯基)乙-1-酮(12.0g, 38.6mmol)和碘乙烷(18.0g, 115mmol)在DMF(80mL)中的溶液中加入K₂CO₃(15.9g, 115mmol)。将混合物在80℃搅拌且保持过夜。将混合物冷却并用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(3X30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=20/1洗脱)得到产物(8.6g, 65%收率),其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 3.90 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺339.0。

[0399] 步骤3: 1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙-1-酮(45-3)



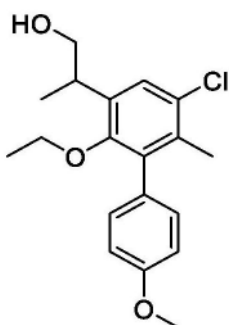
[0400] 经与在实施例38中所述的化合物(38-3)相似的方式制备化合物(45-3)。MS (ESI) $m/e (M+1)^+$ 319.1。

[0401] 步骤4: 3-氯-6-乙氧基-4'-甲氧基-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1,1'-联苯(45-4)



[0402] 在 -78°C 向溴(甲基)三苯基-膦(3.4g, 9.5mmol)在THF(30mL)中的混合物中逐滴加入n-BuLi(1.6M在THF中, 4.7mL, 7.5mmol)。将混合物搅拌1小时。将1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙-1-酮(1.5g, 4.7mmol)在THF(10mL)中的溶液逐滴加入至混合物中。将混合物在室温搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯萃取(3X30mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=20/1洗脱)得到产物(0.8g, 53%收率), 其为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.21(s, 1H), 7.15(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.16-5.11(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.47(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.14(s, 3H), 2.11(s, 3H), 0.90(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

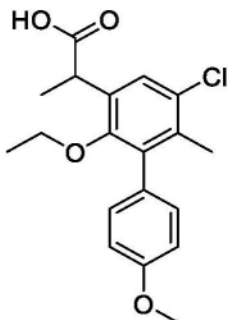
[0403] 步骤5: 2-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙-1-醇(45-5)



[0404] 向100mL烧瓶中加入3-氯-6-乙氧基-4'-甲氧基-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)-1,1'-联苯(0.8g, 2.5mmol)和 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M在THF中, 25mL, 25mmol)。将混合物搅拌15小时。然后将NaOH溶液(0.25M, 10mL)小心地加入至混合物, 随后加入 H_2O_2 (30%w/w, 10mL)。将混合物搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯萃取(3X20mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干

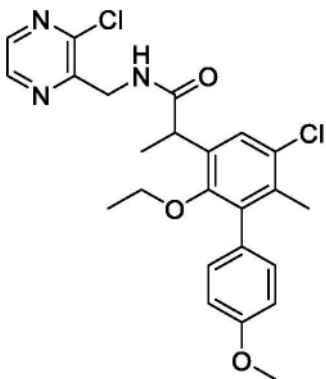
干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=10/1洗脱)得到产物(0.7g,83%收率),其为无色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺335.1。

[0405] 步骤6:2-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(45-6)



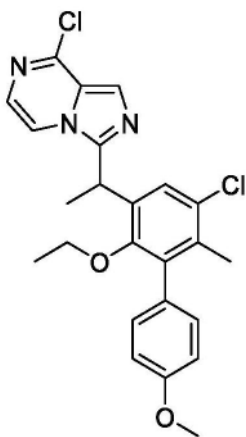
[0406] 向2-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙-1-醇(0.7g, 2.1mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中加入四甲基哌啶基氧基自由基(TEMPO, 65mg, 0.42mmol),然后加入磷酸盐缓冲溶液(pH=6.7, 20mL)。向混合物中加入NaClO₂(1.9g, 21mmol)和NaClO溶液(6%, 26mL)。将混合物在0℃搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯萃取(3X20mL)。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩得到产物800mg(粗的),其为黄色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺349.1。

[0407] 步骤7:2-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(45-7)



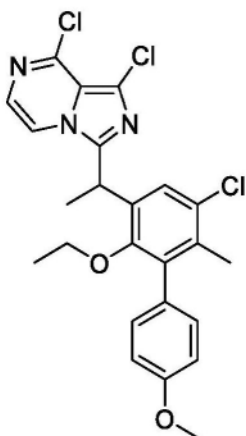
[0408] 向2-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)丙酸(800mg, 2.3mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐(750mg, 3.5mmol)和Et₃N(1.2g, 11.9mmol)在CH₂Cl₂(30mL)中的溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 880mg, 4.6mmol)和1-羟基苯并三唑(HOBT, 620mg, 4.6mmol)。将混合物搅拌4小时。将混合物用水(50mL)稀释,用二氯甲烷(3X20mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=5/1洗脱)得到产物(800mg, 73%收率),其为黄色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺474.1。

[0409] 步骤8:8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(45-8)



[0410] 向2-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(3-氯吡嗪-2-基)甲基丙酰胺(800mg, 1.7mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴加入三氟甲磺酸酐(2.4g, 8.5mmol)。然后将吡啶(1.4g, 17.7mmol)逐滴加入至混合物中。将混合物搅拌30分钟。将混合物用水(30mL)稀释,用二氯甲烷(3X20mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=30/1$ 洗脱)得到产物(500mg, 64%收率),其为黄色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 456.1, 458.1。

[0411] 步骤9: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(45-9)



[0412] 向8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(500mg, 1.1mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入1-氯吡咯烷-2,5-二酮(NCS, 190mg, 1.3mmol)。将混合物在60℃搅拌2小时。将混合物冷却并用乙酸乙酯(80mL)稀释,用水(3X20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,滤过并浓缩得到产物500mg(粗的),其为黄色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 490.0, 492.1。

[0413] 步骤10: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(45-10)

[0414] 向密封管中加入1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(500mg, 1.0mmol)和 NH_3 /丙-2-醇(20%w/w, 15mL)。将混合物在90℃搅拌15小时,冷却并滤过。将滤饼用MeOH(10mL)研磨,并滤过得到200mg产物,将其经手性制备性-HPLC分离得到两个化合物,化合物45A(37mg, 7%收率,第一个和快洗脱的异构体)和化合物45B(35mg, 7%收率,第二个和慢洗脱的异构体),其为灰色固体。化合物

45A预期为(S)-构型。

[0415] 化合物45: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 4.81 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1) $^{+}$ 471.1。

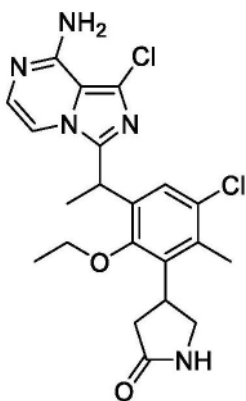
[0416] 化合物45A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.11 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 4.81 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1) $^{+}$ 471.1。

[0417] 化合物45B: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.73 (s, 2H), 4.81 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1) $^{+}$ 471.1。

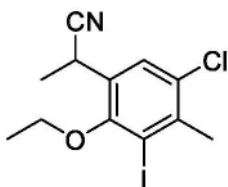
[0418]	柱	CHIRALART Cellulose-SB
	柱尺寸	2cm $\times$ 25 cm
	注射	0.5ML
	流动相	Hex:IPA=90:10
	流速	20ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	35 $^{\circ}\text{C}$
	样品溶液	18.3mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例46

[0419] 4-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(化合物46)

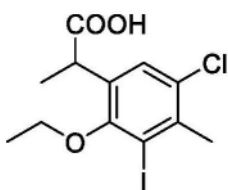


[0420] 步骤1: 2-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)丙腈(46-1)



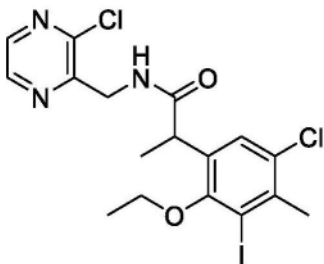
[0421] 向1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-3-碘-2-甲基苯(4.1g, 11.4mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入NaCN(1.5g, 30.6mmol)。将混合物在70℃搅拌过夜。将混合物冷却并用水(80mL)稀释,用EtOAc(3X30mL)萃取。将合并的有机相用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=10/1洗脱)得到产物(3.0g, 75%收率),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.47(s, 1H), 4.19(q, J=7.2Hz, 1H), 4.09-4.01(m, 1H), 3.95-3.87(m, 1H), 2.62(s, 3H), 1.60(d, J=7.2Hz, 3H), 1.51(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0422] 步骤2: 2-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)丙酸(46-2)



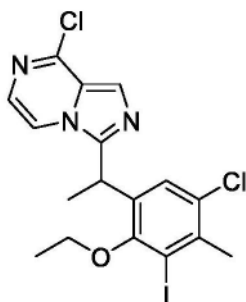
[0423] 向2-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)丙腈(3.0g, 8.6mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入浓HCl(10mL)。将混合物在100℃搅拌6小时。将混合物浓缩,将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=10/1洗脱)得到产物(3.0g, 75%收率),其为黄色油状物。MS (ESI) m/e [M-1]⁻ 366.9。

[0424] 步骤3: 2-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(46-3)



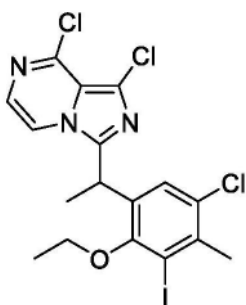
[0425] 经与在实施例11中所述的化合物(11-7)相似的方式制备化合物(46-3)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 494.0。

[0426] 步骤4: 8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(46-4)



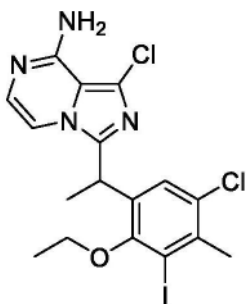
[0427] 经与在实施例11中所述的化合物(11-8)相似的方式制备化合物(46-4)。MS (ESI) $m/e (M+1)^+$ 475.9。

[0428] 步骤5: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(46-5)



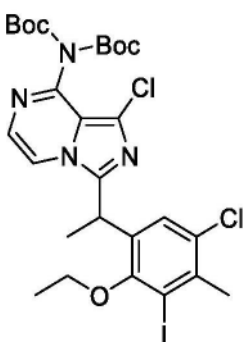
[0429] 经与在实施例11中所述的化合物(11-9)相似的方式制备化合物(46-5)。MS (ESI) $m/e (M+1)^+$ 509.9。

[0430] 步骤6: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(46-6)



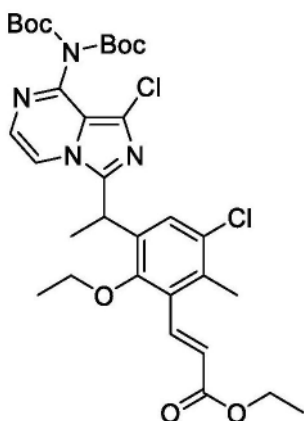
[0431] 经与在实施例11中所述的化合物(11-10)相似的方式制备化合物(46-6)。MS (ESI) $m/e (M+1)^+$ 491.0。

[0432] 步骤7: (1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)亚氨基二甲酸二叔丁酯(46-7)



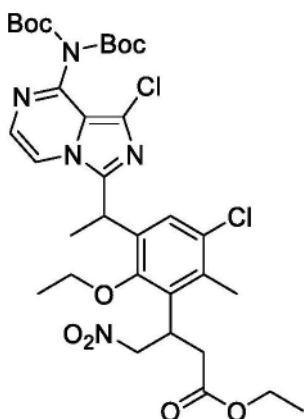
[0433] 向1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(1.5g, 3.0mmol)、一缩二碳酸二叔丁酯(2.0g, 9.1mmol)和 Et_3N (910mg, 9.0mmol)在THF(30mL)中的混合物中加入二甲基氨基吡啶(DMAP, 40mg, 0.3mmol)。将混合物在室温搅拌2天。将混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(3X30mL)萃取,经无水 Na_2SO_4 干燥,滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=10/1洗脱)得到产物(1.2g, 57%收率),其为黄色固体。MS (ESI) $m/e (M+1)^+$ 691.1。

[0434] 步骤8: 3-(3-(1-(8-((二-叔丁氧基羰基)氨基)-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)丙烯酸乙酯(46-8)



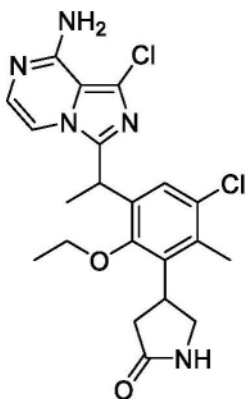
[0435] 向(1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基)亚氨基二甲酸二叔丁酯(1.2g, 1.7mmol)、丙烯酸乙酯(3.4g, 34mmol)、 Et_3N (860mg, 8.5mmol)在乙腈(20mL)中的混合物中加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40mg, 0.18mmol)和三邻甲苯基膦(110mg, 0.36mmol)。将混合物用 N_2 保护并回流15小时。将混合物浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/1$ 洗脱)得到产物(160mg, 粗的), 其为黄色油状物。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 663.2。

[0436] 步骤9: 3-(3-(1-(8-((二-叔丁氧基羰基)氨基)-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-4-硝基丁酸乙酯(46-9)



[0437] 向3-(3-(1-(8-((二-叔丁氧基羰基)氨基)-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)丙烯酸乙酯(160mg, 0.24mmol)在硝基甲烷(10mL)中的溶液中加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU, 50mg, 0.31mmol)。将混合物在70℃搅拌5小时。将混合物浓缩得到产物(200mg, 粗的), 其为棕色油状物。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 724.2。

[0438] 步骤10: 4-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)吡咯烷-2-酮(46-10)

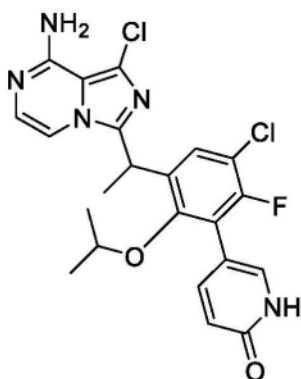


[0439] 向3-(3-(1-(8-((二-叔丁氧基羰基)氨基)-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-4-硝基丁酸乙酯(200mg, 0.28mmol)在AcOH(10mL)中的混合物中加入锌粉(180mg, 2.8mmol)。将混合物回流15小时。将混合物滤过并浓缩。将残留物经制备性-HPLC纯化得到16mg (12%) 4-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)吡咯烷-2-酮, 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 0.5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.12 (d, J=5.2Hz, 0.5H), 6.91 (t, J=4.9Hz, 1H), 5.80 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.75 (t, J=9.9Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 0.5H), 3.46-3.39 (m, 0.5H), 2.75-2.68 (m, 1.5H), 2.56-2.49 (m, 0.5H), 2.30 (s, 3H), 1.83-1.81 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 448.1。

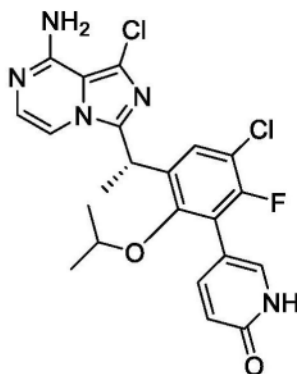
仪器: CXTH	
柱: Gemini-NX C18	
柱尺寸: 21.1 cm I.D.× 150 cm L, 5 μm	
流速: 20 ml/min	
波长: 214nm	
流动相: 溶剂 A: 水(0.1% TFA)	
溶剂 B: CH ₃ CN	
时间表	
时间 (min)	溶剂 B%
0.0	20
11.0	35
11.2	90
15.0	90
15.2	20
17.5	20

实施例47

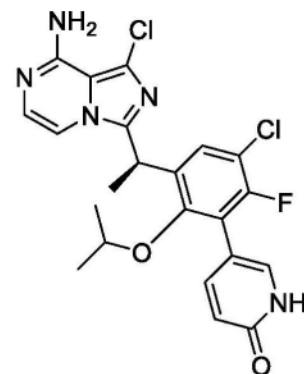
[0440] 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮(化合物47)



化合物 47

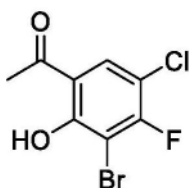


化合物 47A



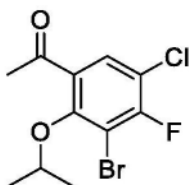
化合物 47B

[0441] 步骤1: 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 (47-1)



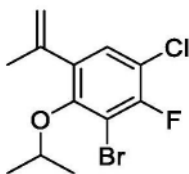
[0442] 向1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 (38.0g, 201mmol) 在AcOH (500mL) 中的溶液中加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (NBS, 53.8g, 302mmol)。将混合物在50℃搅拌2天。将混合物浓缩。将残留物用EtOAc (500mL) 稀释, 用水 (3X200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/乙酸乙酯=50/1洗脱) 得到16.0g (粗的) 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮, 其为黄色油状物。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 266.9, 268.9。

[0443] 步骤2: 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙-1-酮 (47-2)



[0444] 向1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 (16.0g, 60mmol) 和2-碘丙烷 (20.4g, 120mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中加入NaHCO₃ (10.0g, 120mmol)。将混合物在60℃搅拌15小时。将混合物用水 (100mL) 稀释, 用EtOAc (3X100mL) 萃取。将合并的有机相用水 (3X100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/乙酸乙酯=30/1洗脱) 得到 (6.0g, 32% 收率) 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙-1-酮, 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0445] 步骤3: 3-溴-1-氯-2-氟-4-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯 (47-3)



[0446] 经与相在实施例11中所述的化合物 (11-4) 似的方式制备化合物 (47-3)。¹H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.18 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 6H)。

[0447] 步骤4: 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇 (47-4)



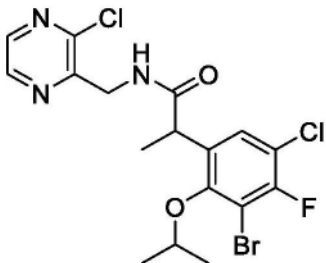
[0448] 经与在实施例11中所述的化合物 (11-5) 相似的方式制备化合物 (47-4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0449] 步骤5: 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸 (47-5)



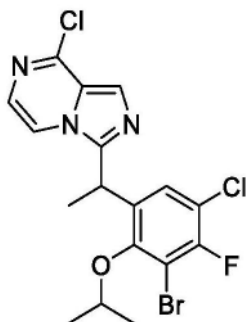
[0450] 经与在实施例11中所述的化合物 (11-6) 相似的方式制备化合物 (47-5)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^{+}$ 338.9, 340.9。

[0451] 步骤6: 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺 (47-6)



[0452] 经与在实施例11中所述的化合物 (11-7) 相似的方式制备化合物 (47-6)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^{+}$ 463.9, 466.0。

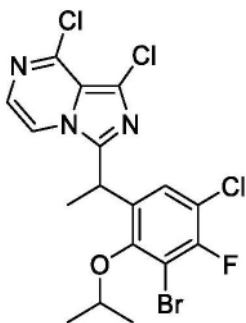
[0453] 步骤7: 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪 (47-7)



[0454] 经与在实施例11中所述的化合物 (11-8) 相似的方式制备化合物 (47-7)。MS (ESI)

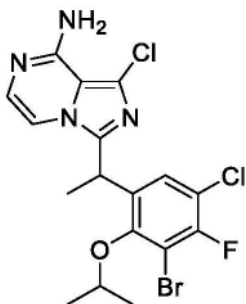
m/e (M+1)⁺ 445.9, 447.9。

[0455] 步骤8: 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡嗪 (47-8)



[0456] 经与在实施例11中所述的化合物 (11-9) 相似的方式制备化合物 (47-8)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 479.9, 481.9。

[0457] 步骤9: 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (47-9)



[0458] 经与在实施例11中所述的化合物 (11-10) 相似的方式制备化合物 (47-9)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 461.0, 463.0。

[0459] 步骤10: 5-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮 (47-10)

[0460] 向3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (250mg, 0.54mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)吡啶-2-醇 (140mg, 0.63mmol) 和Na₂CO₃ (120mg, 1.1mmol) 在二噁烷 (20mL) 和水 (5mL) 中的混合物中加入Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol)。将混合物脱气并用N₂回填, 在100℃搅拌2小时, 然后冷却并用水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (3X20mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄ (Na₂SO₄) 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用二氯甲烷/MeOH=10/1洗脱) 得到60mg预期产物, 将其经手性制备性-HPLC分离得到两个化合物, 化合物47A (15mg, 5%收率, 第一个和快洗脱的异构体) 和化合物47B (22mg, 8%收率, 第二个和慢洗脱的异构体), 其为白色固体。化合物47A预期为(S)-构型。

[0461] 化合物47: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.79 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 1.84 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.23-1.20 (m, 6H)。

[0462] 化合物47A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 7.60-7.32 (m, 4H), 7.03 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.44 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.87 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.02-3.83 (m,

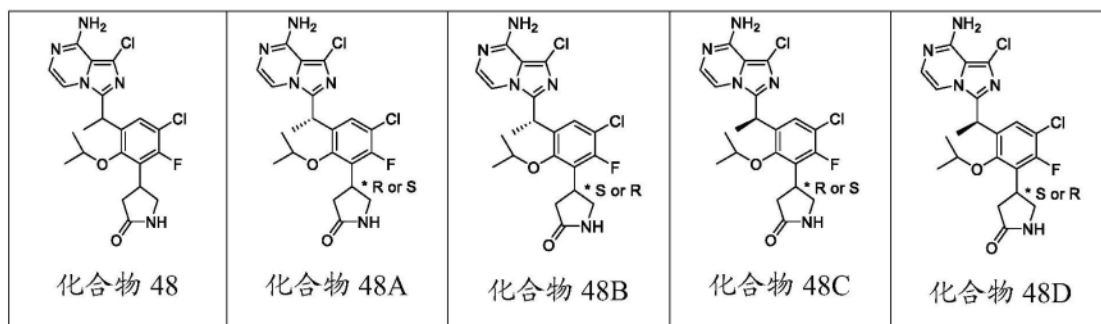
1H), 1.63 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 476.1。

