



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110337295 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 09

(21) 申请号 201780084790.8

(22) 申请日 2017.11.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110337295 A

(43) 申请公布日 2019.10.15

(30) 优先权数据
62/427,044 2016.11.28 US
62/458,306 2017.02.13 US
62/552,073 2017.08.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/063533 2017.11.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/098499 EN 2018.05.31

(73) 专利权人 普拉克西斯精密药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 K.雷迪 G.马蒂内兹博特拉
A.M.格里芬 B.E.马龙

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 曹立莉 邹宗亮

(51) Int.Cl.
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(56) 对比文件
贾嫻.药物设计的基本原理和方法.《药物化学课堂笔记》.2011,第9-13.

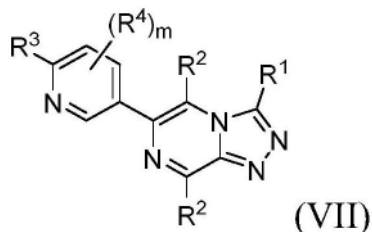
审查员 常傲

权利要求书4页 说明书234页

(54) 发明名称
化合物以及它们的使用方法

(57) 摘要
本发明部分地涉及稠合杂芳基化合物和组合物,其可用于预防和/或治疗与电压门控钠离子通道功能异常(例如,异常晚/持续性钠电流)有关的疾病或病状。本文还提供治疗包括德拉韦综合征或癫痫在内的与钠离子通道功能异常有关的疾病或病状的方法。

1. 一种式 (VII) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 碳环基、苯基、O-苯基, 其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 碳环基、苯基或 O-苯基任选被一个或多个卤代、3-8 元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

m 是 1 或 2;

每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 或 $-N(R^d)_2$;

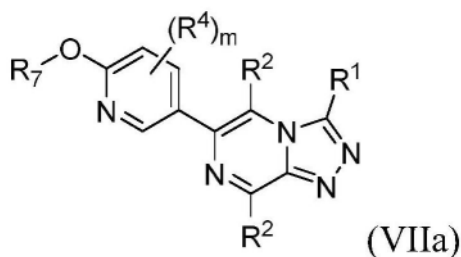
每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基, 其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基; 其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代; 并且

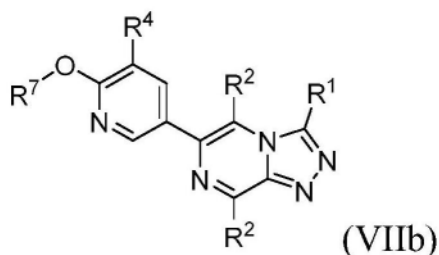
R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基, 其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为式 (VIIa):



或其药学上可接受的盐, 其中变量如权利要求 1 中所定义。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中所述化合物为式 (VIIb):



或其药学上可接受的盐, 其中变量如权利要求 1 中所定义。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环

基,其中C₁烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或-OR^c取代。

5.如权利要求4所述的化合物,其中R¹是CF₃或CHF₂。

6.如权利要求1-3和5中任一项所述的化合物,其中R²是氢。

7.如权利要求1所述的化合物,其中R³是-OR⁷。

8.如权利要求1-3、5和7中任一项所述的化合物,其中R⁷是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的C₁₋₆烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的C₃₋₈碳环基取代的C₁₋₆烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的C₃₋₈碳环基。

9.如权利要求8所述的化合物,其中R⁷是任选被1、2或3个卤素取代的C₁₋₆烷基。

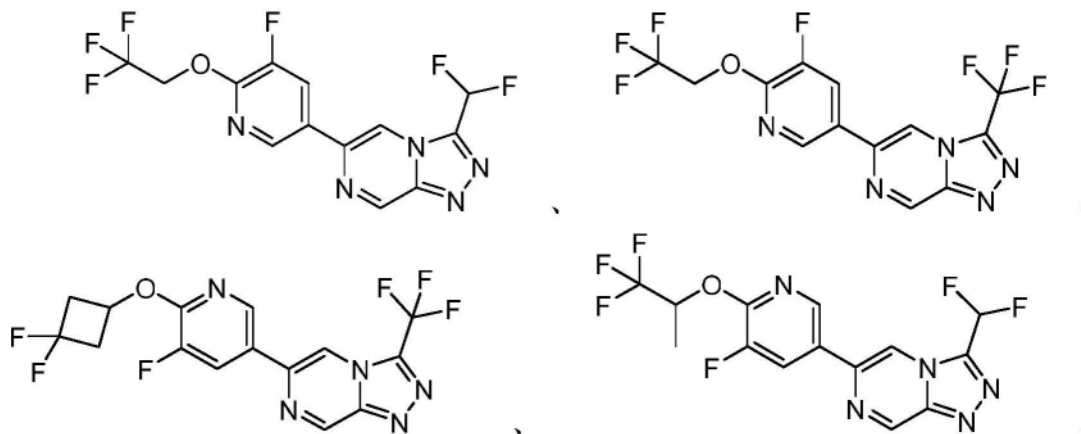
10.如权利要求1、5、7和9中任一项所述的化合物,其中R³是-OCF₃或-O-CH₂CF₃。

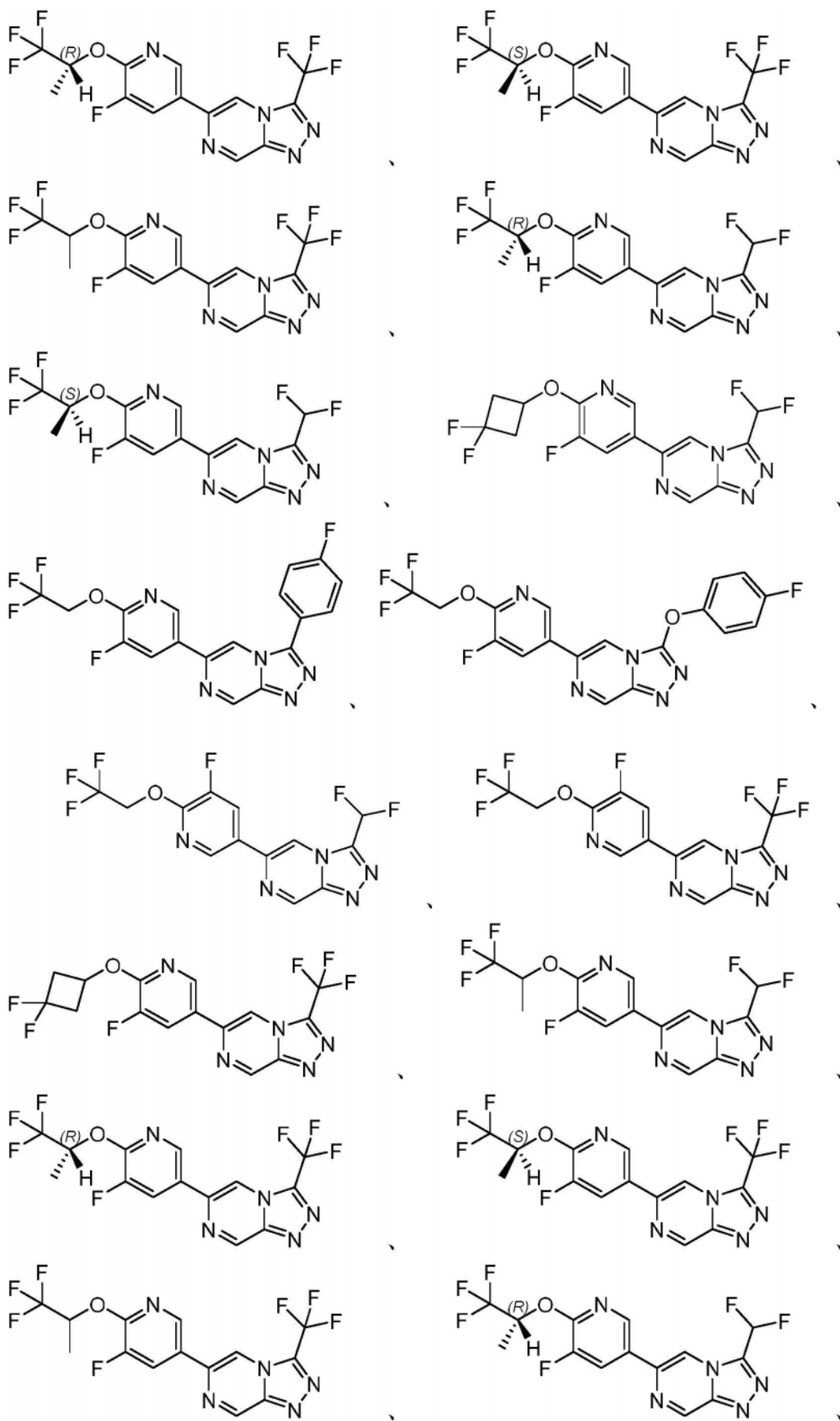
11.如权利要求1-3、5、7和9中任一项所述的化合物,其中R⁴独立地为C₁₋₆烷基、-OR^c或卤素。

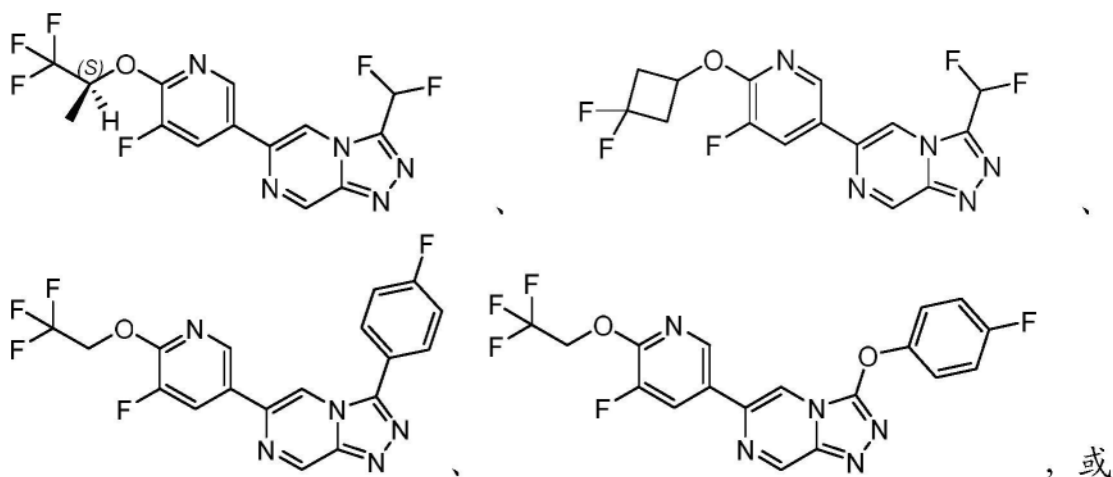
12.如权利要求11所述的化合物,其中R⁴是甲基或氟。

13.如权利要求1所述的化合物,其中m是1。

14.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:







其药学上可接受的盐。

15. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

16. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或在制备用于在有需要的受试者中治疗神经病症或精神病症的药物中的用途。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述神经病症是癫痫。

18. 如权利要求16所述的用途,其中所述神经病症是癫痫性脑病变。

19. 如权利要求16所述的用途,其中所述癫痫性脑病变包括德拉韦综合征、婴儿痉挛或林-戈综合征。

20. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或在制备用于治疗神经发育病症、疼痛或神经肌肉病症的药物中的用途。

21. 如权利要求15所述的药物组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗神经病症或精神病症的药物中的用途。

22. 如权利要求21所述的用途,其中所述神经病症是癫痫。

23. 如权利要求21所述的用途,其中所述神经病症是癫痫性脑病变。

24. 如权利要求21所述的用途,其中所述癫痫性脑病变包括德拉韦综合征、婴儿痉挛或林-戈综合征。

25. 如权利要求15所述的药物组合物在制备用于治疗神经发育病症、疼痛或神经肌肉病症的药物中的用途。

化合物以及它们的使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

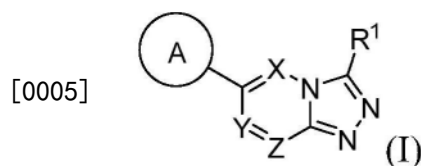
[0002] 本申请要求2016年11月28日提交的第62/427,044号美国临时申请、2017年2月13日提交的第62/458,306号美国临时申请和2017年8月30日提交的第62/552,073号美国临时申请的优先权及权益,上述申请中的每一个以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 钠离子(Na⁺)通道主要以瞬态方式打开并快速失活,从而产生快速Na⁺电流以启动动作电位。延迟或持续钠电流(INaL)是心肌细胞和神经元的快速Na⁺电流的持久分量。许多常见的神经和心脏病状与异常的INaL增强相关,这促成了哺乳动物的电功能和收缩功能障碍的发病(参见例如Pharmacol Ther (2008) 119:326-339)。因此,选择性调节钠通道活性(例如异常INaL)的药物化合物可用于治疗这类疾病状态。

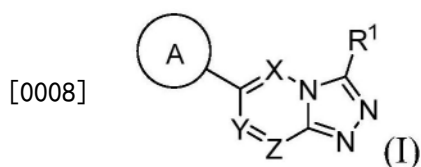
发明内容

[0004] 本文描述了稠合杂芳基化合物和组合物,其可用于预防和/或治疗疾病、病症或病状,例如与钠离子通道功能异常(例如异常延迟钠电流(INaL))有关的疾病、病症或病状。一方面,本公开主要描述式(I)的化合物:



[0006] 或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z中的每一者独立地为N或CR²,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;A是芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基),其每一者任选被一个或多个R³取代;R²是氢、烷基或卤代;R¹是氢、烷基、烯基、炔基、-OR^b、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;每个R³独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c或-C(O)N(R^d)₂,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个R⁵取代;R⁴和R⁵中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁷取代;每个R^b是氢;每个R^c独立地为氢、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁶取代;每个R^d独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个R⁶取代;每个R⁶独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且每个R⁷独立地为烷基、卤代或氧代。

[0007] 一方面,本公开提供治疗神经病症或精神病症的方法,其中所述方法包括对有需要的受试者施用式(I)的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] X、Y和Z中的每一者独立地为N或CR²,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;

[0011] A是芳基或杂芳基环,其每一者任选被一个或多个R³取代;

[0012] R¹是氢、烷基、烯基、炔基、-OR^b、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;

[0013] R²是氢、烷基或卤代;

[0014] 每个R³独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c或-C(O)N(R^d)₂,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个R⁵取代;

[0015] R⁴和R⁵中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁷取代;

[0016] 每个R^b是氢;

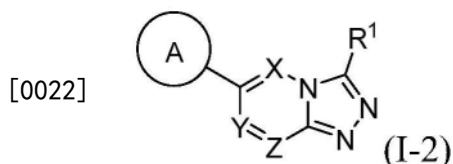
[0017] 每个R^c独立地为氢、烷基、芳基或杂芳基,其中烷基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R⁶取代;

[0018] R^d独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个R⁶取代;

[0019] 每个R⁶独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且

[0020] 并且每个R⁷独立地为烷基、卤代或氧代。

[0021] 另一方面,本公开提供治疗神经病症或精神病症的方法,其中所述方法包括对有需要的受试者施用式(I-2)的化合物:



[0023] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0024] X、Y和Z中的每一者独立地为N或CR²,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;

[0025] A是芳基或杂芳基环,其每一者任选被一个或多个R³取代;

[0026] R¹是氢、烷基、烯基、炔基、-OR^b、-N(R^d)₂、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;

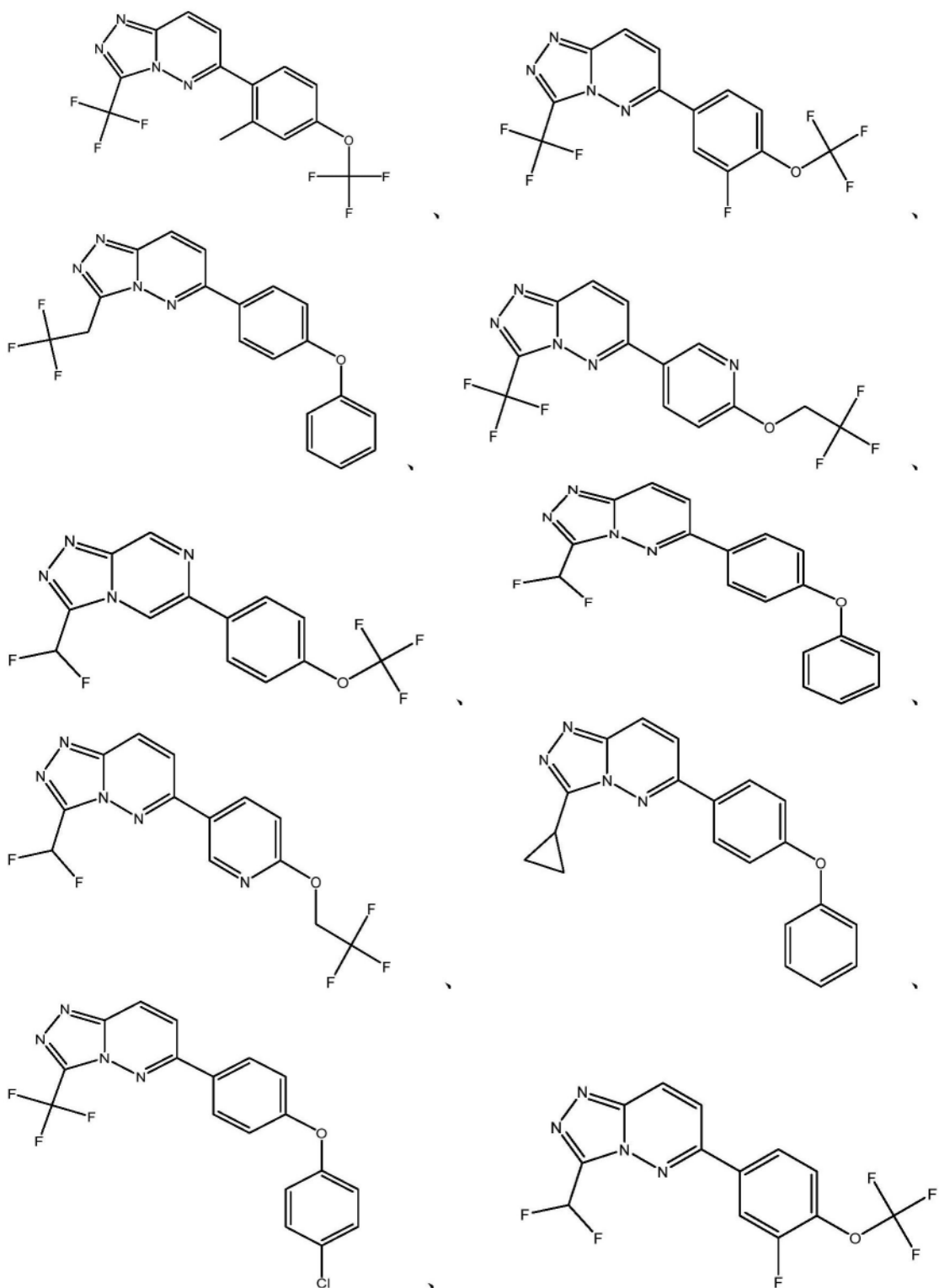
[0027] R²是氢、烷基、卤代、N(R^d)₂、-C(O)OR^c、-NR^dC(O)(R^c)或-C(O)N(R^d)₂,其中所述烷基任选被-OH或-O-烷基取代;

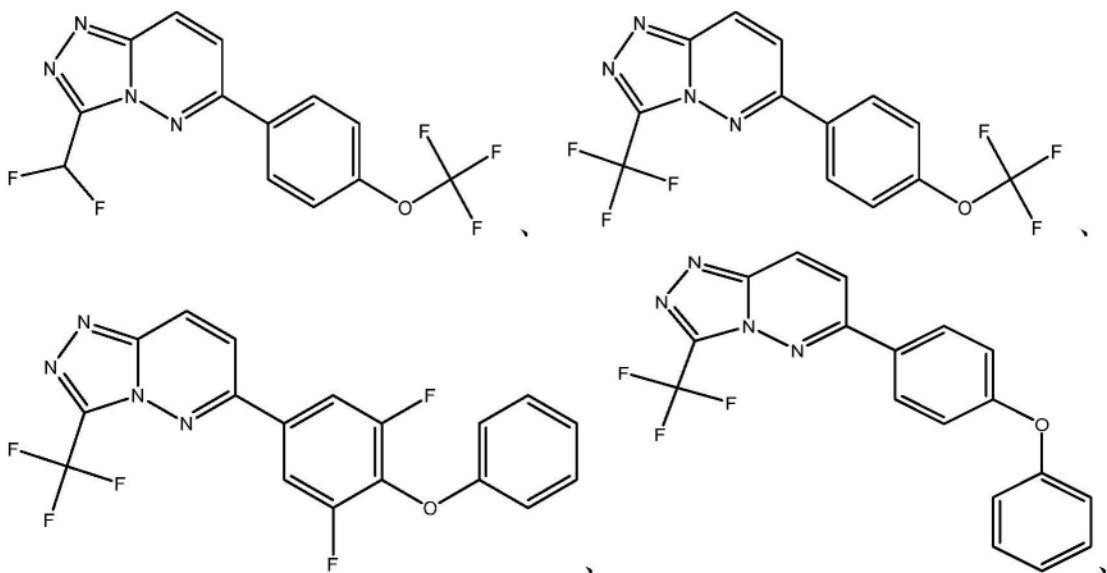
[0028] 每个R³独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c或-C(O)N(R^d)₂,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个R⁵取代;