[0463] 化合物47B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 7.62-7.32 (m, 4H), 7.03 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.44 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.87 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 1.63 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 476.1。

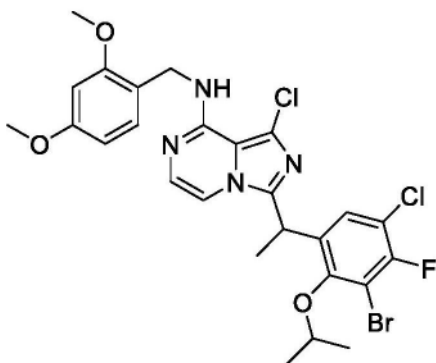
[0464]	柱	CHIRALPAK IC
	柱尺寸	2cm × 25 cm, 5μm
	注射	3.0ML
	流动相	100%MeOH
	流速	18ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	35℃
	样品溶液	6mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例48

[0465] 4-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡咯烷-2-酮(化合物48)



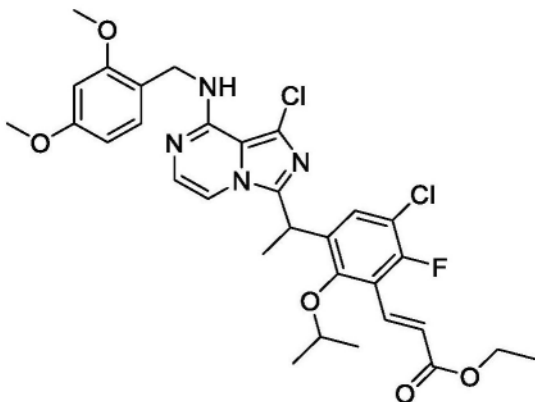
[0466] 步骤1: 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-氯-N-(2,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(48-1)



[0467] 将化合物(47-8) (500mg, 1.0mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(200mg, 1.2mmol)和

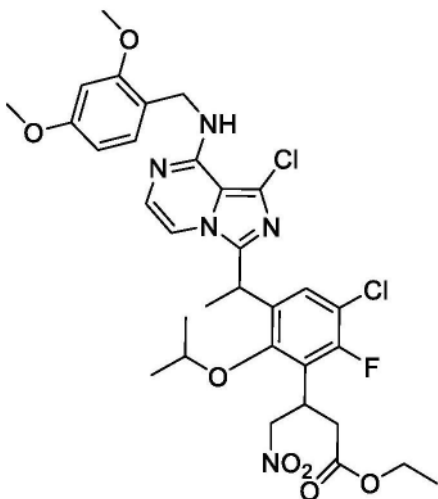
Na_2CO_3 (130mg, 1.2mmol) 溶于 i-PrOH (5mL)。将混合物在 90℃ 搅拌 4 小时。将混合物冷却并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/乙酸乙酯 = 2/1 洗脱) 得到 550mg (89% 收率) 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺, 其为黄色固体。

[0468] 步骤2: 3-(3-氯-5-(1-(1-氯-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-2-氟-6-异丙氧基苯基)丙烯酸乙酯 (48-2)



[0469] 向 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (550mg, 0.9mmol) 和丙烯酸乙酯 (1.8g, 18.0mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20mg, 0.09mmol)、三邻甲苯基膦 (55mg, 0.18mmol) 和 NaHCO_3 (230mg, 2.7mmol)。将混合物用 N_2 保护并在 110℃ 搅拌 2 天。将混合物冷却并用水 (50mL) 稀释, 用 EtOAc (3X30mL) 萃取。将合并的有机相用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/EtOAc = 2/1 洗脱) 得到 150mg (26% 收率) 3-(3-氯-5-(1-(1-氯-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-2-氟-6-异丙氧基苯基)丙烯酸乙酯, 其为黄色固体。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 631.1, 633.1。

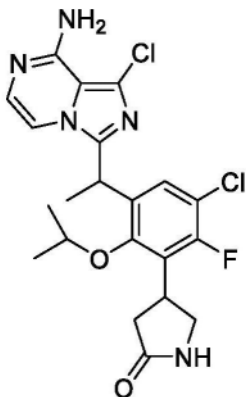
[0470] 步骤3: 3-(3-氯-5-(1-(1-氯-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-2-氟-6-异丙氧基苯基)-4-硝基丁酸乙酯 (48-3)



[0471] 经与在实施例 46 中所述的化合物 (46-9) 相似的方式制备化合物 (48-3)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 692.2, 694.2。

[0472] 步骤4: 4-(3-(1-(8-氨基-1-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异

丙氧基苯基)吡咯烷-2-酮(48-4)



[0473] 经与在实施例46中所述的化合物(46-10)相似的方式制备化合物(48-4),将其经手性制备性-HPLC分离得到四个化合物,化合物48A(第一个异构体)、48B(第二个异构体)、48C(第三个异构体)和48D(第四个异构体),其为白色固体。以与化合物40A相似的方式,将化合物48A和化合物48B指定为(S)-构型。

[0474] 化合物48:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.29(d,J=8.3Hz,1H),7.23-7.19(m,1H),6.94-6.88(m,1H),5.75-5.70(m,1H),4.63(q,J=7.0Hz,1H),4.19-4.08(m,2H),3.73-3.55(m,2H),3.49-3.42(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.66-2.47(m,2H),1.84-1.81(m,3H),1.46-1.43(m,3H),1.42-1.39m,3H)。MS(ESI)m/e(M+)⁺466.1,468.0。

[0475] 化合物48A:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.83(s,1H),7.37(dd,J=12.5,6.8Hz,2H),7.01(d,J=5.0Hz,1H),6.73(s,2H),4.78(q,J=6.9Hz,1H),4.05(dt,J=13.0,6.3Hz,2H),3.62(t,J=9.5Hz,1H),3.31-3.22(m,1H),2.56-2.44(m,1H),2.21(dd,J=17.0,8.8Hz,1H),1.62(d,J=7.0Hz,3H),1.30(d,J=6.0Hz,3H),1.24(d,J=6.0Hz,3H)。MS(M+H)⁺=465.7。

[0476] 化合物48B:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.81(s,1H),7.37(dd,J=11.1,6.8Hz,2H),7.01(d,J=5.0Hz,1H),6.74(s,2H),4.78(q,J=6.8Hz,1H),4.24-3.93(m,2H),3.53(t,J=9.3Hz,1H),3.19(t,J=8.3Hz,1H),2.57(dd,J=16.9,11.0Hz,1H),2.33(dd,J=17.0,8.4Hz,1H),1.63(d,J=7.0Hz,3H),1.31(d,J=5.9Hz,3H),1.24(d,J=6.0Hz,3H)。MS(M+H)⁺=465.7。

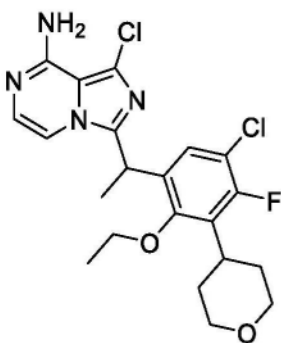
[0477] 化合物48C:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.83(s,1H),7.37(dd,J=12.5,6.8Hz,2H),7.01(d,J=5.0Hz,1H),6.74(s,2H),4.78(q,J=6.9Hz,1H),4.05(dt,J=13.0,6.5Hz,2H),3.62(t,J=9.4Hz,1H),3.31-3.20(m,1H),2.61-2.41(m,1H),2.21(dd,J=16.7,8.3Hz,1H),1.62(d,J=7.0Hz,3H),1.30(d,J=6.0Hz,3H),1.24(d,J=6.0Hz,3H)。MS(M+H)⁺=465.7。

[0478] 化合物48D:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.82(s,1H),7.37(dd,J=11.3,6.8Hz,2H),7.01(d,J=5.0Hz,1H),6.74(s,2H),4.78(q,J=7.0Hz,1H),4.29-3.93(m,2H),3.53(t,J=9.5Hz,1H),3.19(t,J=8.2Hz,1H),2.57(dd,J=17.7,11.4Hz,1H),2.33(dd,J=17.3,8.4Hz,1H),1.63(d,J=7.0Hz,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H),1.25(d,J=6.0Hz,3H)。MS(M+H)⁺=465.7。

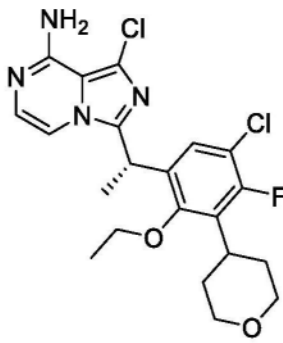
[0479]	柱	CHIRALPAK IC
	柱尺寸	2cm × 25 cm, 5 μ m
	注射	3.0ML
	流动相	100%MeOH
	流速	18ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	35℃
	样品溶液	6mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ-Prep-Gilson-HPLC

实施例49

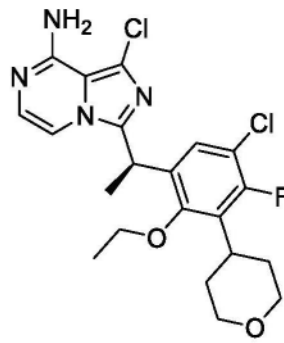
[0480] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物49)



化合物 49

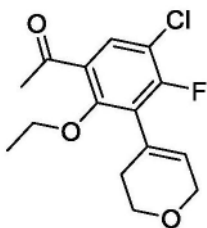


化合物 49A



化合物 49B

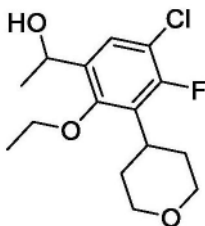
[0481] 步骤1: 1-(5-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-乙氧基-4-氟苯基)乙-1-酮(49-1)



[0482] 将1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙-1-酮(10g, 29.24mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(9.2g, 43.86mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.3g, 1.75mmol)和Na₂CO₃(7.75g, 73.1mmol)在二噁烷(250mL)和H₂O(50mL)中的溶液在N₂气氛下在80℃搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土滤过并用乙酸乙酯萃取(100mL x2)。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到化合物,其为浅黄色固体(6.6g, 76%收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺299.1。

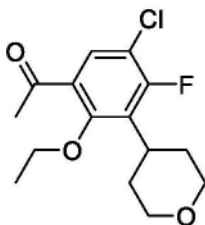
[0483] 步骤2: 1-(5-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-乙氧基-4-氟苯基)乙-1-醇(49-

2)



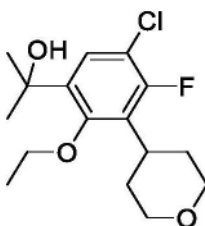
[0484] 将1-(5-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-乙氧基-4-氟苯基)乙-1-酮(5g, 16.78mmol)和 PtO_2 (190mg, 0.84mmol)在乙酸乙酯(100mL)中的混悬液在室温在氢气压力(4atm)下搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土滤过。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到预期化合物,其为浅黄色固体(3.7g, 74%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.13 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.10, 4.08 (dd, $J=11.2\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 6H)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$ 285.1, 287.1。

[0485] 步骤3:1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮(49-3)



[0486] 在室温向1-(5-氯-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-乙氧基-4-氟苯基)乙-1-醇(100mg, 0.33mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入Dess-Martin试剂(210mg, 0.495mmol),将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物真空蒸发。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到预期化合物,其为白色固体(60mg, 61%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.11 (dd, $J=11.2\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.83 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.44 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e $(\text{M}+1)^+$ 301.1, 299.1。

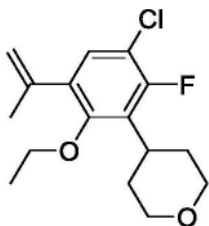
[0487] 步骤4:2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙-2-醇(49-4)



[0488] 在 0°C 向1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙-1-酮(100mg, 0.33mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入 CH_3MgBr (0.5mL, 0.499mmol, 1M在THF中)。将反应混合物在室温搅拌2小时。加入 NH_4Cl (aq, 20mL),将水层用乙酸乙酯萃取(50mL x2)。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂真空蒸发。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到预期化合物,其为白色固体(84mg, 79%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.11 (dd, $J=11.6\text{Hz}$, 4.4Hz, 2H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 8H),

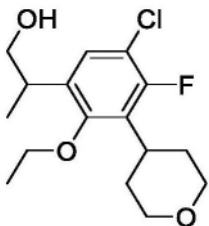
1.51 (t, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺299.1。

[0489] 步骤5: 4-(3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)四氢-2H-吡喃 (49-5)



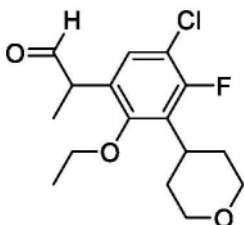
[0490] 在室温向2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙-2-醇 (800mg, 2.72mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中加入TFA (5mL, 6.73mmol), 将反应混合物在室温搅拌2小时。将溶剂真空蒸发。将残留物溶于CH₂Cl₂ (50mL), 加入NaHCO₃ (aq, 20mL), 将水层用CH₂Cl₂ (50mL x2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂真空蒸发。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 得到预期化合物, 其为浅黄色油状物 (650mg, 80% 收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.16-5.15 (m, 1H), 5.08-5.08 (m, 1H), 4.09 (dd, J=11.6Hz, 4.0Hz, 2H), 3.81 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺299.1。

[0491] 步骤6: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙-1-醇 (49-6)



[0492] 在室温将BH₃ (20.2mL, 1M在THF中) 加入至4-(3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)四氢-2H-吡喃 (600mg, 2.02mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌过夜, 并加入NaOH (2M aq, 5mL), 加入H₂O₂ (5mL) 并加入NaHSO₃ (aq, 20mL)。将水层用乙酸乙酯萃取 (50mL x2)。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 得到预期化合物, 其为白色固体 (440mg, 68% 收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.47 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺317.1。

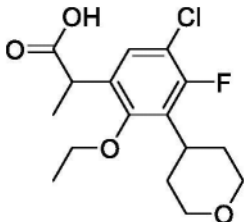
[0493] 步骤7: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙醛 (49-7)



[0494] 在室温向2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙-1-醇 (200mg, 0.63mmol) 在CH₂Cl₂ (50mL) 中的溶液中加入Dess-Martin试剂 (401mg, 0.946mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物真空蒸发。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (石

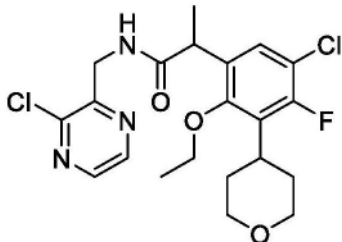
油醚:乙酸乙酯=10:1)得到预期化合物,其为白色固体(120mg,61%收率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 9.63 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0, 1H), 4.10 (dd, J=11.4, 4.1Hz, 2H), 3.91 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.44-2.20 (m, 2H), 1.59 (dd, J=14.1, 12.3Hz, 3H), 1.50-1.35 (m, 6H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 315.1。

[0495] 步骤8: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙酸 (49-8)



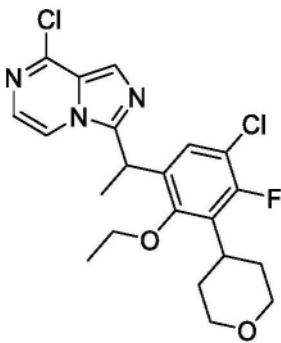
[0496] 在室温向2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙醛(180mg, 0.57mmol)在丙酮(50mL)中的溶液中加入KMnO₄(181mg, 1.15mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。加入Na₂CO₃(aq, 20mL)以调节pH为9,将混合物经硅藻土滤过并用MeOt-Bu(50mL)萃取。经1N HCl将水层pH调节为3-5,然后用乙酸乙酯萃取(50mL x2)并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸发得到预期化合物,其为灰白色固体(155mg, 82%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 3H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 6H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 331.1。

[0497] 步骤9: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺 (49-9)



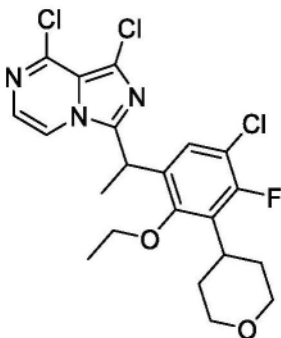
[0498] 将2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)丙酸(180mg, 0.57mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐(95mg, 0.44mmol)、EDCI(161mg, 0.54mmol)、HOBt(73mg, 0.54mmol)和DIPEA(285μL, 1.63mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的溶液在室温搅拌3小时。向反应混合物中加入NH₄Cl(aq, 50mL)。将水层用CH₂Cl₂(50mL)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃(aq, 50mL)、盐水(50mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂:MeOH=100:1)得到预期化合物,其为黄色泡沫。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.64 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 8H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 456.1

[0499] 步骤10: 8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 (49-10)



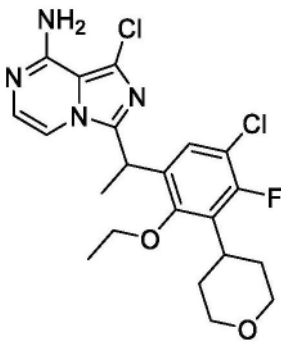
[0500] 在室温向2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺(850mg, 1.86mmol)和吡啶(1.02g, 13.02mmol)在CH₂Cl₂(150mL)中的溶液中加入Tf₂O(2.62g, 9.32mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。加入H₂O(50mL)并将混合物用CH₂Cl₂(50mL)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂:MeOH=100:1)得到预期化合物, 其为黄色固体(650mg, 80%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.84(s, 1H), 7.62(d, J=4.9Hz, 1H), 7.28(d, J=5.0Hz, 1H), 7.13(d, J=8.1Hz, 1H), 4.78(q, J=6.8Hz, 1H), 4.17-4.02(m, 2H), 3.90(tt, J=16.1, 8.0Hz, 2H), 3.51(t, J=11.8Hz, 2H), 3.24(t, J=12.3Hz, 1H), 2.27(ddt, J=18.9, 9.4, 8.0Hz, 2H), 1.89(d, J=7.0Hz, 3H), 1.63-1.46(m, 5H)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺437.2。

[0501] 步骤11: 1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(49-11)



[0502] 在室温向8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(300mg, 0.68mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入1-氯吡咯烷-2,5-二酮(NCS, 137mg, 1.03mmol)。将反应混合物在50℃搅拌1小时。加入H₂O(50mL)并将混合物用乙酸乙酯萃取(50mL x2)。将有机层用H₂O(50mL x2)、盐水(50mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(CH₂Cl₂:MeOH=100:1)得到预期化合物, 其为黄色固体(180mg, 56%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.57(d, J=5.0Hz, 1H), 7.23(d, J=5.0Hz, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 4.68(q, J=7.2Hz, 1H), 4.16-4.04(m, 2H), 3.91(q, J=6.8Hz, 2H), 3.51(t, J=11.7Hz, 2H), 3.29-3.20(m, 1H), 2.42-2.13(m, 2H), 1.85(d, J=7.1Hz, 3H), 1.64-1.45(m, 5H)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺472.1。

[0503] 步骤12: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(49-12)



[0504] 将1,8-二氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(180mg, 0.38mmol)在 $\text{NH}_3/\text{i-PrOH}$ 溶液(5mL)中的溶液在密封管中在90℃搅拌过夜。将溶液蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=50:1$)得到化合物,其为粗的黄色固体,将固体经制备性-HPLC制备得到预期化合物,其为白色固体(95mg, 55%收率)。将化合物进一步经手性柱分离得到两个化合物,化合物49A(22mg, 第一个和快洗脱的异构体)和化合物49B(28mg, 第二个和慢洗脱的异构体)。以与化合物40A相似的方式,将化合物49A指定为(S)-构型。

[0505] 化合物49: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (brs, 2H), 4.79 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.19 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.16-1.87 (m, 2H), 1.71-1.45 (m, 5H), 1.39 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺453.1。

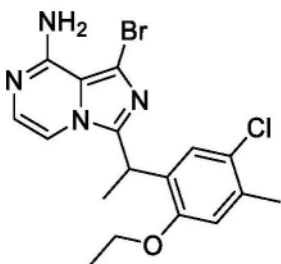
[0506] 化合物49A: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (brs, 2H), 4.79 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.19 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.16-1.87 (m, 2H), 1.71-1.45 (m, 5H), 1.39 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺453.1。

[0507] 化合物49B: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (brs, 2H), 4.79 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.19 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.16-1.87 (m, 2H), 1.71-1.45 (m, 5H), 1.39 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺453.1。

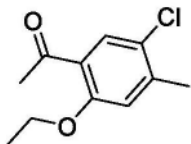
[0508]	柱	CHIRALART Cellulose-SB
	柱尺寸	2cm × 25 cm, 5 μm
	注射	1.2ML
	流动相	Hex:EtOH=90:10
	流速	20ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	35℃
	样品溶液	14.4mg/ml 于流动相中
	制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例50

[0509] 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物50)

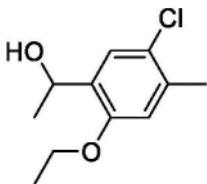


[0510] 步骤1:1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙-1-酮(50-1)



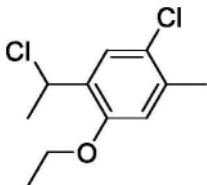
[0511] 在室温向1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮(5.0g,27.08mmol)和碘乙烷(8.45g,54.17mmol)在DMF(50mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (5.60g,40.62mmol)。将反应混合物在65℃搅拌过夜。加入 H_2O (100mL)并将混合物用乙酸乙酯萃取(100mL x2)。将有机层用 H_2O (50mL x3)、盐水(50mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到预期化合物,其为黄色固体(4.4g,77%收率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74(s,1H),6.80(s,1H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.60(s,3H),2.38(s,3H),1.48(t,J=7.0Hz,3H)。MS(ESI) m/e (M+1) $^+$ 213.1。

[0512] 步骤2:1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙-1-醇(50-2)



[0513] 在室温向1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙-1-酮(5.50g,25.94mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入 $NaBH_4$ (2.96g,77.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到预期化合物,其为黄色固体(5.6g,100%收率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.28(s,1H),6.71(s,1H),5.03(q,J=6.5Hz,1H),4.05(q,J=7.0Hz,2H),2.52(brs,3H),2.33(s,3H),1.55-1.36(m,6H)。

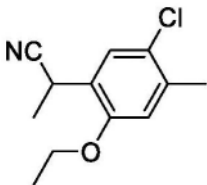
[0514] 步骤3:1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-2-甲基苯(50-3)



[0515] 在室温向1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙-1-醇(5.60g,26.17mmol)在 CH_2Cl_2 (50mL)中的溶液中加入 $SOCl_2$ (3.70mL,52.14mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将溶剂蒸干。向残留物中加入 $NaHCO_3$ (aq.100mL)和 CH_2Cl_2 (100mL)。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空蒸发得到预期化合物,其为黄色油状物(5.3g,87%收率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45(s,

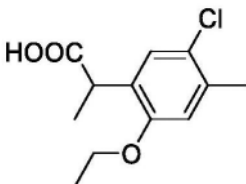
1H), 6.71 (s, 1H), 5.51 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.78 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0516] 步骤4: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)丙腈 (50-4)



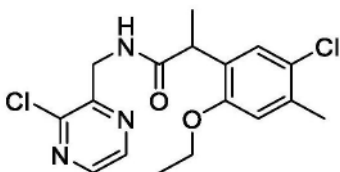
[0517] 在室温向1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-2-甲基苯 (5.30g, 22.84mmol) 和KI (2.27g, 13.70mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中加入NaCN (1.75g, 36.55mmol)。将反应混合物在65℃搅拌过夜。加入H₂O (150mL) 并将混合物用乙酸乙酯萃取 (100mL x2)。将有机层用H₂O (50mL x3)、盐水 (50mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1) 得到产物, 其为黄色固体 (2.6g, 51% 收率)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 224.1。

[0518] 步骤5: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)丙酸 (50-5)



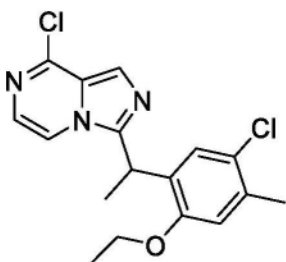
[0519] 在室温向2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)丙腈 (200mg, 0.90mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中加入NaOH (180mg, 4.48mmol) 在H₂O (5mL) 中的溶液。将反应混合物回流搅拌2天。将溶剂蒸发。加入HCl (2M aq) 以调节pH为3-5。将水层用乙酸乙酯萃取 (100mL x2)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并真空蒸发得到产物, 其为黄色固体 (140mg, 65% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.81 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 6H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 243.1

[0520] 步骤6: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)-N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)丙酰胺 (50-6)



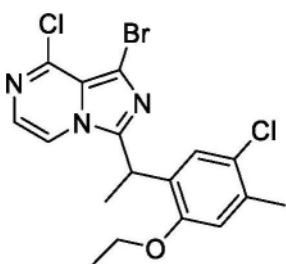
[0521] 经与在实施例1中所述的化合物 (7-8) 相似的方式制备化合物 (50-6)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.60 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.28 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.49 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.08-3.88 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34-1.25 (m, 6H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 368.1

[0522] 步骤7: 8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶 (50-7)



[0523] 经与在实施例1中所述的化合物(7-9)相似的方式制备化合物(50-7)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.06 (dd, J=5.0, 0.7Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.92 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.05-3.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.16 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺350.1

[0524] 步骤8: 1-溴-8-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(50-8)



[0525] 经与在实施例1中所述的化合物(7-10)相似的方式制备化合物(50-8)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.13 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.88 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.61 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.12 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺428.0

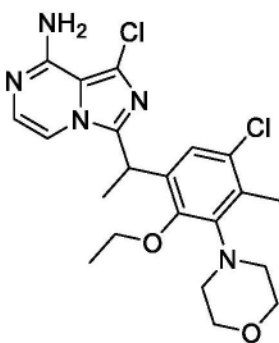
[0526] 步骤9: 1-溴-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(50-9)



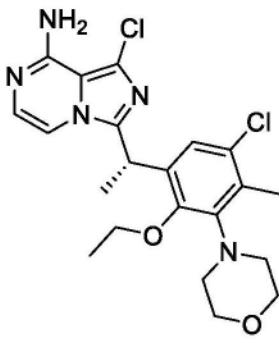
[0527] 经与在实施例1中所述的化合物(7-11)相似的方式制备化合物(50-9)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.29 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.99-6.65 (m, 3H), 6.71 (brs, 2H), 4.75 (q, J=6.9Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.21 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺428.0

实施例51

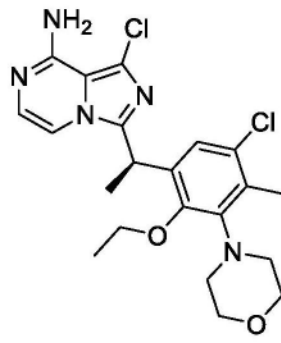
[0528] 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物51)



化合物 51

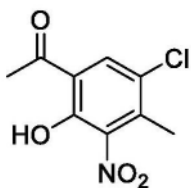


化合物 51A



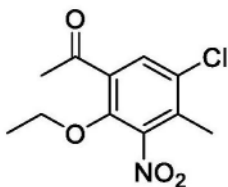
化合物 51B

[0529] 步骤1: 1-(5-氯-2-羟基-4-甲基-3-硝基苯基)乙-1-酮 (51-1)



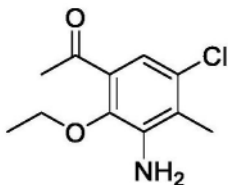
[0530] 在0℃向1-(5-氯-2-羟基-4-甲基苯基)乙-1-酮(1g, 5.42mmol)在H₂SO₄(5mL)中的溶液中加入NaNO₂(690mg, 8.12mmol)。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时。将反应混合物倒入冰中,将所得的水层用乙酸乙酯萃取(250mL x2)。将有机层用盐水(100mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到预期化合物,其为黄色固体(770mg, 62%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ12.60(s, 1H), 7.84(s, 1H), 2.66(s, 3H), 2.38(s, 3H)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺230.0。

[0531] 步骤2: 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-硝基苯基)乙-1-酮 (51-2)



[0532] 在室温向1-(5-氯-2-羟基-4-甲基-3-硝基苯基)乙-1-酮(450mg, 1.96mmol)和碘乙烷(613mg, 3.93mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入K₂CO₃(676mg, 4.90mmol)。将反应混合物在65℃搅拌过夜。加入H₂O(50mL)并将混合物用乙酸乙酯萃取(100mL x2)。将有机层用H₂O(100mL x3)、盐水(50mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到产物,其为黄色固体(384mg, 76%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.73(s, 1H), 4.02(q, J=7.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.37(t, J=7.0Hz, 3H)。MS(ESI) m/e (M+1)⁺258.0。

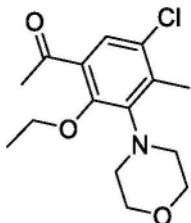
[0533] 步骤3: 1-(3-氨基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙-1-酮 (51-3)



[0534] 在65℃向1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-硝基苯基)乙-1-酮(360mg, 1.40mmol)和

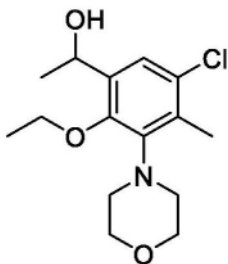
NH_4Cl (600mg, 11.2mmol) 在 $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 50mL/50mL) 中的溶液中加入锌粉 (364mg, 5.60mmol)。将反应混合物在 65°C 搅拌5小时。将反应混合物经硅藻土滤过, 将混合物用乙酸乙酯萃取 (100mL x2)。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1 至 3:1) 得到产物, 其为棕色固体 (206mg, 65% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 3.90 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 228.0。

[0535] 步骤4: 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)乙-1-酮 (51-4)



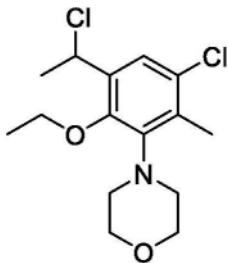
[0536] 在室温向 1-(3-氨基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙-1-酮 (4.8g, 21.14mmol) 和 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (24.5g, 105.73mmol) 在 DMA (100mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (6.08g, 44.06mmol)。将反应混合物在 65°C 搅拌且保持过夜。加入 H_2O (50mL) 并将混合物用乙酸乙酯萃取 (100mL x2)。将有机层用 H_2O (100mL x3)、盐水 (50mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂蒸干。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 得到产物, 其为黄色固体 (2.5g, 76% 收率)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 298.1。

[0537] 步骤5: 1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)乙-1-醇 (51-5)



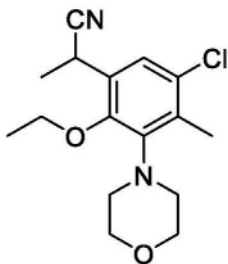
[0538] 经与在实施例2中所述的化合物 (2-2) 相似的方式制备化合物 (51-5), 94.5% 收率。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 1H), 5.10 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.67 (m, 6H), 3.28-2.78 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.51-1.38 (m, 6H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 300.1。

[0539] 步骤6: 4-(3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)吗啉 (51-6)



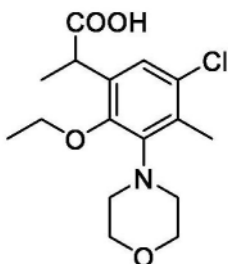
[0540] 经与在实施例2中所述的化合物 (2-3) 相似的方式制备化合物 (51-6)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 5.44 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.69 (m, 6H), 3.33-2.93 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e [$M+1-\text{Cl}+\text{OH}$] $^+$ 300.1。

[0541] 步骤7: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)丙腈 (51-7)



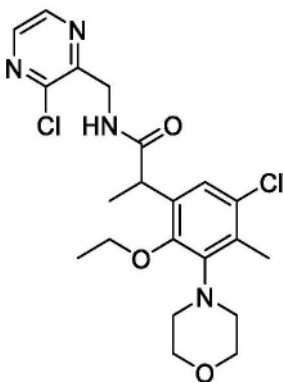
[0542] 经与在实施例2中所述的化合物 (2-4) 相似的方式制备化合物 (51-7)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺309.1。

[0543] 步骤8: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)丙酸 (51-8)



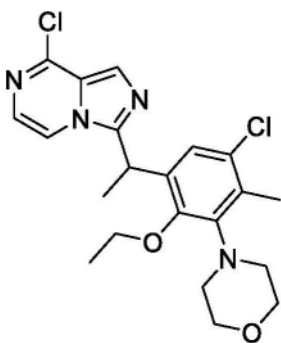
[0544] 经与在实施例2中所述的化合物 (2-5) 相似的方式制备化合物 (51-8)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 5H), 3.14-3.12 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.51-1.40 (m, 6H)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺328.1。

[0545] 步骤9: 2-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)-N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丙酰胺 (51-9)



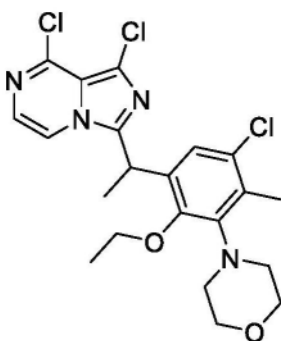
[0546] 经与在实施例2中所述的化合物 (2-6) 相似的方式制备化合物 (51-9)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.63 (t, $J=3.2$ Hz, 2H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 5H), 3.30-2.94 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.61-1.43 (m, 6H)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺453.1。

[0547] 步骤10: 4-(3-氯-5-(1-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)吗啉 (51-10)



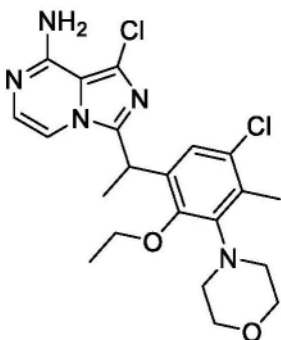
[0548] 经与在实施例2中所述的化合物(2-7)相似的方式制备化合物(51-10)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.81 (s, 1H), 7.66 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.74 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.23-2.77 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺435.1。

[0549] 步骤11: 4-(3-氯-5-(1-(1,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基)吗啉(51-11)



[0550] 经与在实施例2中所述的化合物(2-8)相似的方式制备化合物(51-11)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺469.1。

[0551] 步骤12: 1-氯-3-(1-(5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-吗啉代苯基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(51-12)



[0552] 经与在实施例2中所述的化合物(2-9)相似的方式制备化合物(51-12)。然后将化合物经手性柱分离得到两个化合物, 化合物51A(第一个和快洗脱的异构体)和化合物51B(第二个和慢洗脱的异构体)。以与化合物40A相似的方式, 将化合物51A指定为(S)-构型。

[0553] 化合物51: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.26 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.74 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.82-3.61 (m, 6H), 3.21-2.77 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.40 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺450.1, 452.1。

[0554] 化合物51A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.74 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.61 (m, 6H), 3.21-2.77 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.40 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 450.1, 452.1。

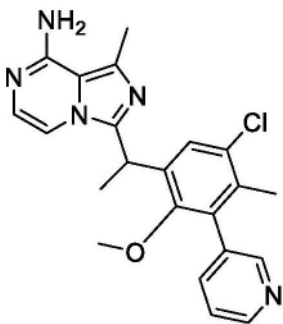
[0555] 化合物51B: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.74 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.61 (m, 6H), 3.21-2.77 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.40 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 450.1, 452.1。

[0556] 手性分离条件

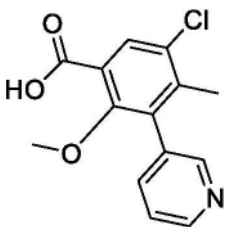
柱	CHIRALART Cellulose-SB
柱尺寸	2cm $\times$ 25 cm
注射	0.8ML
流动相	Hex:EtOH=85:15
流速	20ml/min
波长	UV 220 nm
温度	35 $^{\circ}\text{C}$
样品溶液	9.4mg/ml 于流动相中
制备性-HPLC 仪器	BJ- Prep-Gilson-HPLC

实施例52

[0557] 3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物52)

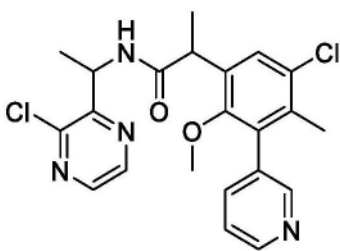


[0558] 步骤1: 5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯甲酸 (52-1)



[0559] 经与在实施例2中所述的化合物(2-5)相似的方式制备化合物(52-1), 63%收率。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 278.1

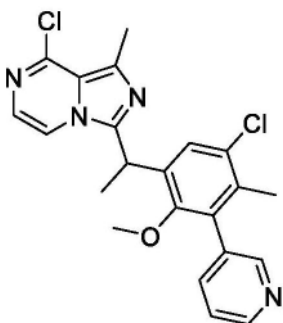
[0560] 步骤2: 2-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-N-(1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基)丙酰胺 (52-2)



[0561] 经与在实施例2中所述的化合物(2-6)相似的方式制备化合物(52-2),74%收率。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44-8.22 (m, 2H), 8.04 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.39 (m, 1H), 5.60-5.46 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.49 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 445.1

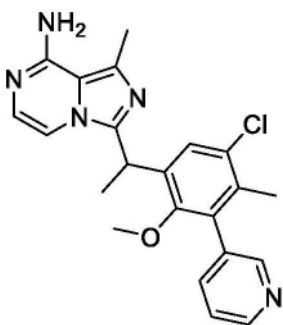
[0562] 步骤3:8-氯-3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(52-3)



[0563] 经与在实施例2中所述的化合物(2-7)相似的方式制备化合物(52-3),76%收率。

MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 427.1

[0564] 步骤4:3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(52-4)

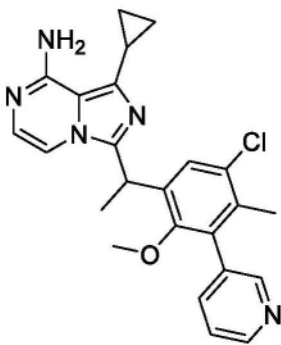


[0565] 经与在实施例2中所述的化合物(2-9)相似的方式制备化合物(52-4),14%收率。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=33.1\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.66 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.56 (brs, 2H), 4.75 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.66 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$) $^+$ 408.1。

实施例53

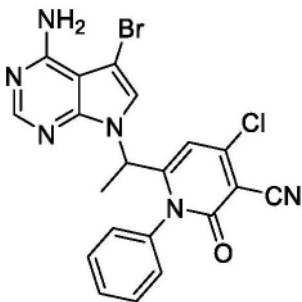
[0566] 3-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(化合物53)



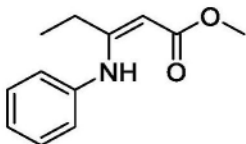
[0567] 经与在实施例52中所述的化合物52相似的方式制备预期化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J=33.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=34.8Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (d, J=3.9Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.73 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (brs, 1H), 1.64 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.02-0.71 (m, 4H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺434.1。

实施例54

[0568] 6-(1-(4-氨基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(化合物54)

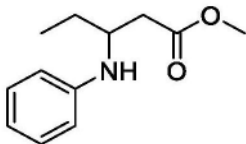


[0569] 步骤1:3-(苯基氨基)戊-2-烯酸甲酯(54-1)



[0570] 向苯胺(9.31g, 100mmol)和3-氧代戊酸甲酯(13.01g, 100mmol)在己烷(30mL)中的溶液中加入TsOH(172mg, 1mmol)。将混合物在N₂气氛下回流过夜。完成后,将混合物冷却并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=50/1洗脱)得到3-(苯基氨基)戊-2-烯酸甲酯(11.0g, 收率53%),其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.37-7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.33 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.5Hz, 3H)。

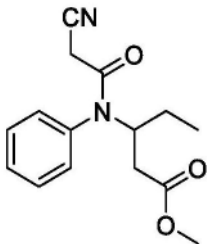
[0571] 步骤2:3-(苯基氨基)戊酸甲酯(54-2)



[0572] 向3-(苯基氨基)戊-2-烯酸甲酯(10.0g, 48.7mmol)在MeOH(200mL)中的溶液中加入Pd/C(w/w, 10%, 1.0g)。将混合物在氢气(4atm)下搅拌48小时。完成后,将混合物滤过并浓缩得到3-(苯基氨基)戊酸甲酯(8.6g, 粗的),其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ

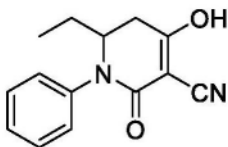
7.20-7.14 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺207.7。

[0573] 步骤3: 3-(2-氰基-N-苯基乙酰氨基)戊酸甲酯 (54-3)



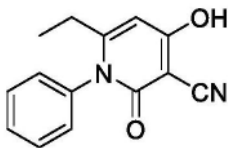
[0574] 向3-(苯基氨基)戊酸甲酯 (3.0g, 14.5mmol) 和Et₃N (14.7g, 145mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中逐滴加入2-氰基乙酰氯 (9.0g, 87mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。将混合物在40℃搅拌过夜。完成后, 将混合物用EtOAc (500mL) 稀释, 用NaHCO₃溶液 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 滤过并真空浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=5/1洗脱)得到3-(2-氰基-N-苯基乙酰氨基)戊酸甲酯 (3.0g, 收率75%), 其为白色固体。MS (ESI) m/e [M+1]⁺274.6。

[0575] 步骤4: 6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲腈 (54-4)



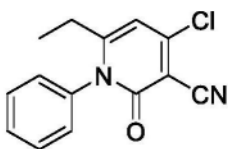
[0576] 向3-(2-氰基-N-苯基乙酰氨基)戊酸甲酯 (3.0g, 10.9mmol) 在EtOH (200mL) 中的溶液中加入将EtONa/EtOH溶液 (20%, 18.5g, 54.5mmol)。将混合物在50℃搅拌3小时。完成后, 将混合物浓缩, 将残留物用水 (50mL) 稀释, 用HCl (6M) 酸化为pH=2。将混合物用EtOAc (3X50mL) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 滤过并浓缩得到6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲腈 (2.2g, 收率83%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.09 (dd, J=17.7, 6.8Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.5Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺242.7。

[0577] 步骤5: 6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (54-5)