[0029] R⁴和R⁵中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁷取代;

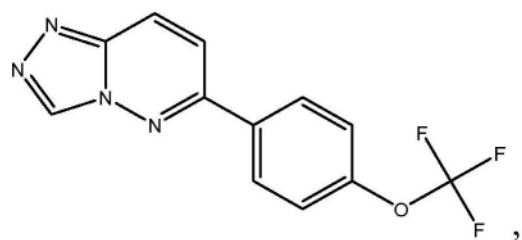
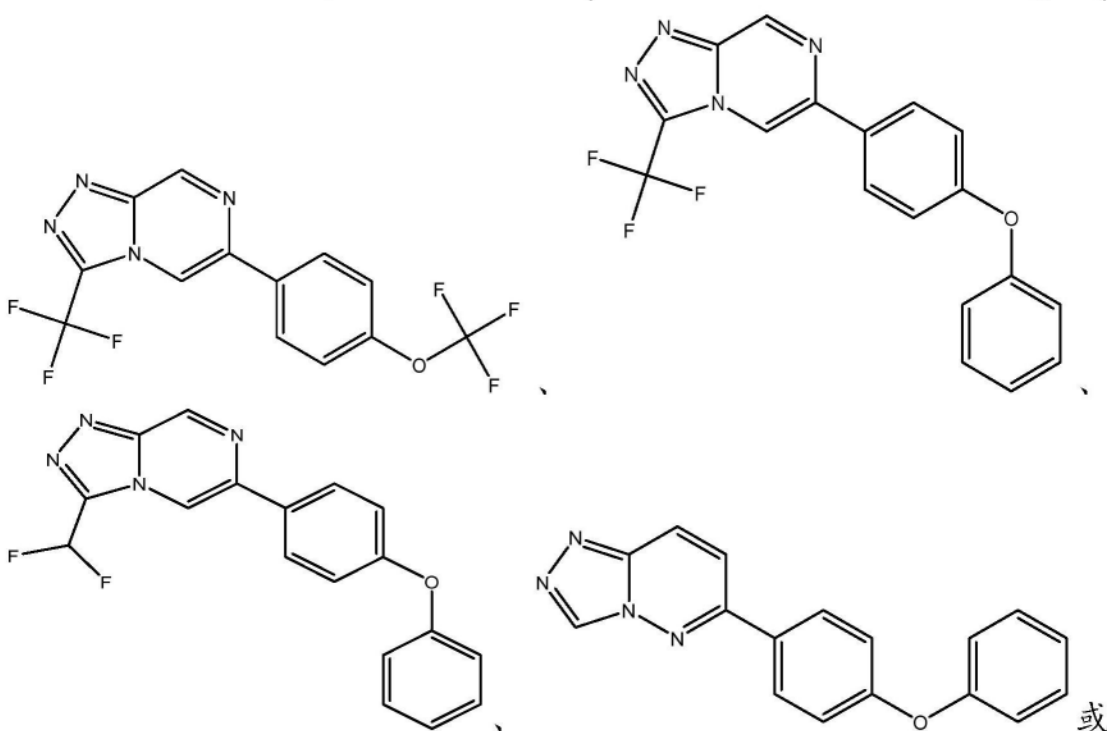
- [0030] 每个 R^b 是氢、烷基、杂芳基或芳基,其中所述烷基或芳基任选被一个或多个卤素取代;
- [0031] 每个 R^c 独立地为氢、烷基、芳基或杂芳基,其中烷基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^6 取代;
- [0032] R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;其中两个 R^d 可与它们所连接的氮原子合起来形成杂环基;
- [0033] 每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且
- [0034] 并且每个 R^7 独立地为烷基、卤代或氧代。
- [0035] 在一些实施方案中,所述神经病症是癫痫。
- [0036] 在一些实施方案中,所述神经病症是癫痫性脑病变。
- [0037] 在一些实施方案中,所述癫痫性脑病变包括德拉韦综合征(Dravet syndrome)、婴儿痉挛或林-戈综合征(Lennox-Gastaut syndrome)。
- [0038] 在一些实施方案中,X是N,并且Y和Z中的每一者独立地为 CR^2 。
- [0039] 在一些实施方案中,其中Y是N,并且X和Z中的每一者独立地为 CR^2 。
- [0040] 在一些实施方案中,Z是N,并且X和Y中的每一者独立地为 CR^2 。
- [0041] 在一些实施方案中, R^2 是氢。
- [0042] 在一些实施方案中,A是被1-3个 R^3 取代的芳基。
- [0043] 在一些实施方案中,A是苯基。
- [0044] 在一些实施方案中,A是被1-3个 R^3 取代的杂芳基。
- [0045] 在一些实施方案中,A是吡啶基。
- [0046] 在一些实施方案中,每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、碳环基或-OR^c。
- [0047] 在一些实施方案中, R^3 是烷基或-OR^c。
- [0048] 在一些实施方案中, R^1 是烷基或碳环基。
- [0049] 在一些实施方案中, R^1 是取代的烷基。
- [0050] 在一些实施方案中, R^1 是被卤代、杂环基或-OH取代的烷基。
- [0051] 在一些实施方案中, R^1 是-CF₃。
- [0052] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

[0053]





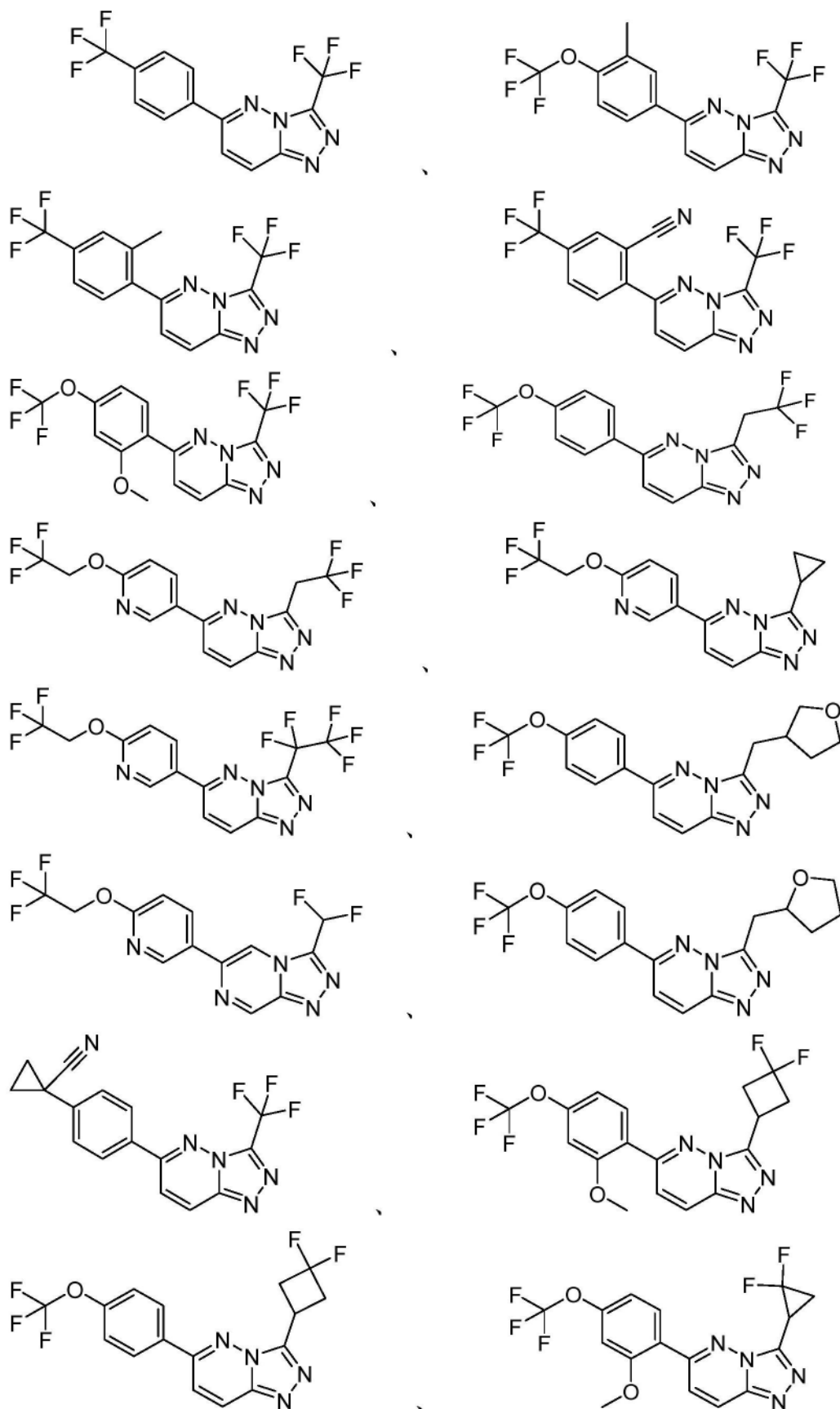
[0054]



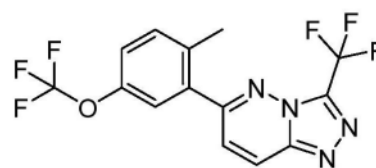
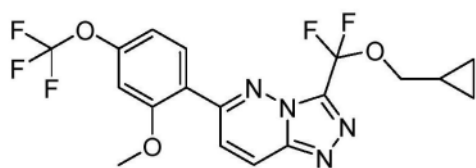
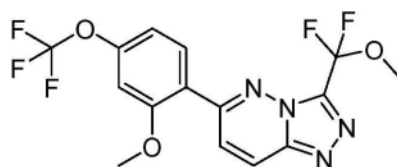
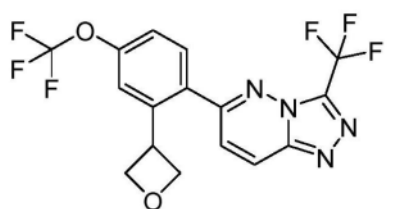
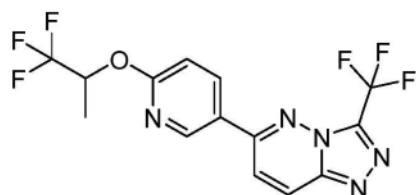
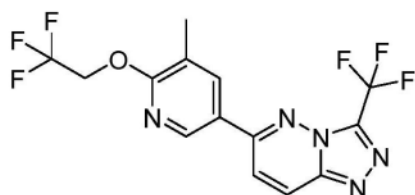
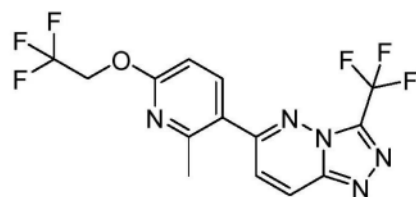
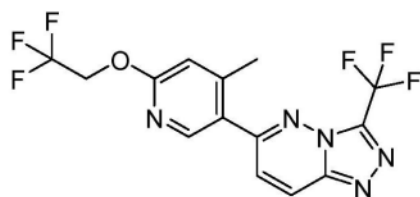
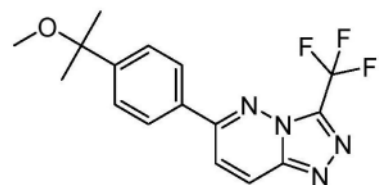
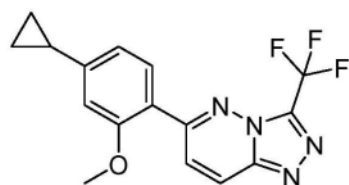
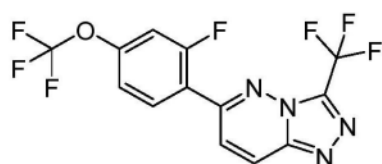
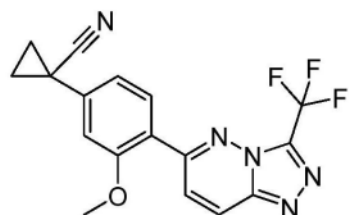
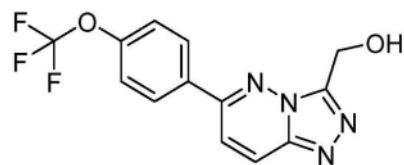
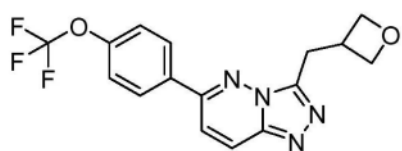
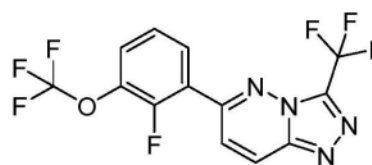
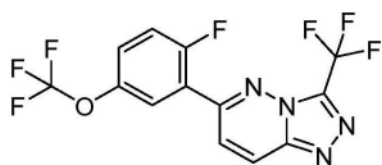
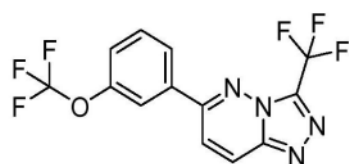
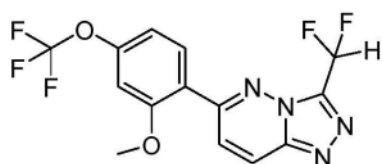
或其药学上可接受的盐。

[0055] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

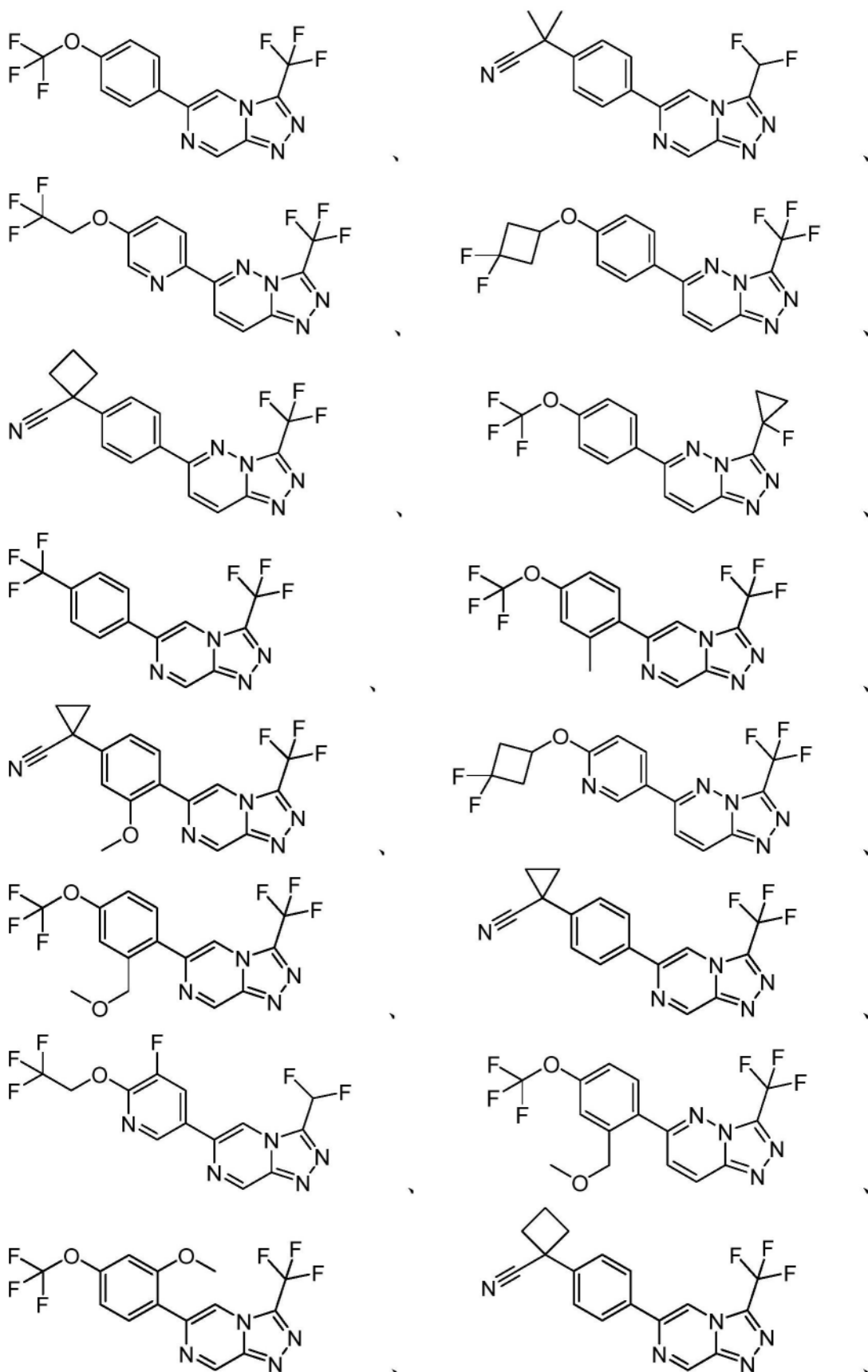
[0056]