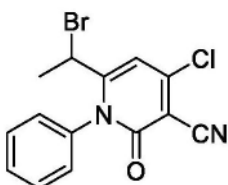
[0578] 向6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲腈 (2.5g, 10.3mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的混合物中加入2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ, 4.7g, 20.7mmol)。将混合物回流过夜。完成后, 将混合物冷却并浓缩。将残留物用EtOAc (30mL) 研磨并滤过得到6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (800mg, 收率32%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.60-7.43 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺240.6。

[0579] 步骤6: 4-氯-6-乙基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (54-6)



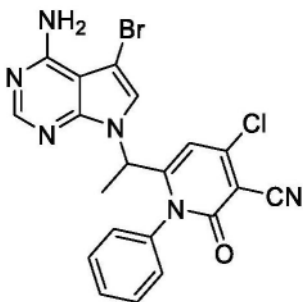
[0580] 向50mL烧瓶中加入DMF (10mL),然后在0℃将POCl₃ (1.3g, 8.5mmol) 逐滴加入至烧瓶中。将混合物在0℃搅拌30分钟。将6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (100mg, 0.42mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液逐滴加入至混合物。将混合物在80℃搅拌3小时。完成后,将混合物冷却至0℃并小心地用水淬灭。将混合物用EtOAc (100mL) 萃取,将有机相用水 (3X20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,滤过并真空浓缩。将残留物经制备性-TLC纯化(用己烷/乙酸乙酯=1/1洗脱)得到4-氯-6-乙基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (70mg, 收率64%),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.62-7.50 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.34 (qd, J=7.4, 0.5Hz, 2H), 1.08 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺258.6。

[0581] 步骤7: 6-(1-溴乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (54-7)



[0582] 向4-氯-6-乙基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (800mg, 3.1mmol) 和N-溴琥珀酰亚胺 (NBS, 820mg, 4.6mmol) 在CCl₄ (30mL) 中的混合物中加入AIBN (60mg, 0.36mmol)。将混合物回流3小时。完成后,将混合物真空浓缩,将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯=2/1洗脱)得到6-(1-溴乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (800mg, 收率76%),其为黄色固体。MS (ESI) m/e [M+1]⁺337.1, 339.1。

步骤8: 6-(1-(4-氨基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (54-8)

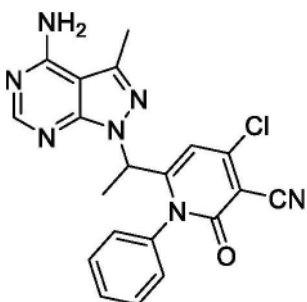


[0583] 向6-(1-溴乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (600mg, 1.8mmol) 和5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (570mg, 2.7mmol) 在乙腈 (50mL) 中的混合物中加入K₂CO₃ (750mg, 5.4mmol)。将混合物在70℃搅拌3小时。完成后,将混合物冷却并用水 (50mL) 稀释并用EtOAc (3X30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,滤过并真空浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用己烷/乙酸乙酯洗脱, 3/1至1/2)得到标题化合物 (50mg, 收率5.9%),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.91 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.17 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.73 (s,

1H), 5.44 (q, J=6.9Hz, 1H), 1.62 (d, J=7.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 468.9, 470.9。

实施例55

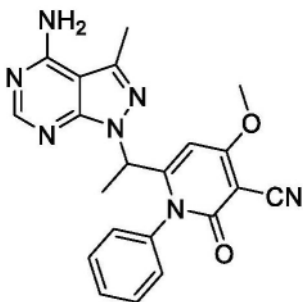
[0584] 6-(1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(化合物55)



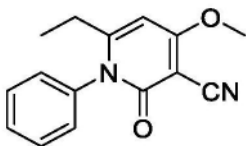
[0585] 使用与实施例54步骤8相似的操作,起始于6-(1-溴乙基)-4-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈和3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺,制备预期产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87 (brs, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.59 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 5.72 (q, J=5.7Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.76 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 405.5。

实施例56

[0586] 6-(1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(化合物56)



[0587] 步骤1:6-乙基-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (56-1)



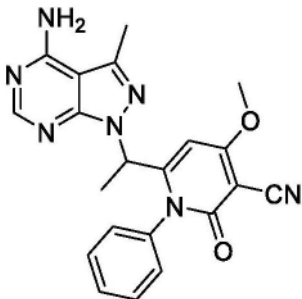
[0588] 向6-乙基-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(54-5) (240mg, 1mmol) 和CH₃I (280mg, 2mmol) 在乙腈(20mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (280mg, 2mmol)。将混合物在80℃ 搅拌1小时。完成后,将混合物冷却并真空浓缩。将残留物用水(20mL) 稀释并用EtOAc (3X20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并浓缩得到6-乙基-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(200mg, 78%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.48 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.36 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.5Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 254.7。

[0589] 步骤2:6-(1-溴乙基)-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (56-2)



[0590] 使用与实施例54步骤7相似的操作制备预期产物。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 332.9, 334.9。

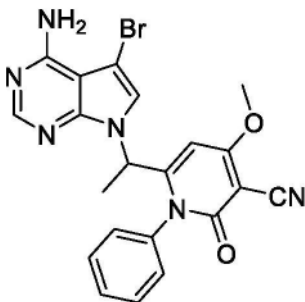
[0591] 步骤3: 6-(1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (56-3)



[0592] 使用与实施例54步骤8相似的操作, 起始于3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺, 制备预期产物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 5.62 (q, J=6.9Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 401.6。

实施例57

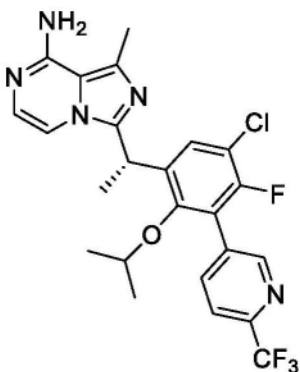
[0593] 6-(1-(4-氨基-5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基)-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (化合物57)



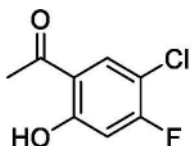
[0594] 使用与实施例54步骤8相似的操作, 起始于5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 制备预期产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.73 (brs, 2H), 6.62 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.48 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 465.1, 467.0。

实施例58

[0595] (S)-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (化合物58)

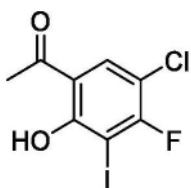


[0596] 步骤1: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 (58-1)



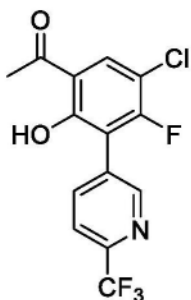
[0597] 将4-氯-3-氟苯酚 (146.5g, 0.78mol) 和乙酰氯 (157g, 2mol) 的反应混合物在60℃搅拌2小时。然后将混合物冷却至0℃并分批加入AlCl₃ (240g, 1.8mol)。将反应混合物在180℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温并加入1N HCl (1.5L)。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物溶于石油醚并经硅胶滤过。将溶剂真空蒸发得到粗产物 (177g, 93%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=10.9Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。

[0598] 步骤2: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮 (58-2)



[0599] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮 (88g, 0.467mol) 和NIS (157g, 0.7mol) 在AcOH (900mL) 中的反应混合物在80℃搅拌20小时, 然后在110℃搅拌20小时。然后将溶剂真空蒸发并将残留物溶于乙酸乙酯。将混合物用饱和Na₂CO₃水溶液洗涤两次, 用饱和Na₂S₂O₃水溶液和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化 (PE至PE/EA: 50/1) 得到产物 (43g, 31%; 37g, 不纯的), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 2.70 (d, J=0.6Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=314.9。

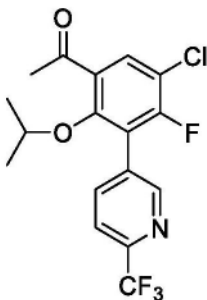
[0600] 步骤3: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮 (58-3)



[0601] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮 (68g, 216mmol)、6-(三氟甲基)吡

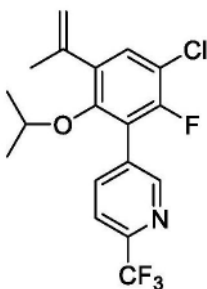
啉-3-基)硼酸(45g,238mmol)、Pd(dppf)Cl₂(9.5g,13mmol)和Na₂CO₃(57g,106mmol)在1,4-二噁烷/水(700mL/100mL)中的反应混合物在N₂下在80℃搅拌过夜。完成后,将混合物真空蒸发。将残留物用乙酸乙酯和水稀释,然后将所得的混合物滤过。分离有机层并将水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA:50/1至10/1)得到产物,其为黄色固体(59g,81%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 13.01(s,1H),8.88(s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.24(d,J=8.1Hz,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),2.74(s,3H),LC-MS(M+H)⁺=334.0。

[0602] 步骤4:1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(58-4)



[0603] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(59g,176.8mmol)、2-碘丙烷(120g,707.2mmol)和K₂CO₃(49g,353.6mmol)在DMF(150mL)中的反应混合物在N₂下在70℃搅拌过夜。完成后,将混合物滤过并将滤液真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA:6/1)得到产物,其为棕色油状物(62g,93%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.93(s,1H),8.31(d,J=8.3Hz,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),3.77-3.59(m,1H),2.63(s,3H),0.87(d,J=6.1Hz,6H),LC-MS(M+H)⁺=376.0。

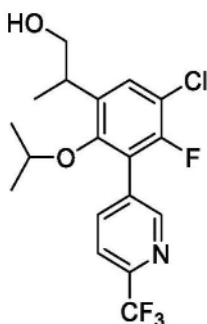
[0604] 步骤5:5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)吡啶(58-5)



[0605] 在0℃在N₂下向甲基三苯基溴化磷(177g,495mmol)在THF(700mL)中的溶液中加入nBuLi(186mL,445.5mmol)并搅拌1小时。然后加入1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙-1-酮(62g,165mmol)在THF(300mL)中的溶液并在室温搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA:50/1)得到产物,其为白色固体(25g,40%)并回收原始物质。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.85(s,1H),8.23(d,J=8.1Hz,1H),8.06(d,J=8.1Hz,1H),7.55(d,J=8.7Hz,1H),5.29(s,1H),5.22(s,1H),3.90(dt,J=12.2,6.1Hz,1H),2.14(s,3H),0.82(d,J=6.1Hz,6H),LC-MS(M+H)⁺=374.1。

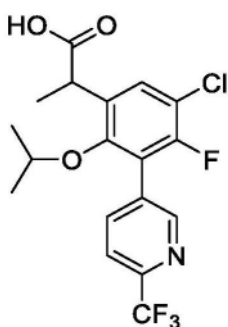
[0606] 步骤6:2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙-1-醇

(58-6)



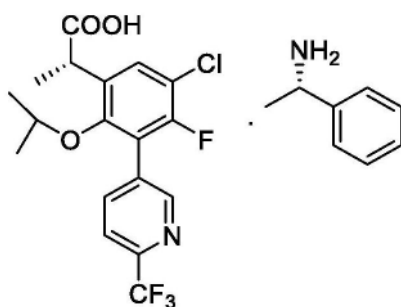
[0607] 将5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-2-(三氟甲基)吡啶 (25g, 66.9mmol) 和 BH_3/THF (334mL, 334mmol) 的反应混合物在 N_2 下在室温搅拌过夜。然后加入 NaOH (5.25g, 133.8mmol) 在水中的溶液并加入 H_2O_2 (50mL)。将混合物在室温搅拌3小时。完成后, 将反应混合物用饱和 Na_2SO_3 水溶液淬灭并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化 ($\text{DCM}/\text{MeOH}=50/1$, 氨水) 得到产物, 其为无色油状物, 在室温固化。LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 392.1

[0608] 步骤7: 2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸 (58-7)



[0609] 向2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙-1-醇 (6.7g, 17.2mmol, 1当量) 在 MeCN (80mL) 中的溶液中加入缓冲溶液 (80mL, Na_2HPO_4 (0.25M) 和 NaH_2PO_4 (0.5M) 在水中)、2,2,6,6-四甲基哌啶子基氧基 (537mg, 3.44mmol)。然后逐滴加入 NaClO_2 (16g, 172mmol) 在 NaClO (145mL, 172mmol) 中的溶液并在室温搅拌过夜。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 滤过并真空蒸发得到粗产物 (6.2g)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 406.0。

[0610] 步骤8: 手性分离2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸 (58-8)

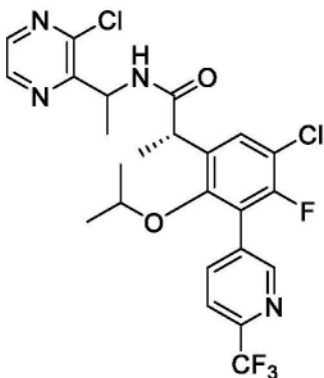


[0611] 将2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸 (49.55g,

122.42mmol) 和 (S)-1-苯基乙-1-胺 (19.4g, 159.17mmol) 在 EtOH (250mL) 中的混合物在 78℃ 搅拌直到固体溶解。然后部分加入水 (300mL) 并在 78℃ 搅拌 20min。冷却至室温后, 将反应混合物在室温静置 24 小时。将固体经滤过收集并干燥得到产物 (48.4g), 其为白色固体。

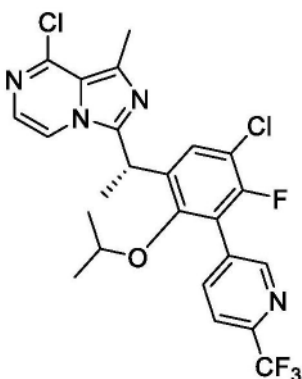
[0612] 将固体 (48.4g) 在 230mL EtOH 中的混合物在 78℃ 搅拌直到固体溶解。然后部分加入水 (450mL) 并在 78℃ 搅拌 20min。冷却至室温后, 将反应混合物在室温静置 24 小时。将固体经滤过收集并干燥得到产物, 其为白色固体。并且重复该操作一次, 将固体由 3N HCl 游离化 (free) 得到产物 (19.5g, 39.7%), 其为白色固体。

[0613] 步骤9: (2S)-2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-(1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基)丙酰胺 (58-9)



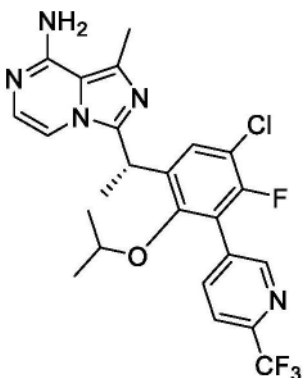
[0614] 将 (S)-2-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丙酸 (19.5g, 48.1mmol)、1-(3-氯吡嗪-2-基)乙-1-胺 (12.1g, 76.4mmol)、HOBt (8.45g, 62.5mmol)、EDCI (11.99g, 62.5mmol) 和 DIPEA (24mL, 144.3mmol) 溶于 DCM (200mL) 并将混合物在室温在 N₂ 下搅拌过夜。然后加入 100mL DCM 并用水 (200mL x2) 洗涤。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸发, 将残留物经硅胶垫 (50g) 纯化, 用 PE:EA=1:1 (500mL) 洗涤得到产物 (29g, 接近 100%), 其为浅黄色油状物, 无需进一步纯化。

[0615] 步骤10: (S)-8-氯-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪 (58-10)



[0616] 在室温向化合物 58-9 (29g, 粗的) 在 DCM (250mL) 中的溶液中缓慢加入三氟甲磺酸酐 (15.4mL), 然后缓慢逐滴加入吡啶 (15.4mL) 并将混合物搅拌 20 分钟。将混合物用水 (200mL x2) 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过并真空蒸发。将残留物经硅胶垫纯化 (45g), 用 PE:EA=1:1 (500mL) 洗涤得到粗产物, 然后将粗产物在 PE:EA=5:1 (50mL) 搅拌并滤过得到产物 (16.7g, 66%, 两步), 其为灰白色固体。

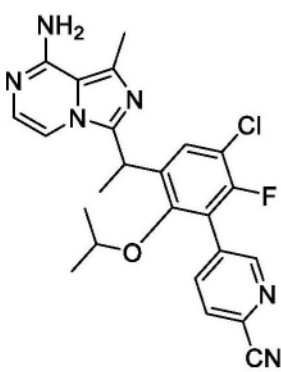
[0617] 步骤11: (S)-3-(1-(5-氯-4-氟-2-异丙氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(58-11)



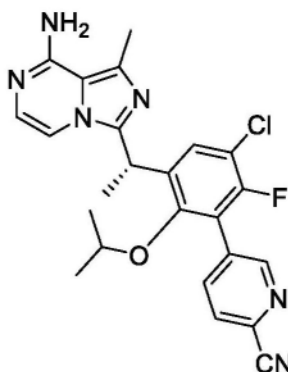
[0618] 将化合物58-10 (16.7g, 31.74mmol) 和 NH_3/iPrOH (150mL) 的混合物在钢管中在90℃搅拌48小时。完成后,将混合物真空蒸发。向残留物中加入300mL乙酸乙酯,用水(200mL x2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,滤过并真空蒸发。得到粗产物,然后将粗产物在石油醚(250mL)中搅拌并滤过得到产物(14.98g, 93.1%),其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.86 (s, 1H), 8.23-8.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.07-8.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.92 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.52 (brs, 2H), 4.83-4.85 (q, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.66-1.68 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.99-1.01 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.78-0.79 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 508.1。

实施例59

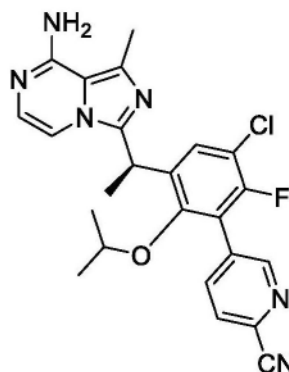
[0619] 5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲腈(59)



化合物 59

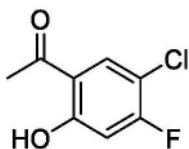


化合物 59A



化合物 59B

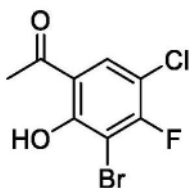
[0620] 步骤1: 1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(59-1)



[0621] 向配备有磁力搅拌器的2L三颈烧瓶中加入4-氯-3-氟苯酚(160g, 1.1mol)和乙酰氯(129g, 0.69mol)。将混合物搅拌1小时。然后将氯化铝(219g, 1.6mol)按份加入至混合物中。将混合物加热至160℃并在150℃保持2小时。将混合物冷却并用 HCl (2M, 500mL) 稀释。将所得的热液体冷却并用乙酸乙酯萃取(3X500mL)。将合并的有机相用水(500mL)和盐水

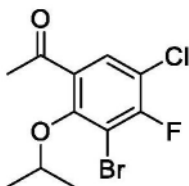
(500mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩得到200g (粗的) 1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基) 乙-1-酮, 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.48-12.41 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[0622] 步骤2: 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羟基苯基) 乙-1-酮 (59-2)



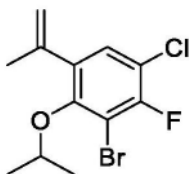
[0623] 向1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基) 乙-1-酮 (110g, 412mmol) 在DMF (1L) 中的溶液中分批加入NBS (114g, 640mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用水 (3L) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (3X1L)。将合并的有机相用盐水洗涤 (3X1L), 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩得到150g (粗的) 1-(5-氯-4-氟-2-羟基苯基) 乙-1-酮, 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 13.21 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 2.66 (s, 3H)。

[0624] 步骤3: 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基) 乙-1-酮 (59-3)



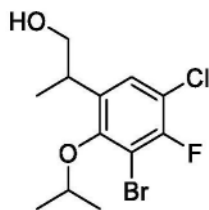
[0625] 向1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羟基苯基) 乙-1-酮 (150g, 560mmol) 和2-碘丙烷 (143g, 841mmol) 在DMF (1L) 中的溶液中加入 NaHCO_3 (71g, 845mmol)。将混合物在60℃搅拌过夜。将混合物冷却并用水 (3L) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (3X1L)。将合并的有机相用盐水洗涤 (3X1L), 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/乙酸乙酯=50/1洗脱) 得到140g (80%) 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基) 乙-1-酮, 其为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.31 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

[0626] 步骤4: 3-溴-1-氯-2-氟-4-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基) 苯 (59-4)



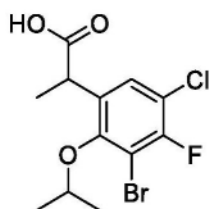
[0627] 在0℃向溴(甲基)三苯基膦 (41g, 115mmol) 在THF (400mL) 中的混合物中逐滴加入n-BuLi (1.6M, 72mL, 115mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟。在0℃将1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基) 乙-1-酮 (30g, 97mmol) 在THF (100mL) 中的溶液逐滴加入至混合物中。将混合物在0℃搅拌4小时。将混合物用水 (500mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (3X200mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化 (用己烷/乙酸乙酯=100/1洗脱) 得到5.0g (17%) 3-溴-1-氯-2-氟-4-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基) 苯, 其为黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.17 (m, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 6H)。

[0628] 步骤5: 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇 (59-5)