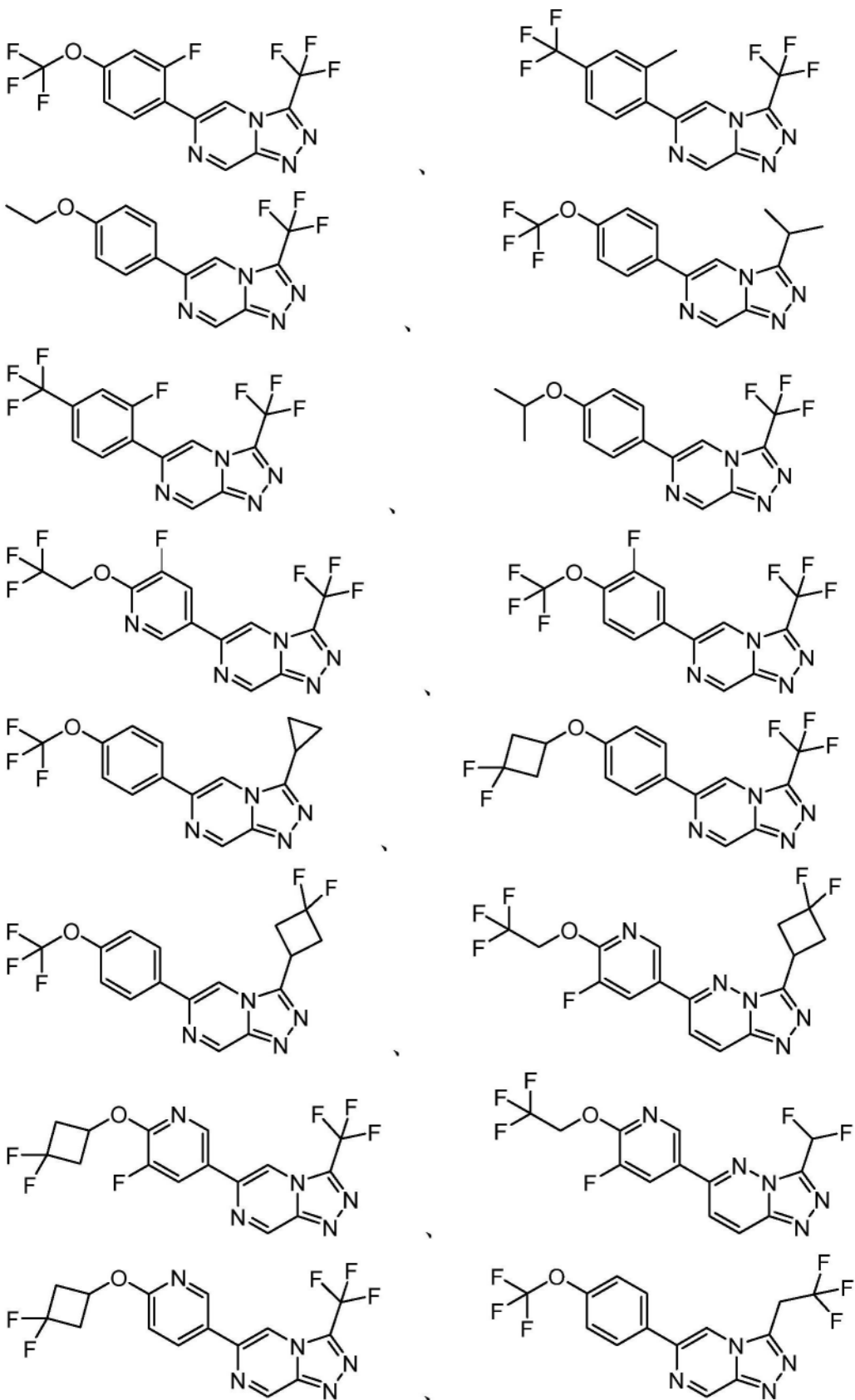


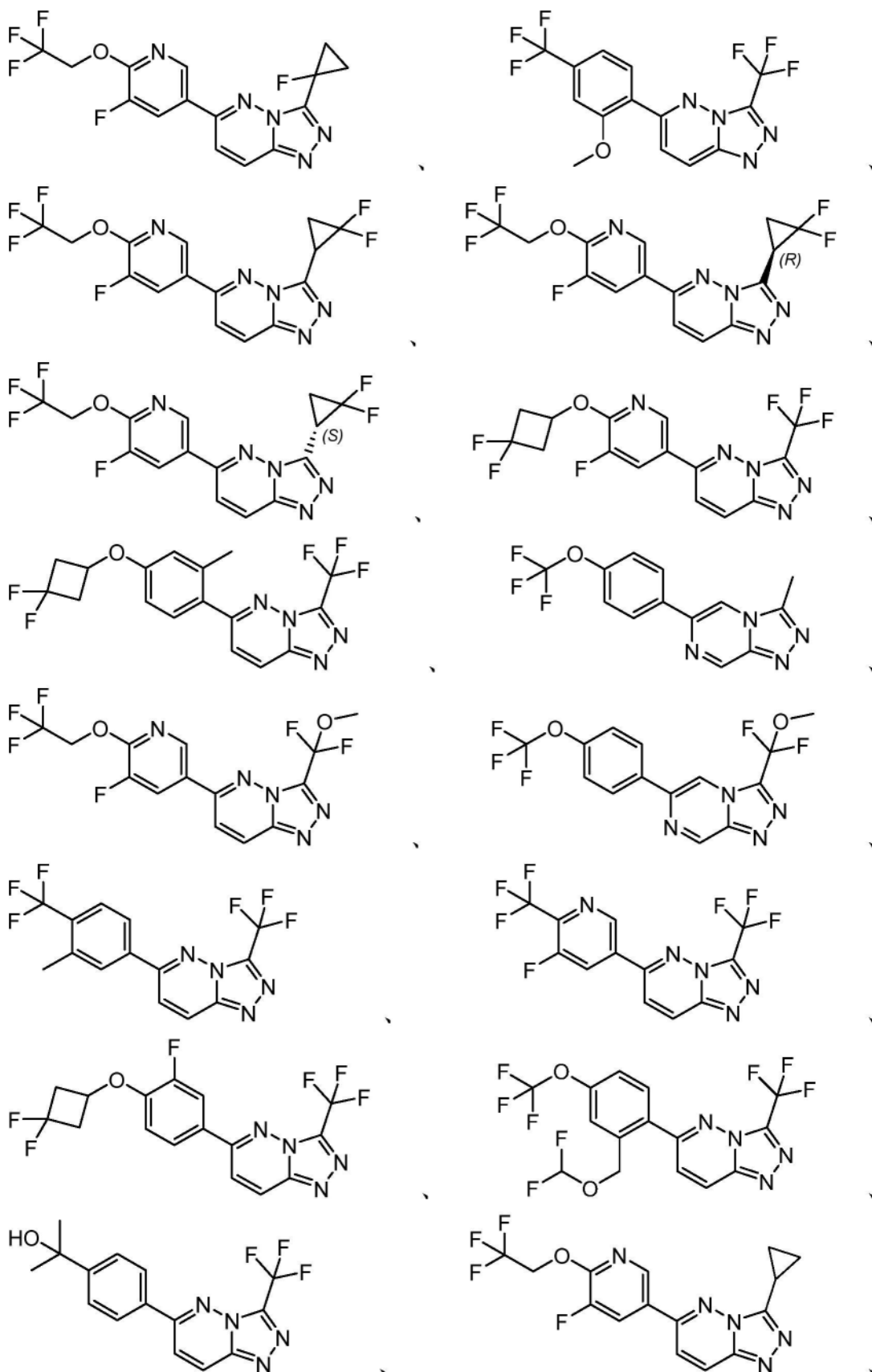
[0057]



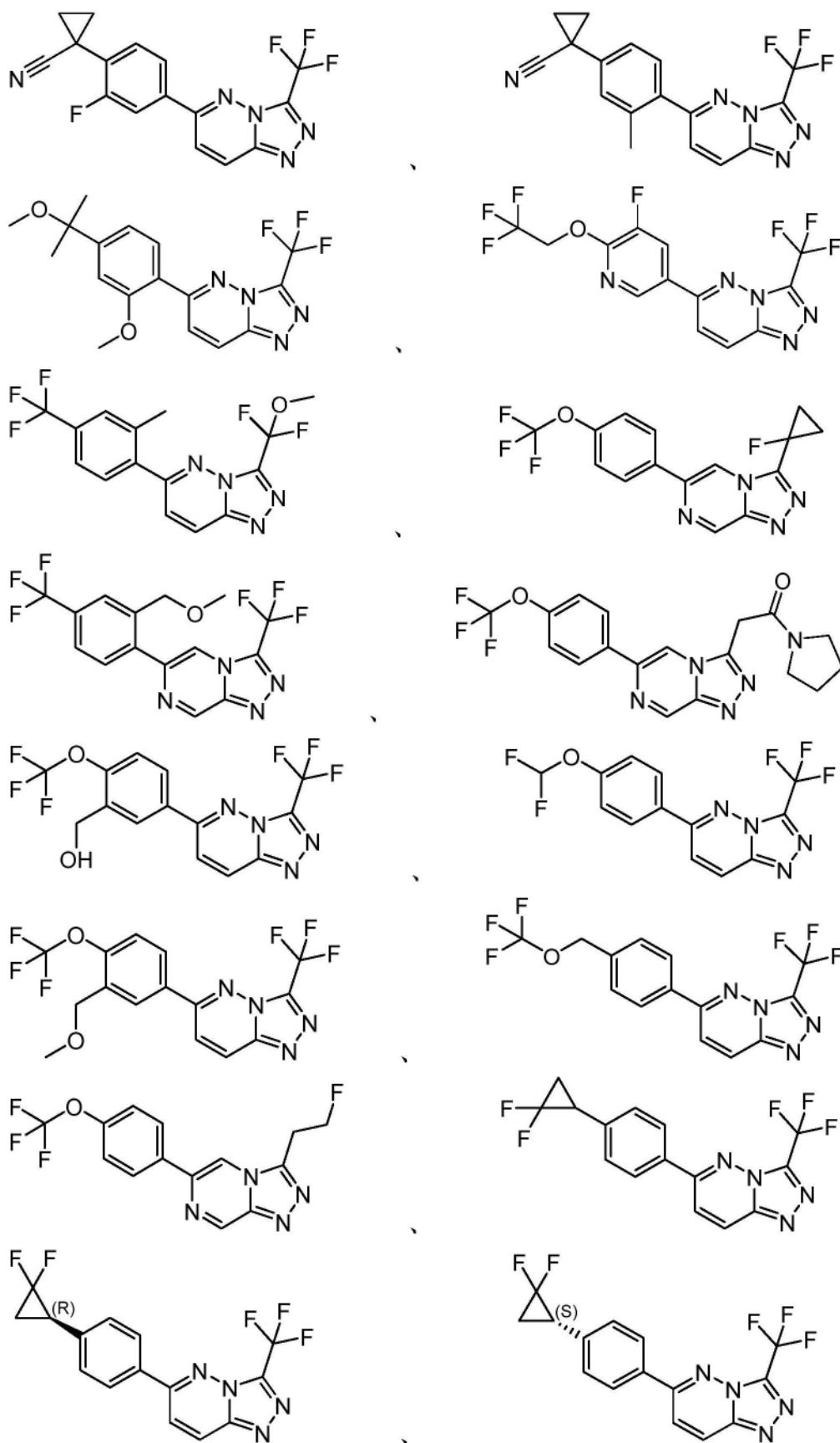
[0059]



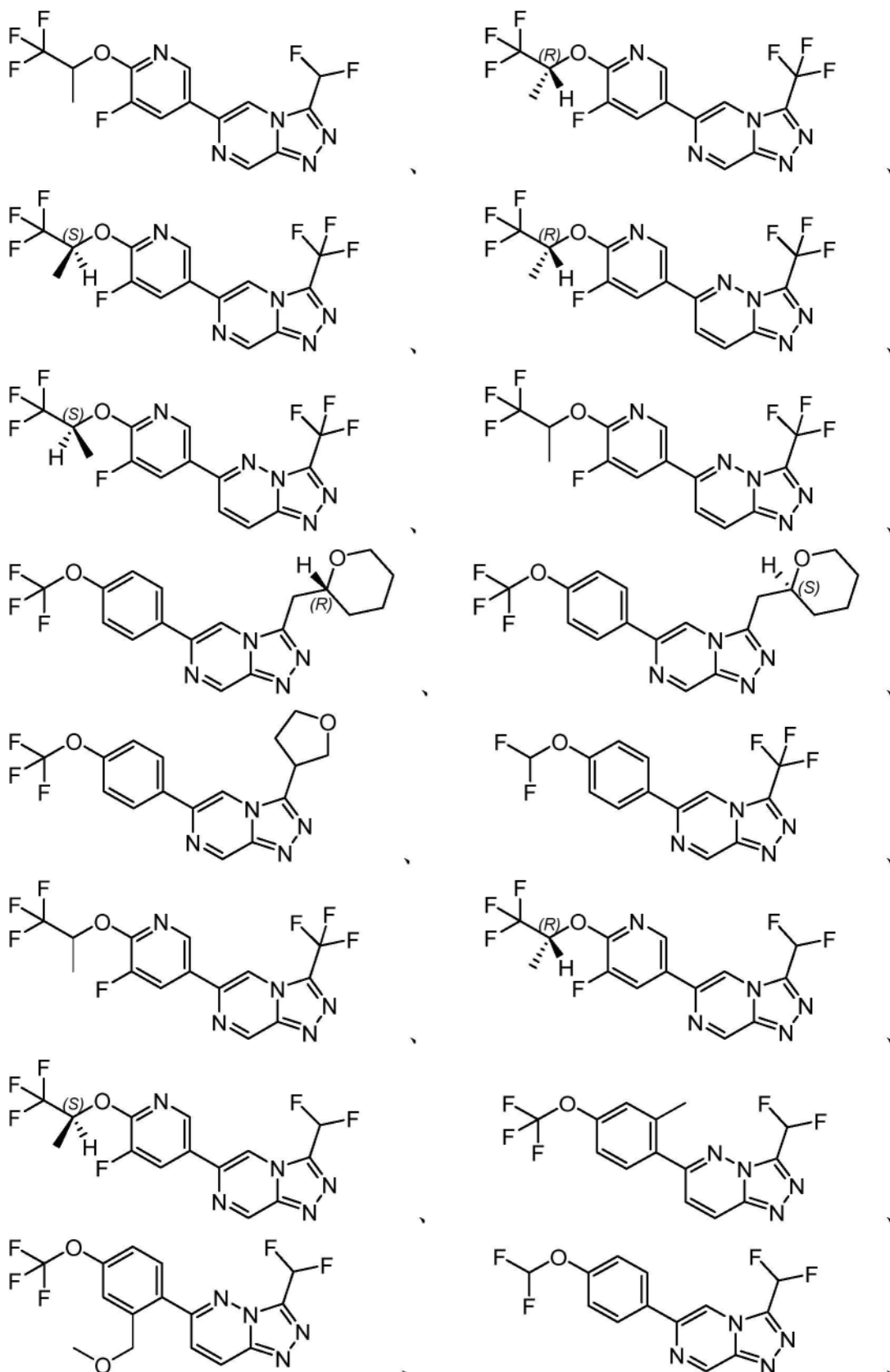




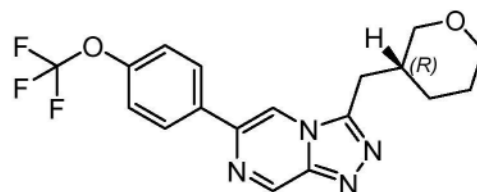
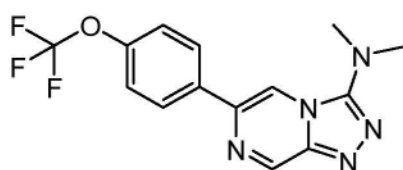
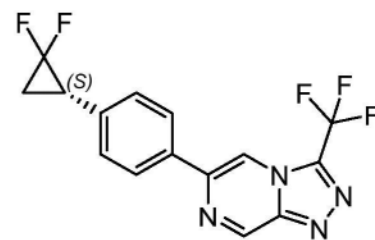
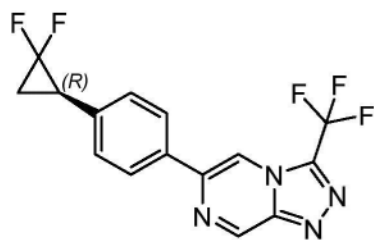
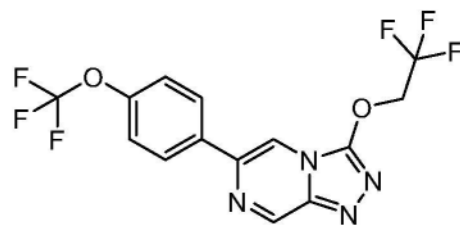
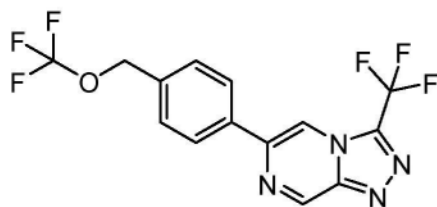
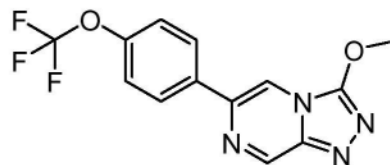
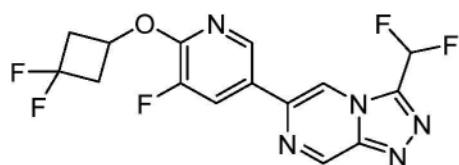
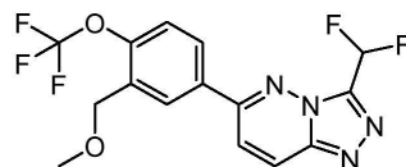
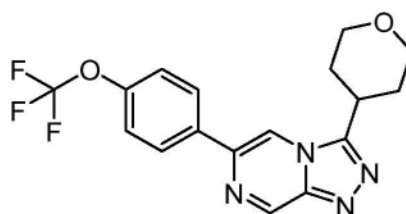
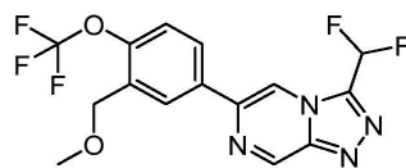
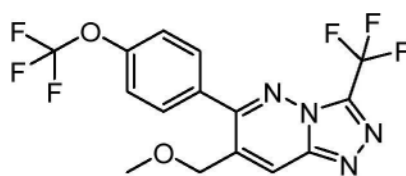
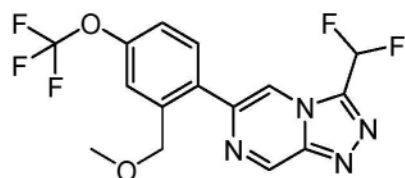
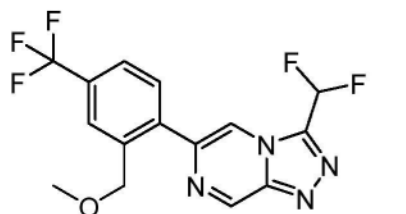
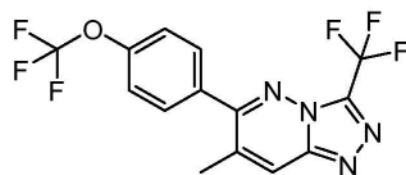
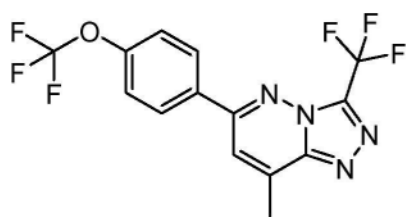
[0062]



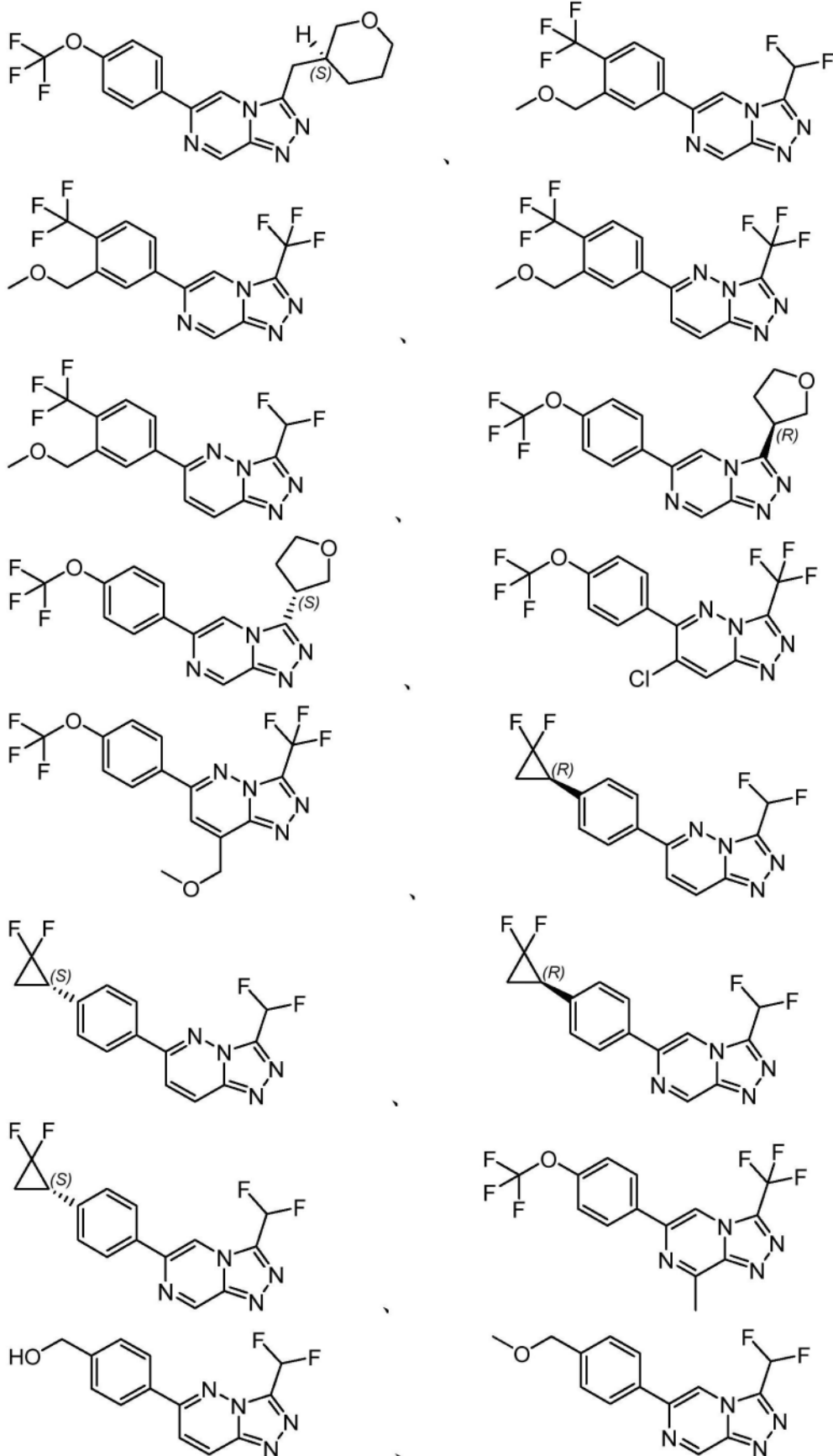
[0063]



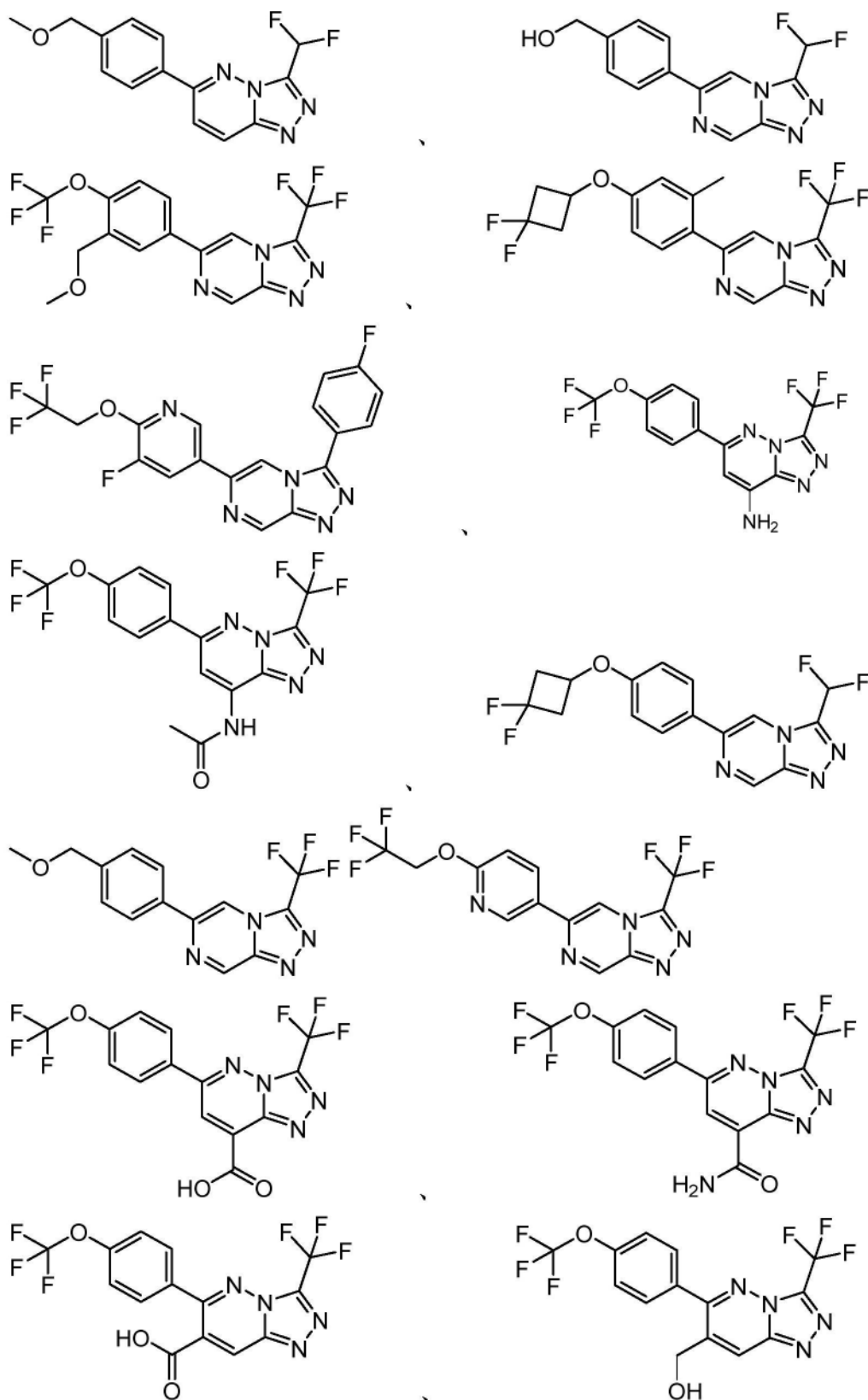
[0064]



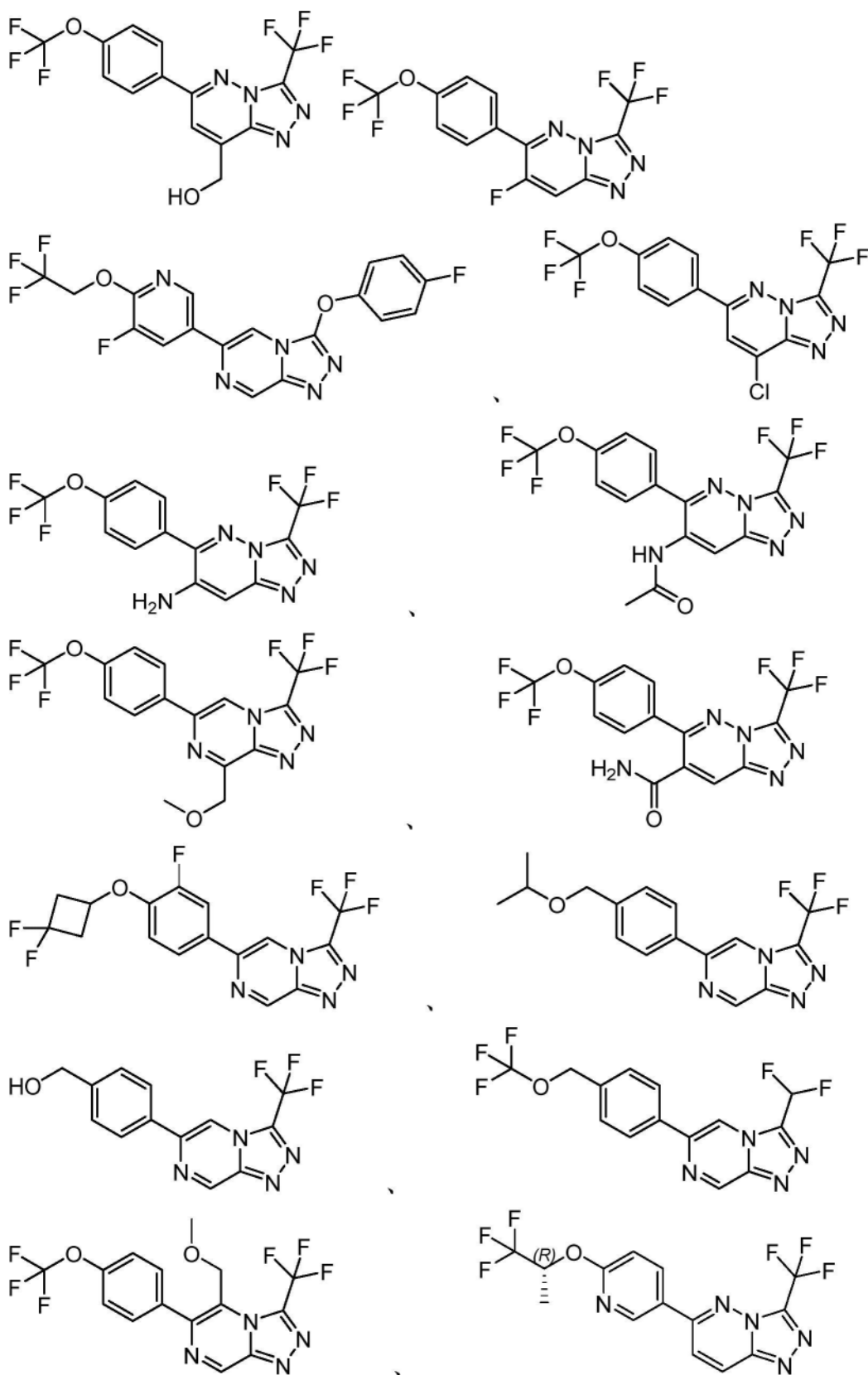
[0065]

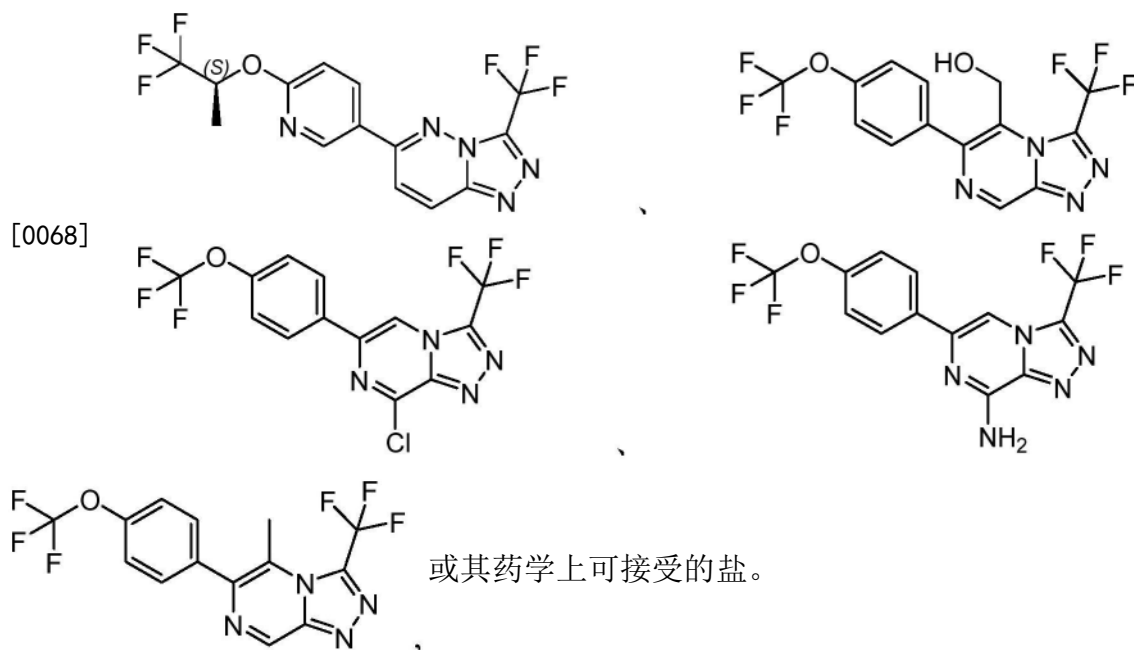


[0066]

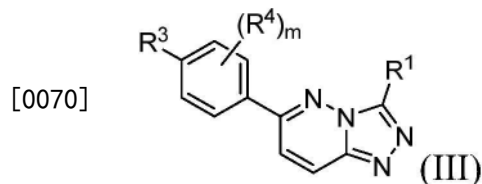


[0067]





[0069] 另一方面,本公开提供式(III)的化合物:



[0071] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0072] R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0073] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0074] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0075] m 是1或2;

[0076] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

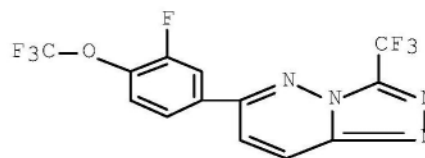
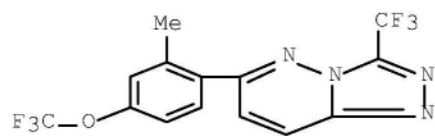
[0077] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0078] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

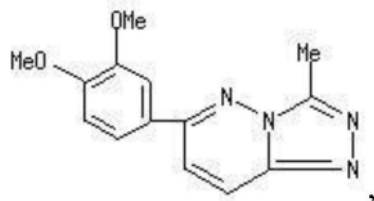
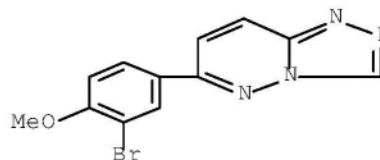
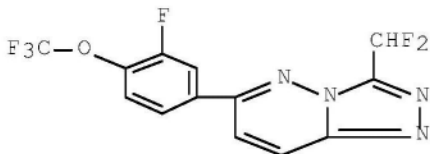
[0079] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;

[0080] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0081] 其中所述化合物不是以下之一:



[0082]



或其药学上可接受的盐。

[0083] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0084] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0085] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^7$ 。

[0086] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基; 或任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0087] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0088] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

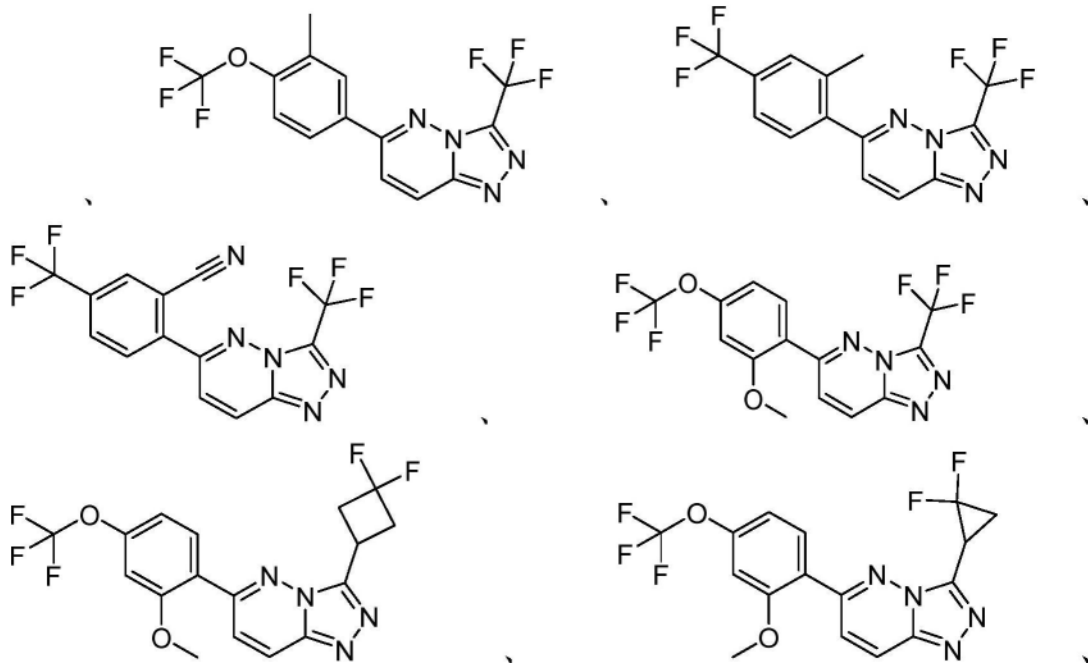
[0089] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0090] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

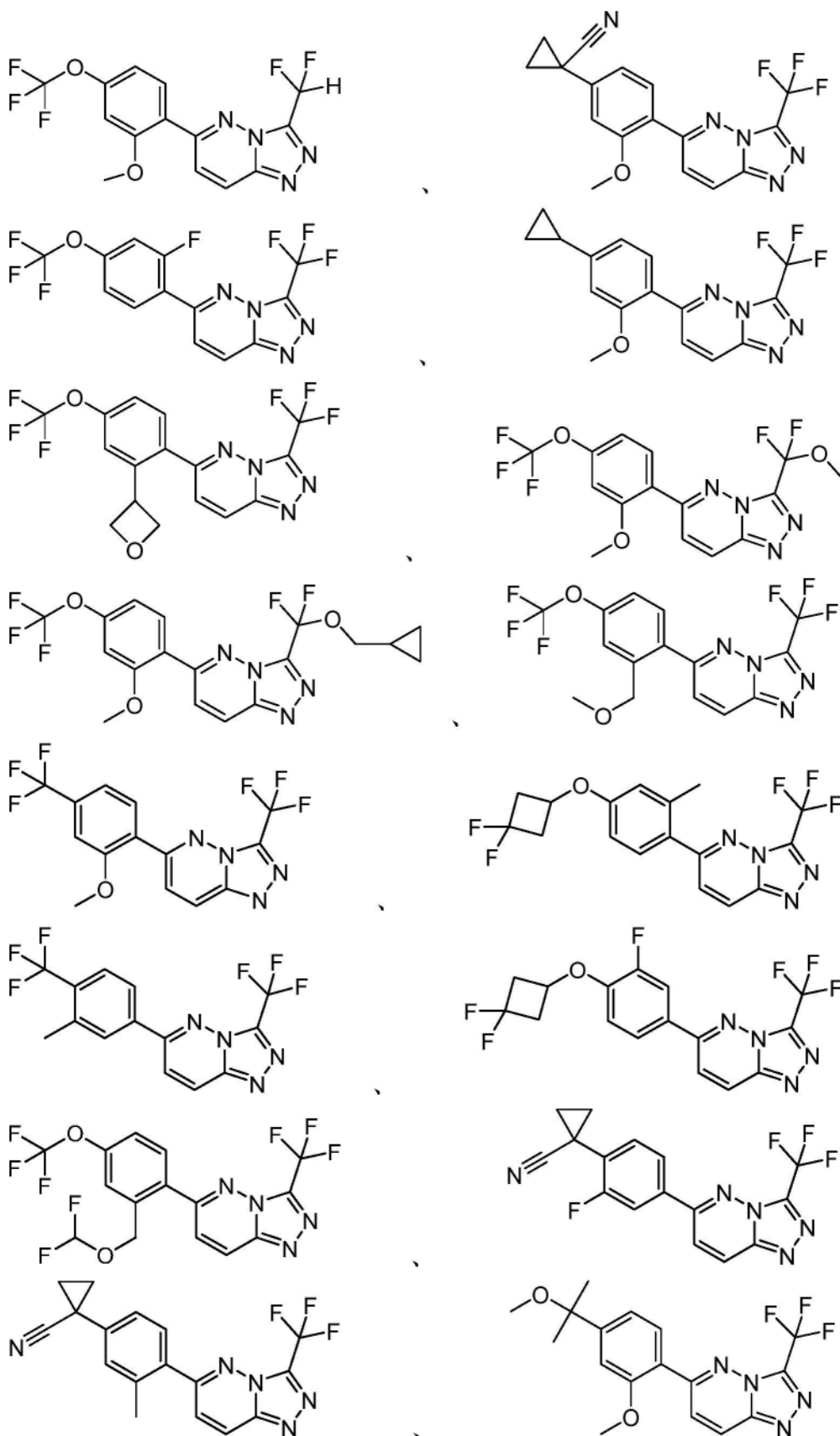
[0091] 在一些实施方案中, m 是 1。

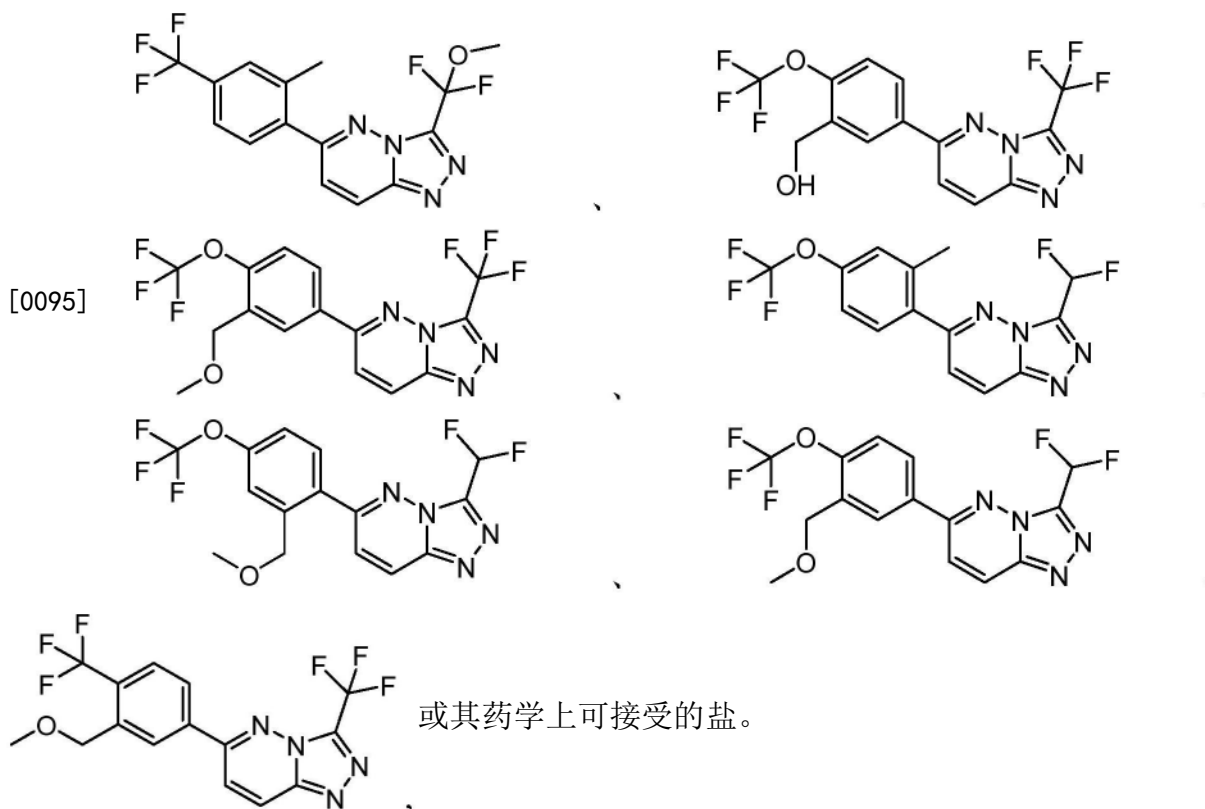
[0092] 在一些实施方案中, 所述化合物选自:

[0093]



[0094]





[0096] 另一方面,本公开提供式(IIIa)的化合物:



[0098] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0099] R^1 是 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0100] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0101] m 是1或2;

[0102] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0103] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

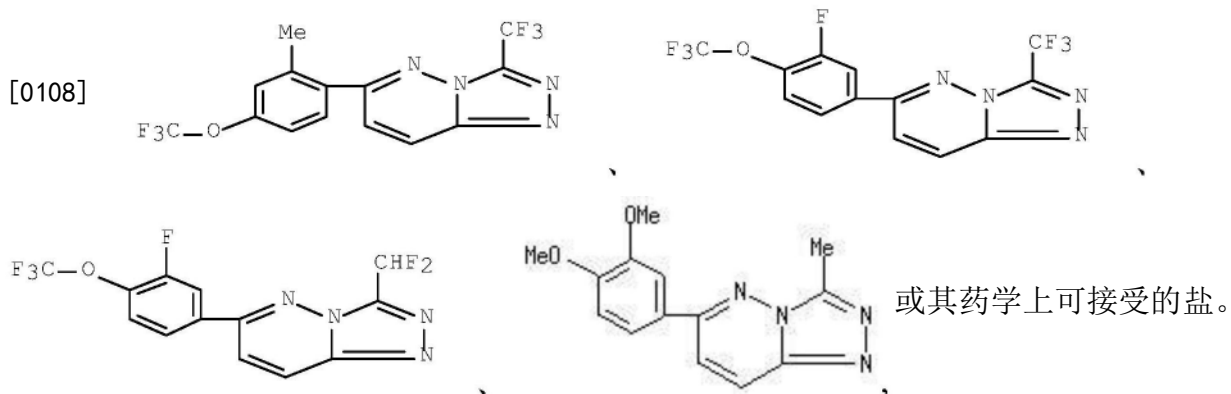
[0104] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0105] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;