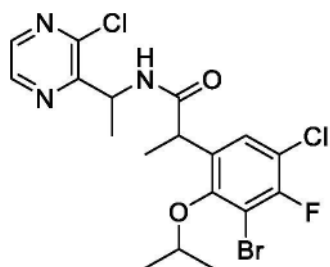
[0629] 向3L配备有磁力搅拌器的烧瓶中加入3-溴-1-氯-2-氟-4-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯 (170g, 553mmol) 和 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 1660mL)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物小心地用水 (100mL) 淬灭。在 0°C 将 NaOH (22g, 550mmol) 在水 (400mL) 中的溶液逐滴加入至混合物中, 然后在 0°C 将 H_2O_2 (30%, 188mL) 逐滴加入至混合物中。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物小心地在冰水浴中用 NaHSO_3 溶液 (1L) 淬灭。然后将混合物用乙酸乙酯萃取 (3X1000mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩得到200g (粗的) 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇, 其为黄色油状物。

[0630] 步骤6: 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸 (59-6)



[0631] 向2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇 (200g, 614mmol) 和 TEMPO (0.8g, 5.1mmol) 在乙腈 (1L) 中的溶液中加入磷酸盐缓冲液 ($\text{pH}=6.7$, 1L)。将混合物在水浴中冷却。在30分钟将 NaClO (10%, 500mL) 和 NaClO_2 (180g, 水500mL) 的混合物逐滴加入至混合物中。将混合物搅拌2小时, 然后将混合物用乙酸乙酯萃取 (2X1000mL)。将合并的有机相用 HCl (2M, 500mL) 处理, 分离有机相, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 滤过并浓缩。将残留物用乙腈 (150mL) 研磨, 将析出物经滤过收集得到90g (43%) 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸, 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.03 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.37 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.31-1.27 (m, 6H)。MS (ESI) m/e $[\text{M}-\text{H}]^-$ 336.9, 338.9。

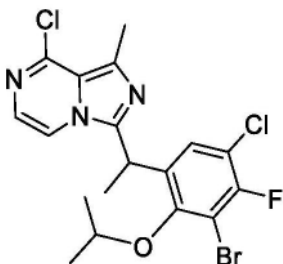
[0632] 步骤7: 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-(1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基)丙酰胺 (59-7)



[0633] 向2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸 (13.0g, 38.3mmol) 和1-(3-氯吡嗪-2-基)乙-1-胺 (6.0g, 38.1mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的溶液中加入 Et_3N (11.6g, 114.6mmol)、 HOBt (6.2g, 45.9mmol) 和 EDCI (8.8g, 45.9mmol)。将混合物搅拌3小时。将混合物用水 (300mL) 稀释, 用二氯甲烷 (3X100mL) 萃取。将合并的有机相干燥并浓缩。将残留物经

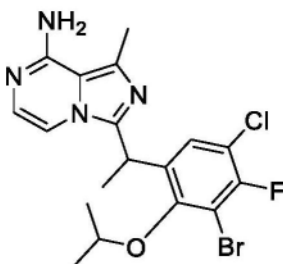
硅胶柱色谱纯化(用二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,20/1至5/1)得到11.4g (62%) 2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-(1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基)丙酰胺,其为黄色固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.30 (d,J=2.4Hz,1H),8.26 (d,J=2.4Hz,1H),7.31 (d,J=8.1Hz,1H),6.96 (d,J=7.6Hz,1H),5.47-5.39 (m,1H),4.73-4.63 (m,1H),4.15-4.07 (m,1H),1.51-1.42 (m,9H),1.32 (d,J=6.2Hz,3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺478.0,480.0。

[0634] 步骤8:3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-8-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(59-8)



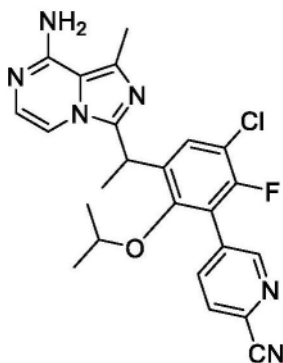
[0635] 向2-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-(1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基)丙酰胺(11.4g,23.8mmol)在二氯甲烷(130mL)中的溶液中逐滴加入Tf₂O在二氯甲烷中的溶液(30mL)。然后将吡啶(9.4g,119mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液逐滴加入至混合物中。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用水(200mL)淬灭,用二氯甲烷(3X100mL)萃取。将合并的有机相干燥并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱纯化(用二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,20/1至5/1)得到8.0g (73%) 3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-8-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪,其为黄色固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.57 (d,J=4.8Hz,1H),7.30 (d,J=7.8Hz,1H),7.15 (d,J=4.6Hz,1H),4.84-4.69 (m,2H),2.82 (s,3H),1.86 (d,J=7.0Hz,3H),1.53 (d,J=6.1Hz,3H),1.38 (d,J=6.1Hz,3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺459.9,462.0。

[0636] 步骤9:3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(59-9)



[0637] 将3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-8-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(1.01g,2.2mmol)和NH₃/iPrOH(20mL)的混合物在钢管中在90℃搅拌48小时。完成后,将混合物真空蒸发。向残留物中加入50mL乙酸乙酯,用水(30mL x2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发得到粗产物,然后将粗产物在石油醚(250mL)中搅拌并滤过得到产物(0.96g,98.3%),其为白色固体。

[0638] 步骤10:5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲腈(59-10)



[0639] 将3-(1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.6g, 1.36mmol)、(6-氰基吡啶-3-基)硼酸(0.32g, 1.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂(60mg, 0.08mmol)和Na₂CO₃(0.36g, 3.41mmol)在1,4-二噁烷/水(35mL/5mL)中的反应混合物在N₂下在80℃搅拌过夜。完成后,将混合物真空蒸发。将残留物用乙酸乙酯和水稀释,然后将所得的混合物滤过。分离有机层并将水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过并真空蒸发。将残留物经柱色谱纯化(PE/EA:2/1至EA)得到产物,其为白色固体(251mg, 49.2%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.84(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.53-7.55(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.33(d, J=5.2Hz, 1H), 6.90-6.91(d, J=4.8Hz, 1H), 6.47(brs, 2H), 4.82-4.83(q, 1H), 3.59-3.61(m, 1H), 2.59(s, 3H), 1.65-1.67(d, J=6.8Hz, 3H), 0.99-1.01(d, J=6.0Hz, 3H), 0.79-0.80(d, J=6.0Hz, 3H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 465.1。

[0640] 化合物59由手性柱分离得到两个化合物,化合物59A(第一个和快洗脱的异构体)和化合物59B(第二个和慢洗脱的异构体),其为白色固体。以与化合物40A相似的方式,将化合物59A指定为(S)-构型。

[0641] 化合物59A:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.84(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.53-7.55(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.33(d, J=5.2Hz, 1H), 6.90-6.91(d, J=4.8Hz, 1H), 6.47(brs, 2H), 4.82-4.83(q, 1H), 3.59-3.61(m, 1H), 2.59(s, 3H), 1.65-1.67(d, J=6.8Hz, 3H), 0.99-1.01(d, J=6.0Hz, 3H), 0.79-0.80(d, J=6.0Hz, 3H)。MS(ESI) m/e [M+H]⁺ 465.1。

[0642] 化合物59B:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.84(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.53-7.55(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.33(d, J=5.2Hz, 1H), 6.90-6.91(d, J=4.8Hz, 1H), 6.47(brs, 2H), 4.82-4.83(q, 1H), 3.59-3.61(m, 1H), 2.59(s, 3H), 1.65-1.67(d, J=6.8Hz, 3H), 0.99-1.01(d, J=6.0Hz, 3H), 0.79-0.80(d, J=6.0Hz, 3H)。MS(ESI) m/e [M+H]⁺ 465.1。

[0643]

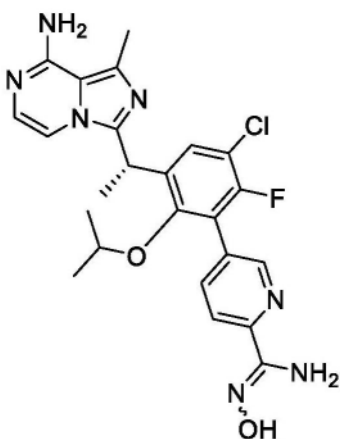
柱

CHIRALPAK IE

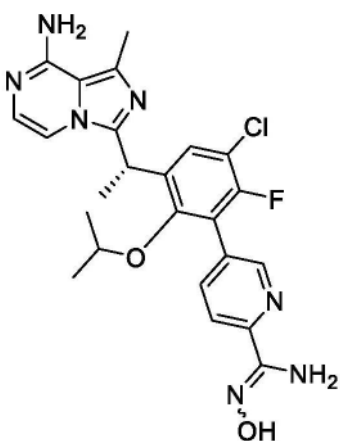
柱尺寸	2cm × 25 cm, 5um
注射	0.2 ML
流动相	Hex:EtOH=50:50
流速	15ml/min
波长	UV 220 nm
温度	25 °C
样品溶液	58mg/ml in EtOH
制备性-HPLC 仪器	Prep- Gilson-HPLC

实施例60

[0644] (S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (60)



[0645] 步骤1: 5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (60-1)

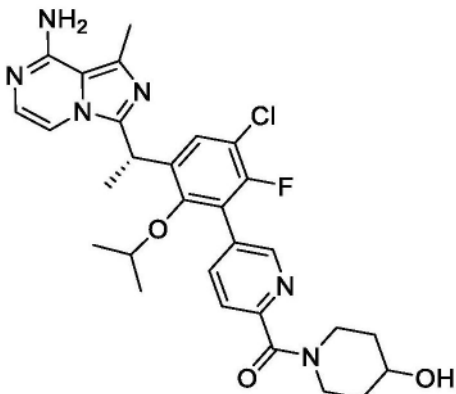


[0646] 将化合物59A (30mg, 0.065mmol)、羟基胺 (10mg, 0.30mmol) 和三乙胺 (0.05mL) 在 EtOH (10mL) 中的反应混合物在 78°C 搅拌 2 小时。完成后, 将混合物真空蒸发。将残留物用石油醚洗涤, 将固体经滤过收集得到产物, 其为白色固体 (9.3mg, 29%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98-8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89-7.92 (d, J=

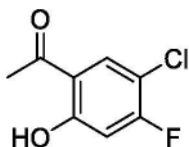
8.8Hz, 1H), 7.45-7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33-7.34 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.90-6.91 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.52 (brs, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.83-4.84 (q, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.65-1.67 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00-1.01 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.80-0.82 (d, J=6.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 498.1。

实施例61

[0647] (S) - (5 - (3 - (1 - (8 - 氨基 - 1 - 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪 - 3 - 基) 乙基) - 5 - 氯 - 6 - 氟 - 2 - 异丙氧基苯基) 吡啶 - 2 - 基) (4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 甲酮 (61)

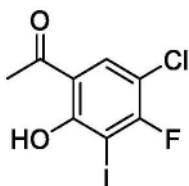


[0648] 步骤1: 1 - (5 - 氯 - 4 - 氟 - 2 - 羟基苯基) 乙 - 1 - 酮 (61-1)



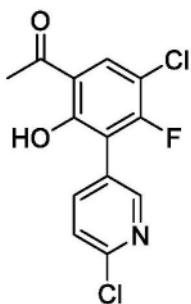
[0649] 将4-氯-3-氟苯酚 (241g, 1.644mol) 溶于乙酰氯 (193.64g, 2.467mole)。加入AlCl₃ (328g, 2.247mol) 并加热至180℃且保持2小时。冷却至室温, 缓慢加入HCl (1N, 1L) 并在室温搅拌2小时。将固体经滤过得到并溶于乙酸乙酯。将有机层用水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。得到产物 (309.2g, 100%)。

[0650] 步骤2: 1 - (5 - 氯 - 4 - 氟 - 2 - 羟基 - 3 - 碘苯基) 乙 - 1 - 酮 (61-2)



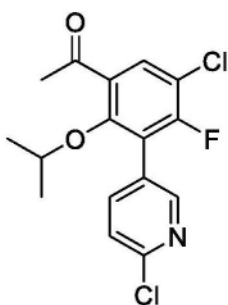
[0651] 将1 - (5 - 氯 - 4 - 氟 - 2 - 羟基苯基) 乙 - 1 - 酮 (100g, 53.03mmol) 溶于DMF (1L), 加入NIS (131.5g, 58.33mmol) 并在室温搅拌18小时, 加入水 (2L) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物 (165g, 99%) 由硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 315.0。

[0652] 步骤3: 1 - (5 - 氯 - 3 - (6 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 4 - 氟 - 2 - 羟基苯基) 乙 - 1 - 酮 (61-3)



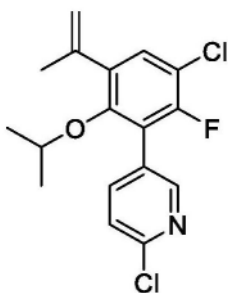
[0653] 将1-(5-氯-4-氟-2-羟基-3-碘苯基)乙-1-酮(60g, 190.8mmol)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(36g, 228.95mmol)、Pd(PPh₃)₄(11.03g, 9.54mmol)和K₂CO₃(52.7g, 381.6mmol)溶于1,4-二噁烷/H₂O(600ml/300ml)并在N₂下回流36小时,将溶剂减压除去并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,产物(36g, 63%)由硅胶色谱柱获得。

[0654] 步骤4:1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙-1-酮(61-4)



[0655] 将1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-羟基苯基)乙-1-酮(72g, 241mmol)溶于DMF(600mL),加入K₂CO₃(99.7g, 723mmol)和2-碘丙烷(81.9g, 482mmol)。将反应混合物加热至60℃且保持2小时,真空除去DMF并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(48g, 58.6%)由硅胶色谱柱获得。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.56(s, 1H), 8.05(dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.81(d, J=8.6Hz, 1H), 7.71(d, J=8.3Hz, 1H), 3.79-3.60(m, 1H), 2.60(s, 3H), 0.89(d, J=6.1Hz, 6H)。MS(ESI) m/e (M+H)⁺342.0。

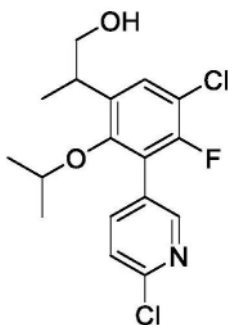
[0656] 步骤5:2-氯-5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)吡啶(61-5)



[0657] 将CH₃PPh₃Br(173.3g, 485.1mmol)溶于无水THF(830mL)中,在N₂下在-65℃逐滴加入nBuLi(2.5M, 155.3mL, 388.1mmol)并搅拌1小时。

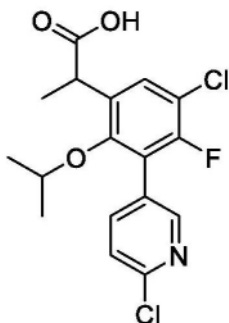
[0658] 在-65℃逐滴加入化合物61-4(83g, 242.6mmol)在无水THF(300mL)中的溶液并搅拌17小时,加入水(500ml)并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物(43g, 52.12%)由硅胶色谱柱获得。

[0659] 步骤6:2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇(61-6)



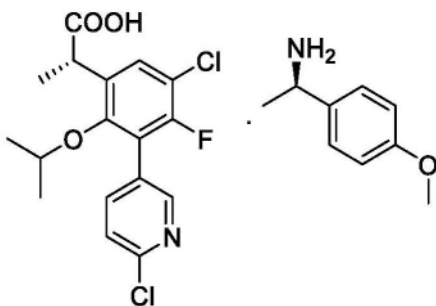
[0660] 将2-氯-5-(3-氯-2-氟-6-异丙氧基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)吡啶(102g, 299.81mmol)溶于 BH_3/THF (1M, 900mL)并在室温搅拌48小时,在0℃逐滴加入NaOH (1N, 250mL),加入 H_2O_2 (200mL, 30%)并在室温搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。得到粗产物(107.4g, 100%)。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 358.0。

[0661] 步骤7: 2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸 (61-7)



[0662] 将TEMPO (468.5mg, 2.998mmol)和2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙-1-醇(107.4g, 299.81mmol)溶于 CH_3CN (550mL)。加入 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (0.25mol/0.5mmol/L, 550mL)并在室温搅拌,在室温逐滴加入 NaClO_2 (86.8g, 959.4mmol)在水(400mL)和NaClO (10%, 245mL, 329.8mmol)并在室温搅拌30min。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。得到产物(103g, 92.3%)。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 372.0。

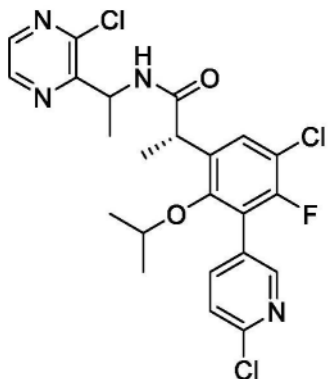
[0663] 步骤8: (S)-2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸 (61-8)



[0664] 将2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)丙酸(103g, 276.72mmol)溶于EtOH (750mL),缓慢加入(R)-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-胺(50.2g, 332.1mmol)并回流30分钟,将反应混合物冷却至室温并在-5℃保持过夜。经滤过得到盐(43g, ee: 97.5%),将盐重结晶,得到盐(31g, ee: 100%)。将盐(37.64g)溶于乙酸乙酯(500mL)和HCl (2N, 500mL)并在室温搅拌30分钟。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。得到产物

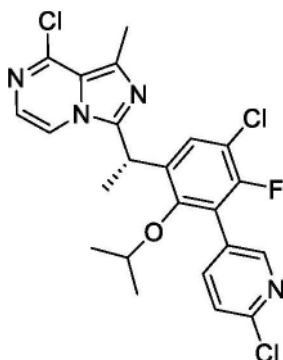
(26.77g)。

[0665] 步骤9: (2S)-2-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)-N-(1-(3-氯吡啶-2-基)乙基)丙酰胺 (61-9)



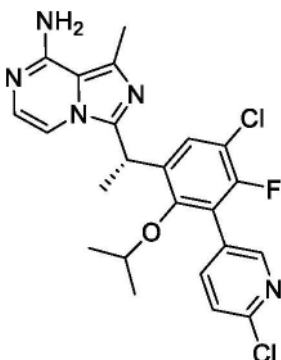
[0666] 将化合物61-8 (17.6g, 47.284mmol)、1-(3-氯吡啶-2-基)乙-1-胺 (8.942g, 56.74mmol)、HOBt (7.7g, 56.741mmol)、EDCI (10.85g, 56.741mmol) 和DIPEA (12.22g, 94.568mmol) 溶于THF (200mL) 并在室温搅拌过夜, 加入水 (100mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物 (24.2g, 100%) 由硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e (M+H)⁺511.0。

[0667] 步骤10: (S)-8-氯-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶 (61-10)



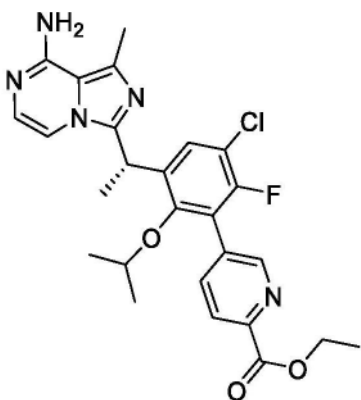
[0668] 将化合物61-9 (24.2g, 47.284mmol) 溶于DCM (242mL)。缓慢逐滴加入 Tf_2O (24.2mL) 并在室温搅拌15分钟, 缓慢逐滴加入吡啶 (36.3mL) 并在室温搅拌30分钟, 在0℃加入水 (500mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物 (18.3g, 78.4%) 由硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e (M+H)⁺493.0。

[0669] 步骤11: (S)-3-(1-(5-氯-3-(6-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-异丙氧基苯基)乙基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-8-胺 (61-11)



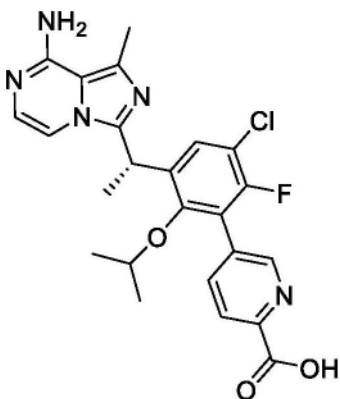
[0670] 在管中将化合物61-10 (18.3g, 37.06mmol) 溶于 NH_3 /丙-2-醇 (7N, 300mL) 并加热至 90°C 且保持48小时, 真空除去溶剂, 加入DCM (300mL) 和水 (200mL) 并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。产物 (14g, 79.55%) 由硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e ($M+H$)⁺ 474.0。

[0671] 步骤12: (S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酸乙酯 (61-12)



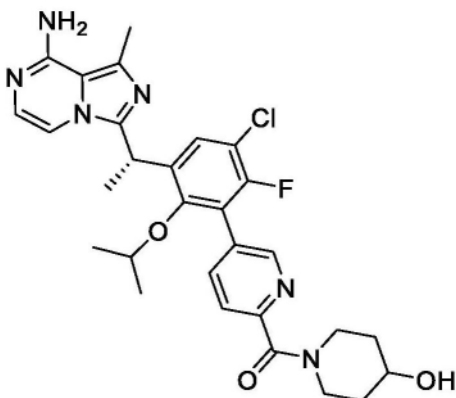
[0672] 将化合物61-11 (7g, 14.76mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (331.3mg, 1.476mmol)、dppp (608.76mg, 1.476mmol) 和 Et_3N (350mL) 溶于EtOH (350mL)。将反应混合物在CO气囊下回流过夜。将溶剂真空除去并由硅胶色谱柱获得产物 (5.5g, 72.8%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=29.9, 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.84 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.39 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.36 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 0.81 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e ($M+1$)⁺ 512.0。