[0106] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0107] 其中所述化合物不是以下之一:

[0108]



[0109] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0110] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0111] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基; 或任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0112] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0113] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

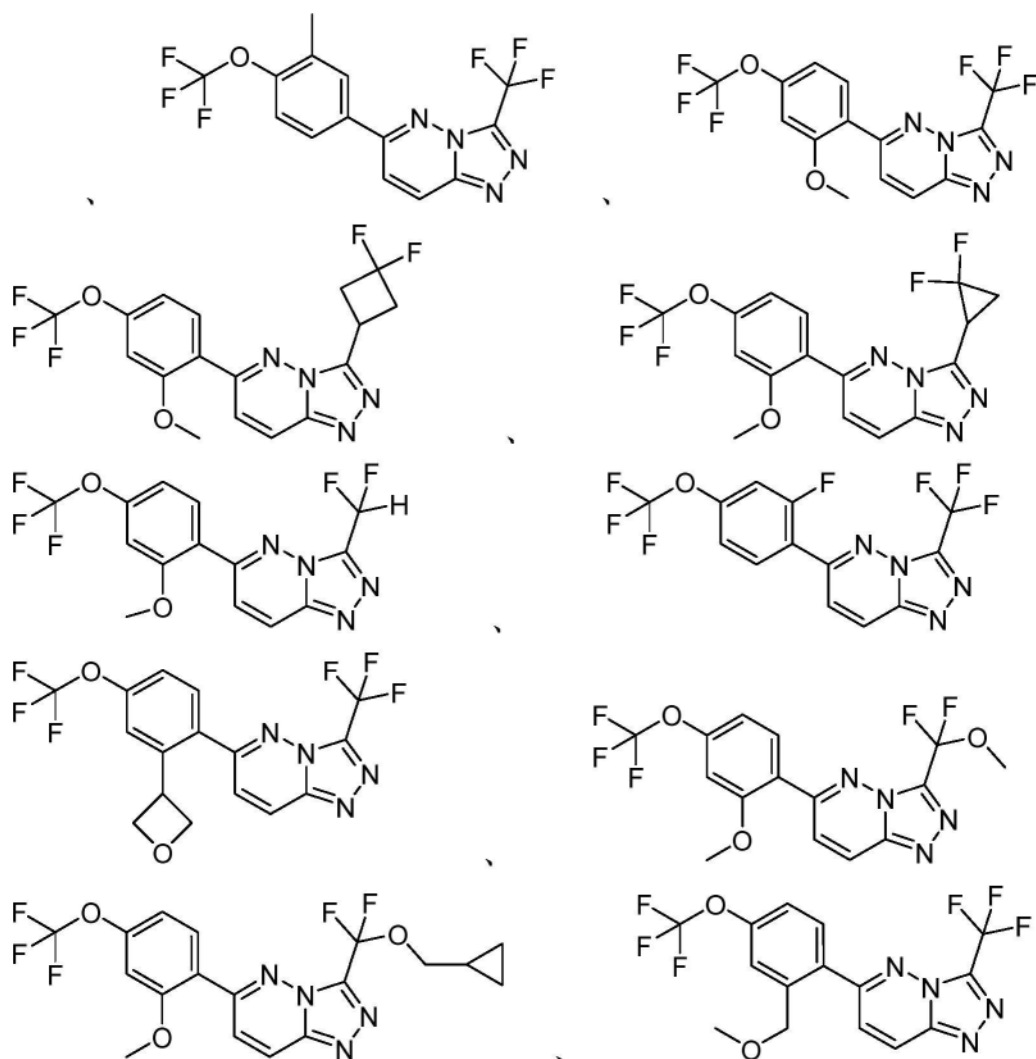
[0114] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0115] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

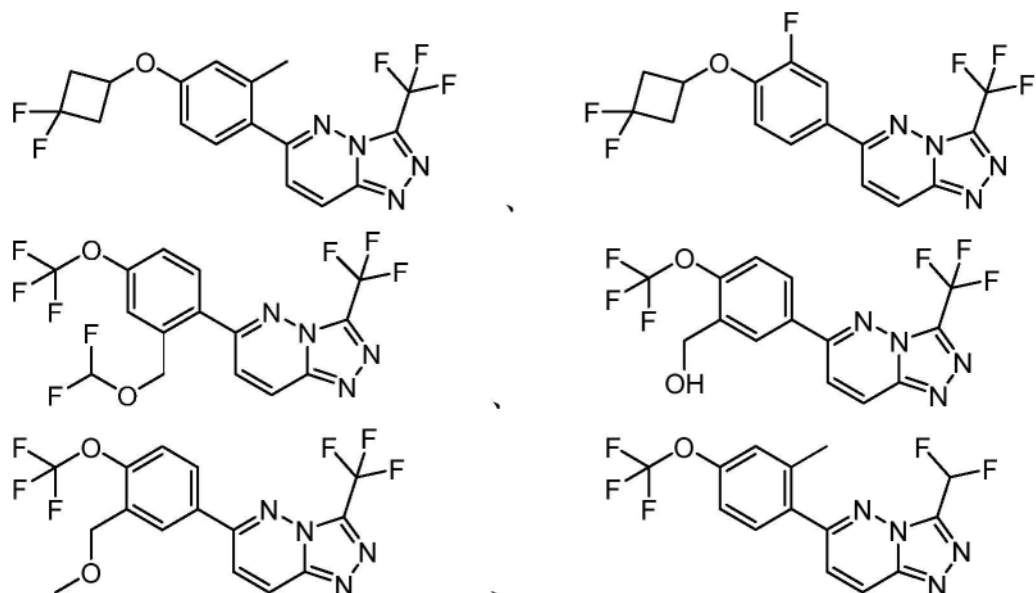
[0116] 在一些实施方案中, m 是 1。

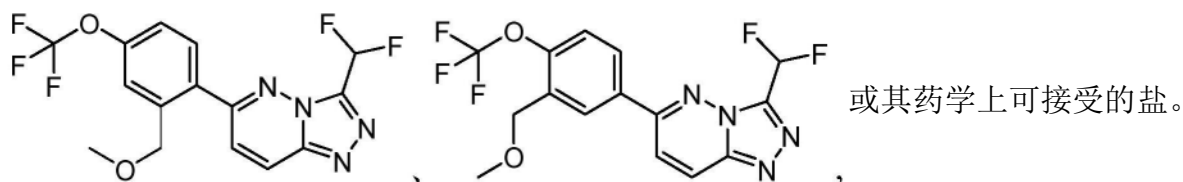
[0117] 在一些实施方案中, 所述化合物选自:

[0118]

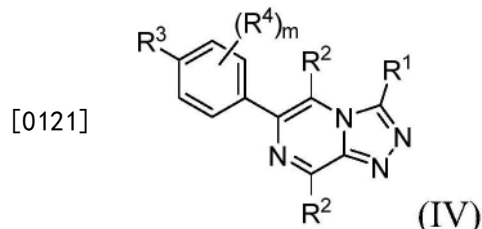


[0119]





[0120] 另一方面,本公开提供式(IV)的化合物:



[0122] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0123] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0124] R^2 独立地为氢、 C_1 烷基或卤代;

[0125] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0126] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0127] m 是1或2;

[0128] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_1 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0129] 每个 R^c 独立地为氢或 C_1 烷基,其中每个 C_1 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0130] 每个 R^d 独立地为氢或 C_1 烷基;

[0131] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0132] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0133] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0134] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0135] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0136] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^7$ 。

[0137] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0138] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

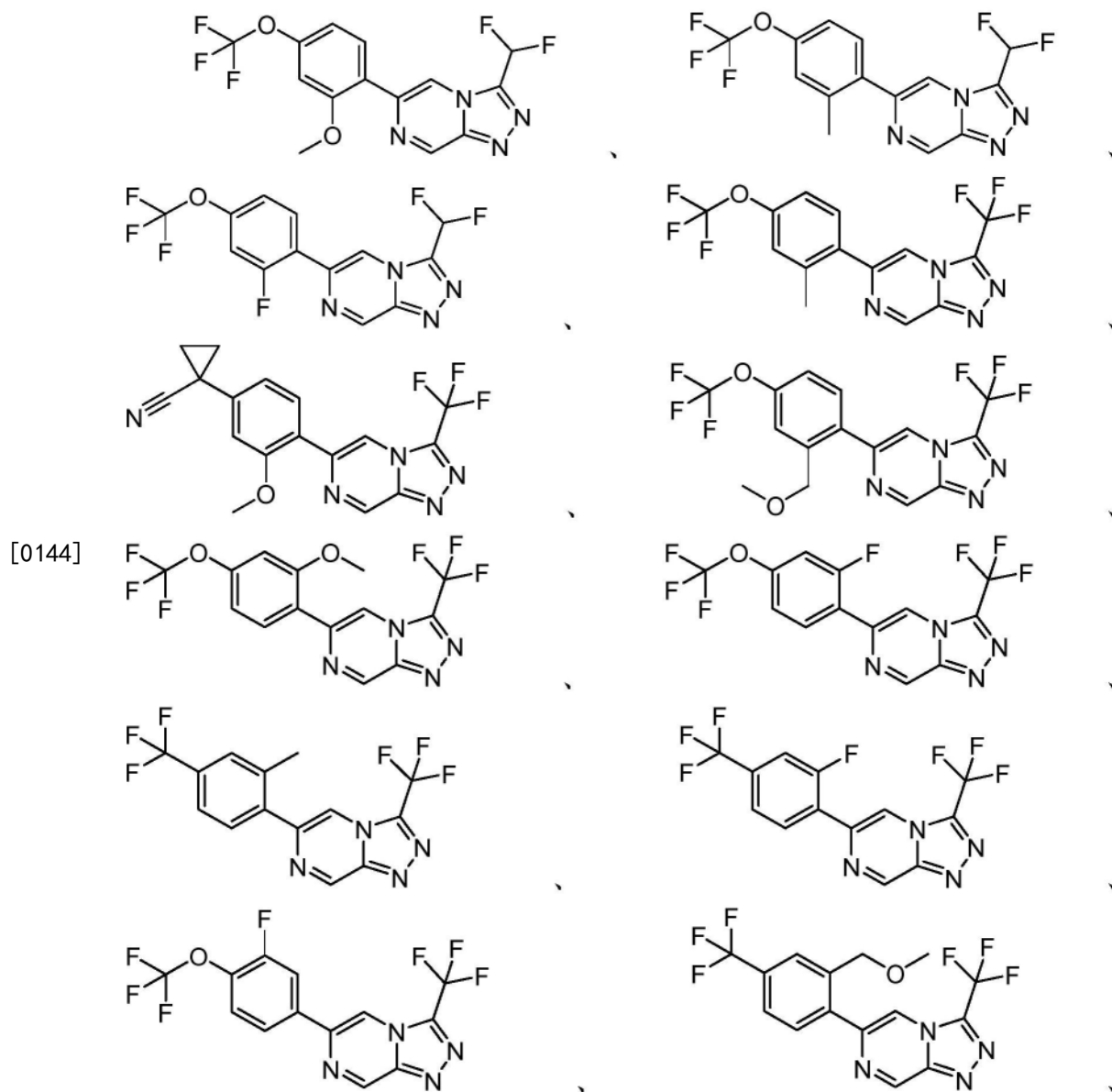
[0139] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

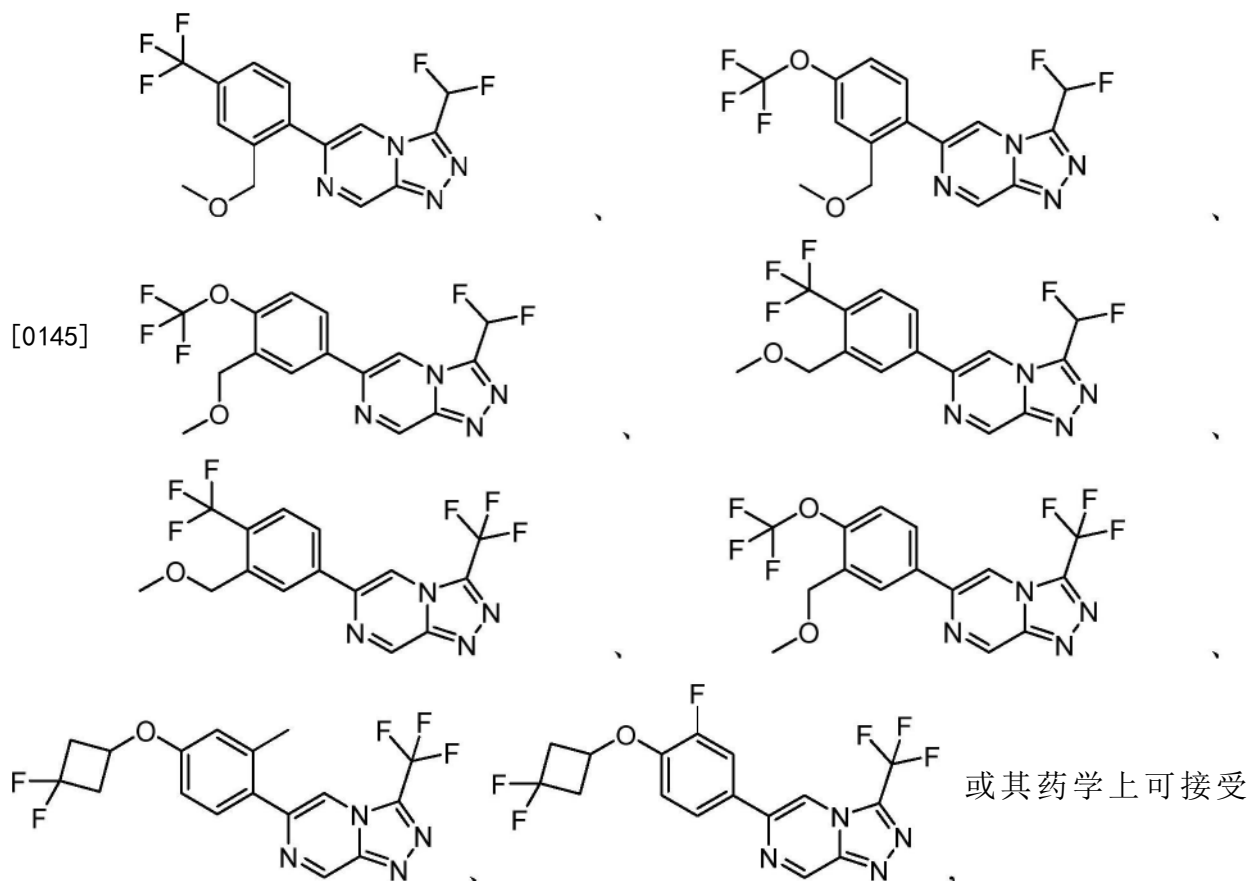
[0140] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_1 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0141] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

[0142] 在一些实施方案中,m是1。

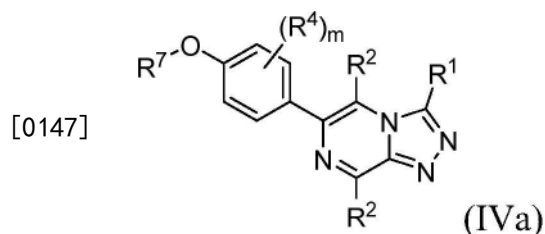
[0143] 在一些实施方案中,所述化合物选自:





的盐。

[0146] 另一方面,本公开提供式 (IVa) 的化合物:



[0148] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0149] R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8 元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0150] R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

[0151] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0152] m 是 1 或 2;

[0153] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0154] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0155] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0156] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0157] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0158] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0159] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0160] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0161] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0162] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

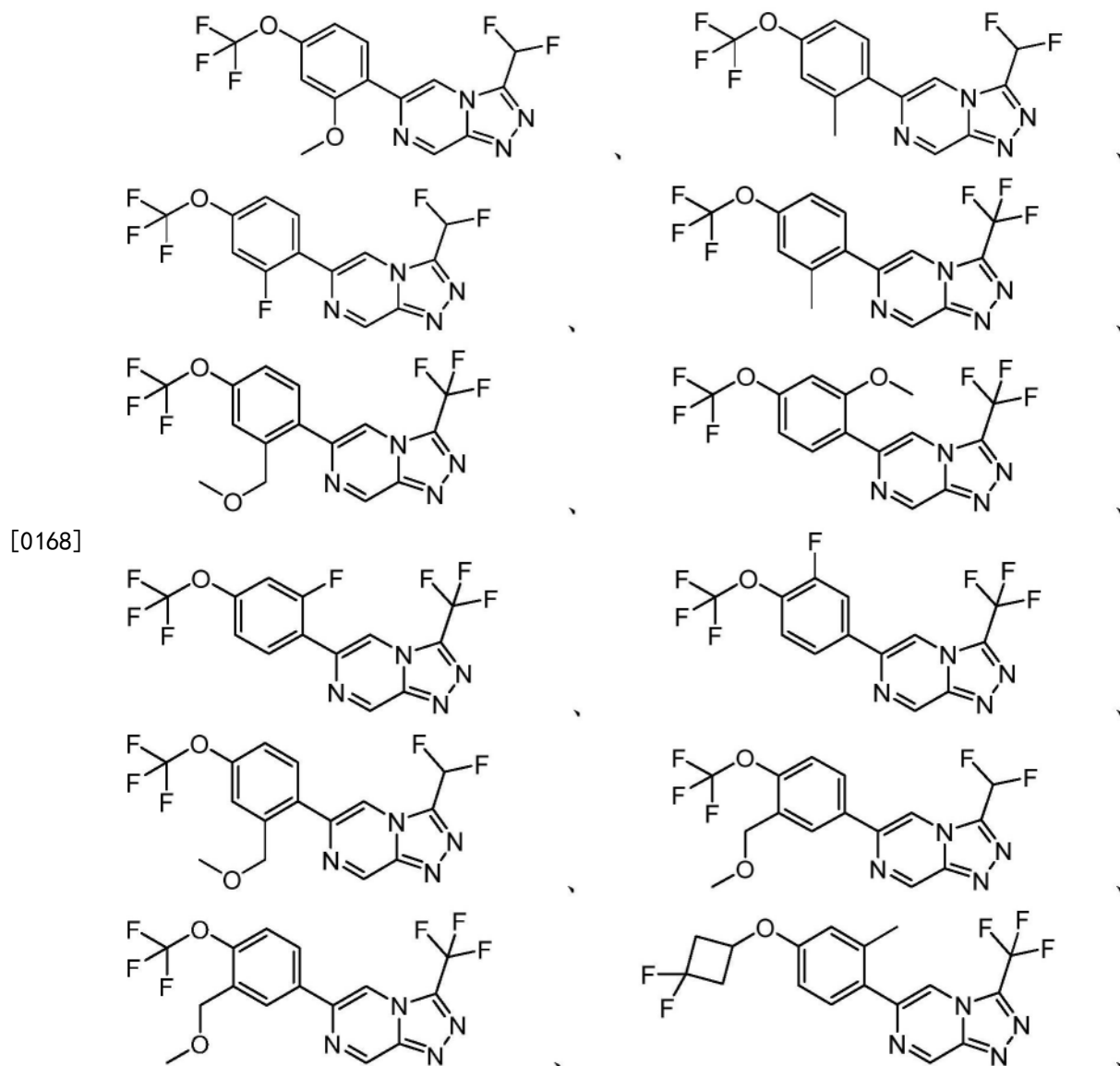
[0163] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

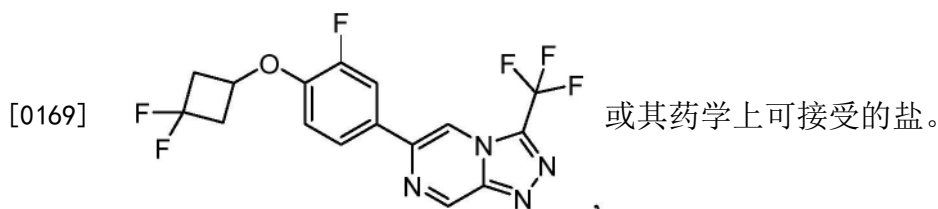
[0164] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0165] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

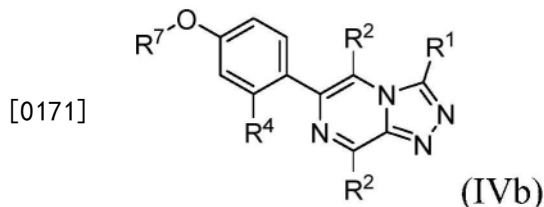
[0166] 在一些实施方案中,m是1。

[0167] 在一些实施方案中,所述化合物选自:





[0170] 另一方面,本公开提供式(IVb)的化合物:



[0172] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0173] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0174] R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

[0175] R^4 是任选被一个或多个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0176] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0177] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0178] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0179] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0180] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0181] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0182] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0183] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

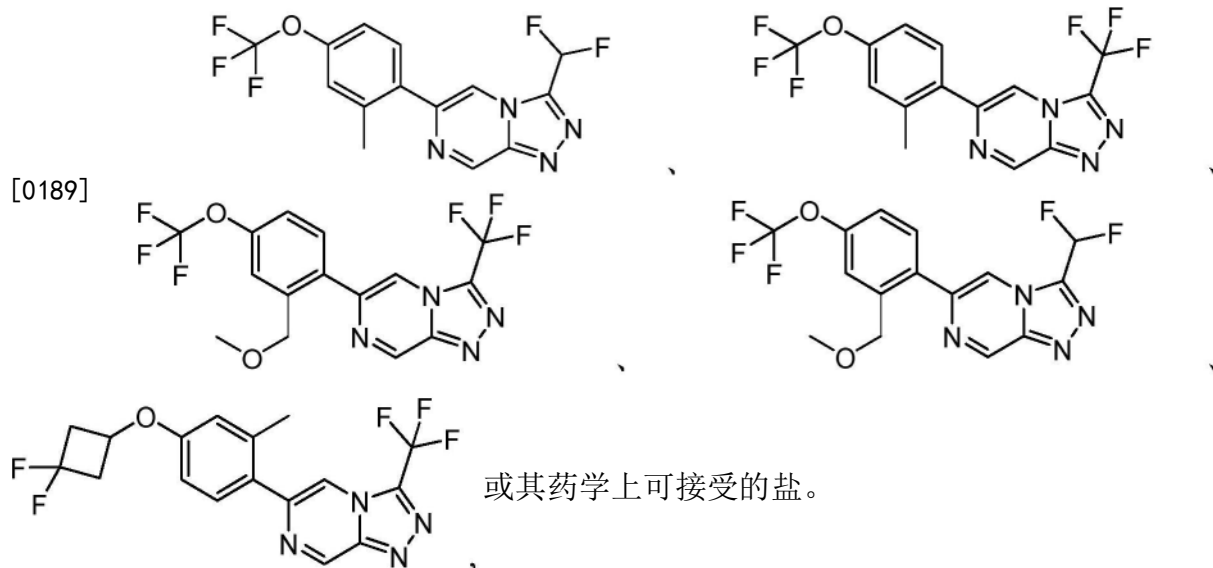
[0184] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0185] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

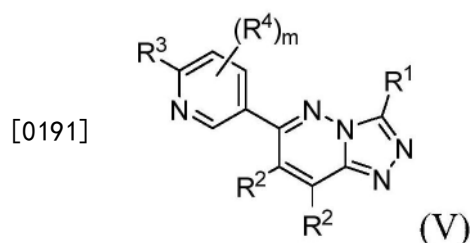
[0186] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

[0187] 在一些实施方案中, R^4 是甲基。

[0188] 在一些实施方案中,所述化合物选自:



[0190] 另一方面,本公开提供式(V)的化合物:



[0192] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0193] R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0194] R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

[0195] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0196] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0197] m 是1或2;

[0198] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0199] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0200] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0201] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0202] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0203] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0204] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0205] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0206] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^7$ 。

[0207] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基; 或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0208] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0209] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

[0210] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

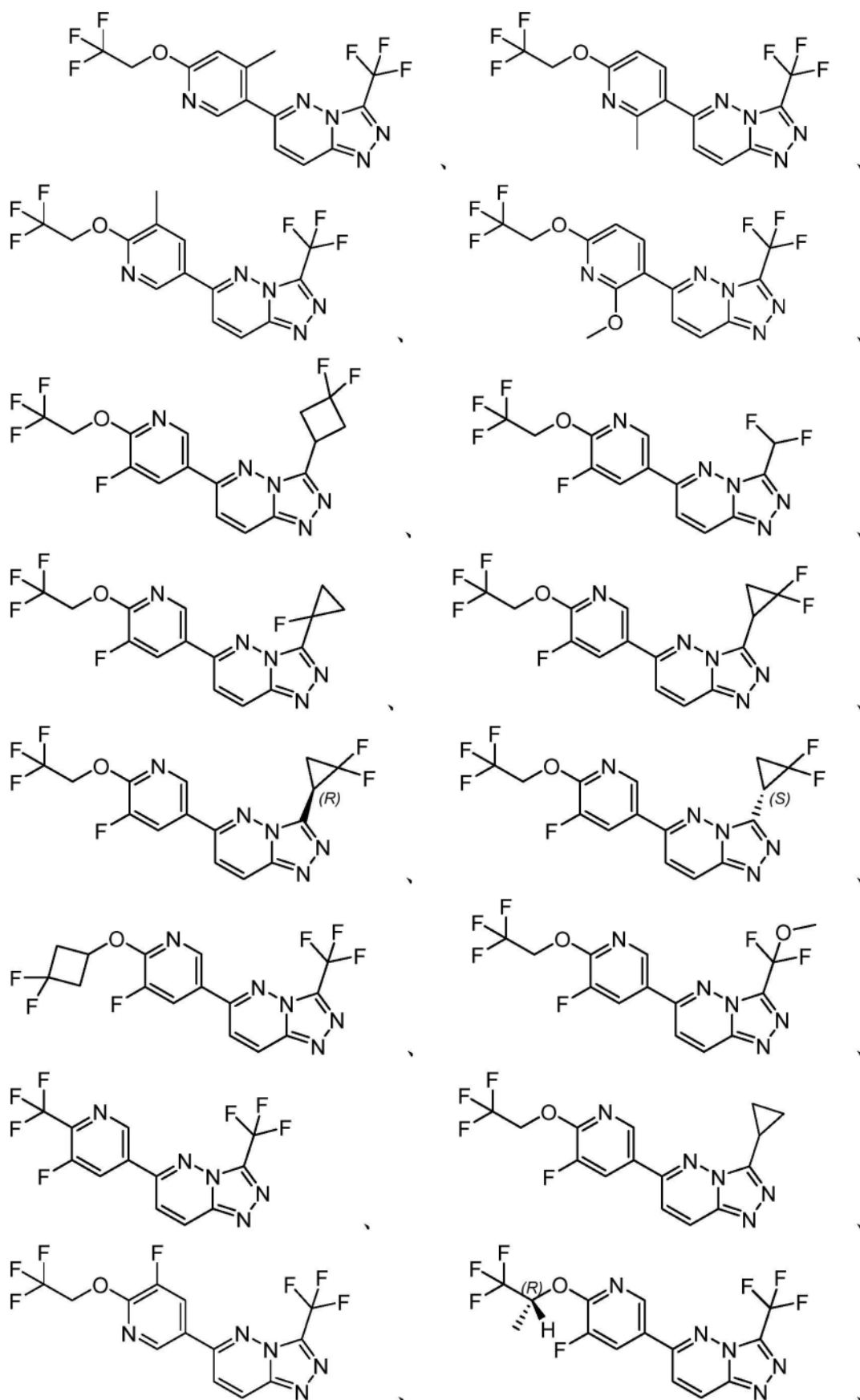
[0211] 在一些实施方案中, R^4 是甲基。

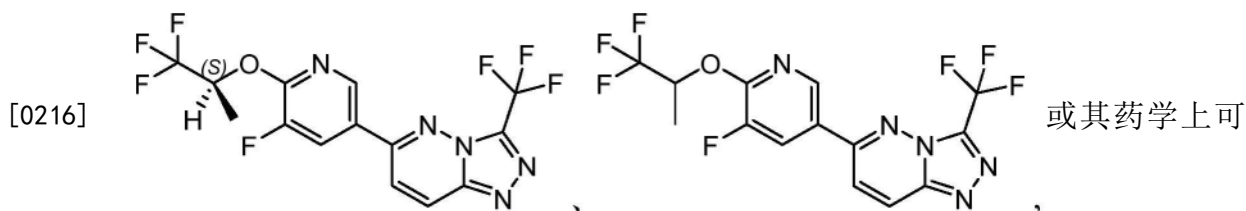
[0212] 在一些实施方案中, R^4 是氟化物。

[0213] 在一些实施方案中, m 是1。

[0214] 在一些实施方案中, 所述化合物选自:

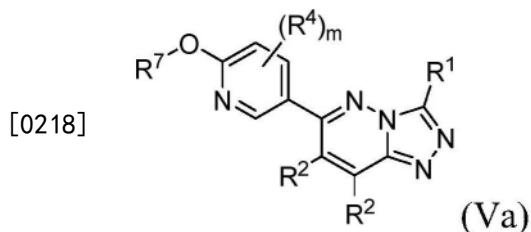
[0215]





接受的盐。

[0217] 另一方面,本公开提供式 (Va) 的化合物:



[0219] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0220] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8 元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0221] R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

[0222] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0223] m 是 1 或 2;

[0224] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0225] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0226] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0227] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0228] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0229] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0230] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0231] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0232] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0233] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0234] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

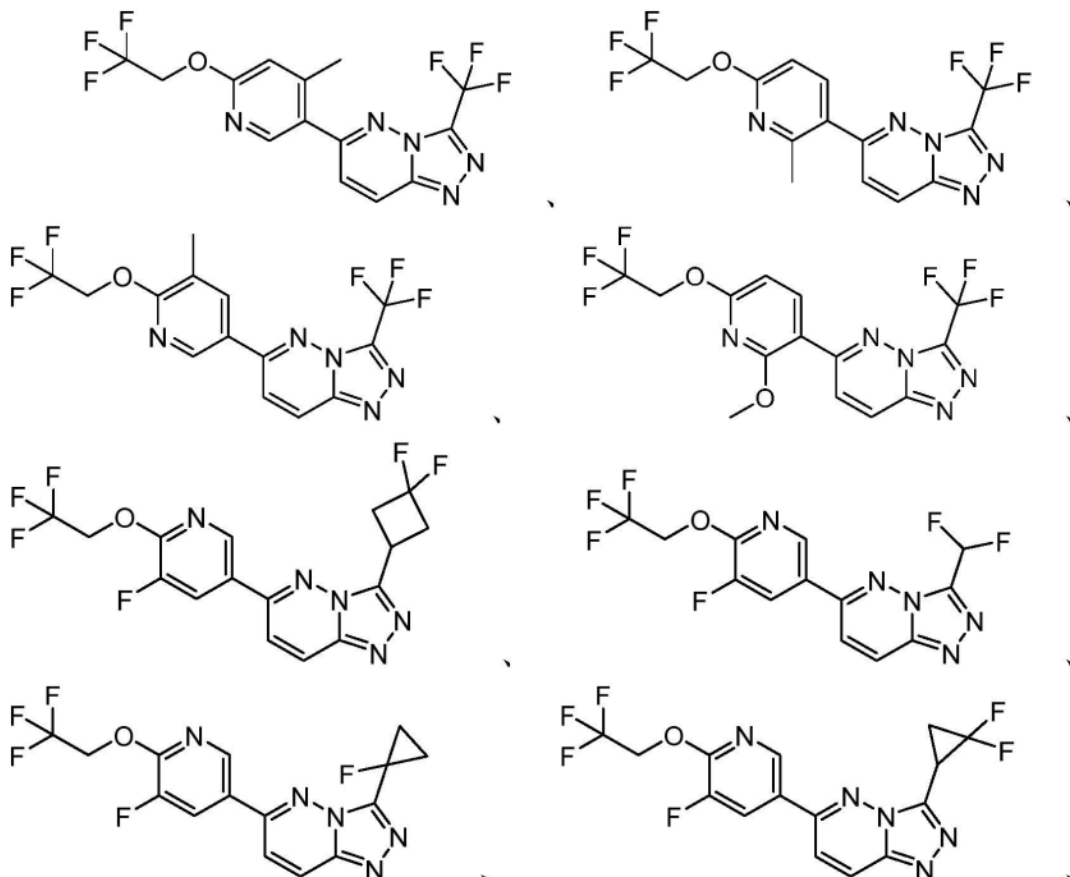
[0235] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0236] 在一些实施方案中, R^4 是甲基。

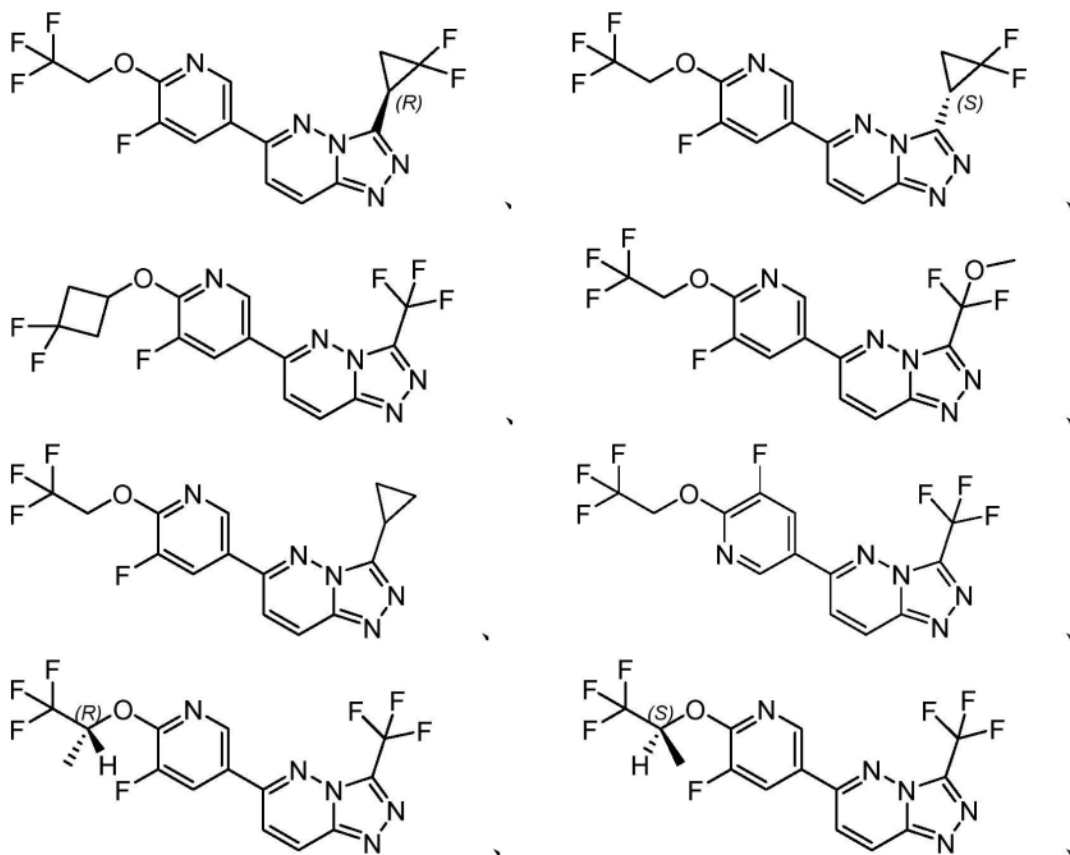
[0237] 在一些实施方案中, R^4 是氟化物。

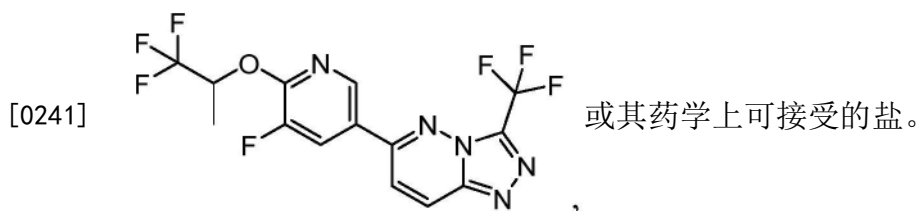
[0238] 在一些实施方案中, m 是 1。

[0239] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

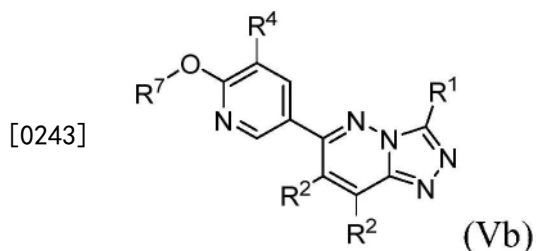


[0240]





[0242] 另一方面,本公开提供式 (Vb) 的化合物:



[0244] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0245] R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8 元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0246] R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

[0247] R^4 是卤素;

[0248] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8 元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0249] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0250] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0251] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0252] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0253] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0254] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0255] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0256] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被 1、2 或 3 个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

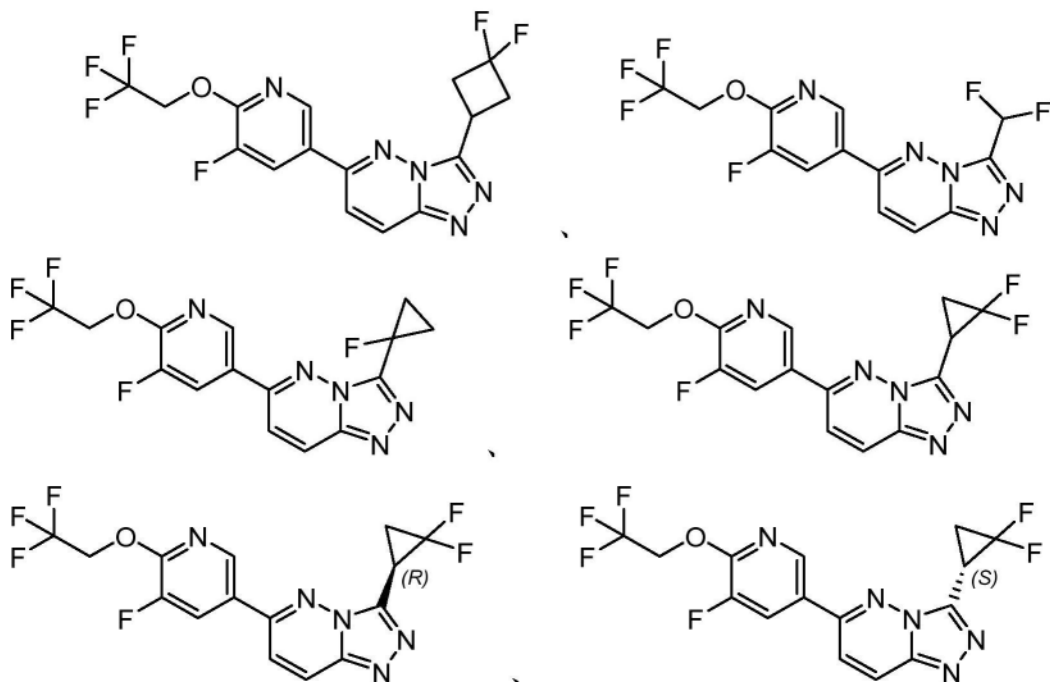
[0257] 在一些实施方案中, R^7 是任选被 1、2 或 3 个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0258] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

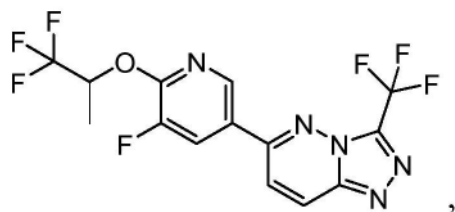
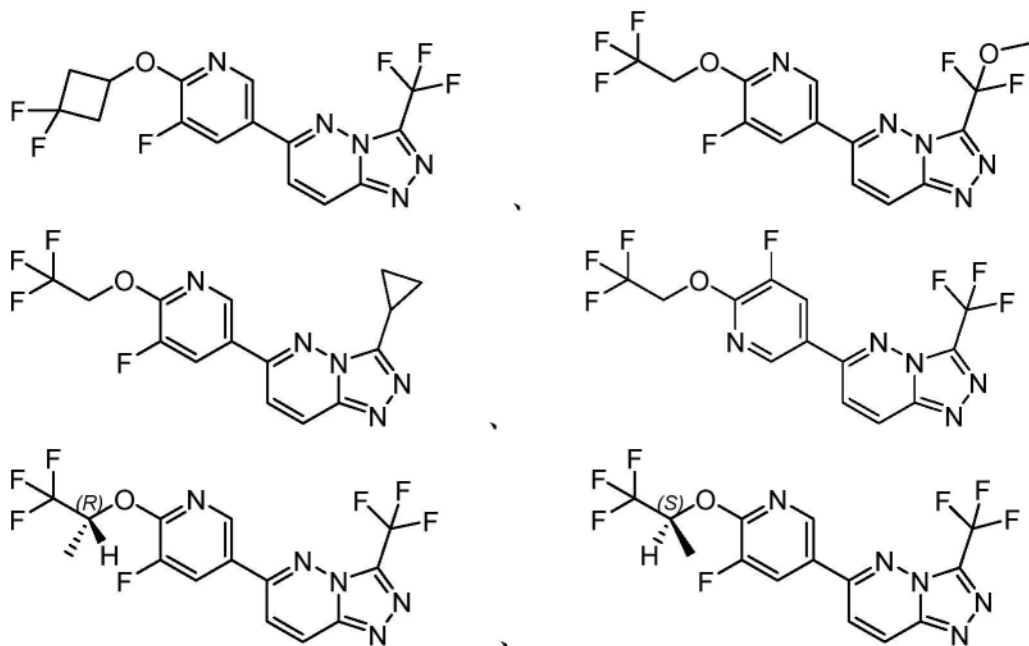
[0259] 在一些实施方案中, R^4 是氟化物。

[0260] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

[0261]

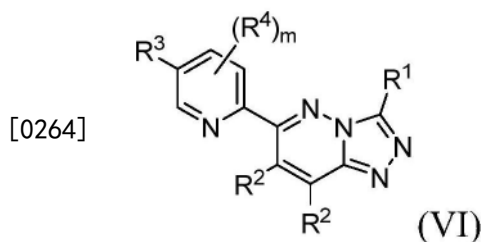


[0262]



或其药学上可接受的盐。

[0263] 另一方面,本公开提供式(VI)的化合物:



[0265] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0266] R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0267] R^2 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤代;

[0268] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0269] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0270] m 是0、1或2;

[0271] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0272] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0273] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0274] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0275] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0276] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0277] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0278] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0279] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^7$ 。

[0280] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0281] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0282] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

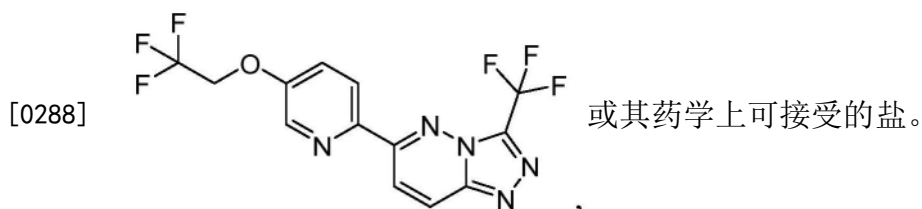
[0283] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0284] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

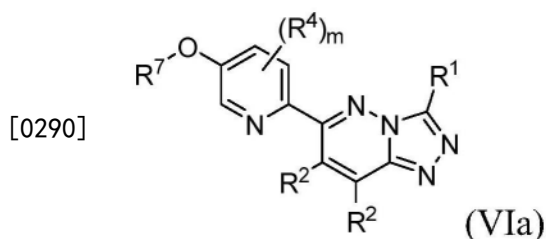
[0285] 在一些实施方案中, m 是1或2。

[0286] 在一些实施方案中, m 是1。

[0287] 在一些实施方案中,所述化合物是:



[0289] 另一方面,本公开提供式(VIa)的化合物:



[0291] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0292] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0293] R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或卤代;

[0294] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0295] m 是1或2;

[0296] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0297] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0298] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0299] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0300] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0301] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0302] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0303] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0304] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0305] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0306] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

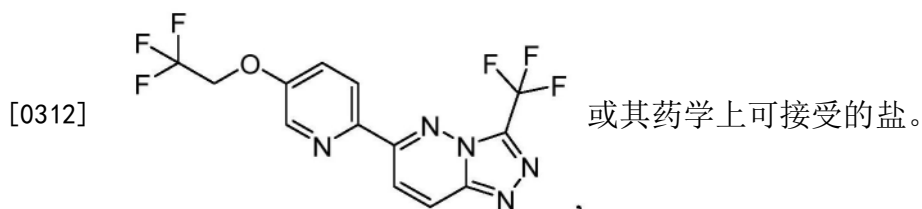
[0307] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0308] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

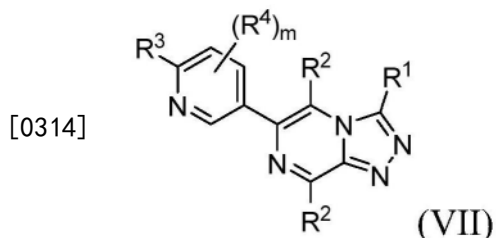
[0309] 在一些实施方案中, m 是1或2。

[0310] 在一些实施方案中, m 是1。

[0311] 在一些实施方案中,所述化合物是:



[0313] 另一方面,本公开提供式(VII)的化合物:



[0315] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0316] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 碳环基、苯基、0-苯基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 碳环基、苯基或0-苯基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0317] R^2 独立地为氢、 C_1 烷基或卤代;

[0318] R^3 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0319] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0320] m 是0、1或2;

[0321] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_1 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0322] 每个 R^c 独立地为氢或 C_1 烷基,其中每个 C_1 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0323] 每个 R^d 独立地为氢或 C_1 烷基;

[0324] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0325] R^7 是 C_1 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0326] 在一些实施方案中, R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代。

[0327] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0328] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0329] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^7$ 。

[0330] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0331] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0332] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

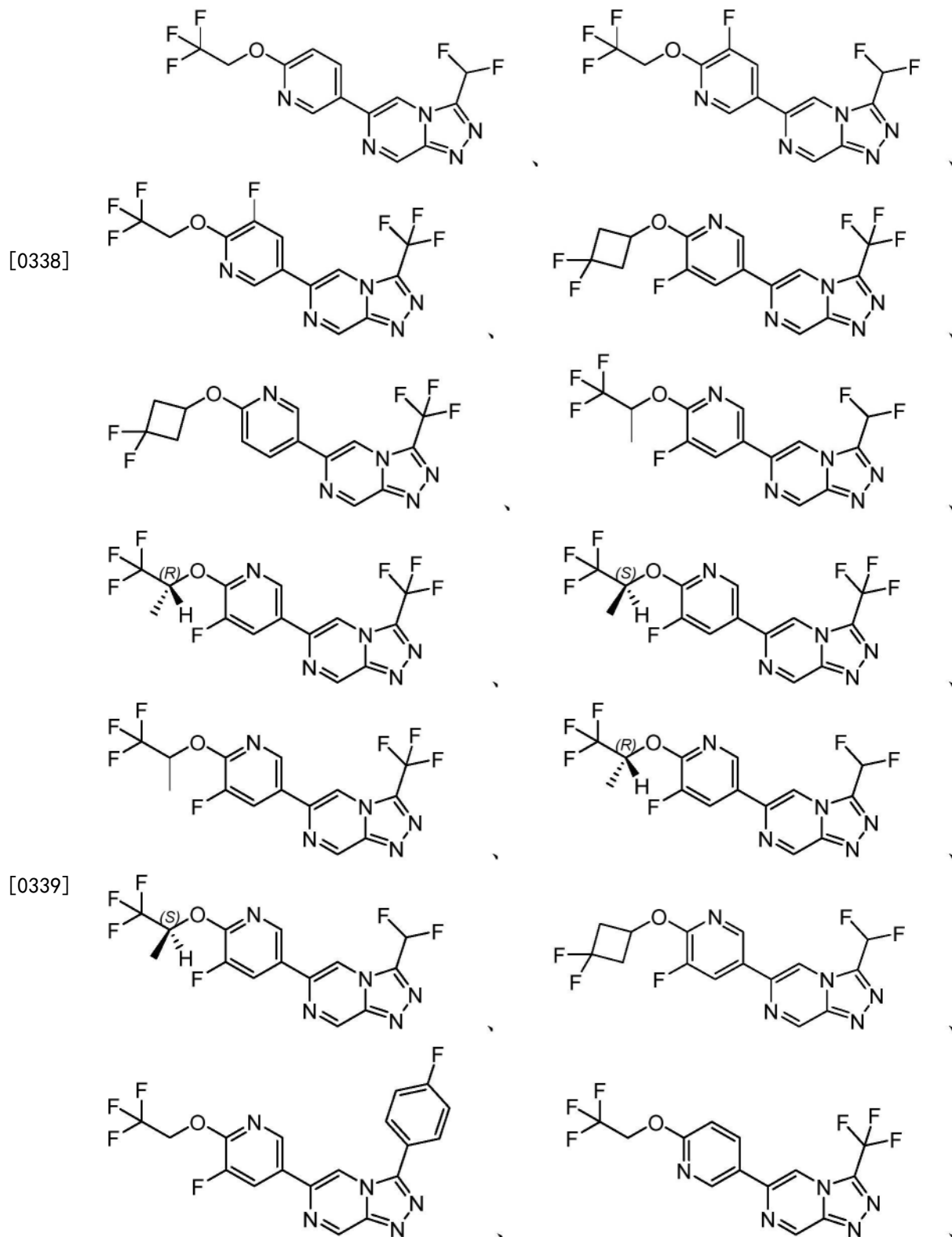
[0333] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_1 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

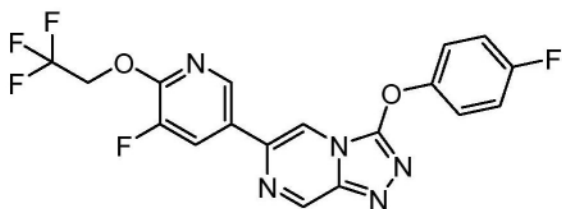
[0334] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

[0335] 在一些实施方案中,m是1或2。

[0336] 在一些实施方案中,m是1。

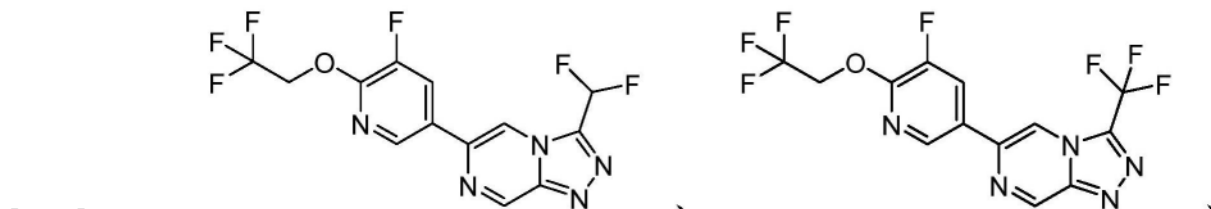
[0337] 在一些实施方案中,所述化合物选自:



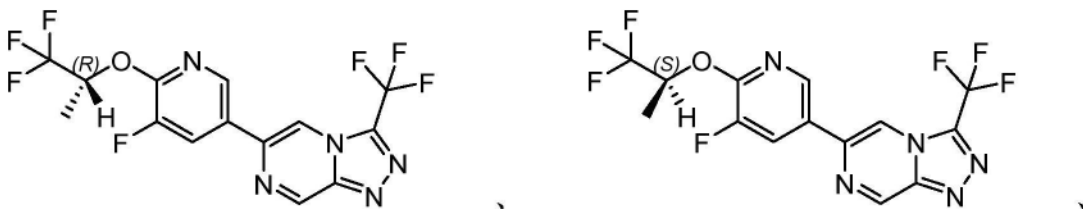
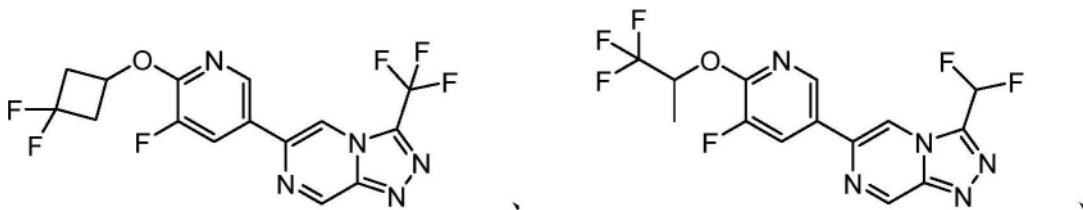


或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所

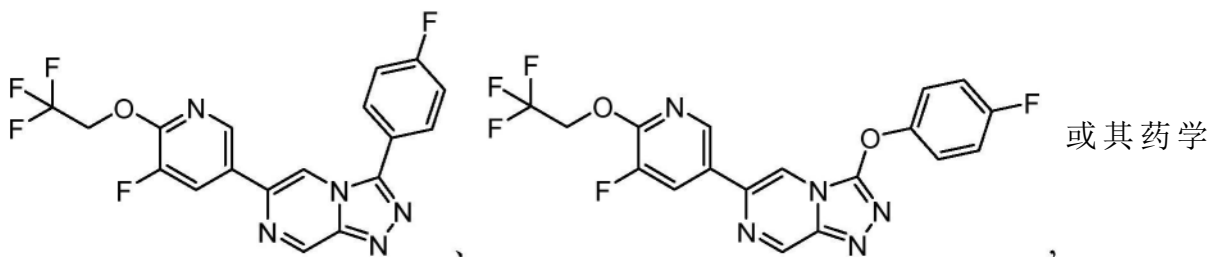
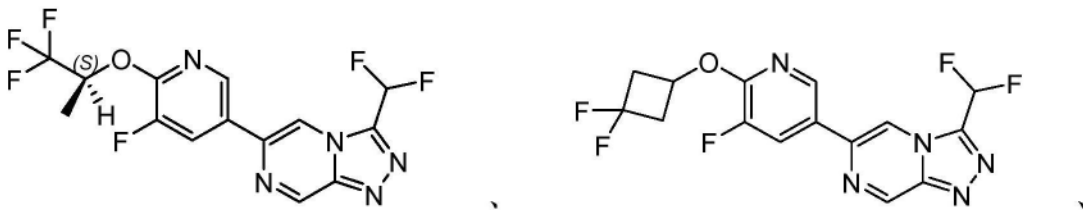
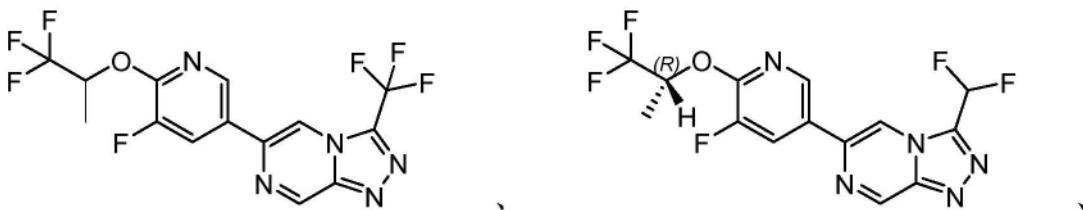
述化合物选自:



[0340]



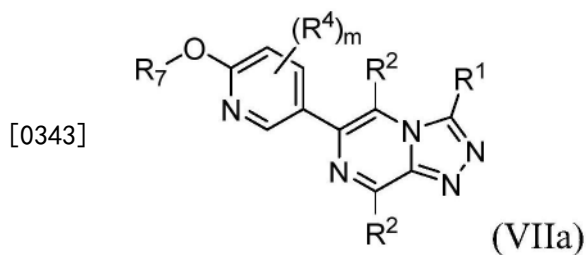
[0341]



或其药学上

可接受的盐。

[0342] 另一方面,本公开提供式(VIIa)的化合物:



[0344] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0345] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0346] R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或卤代;

[0347] R^4 是 C_{1-6} 烷基、卤代、氰基、硝基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;

[0348] m 是0、1或2;

[0349] 每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;

[0350] 每个 R^c 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基,其中每个 C_1 - C_6 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0351] 每个 R^d 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0352] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0353] R^7 是 C_1 - C_6 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 - C_6 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0354] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0355] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0356] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0357] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0358] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0359] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

[0360] 在一些实施方案中, R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 $-OR^c$ 或卤素。

[0361] 在一些实施方案中, R^4 是甲基或氟化物。

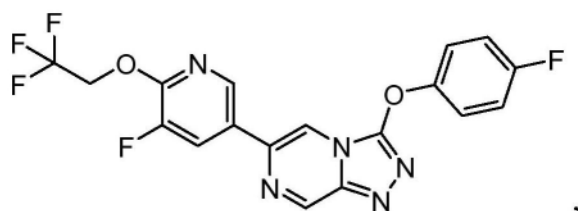
[0362] 在一些实施方案中, m 是1或2。

[0363] 在一些实施方案中, m 是1。

[0364] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

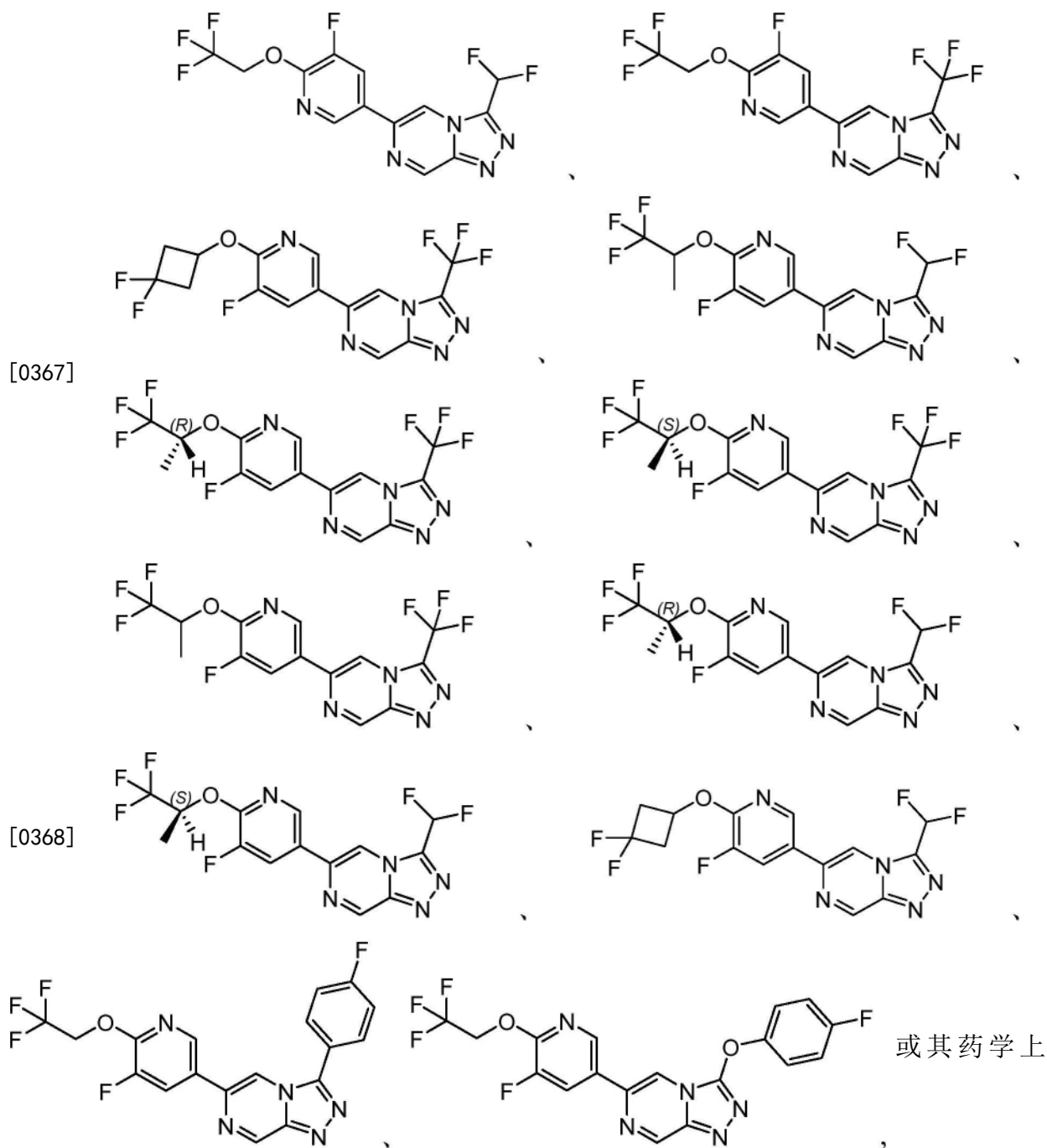
[0365]

[0366]

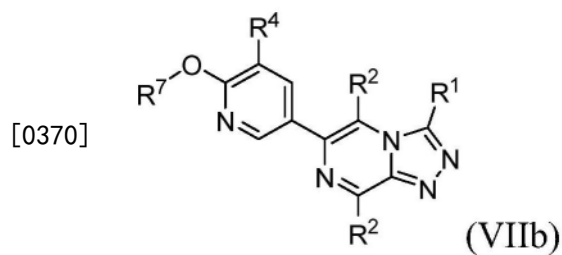


或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,其

中所述化合物选自:



[0369] 另一方面,本公开提供式(VIIb)的化合物:



[0371] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0372] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基

任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或-OR^c取代；

[0373] R²独立地为氢、C₁₋₆烷基或卤代；

[0374] R⁴是卤素；

[0375] 每个R⁵独立地为卤代、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈碳环基、3-8元杂环基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂；

[0376] 每个R^c独立地为氢或C₁₋₆烷基，其中每个C₁₋₆烷基任选被一个或多个R⁶取代；

[0377] 每个R^d独立地为氢或C₁₋₆烷基；

[0378] 每个R⁶独立地为卤素、氰基、C₃₋₈碳环基或3-8元杂环基；其中所述C₃₋₈碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代；并且

[0379] R⁷是C₁₋₆烷基或C₃₋₈碳环基，其中C₁₋₆烷基或C₃₋₈碳环基任选被一个或多个R⁶取代。

[0380] 在一些实施方案中，R¹是任选被-OR^c取代的C₁₋₆卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的C₃₋₄碳环基。