[0673] 步骤13: (S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酸 (61-13)



[0674] 将化合物61-12 (5.5g, 10.74mmol) 溶于EtOH/NaOH (1.72g, 42.97mmol) 在水 (50mL) 中的溶液, 将反应混合物加热至65℃且保持2小时, 真空除去EtOH并将pH调节为6-7, 产物 (5.1g, 98%) 经滤过得到。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 484.0。

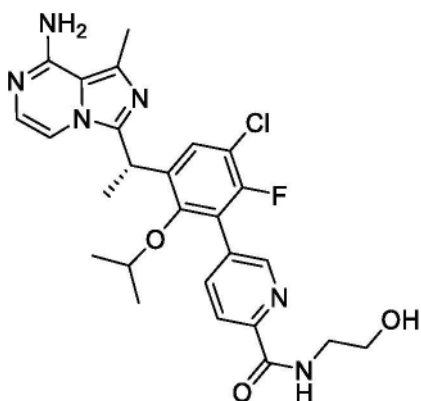
[0675] 步骤14: (S) - (5- (3- (1- (8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 乙基) -5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基) 吡啶-2-基) (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮 (61-14)



[0676] 将化合物61-13 (1.107g, 2.27mmol)、哌啶-4-醇 (463mg, 4.58mmol)、HOBt (464mg, 3.43mmol)、EDCI (655.71mg, 3.43mmol) 和DIPEA (888mg, 16.87mmol) 溶于THF (50mL) 并在室温搅拌过夜, 加入水 (30mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物 (470mg, 36.2%) 由硅胶色谱柱获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.94-4.68 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 3.64-3.60 (dd, J=12.1, 6.0Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.16 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (d, J=44.4Hz, 2H), 1.66 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.51-1.29 (m, 2H), 1.01 (d, J=5.9Hz, 3H), 0.79 (d, J=5.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺ 567.0。

实施例62

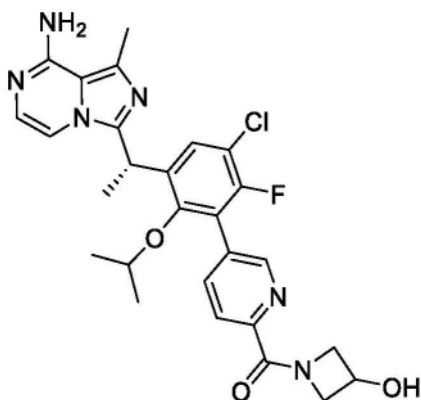
[0677] (S) - (5- (3- (1- (8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 乙基) -5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基) -N- (2-羟基乙基) 吡啶-2-甲酰胺 (62)



[0678] 经与化合物61相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物62。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.55 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 3H), 8.13 (dd, J=26.9, 8.0Hz, 2H), 7.62 (t, J=6.5Hz, 2H), 7.02 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.04-4.87 (m, 1H), 3.64-3.47 (m, 3H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.00 (d, J=5.9Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺527.0。

实施例63

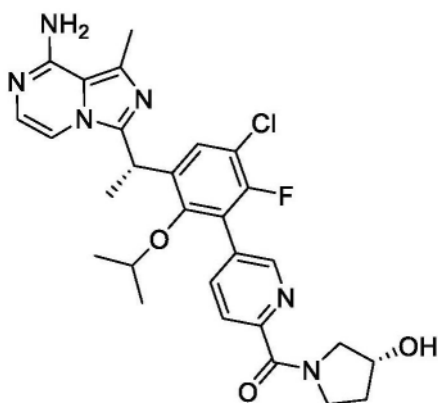
[0679] (S) - (5 - (3 - (1 - (8 - 氨基 - 1 - 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪 - 3 - 基) 乙基) - 5 - 氯 - 6 - 氟 - 2 - 异丙氧基苯基) 吡啶 - 2 - 基) (3 - 羟基氮杂环丁 - 1 - 基) 甲酮 (63)



[0680] 经与化合物61相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物63。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.67 (s, 1H), 8.06 (brs, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.94 (brs, 3H), 5.73 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.83 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.69-3.41 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.00 (d, J=5.9Hz, 3H), 0.79 (d, J=5.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+H)⁺539.0。

实施例64

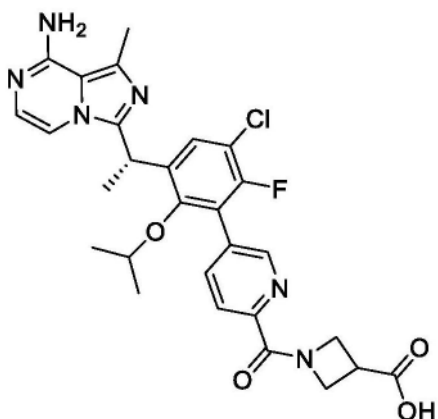
[0681] (5 - (3 - ((S) - 1 - (8 - 氨基 - 1 - 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪 - 3 - 基) 乙基) - 5 - 氯 - 6 - 氟 - 2 - 异丙氧基苯基) 吡啶 - 2 - 基) ((R) - 3 - 羟基吡咯烷 - 1 - 基) 甲酮 (64)



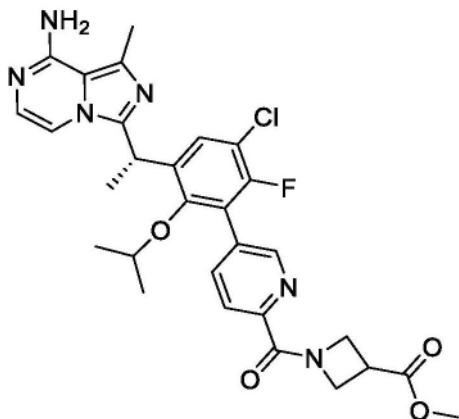
[0682] 经与化合物61相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物64。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.66 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.37-6.98 (m, 3H), 6.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.99 (d, J=19.1Hz, 1H), 4.87 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.89-3.40 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.04-1.74 (m, 2H), 1.67 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01 (d, J=5.7Hz, 3H), 0.82 (d, J=11.0Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+1)⁺553.0。

实施例65

[0683] (S)-1-(5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (65)



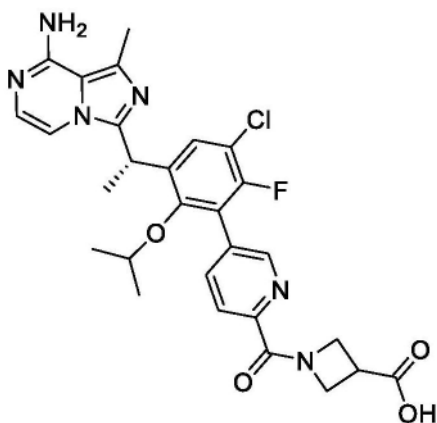
[0684] 步骤1: (S)-1-(5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (65-1)



[0685] 将化合物61-13 (500mg, 1.0332mmol)、氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯盐酸盐 (470mg,

3.01mmol)、HOBt (279.21mg, 2.0664mmol)、EDCI (395.034mg, 2.0664mmol) 和DIPEA (667.5mg, 5.165mmol) 溶于THF (15mL) 并在室温搅拌过夜, 加入水 (50mL) 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。产物 (236mg, 39.53%) 由硅胶色谱柱获得。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 581.0。

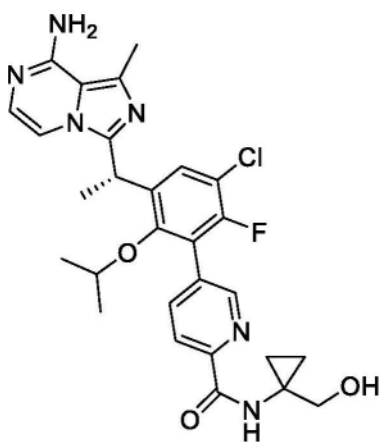
[0686] 步骤2: (S)-1-(5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (65-2)



[0687] 将化合物65-1 (200mg, 0.3442mmol) 溶于MeOH (10mL), 加入NaOH (41.3mg, 1.03mmol) 在水 (10mL) 中的溶液并在室温搅拌48小时, 真空除去MeOH, 将pH调节为6.5-7。产物 (30mg, 15.4%) 经滤过得到。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.09 (brs, 2H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.81 (dd, J=16.7, 8.3Hz, 1H), 4.68 (dd, J=10.1, 6.1Hz, 1H), 4.28 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.13 (dd, J=10.1, 5.8Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.49 (dd, J=10.3, 4.4Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.79 (d, J=5.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e (M+H)⁺ 567.0。

实施例66

[0688] (S)-5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)-N-(1-(羟基甲基)环丙基)吡啶-2-甲酰胺 (66)

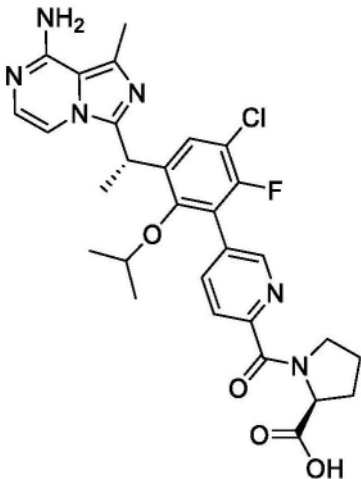


[0689] 经与化合物61相似的方式, 起始于化合物61-13, 制备化合物66, 得到预期化合物, 其为白色固体 (45mg, 39%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.83 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.53 (d, J=5.5Hz, 2H),

2.59 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.99 (d, J=5.9Hz, 3H), 0.80-0.79 (m, 7H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺553.2。

实施例67

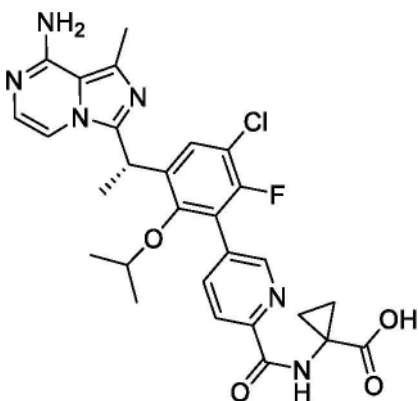
[0690] (5-(3-((S)-1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰基)-L-脯氨酸(67)



[0691] 经与化合物65相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物67,得到预期化合物,其为白色固体(7mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.68 (s, 0.47H), 8.60 (s, 0.54H), 8.07-8.02 (m, 1.5H), 7.94 (d, J=8.1Hz, 0.5H), 7.62 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.2, 5.2Hz, 1H), 7.02-6.85 (m, 1H), 5.23-5.21 (m, 0.6H), 5.08-4.96 (m, 1.3H), 4.67-4.63 (m, 0.6H), 4.03-3.63 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.48-2.29 (m, 1H), 2.20 (dd, J=13.8, 6.4Hz, 1H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.81 (dd, J=6.9, 3.7Hz, 3H), 1.23-1.08 (m, 3H), 1.04-0.83 (m, 3H)。MS (ESI) m/e [M+H]⁺581.2。

实施例68

[0692] (S)-1-(5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰氨基)环丙烷-1-羧酸(68)

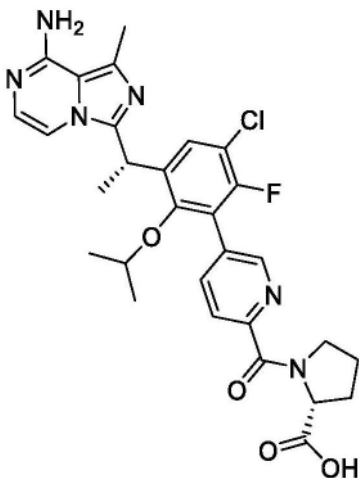


[0693] 经与化合物65相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物68,得到预期化合物,其为白色固体(25mg, 40%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.69 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.8, 6.8Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.81 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.64 (brs, 2H), 1.31 (brs, 2H), 1.13 (d, J=5.8Hz, 3H), 0.94 (d, J=5.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/e

$[M+H]^+$ 567.2。

实施例69

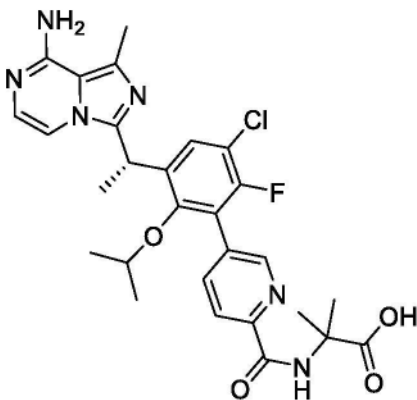
[0694] (5-(3-((S)-1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰基)-D-脯氨酸(69)



[0695] 经与化合物65相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物69,得到预期化合物,其为白色固体(25mg,32%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 0.25H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (m, 0.31H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 0.5H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 6.89 (s, 0.29H), 6.52-6.51 (m, 1H), 5.31-5.14 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2.68H), 3.73-3.71 (m, 1.48H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.79 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.73 (m, 3H), 1.10 (dd, $J=11.9, 6.0\text{Hz}$, 3H), 0.91 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e $[M+H]^+$ 581.1。

实施例70

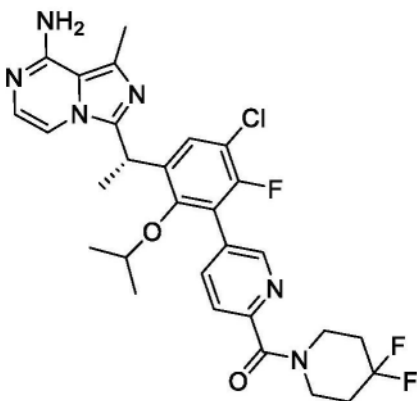
[0696] (S)-2-(5-(3-(1-(8-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)乙基)-5-氯-6-氟-2-异丙氧基苯基)吡啶-2-甲酰氨基)-2-甲基丙酸(70)



[0697] 70经与化合物65相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物70,得到预期化合物,其为白色固体(30mg,44%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.95 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.81 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.70 (ds, 6H), 1.14 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 569.2。

实施例71

[0698] (S) - (5 - (3 - (1 - (8 - 氨基 - 1 - 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪 - 3 - 基) 乙基) - 5 - 氯 - 6 - 氟 - 2 - 异丙氧基苯基) 吡啶 - 2 - 基) (4,4 - 二氟哌啶 - 1 - 基) 甲酮 (71)



[0699] 经与化合物61相似的方式,起始于化合物61-13,制备化合物71,得到预期化合物,其为白色固体(25mg,14%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ8.66 (s,1H),8.06 (d,J=8.2Hz,1H),7.79 (d,J=8.1Hz,1H),7.49 (d,J=8.5Hz,1H),7.32 (d,J=5.0Hz,1H),6.90 (d,J=5.0Hz,1H),6.44 (s,2H),4.83 (q,J=6.8Hz,1H),3.79 (brs,2H),3.66-3.60 (m,1H),3.55 (brs,2H),2.59 (s,3H),2.17-1.96 (m,4H),1.66 (d,J=7.0Hz,3H),1.01 (d,J=6.0Hz,3H),0.80 (d,J=6.1Hz,3H)。MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺587.2。

生物学测定

I. PI3Kδ测定

[0700] 使用商购的ADP-GloTM激酶测定 (Promega Corporation) 并且按照制造者的说明书测试本申请公开的化合物的抑制PI3Kδ激酶活性。简言之,将重组PI3K (p110δ/p85α) 酶、脂质激酶底物和连续稀释的本申请公开的化合物在室温孵育0.5小时。加入ATP以开始激酶反应。在室温孵育1小时后,加入ADP-GloTM试剂以终止激酶反应并清空剩余的ATP。在室温孵育1小时后,加入激酶检测试剂以同时将ADP转化为ATP且允许使用荧光素酶/荧光素反应测量新合成的ATP。在室温孵育0.5小时后,产生的发光在PHERAstar FS板读取器 (BMG LABTECH) 上测量。基于发光计算在浓度不断提高了的化合物存在下的残留酶活性。每个化合物的IC₅₀通过由Graphpad Prism软件将数据拟合为四参数逻辑方程而获得。

II. PI3Kα、β和γ测定

[0701] 使用与PI3K (p110δ/p85α) 相同的方法,除了将2小时孵育应用于PI3K (p110β/p85α) 激酶反应,测试本申请公开的化合物的抑制重组PI3K (p110α/p85α)、PI3K (p110β/p85α) 和PI3K (p110γ)。

表1. 本申请公开的化合物的酶活性IC₅₀或最大抑制(%),0.5μM

化合物	酶活性 IC ₅₀ (nM)或最大抑制(%), 0.5 μM			
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
1	--	6%	150	-27%
2	560	--	1.5	37%
2A	--	--	1600	--
2B	360	--	0.59	150
3	--	--	150	--
4	20%	--	7.5	9%
5	19%	--	18	44%
6	34%	--	2.0	52%
7	420	--	1.9	200
7A	580	180	1.3	210
7B	--	--	43	--

8	1400	350	1.1	260
8A	1300	580	0.51	300
8B	--	--	170	--
9	--	--	100	--
10	3200	2700	9.1	1500
11	540	360	0.54	190
12	1300	870	1.7	67
13	1200	400	1.2	480
14	1100	250	0.73	240
15	830	320	1.2	320
16A	790	870	0.71	440
16B	--	--	62	--
17	3100	1600	1.5	1900
17A	--	--	91	--
17B	970	670	0.28	520
18	7100	1100	1.3	340
18A	4600	190	0.56	160
18B	--	--	26	--
19	580	180	1.3	210
20	2300	930	3.2	740
21	2000	--	3.3	1500
22	1400	390	1.5	760
23	16%	12%	15	-19%
24	4000	1600	2.9	2100
25	3000	2600	2.6	1400
26	1500	330	1.4	500
27	3300	1800	2.5	1400
27A	2200	400	1.1	1000
27B	--	--	500	--
28	2300	930	3.2	740
29	2900	820	2.1	1100
30	1800	530	2.3	450
31	2200	620	2.5	430
32	7400	3500	8.5	2100
33	1800	1800	5.7	750
34	--	--	43	--
35	23000	79000	11	5900
36	1300	580	2.2	730
37	11000	1900	4.2	900
38	>200000	30000	19	2800
38A	>200000	28000	5.4	740

38B	--	--	2100	--
39	3200	2000	5.7	1600
40	>50000	>50000	5.5	>50000
40A	33000	6800	1.0	3800
40B	--	--	150	--
41	2700	3100	3.2	2100
41A	2200	1200	2.1	730
41B	--	--	350	--
42	>50000	>50000	7.4	1600
42A	26000	2200	4.1	810
42B	--	--	330	--
43	>50000	>50000	59	>50000
43A	>50000	>50000	28	>50000
43B	--	--	>1000	--
44	--	--	380	--
45	1100	930	17	1200
46	5600	470	0.7	920
47	810	190	0.20	170
48	540	580	0.42	530
48A	4800	440	0.40	800
48B	1300	1200	0.31	630
48C	--	--	160	--
48D	--	--	6.8	--
49	--	--	3.1	--
49A	2100	260	0.49	440
49B	--	--	26	--
50	36000	670	17	2600
51	2900	2700	1.6	1700
51A	2100	480	0.79	1200
51B	--	--	320	--
52	6%	--	7.7	-11%
53	--	--	1900	--
54	29000	1700	15	4200
55	--	--	450	--
56	--	--	1000	--
57	83000	1237	20	1900
58	14000	17000	5.6	13000
59	10000	3500	2.5	6300
59A	6300	1400	1.2	2700
59B	--	--	240	--
60	4300	4200	1.6	2800

61	2900	6100	0.58	3800
62	5200	3600	0.82	2600
63	2600	2300	0.56	2400
64	1400	1600	0.37	2100
65	5400	1200	0.71	1600
66	4100	3400	0.72	2600
67	5200	460	0.47	1200
68	3400	400	0.33	960
69	7100	610	0.71	620
70	4400	540	0.33	840
71	4700	2700	0.96	3200

III. 在静脉内 (IV) 和口服给药 (PO) 后化合物在Sprague-Dawley大鼠中的药代动力学性质

[0702] 剂量制剂配制注射给药溶液如下制备: 称重1.0mg测试化合物并溶于0.32mL二甲基乙酰胺 (DMA)。然后将溶液进一步经0.36mL乙醇和0.32mL丙二醇稀释。测试化合物的终浓度为 $1.0\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

[0703] 口服给药溶液如下制备: 称重5.0mg测试化合物并分散于10mL 0.5% 甲基纤维素 (MC)。测试化合物的终浓度为 $1\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

动物

[0704] 动物信息汇总于表2。将动物圈养在具有灭菌的垫料的固体底部聚丙烯笼中, 并且使其接收灭菌的饮食和灭菌的水。控制并监测小室的湿度 (目标平均范围40%至70%) 和温度 (目标平均范围18℃至26℃), 其中10至20次空气交换/小时。光周期保持在12小时亮和12小时暗。仅选择看似健康的动物进行该研究, 其基于整体健康状况、体重或相关信息。动物处理方案汇总于表3。

表2. 动物信息表

类别	性别	种属	来源	年龄	体重 (g)	储备的	选择的
大鼠	雄性	Sprague Dawley (SD)	Vital River	8周龄	220-250	7	6

表3. 动物处理方案

组	数量	剂量水平 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	浓度 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	媒介物	给药途径	方案	禁食/ 进食	采样时间
1-3	3	1.0	1.0	32% DMA, 36% 乙醇, 32% 丙二醇	尾静脉 IV	单一	禁食	预先给药, 5, 15, 30 分钟, 1, 2, 4, 8, 24 小时
4-6	3	5.0	1.0	0.5% MC	口服	单一	禁食	预先给药, 15, 30 分钟, 1, 2, 4, 8, 24 小时

研究设计

[0705] 对动物所进行的所有操作均按照已经建立的指导方针并经独立的机构审查委员

会审查并批准。

[0706] 在治疗前使雄性Sprague-Dawley大鼠禁食过夜,并使其自由摄取饮用水。在第1天,将动物称重并使用下式计算每只动物的实际给药体积:

$$\text{给药体积 (mL)} = [\text{标称剂量 (mg} \cdot \text{kg}^{-1}) / \text{剂量浓度 (mg} \cdot \text{mL}^{-1})] \times \text{动物体重 (kg)} \quad (1)$$

[0707] 经尾静脉注射对大鼠给予单一IV剂量 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 并且对其他三只大鼠给予单一口服剂量 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在剂量给予前新鲜制备给药溶液。相应地记录实际体重和实际注射体积。给药四小时后,允许大鼠摄取食物。

[0708] 由颈静脉导管在不同时间采集血样($\sim 150\mu\text{L}$)于EDTA- K_2 涂覆管中。经3000g离心处理全血10分钟。在分析前采集血浆样品并保持在 -80°C 冰箱中。相应地记录血液采样时间。

样品测试

[0709] 将IV和PO给药样品用 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, v/v) 稀释以分别获得 $2\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓度。然后,连同 $47.5\mu\text{L}$ 空白血浆加入 $2.5\mu\text{L}$ 稀释样品,然后按照血浆样品操作处理。将 $10\mu\text{L}$ 等分溶液的混合物注射至LC-MS/MS系统。

结果

[0710] 测试化合物的药代动力学(PK)数据显示于表4。

表4. 化合物的大鼠PK数据

化合物	IV (1 mpk)				PO (5 mpk)				
	$t_{1/2}$ (h)	Cl ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	V_{dss} ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	F%
16A	1.3	16.0	1065.0	1.8	1.9	1.0	495.5	2186.0	41.1
40A	9.0	22.2	768.5	14.8	6.6	2.7	178.6	1721.4	51
48B	1.4	39.2	425.3	4.3	2.1	0.8	254.4	1001.2	47

IV. 在口服给药后化合物在雄性C57BL/6小鼠中的脑渗透

剂量制剂配制

[0711] 称重约4mg测试化合物并分散于0.5%甲基纤维素(MC)。之后,将整个混合物涡旋直到形成溶液或混悬液。测试化合物的终浓度为 $1\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。给药制剂中的测试化合物浓度确定在85%至115%标称值范围内。

[0712] 动物:

[0713] 动物信息汇总于表5。将小鼠圈养在具有灭菌的垫料的固体底部聚丙烯笼中。控制并监测小室的湿度(目标平均范围40%至70%)和温度(目标平均范围 20°C 至 25°C),其中10至20次空气交换/小时。小室保持12小时亮/暗循环,除了由研究活动必要地打断之外。对小鼠供应灭菌的饮食和水。在接受后检查所有动物并使其适应环境至少3天。仅选择看似健康的动物进行该研究,其基于整体健康状况、体重或其他适当的相关数据。

表5. 动物信息表

类别	性别	种属	数目	来源	体重(g)
小鼠	雄性	C57BL/6	9	Vital River Laboratory Technology Co., Ltd.	18-30

研究设计

[0714] 对动物所进行的所有操作均按照已经建立的指导方针并经独立的机构审查委员会审查并批准。研究设计汇总于表6。

表6. 动物处理方案

测试物品	数量	剂量水平 (mg·kg ⁻¹)	体积 (mL kg ⁻¹)	给药途径	禁食/进食	采样时间
测试化合物	9	10	10	PO	禁食	1, 2 和 4 小时

[0715] 在治疗前使雄性大鼠禁食过夜,并使其自由摄取饮用水。在第1天,将动物称重并使用下式计算每只动物的实际给药体积:

$$\text{给药体积 (mL)} = [\text{标称剂量 (mg} \cdot \text{kg}^{-1}) / \text{剂量浓度 (mg} \cdot \text{mL}^{-1})] \times \text{动物体重 (kg)} \quad (1)$$

[0716] 分别经口服管饲对小鼠给予10mg·kg⁻¹测试化合物。新鲜制备给药制剂。相应地记录实际体重和实际给药体积。

[0717] 在二氧化碳下处死三只小鼠以分别在给药后1、2和4小时进行样品采集。经心脏穿刺采集血样(~0.2mL)于抗凝血管(涂覆有EDTA-Ka)。将管轻微倒置若干次以保证混合。经5,500rpm离心处理全血10分钟。在安乐死后立即采集脑。相应地记录样品采集时间。在除去过量的水后,称重脑并用在冰浴中的5×水(w/v)匀化。在分析前,将样品保持在低于-20℃冰箱中。

样品测试

[0718] 对于血浆样品:连同含有IS(维拉帕米,5ng·mL⁻¹和格列本脲,50ng·mL⁻¹)的500μL ACN加入等分溶液的10μL样品,以用于蛋白析出,将混合物涡旋1分钟,然后在13000rpm离心8分钟,然后连同70μL水加入70μL上清液,然后涡旋10分钟。将等分溶液的10μL混合物注射至LC-MS/MS系统。

[0719] 对于脑样品:连同含有IS(维拉帕米,5ng·mL⁻¹和格列本脲,50ng·mL⁻¹)的250μL LACN加入等分溶液的50μL样品,以用于蛋白析出,将混合物涡旋1分钟,然后在13000rpm离心8分钟,然后连同70μL水加入70μL上清液,然后涡旋10分钟。将等分溶液的10μL混合物注射至LC-MS/MS系统。

结果

[0720] 测试化合物的血脑屏障(BBB)数据显示于表7。

表7. 化合物的小鼠BBB数据

化合物	BBB(脑/血浆浓度比)
16A	0.05
40A	0.29

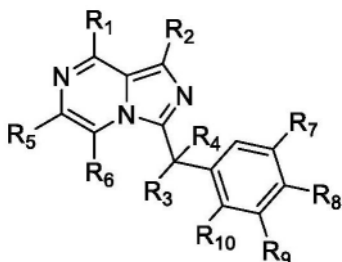
[0721] 发现化合物40A具有显著更好的脑/血浆浓度比,这表明本申请公开的化合物是作为潜在地重要的对脑的诊断和治疗剂。

[0722] 尽管本发明前面书写的说明书能够使得本领域技术人员获得并使用在本发明中被认为的最佳形式,但是本领域技术人员将理解并认识到存在本申请的特定实施方案、方

法和实施例的变化形式、组合和等价形式。因此本发明不应受限于上述实施方案、方法和实施例，而应当是要求保护的本发明的范围和主旨内的所有实施方案和方法。

[0723] 本申请还涉及以下各项：

1. 式 (I) 化合物或其立体异构体或其药用盐



(I)

其中：

R_1 为 $-NR_aR_b$ ，其中 R_a 和 R_b 各自独立为氢或 C_{1-6} 烷基；

R_2 为氢、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} ；

R_3 和 R_4 ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_5 和 R_6 ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} ；

R_7 、 R_8 和 R_{10} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ；

R_9 为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中所述 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ；

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 或 $-NR_{12}SO_2R_{13}$ ；且

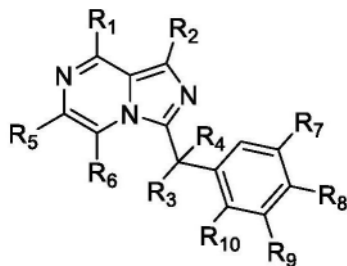
R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} ，其可为相同或不同的，各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-OR_{15}$ ，其中 R_{15} 为氢、 C_{1-6} 烷基、

C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基氧基C₁₋₆烷基-、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,且其中作为R₁₂、R₁₃或R₁₄或作为-OR₁₅的部分的所述C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基氧基C₁₋₆烷基-、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基R₁₆;

可替换地,(R₁₂和R₁₃)或(R₁₃和R₁₄)或(R₁₂和R₁₄)与它们所连接的原子一起形成包含0、1或2个独立选自-NH、-O-、-S-、-SO-或-SO₂-的额外的杂原子的3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环,且所述环任选取代有至少一个取代基R₁₆;

R₁₆在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、氧代、-OR_a、-SO₂R_a、-COR_a、-CO₂R_a、-CONR_aR_b、-C(=NR_a)NR_bR_c、-NR_aR_b、-NR_aCOR_b、-NR_aCONR_bR_c、-NR_aCO₂R_b、-NR_aSONR_bR_c、-NR_aSO₂NR_bR_c或-NR_aSO₂R_b,其中R_a、R_b或R_c独立地为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;或(R_a和R_b)或(R_a和R_b)或(R_b和R_c)与它们所连接的原子一起形成包含0、1或2个独立选自-NH、-O-、-S-、-SO-或-SO₂-的额外的杂原子的3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环。

2. 项1的化合物,其为式(II)化合物或其立体异构体或其药用盐



(II)

其中:

R₁为-NR_aR_b,其中R_a和R_b各自独立为氢或C₁₋₆烷基;

R₂为氢、F、Cl、Br、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基R_{11a};

R₃和R₄,其可为相同或不同的,各自独立为氢、-C₁₋₆烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R₅和R₆,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-NR₁₂SO₂NR₁₃R₁₄或-NR₁₂SO₂R₁₃;其中所述-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基R_{11b};

R₇、R₈和R₁₀,其可为相同或不同的,各自独立为氢、卤素、-C₁₋₆烷基、-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、-NO₂、-OR₁₂、-SO₂R₁₂、-COR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-C(=NR₁₂)NR₁₃R₁₄、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂COR₁₃、-NR₁₂CONR₁₃R₁₄、-NR₁₂CO₂R₁₃、-NR₁₂SONR₁₃R₁₄、-

$\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$; 其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} ;

R_9 为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} ;

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 和 R_{11d} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氧代、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{12})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 或 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$; 且

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

3. 项1的化合物, 其中 R_1 为 $-\text{NH}_2$ 。

4. 项1的化合物, 其中 R_2 独立为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{6-10} 芳基, 且其中 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{6-10} 芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11a} 。

5. 项4的化合物, 其中 R_2 为 Cl 或 Br 或甲基。

6. 项1的化合物, 其中 R_3 和 R_4 各自独立为氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

7. 项6的化合物, 其中 R_3 为氢且 R_4 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

8. 项1的化合物, 其中 R_5 和 R_6 , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11b} , 其中 R_{11b} 为卤素。

9. 项1的化合物, 其中 R_5 和 R_6 各自独立为氢、卤素或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

10. 项9的化合物, 其中 R_5 和 R_6 均为氢。

11. 项1的化合物, 其中 R_7 、 R_8 和 R_{10} , 其可为相同或不同的, 各自独立为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-\text{OR}_{12}$; 其中所述 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11c} , 其中 R_{11c} 为卤素。

12. 项11的化合物, 其中 R_7 和 R_8 , 各自独立为氢、卤素或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 且 R_{10} 为 $-\text{OR}_{12}$ 。

13. 项1或5的化合物, 其中 R_9 为氢、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} 。

14. 项13的化合物, 其中 R_9 为包含一个氮原子和0或1个选自 N 、 O 和 S 的额外的杂原子的5-至6-元杂环基或包含一个氮原子和0或1个选自 N 、 O 和 S 的额外的杂原子的5-至6-元杂芳基; 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} 。

15. 项14的化合物, 其中 R_9 为包含一个氮原子的5-元杂环基或包含一个或两个氮原子的6-元杂环基或包含一个氮原子的5-或6-元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基各自独立地任选取代有至少一个取代基 R_{11d} 。

16. 项13-15中任一项的化合物, 其中 R_{11d} 为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代、 $-\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ 或包含1或2个选自 N 和 O 的杂原子的5-至6-元杂环基, 其中 R_{12} 和

R_{13} 各自独立为氢、 $-C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基-。

17. 项13-15中任一项的化合物, 其中 R_9 为包含一个氮原子的5-或6-元杂芳基, 其中所述杂芳基任选取代有取代基 R_{11d} 。

18. 项17的化合物, 其中 R_{11d} 为 $-CONR_{12}R_{13}$, 其中 R_{12} 和 R_{13} 如在项1中所定义。

19. 项18的化合物, 其中 R_{12} 为氢且 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的环烷基。

20. 项19的化合物, 其中 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的 C_3-C_8 环烷基。

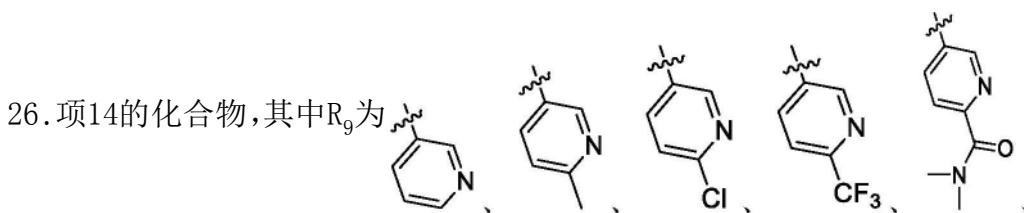
21. 项20的化合物, 其中 R_{13} 为任选取代有至少一个取代基 R_{16} 的环丙基。

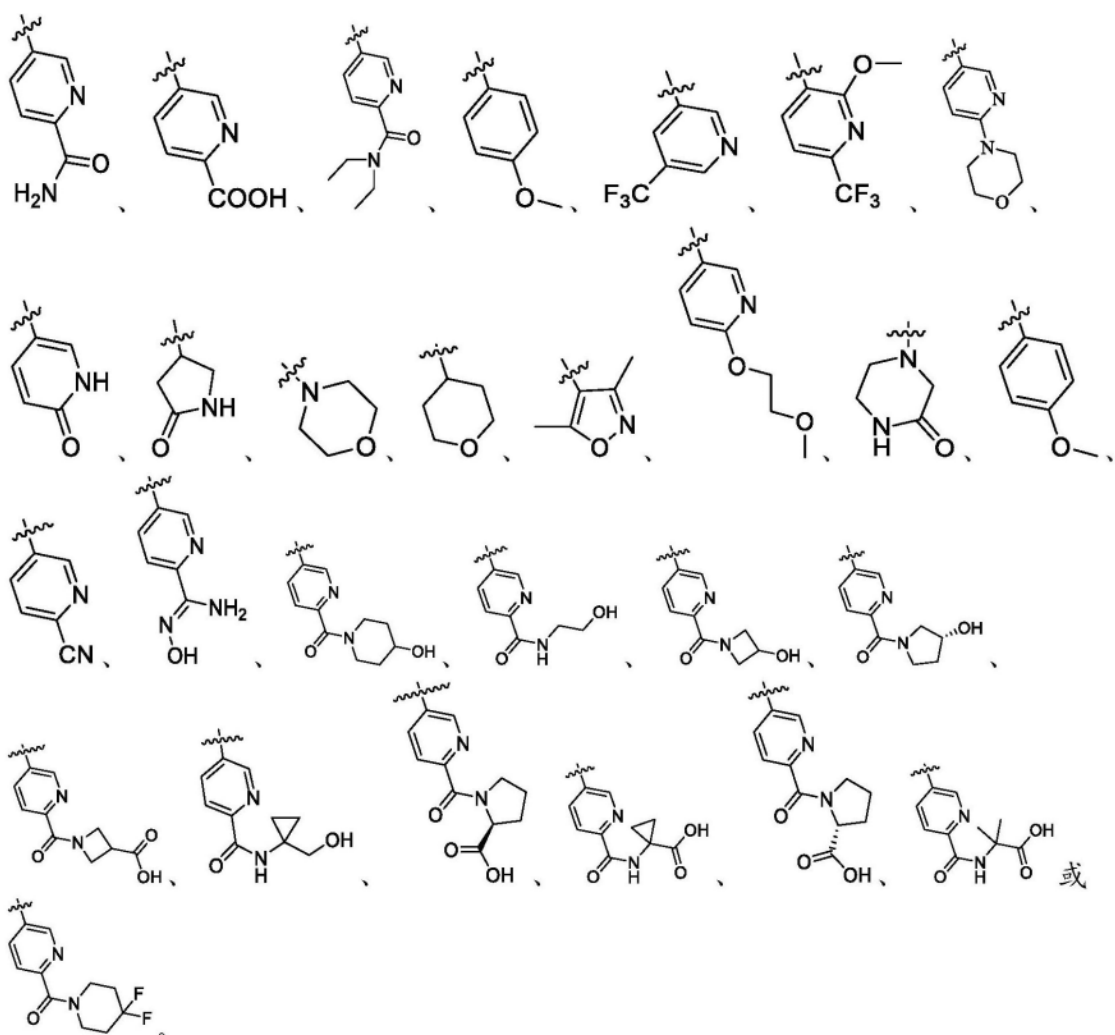
22. 项18的化合物, 其中 R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成包含0、1或2个独立选自 $-NH$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-SO$ 或 $-SO_2$ 的额外的杂原子的3-至8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的环, 且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} 。

23. 项22的化合物, 其中 R_{12} 和 R_{13} 与它们所连接的氮原子一起形成包含0或1个独立选自 $-NH$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-SO$ 或 $-SO_2$ 的额外的杂原子的4-至6-元饱和环, 且所述环任选取代有至少一个取代基 R_{16} 。

24. 项19-23中任一项的化合物, 其中 R_{16} 在其每次出现时独立地为氢、卤素、任选取代有羟基的 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OH$ 或 $-CO_2H$ 。

25. 项16的化合物, 其中 R_{11d} 为甲基、三氟甲基、氯、 N,N -二甲基氨基羰基、 N,N -二乙基氨基羰基、氨基羰基、羧基、羟基、氧代、甲氧基或2-甲氧基乙氧基。



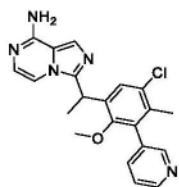


27. 项13-26中任一项的化合物,其中 R_{10} 为甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

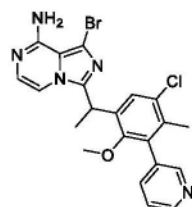
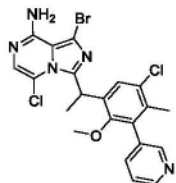
28. 项27的化合物,其中 R_{10} 为异丙氧基。

29. 项1的化合物,其中在 R_3 和 R_4 不同的情况下,所述化合物为(S)-构型。

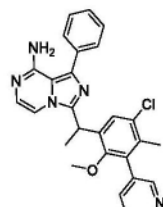
30. 项1的化合物,其为:



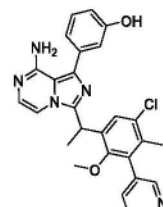
化合物 1,



化合物 2,

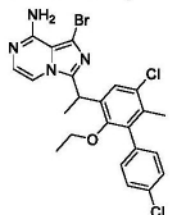


化合物 3,

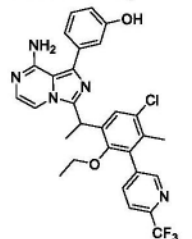


化合物 4,

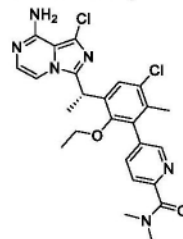
化合物 5,



化合物 6,

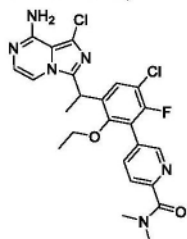


化合物 7,

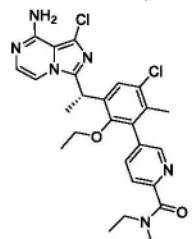


化合物 8,

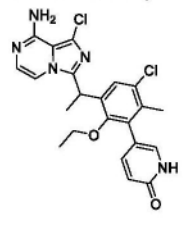
化合物 9,



化合物 10,

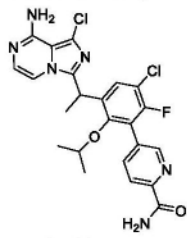


化合物 11,

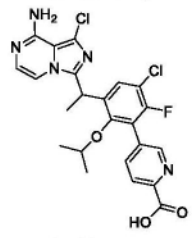


化合物 12,

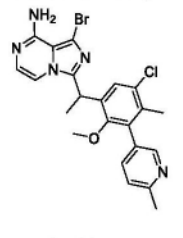
化合物 13,



化合物 14,

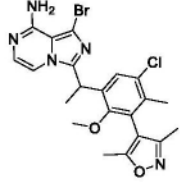


化合物 15,

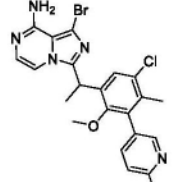


化合物 16,

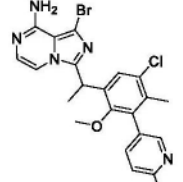
化合物 17,



化合物 18,



化合物 19,



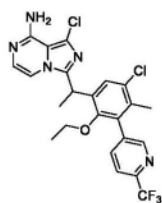
化合物 20,

化合物 21,

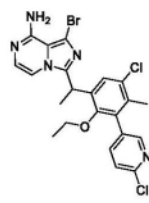
化合物 22,

化合物 23,

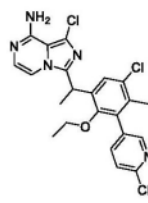
化合物 24,



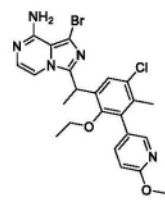
化合物 25,



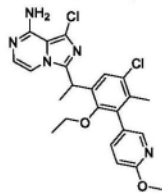
化合物 26,



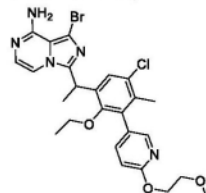
化合物 27,



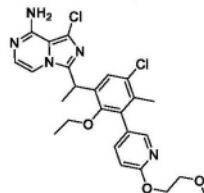
化合物 28,



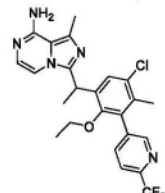
化合物 29,



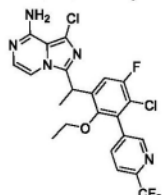
化合物 30,



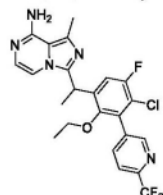
化合物 31,



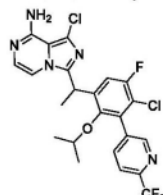
化合物 32,



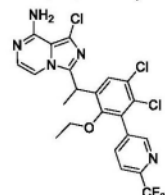
化合物 33,



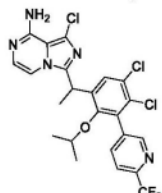
化合物 34,



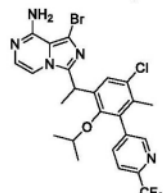
化合物 35,



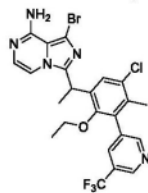
化合物 36,



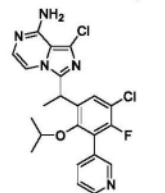
化合物 37,



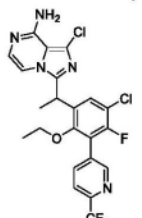
化合物 38,



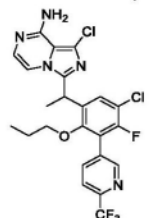
化合物 39,



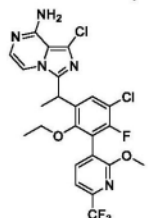
化合物 40,



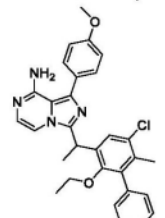
化合物 41,



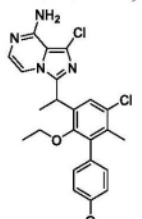
化合物 42,



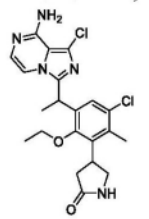
化合物 43,



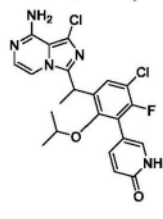
化合物 44,



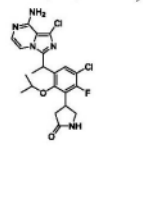
化合物 45,



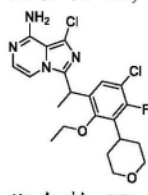
化合物 46,



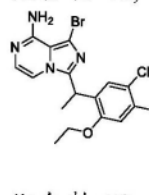
化合物 47,



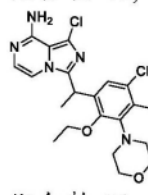
化合物 48,



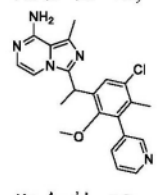
化合物 49,



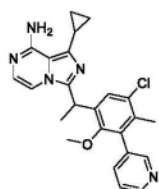
化合物 50,



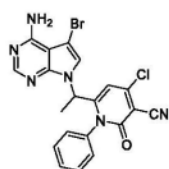
化合物 51,



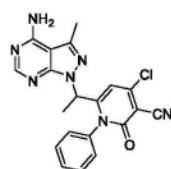
化合物 52,



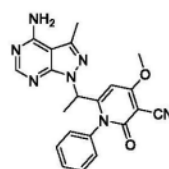
化合物 53,



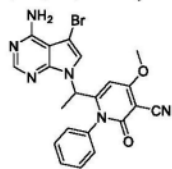
化合物 54,



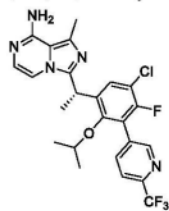
化合物 55,



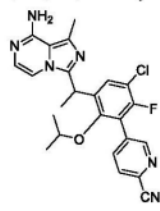
化合物 56,



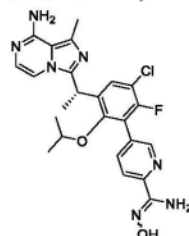
化合物 57,



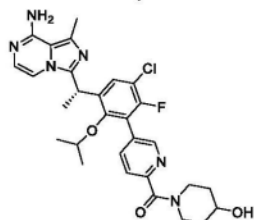
化合物 58,



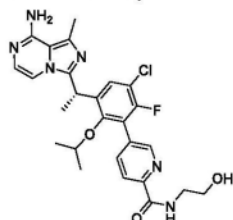
化合物 59,



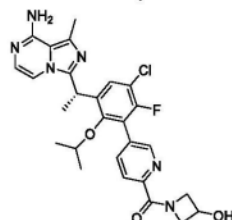
化合物 60,



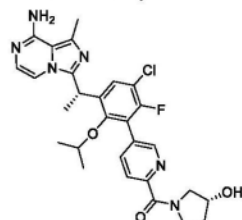
化合物 61,



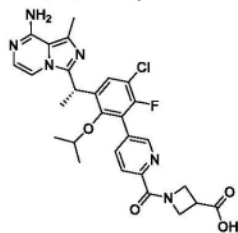
化合物 62,



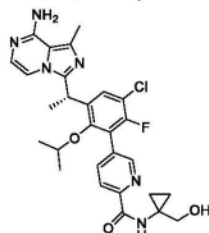
化合物 63,



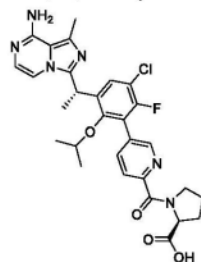
化合物 64,



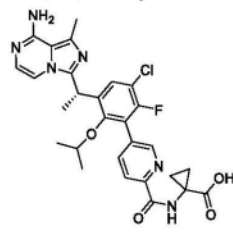
化合物 65,



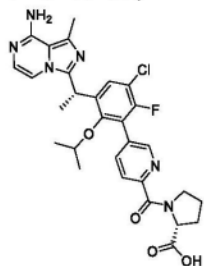
化合物 66,



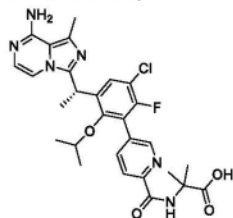
化合物 67,



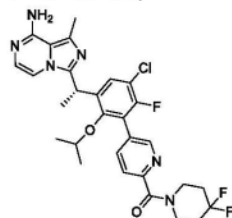
化合物 68,



化合物 69,



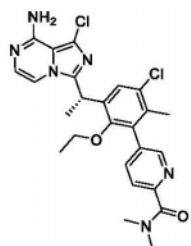
化合物 70, 或



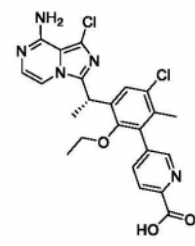
化合物 71

或其药用盐。

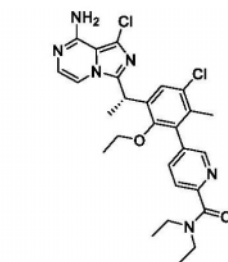
31. 项1的化合物, 其为:



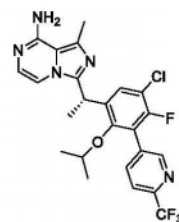
化合物 11,



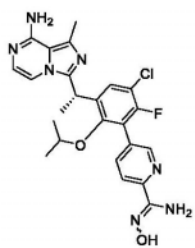
化合物 12,



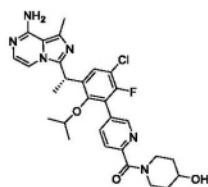
化合物 14,



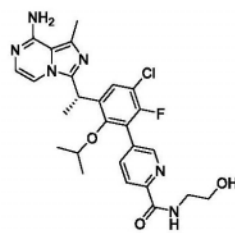
化合物 58,



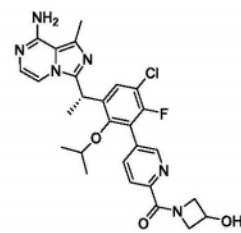
化合物 60,



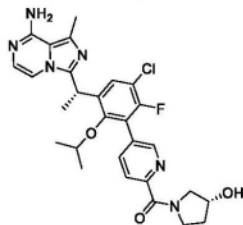
化合物 61,



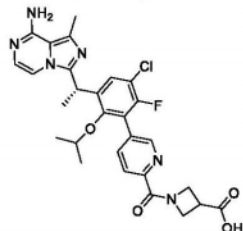
化合物 62,



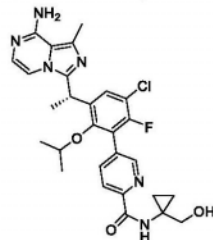
化合物 63,



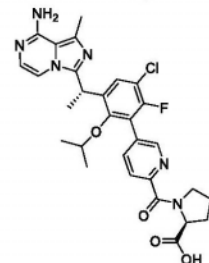
化合物 64,



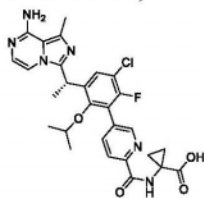
化合物 65,



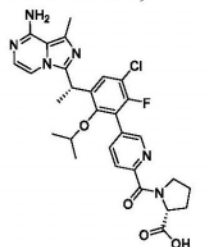
化合物 66,



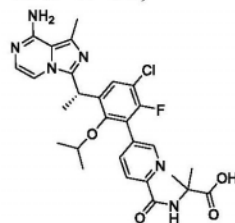
化合物 67,



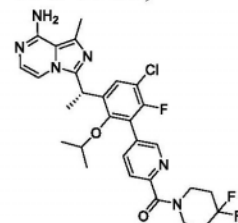
化合物 68,



化合物 69,



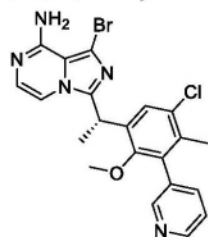
化合物 70,



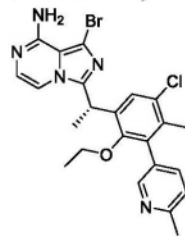
化合物 71,



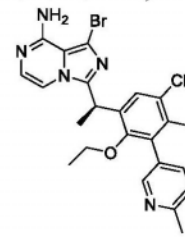
化合物 2A,



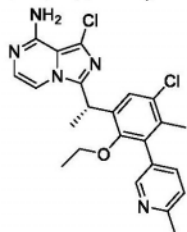
化合物 2B,



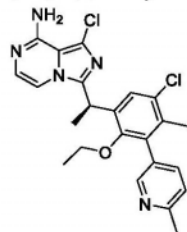
化合物 7A,



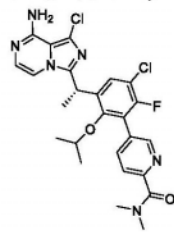
化合物 7B,



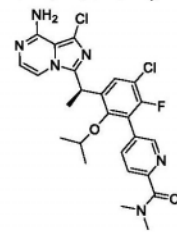
化合物 8A,



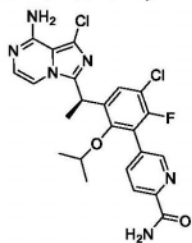
化合物 8B,



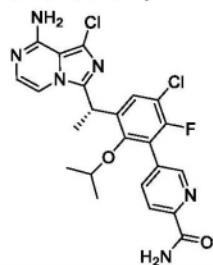
化合物 16A,



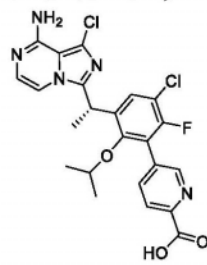
化合物 7B,



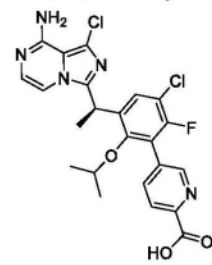
化合物 17A,



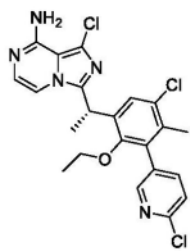
化合物 17B,



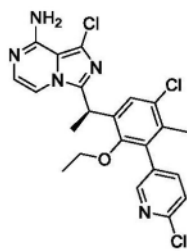
化合物 18A,



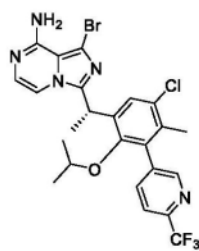
化合物 18B,



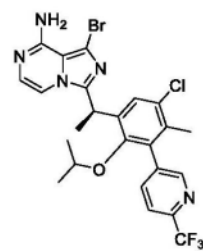
化合物 27A,



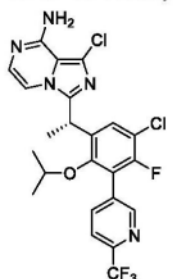
化合物 27B,



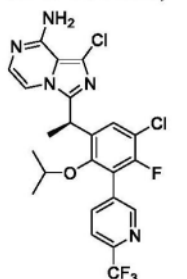
化合物 38A,



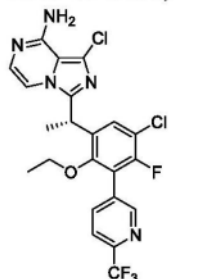
化合物 38B,



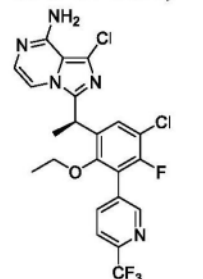
化合物 40A,



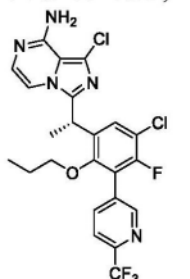
化合物 40B,



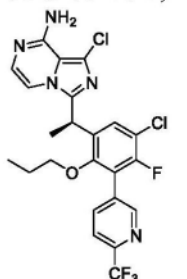
化合物 41A,



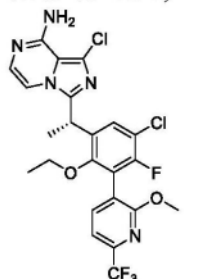
化合物 41B,



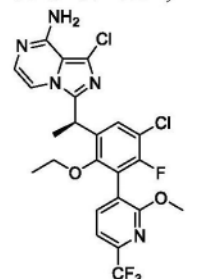
化合物 42A,



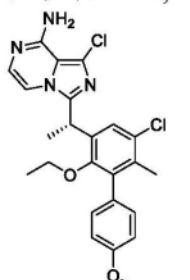
化合物 42B,



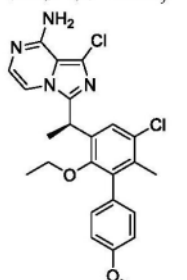
化合物 43A,



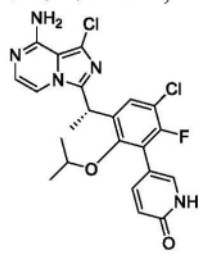
化合物 43B,



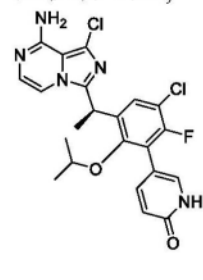
化合物 45A,



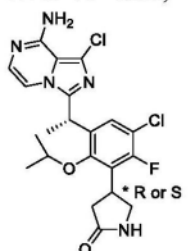
化合物 45B,



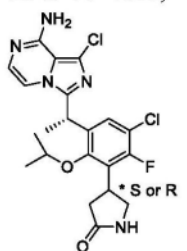
化合物 47A,



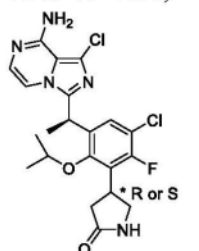
化合物 47B,



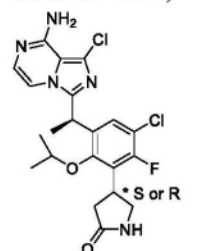
化合物 48A,



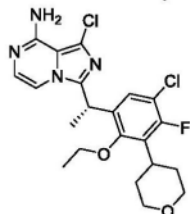
化合物 48B,



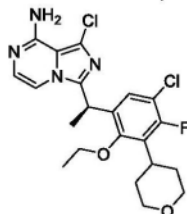
化合物 48C,



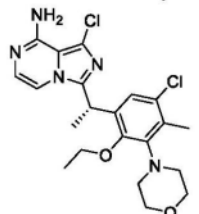
化合物 48D,



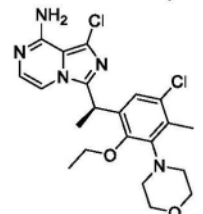
化合物 49A,



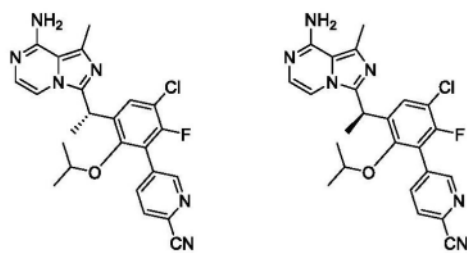
化合物 49B,



化合物 51A,



化合物 51B,



化合物 59A, 或

化合物 59B

或其药用盐。

32. 药物组合物, 包含治疗有效量的项1-31中任一项的化合物、其立体异构体或其药用盐以及药用赋形剂。

33. 治疗或预防受试者中对抑制PI3Kδ活性应答的病症或疾病的方法, 包括对所述受试者给予项1-31中任一项的化合物或其立体异构体或其药用盐。

34. 项33的方法, 其中所述病症或疾病为炎症病症、自身免疫性疾病或癌症。

35. 项34的方法, 其中所述病症或疾病选自特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、自身免疫性溶血性贫血、血管炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、天疱疮、膜性肾病、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性髓细胞样白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、慢性髓细胞样白血病 (CML)、多发性骨髓瘤 (MM)、毛细胞性白血病、套细胞淋巴瘤 (MCL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、滤泡性淋巴瘤、淋巴质浆细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、活化B细胞样 (ABC) 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 或生发中心B细胞 (GCB) 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓组织增生性疾病 (MPD)、滤泡性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (WM)、胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、胃癌、食管癌、头颈癌、黑色素瘤、神经内分泌癌、CNS癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠癌、系统性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力、类风湿性关节炎 (RA)、急性播散性脑脊髓炎、特发性血小板减少性紫癜、多发性硬化 (MS)、舍格伦综合征、自身免疫性溶血性贫血、哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化或狼疮。

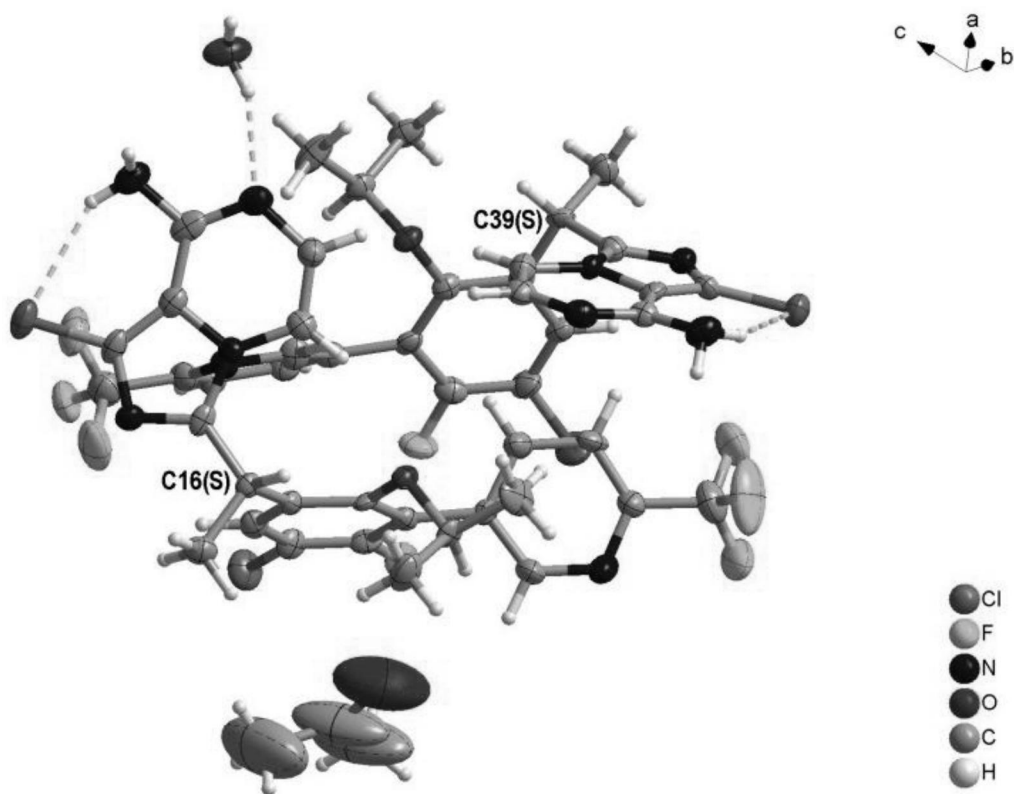


图1