[0381] 在一些实施方案中，R¹是CF₃或CHF₂。

[0382] 在一些实施方案中，R²是氢。

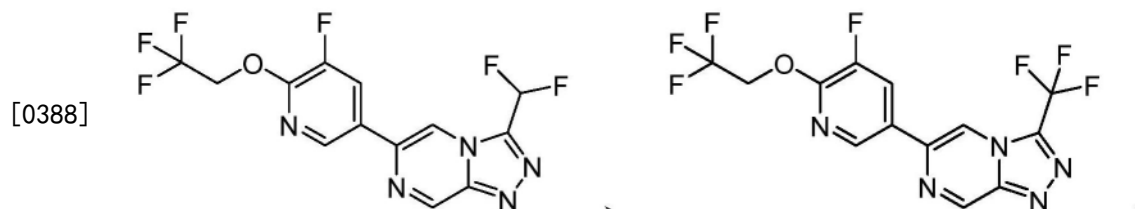
[0383] 在一些实施方案中，R⁷是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的C₁₋₆烷基；被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的C₃₋₈碳环基取代的C₁₋₆烷基；或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的C₃₋₈碳环基。

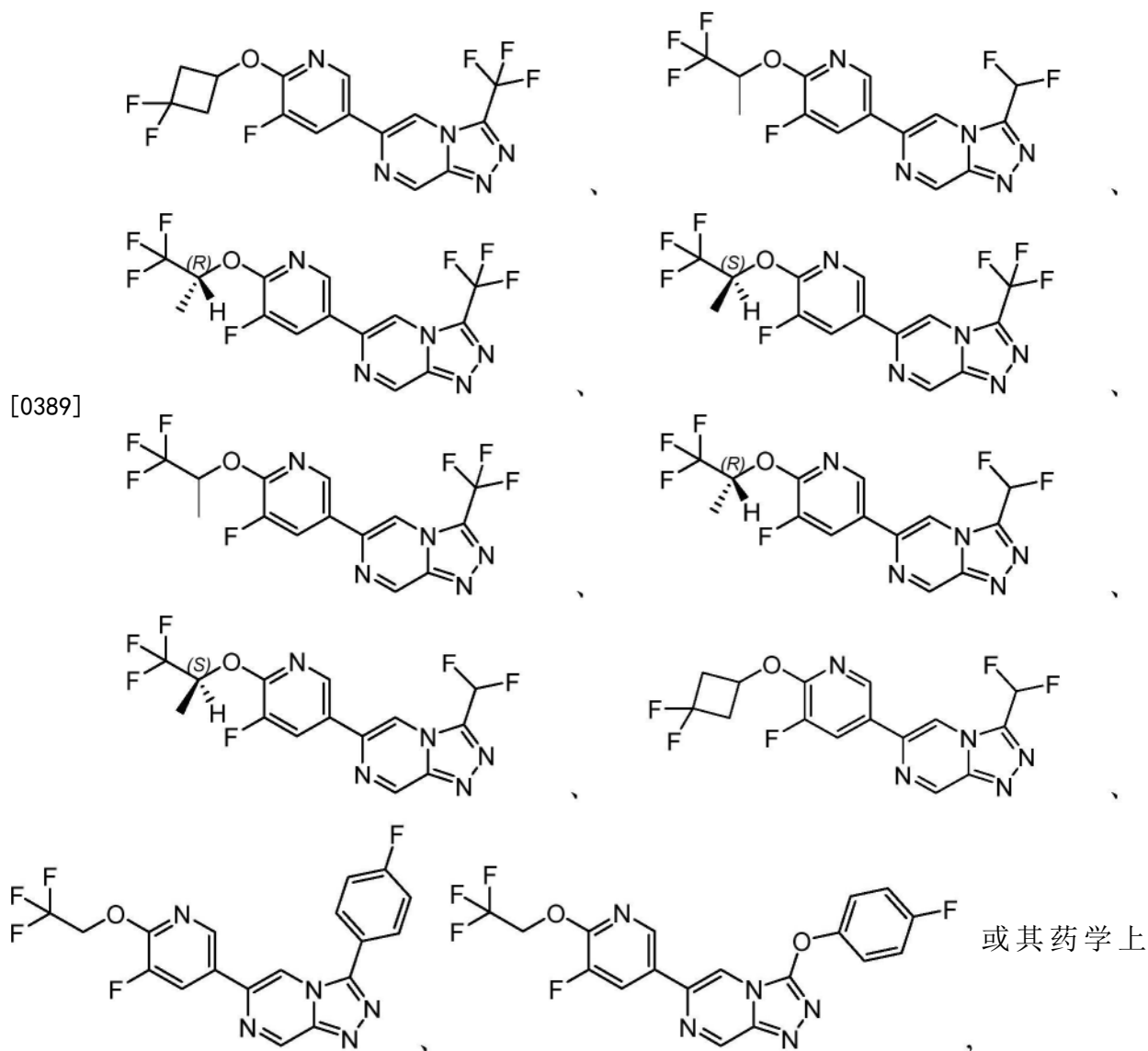
[0384] 在一些实施方案中，R⁷是任选被1、2或3个卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0385] 在一些实施方案中，-OR⁷是-OCF₃或-O-CH₂CF₃。

[0386] 在一些实施方案中，R⁴是氟化物。

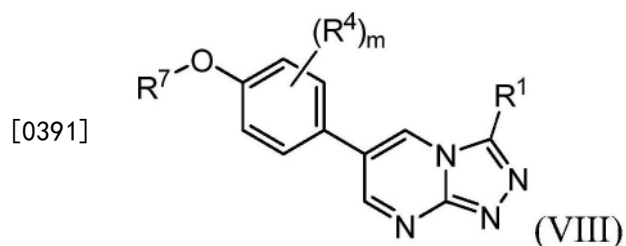
[0387] 在一些实施方案中，所述化合物选自：





可接受的盐。

[0390] 另一方面,本公开提供式(VIII)的化合物:



[0392] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0393] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0394] R^4 是 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素;

[0395] m 是0、1或2;

[0396] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

[0397] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选

被一个或多个卤素或氰基取代;并且

[0398] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。

[0399] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。

[0400] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0401] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。

[0402] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0403] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。

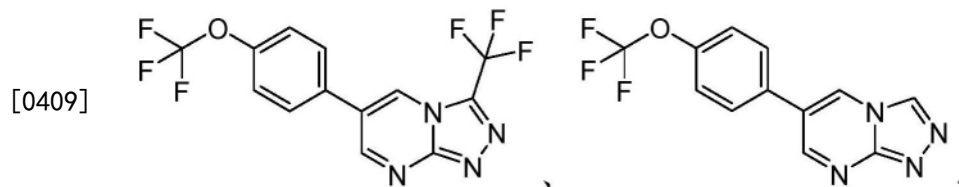
[0404] 在一些实施方案中, R^4 是氟化物。

[0405] 在一些实施方案中, R^4 是甲基。

[0406] 在一些实施方案中, m 是0。

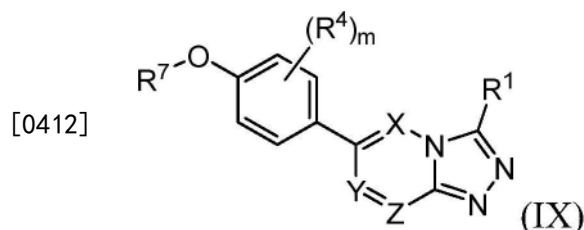
[0407] 在一些实施方案中, m 是1。

[0408] 在一些实施方案中,所述化合物选自:



[0410] 或其药学上可接受的盐。

[0411] 另一方面,本公开提供式 (IX) 的化合物:



[0413] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0414] X、Y和Z中之一是N,且另外两者是 CR^2 ,

[0415] R^1 是氢、 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_1 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤代、3-8元杂环基或 $-OR^c$ 取代;

[0416] 一个 R^2 是氢,且另一个 R^2 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-C(O)O(R^c)$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$;其中所述 C_{1-6} 烷基任选被 $-O(R^d)$ 取代;

[0417] 每个 R^d 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0418] R^4 是 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 或卤素;

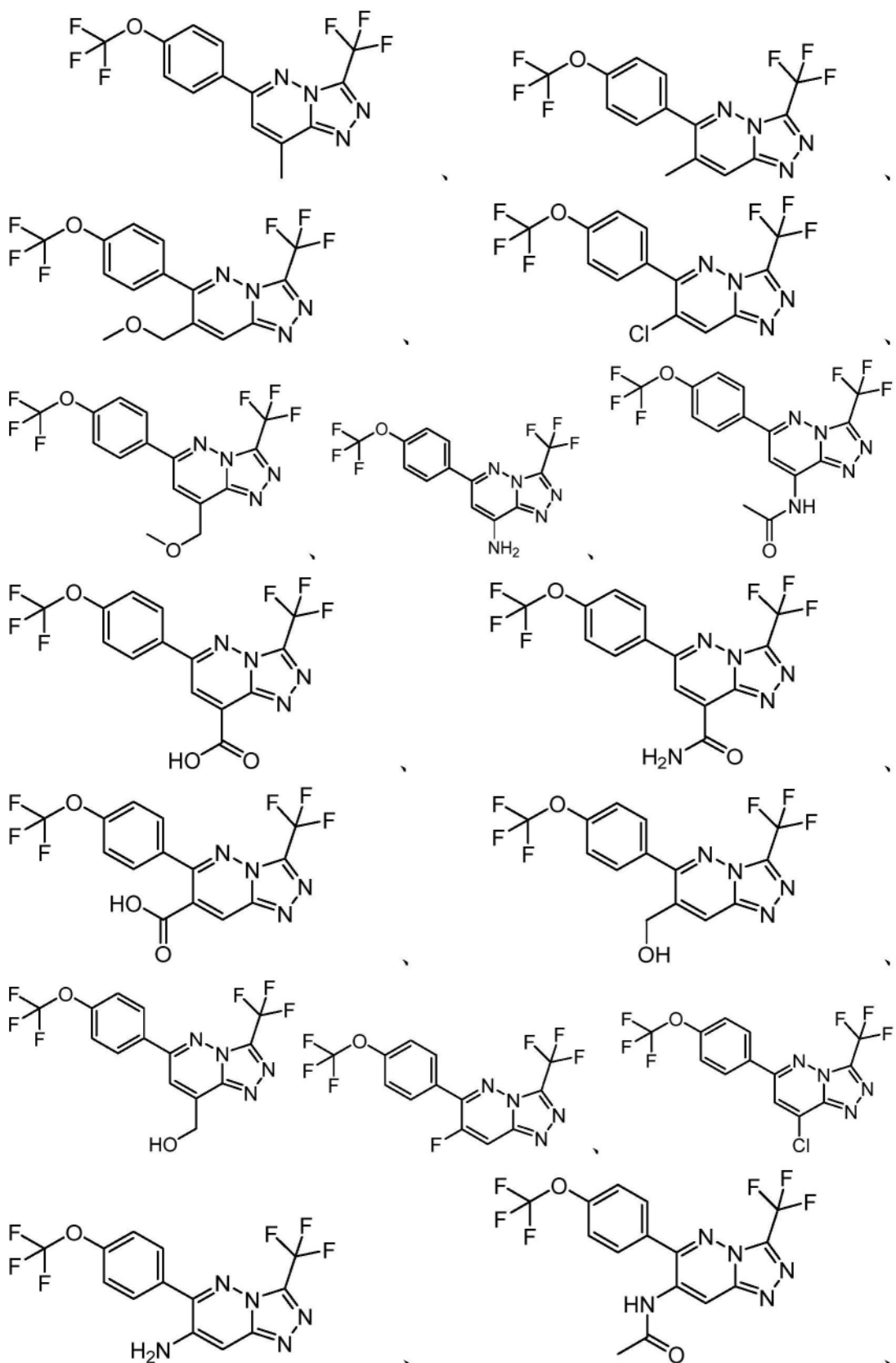
[0419] m 是0、1或2;

[0420] 每个 R^c 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基,其中每个 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^6 取代;

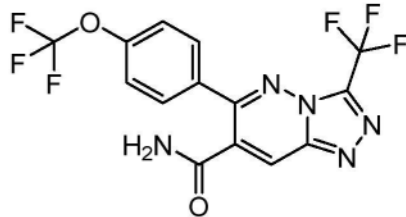
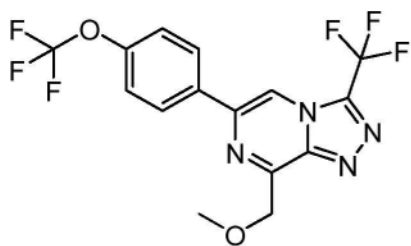
[0421] 每个 R^6 独立地为卤素、氰基、 C_{3-8} 碳环基或3-8元杂环基;其中所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个卤素或氰基取代;并且

- [0422] R^7 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^6 取代。
- [0423] 在一些实施方案中,X是N,Y和Z是 CR^2 。
- [0424] 在一些实施方案中,Y是N,且X和Z是 CR^2 。
- [0425] 在一些实施方案中, R^1 是任选被 $-OR^c$ 取代的 C_{1-6} 卤代烷基或任选被一个或两个卤素取代的 C_{3-4} 碳环基。
- [0426] 在一些实施方案中, R^1 是 CF_3 或 CHF_2 。
- [0427] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基取代的 C_{1-6} 烷基;或任选被1、2或3个选自卤素或氰基的取代基取代的 C_{3-8} 碳环基。
- [0428] 在一些实施方案中, R^7 是任选被1、2或3个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0429] 在一些实施方案中, $-OR^7$ 是 $-OCF_3$ 或 $-O-CH_2CF_3$ 。
- [0430] 在一些实施方案中, R^4 是氟化物。
- [0431] 在一些实施方案中, R^4 是甲基。
- [0432] 在一些实施方案中,m是0。
- [0433] 在一些实施方案中,m是1。
- [0434] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

[0435]



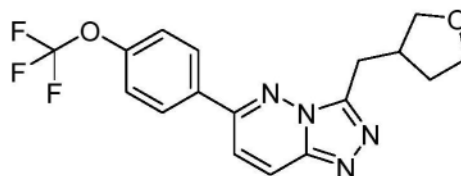
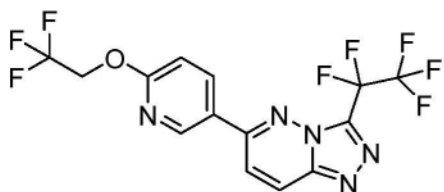
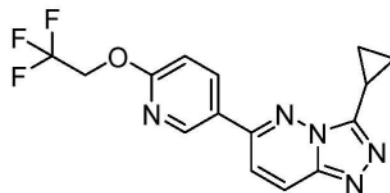
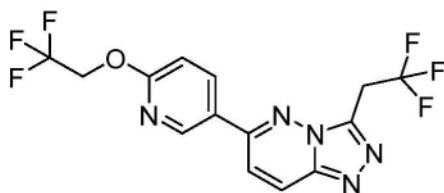
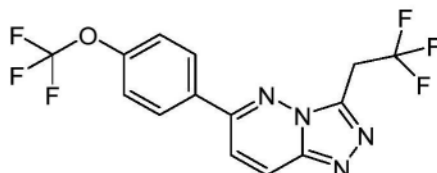
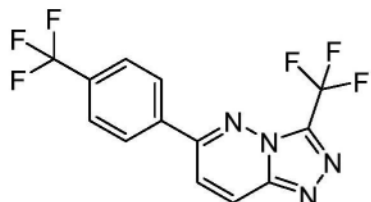
[0436]



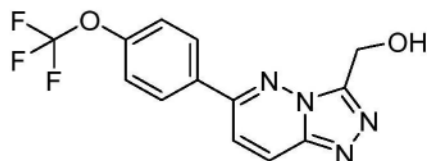
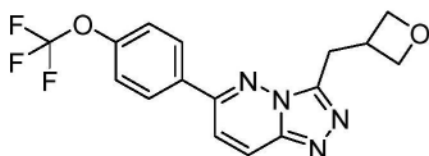
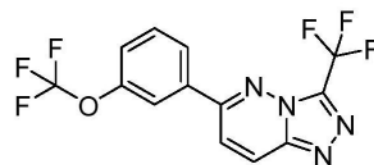
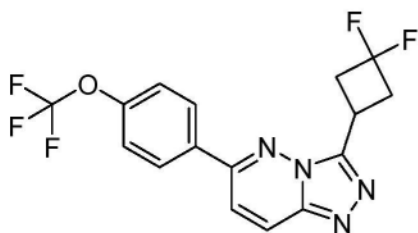
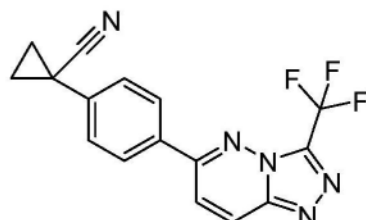
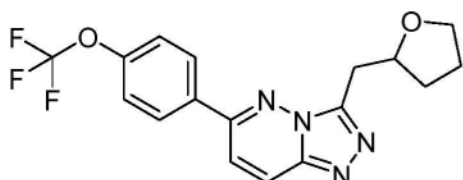
或其药学上可接

受的盐。

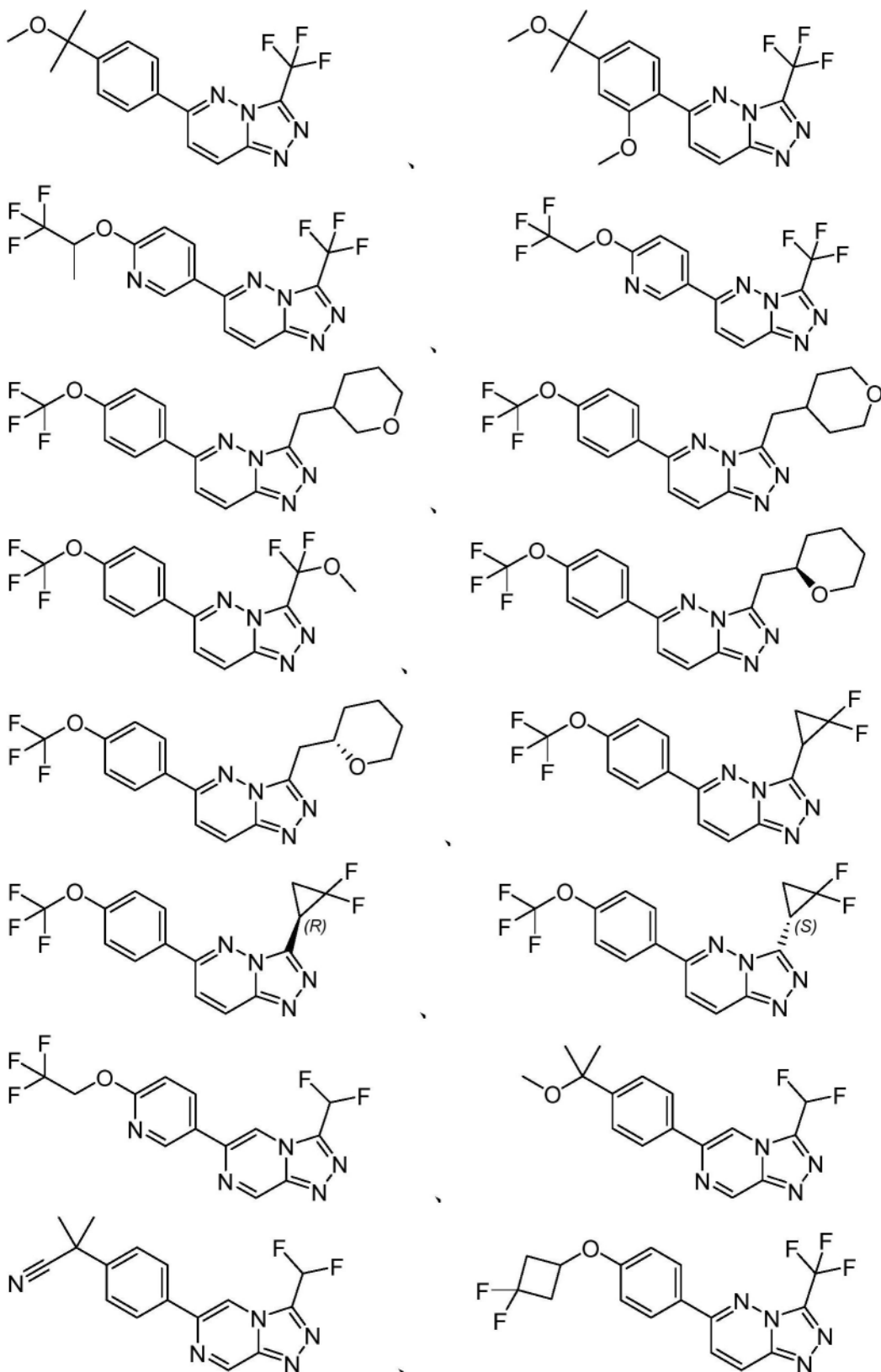
[0437] 另一方面,本公开提供选自以下的化合物:



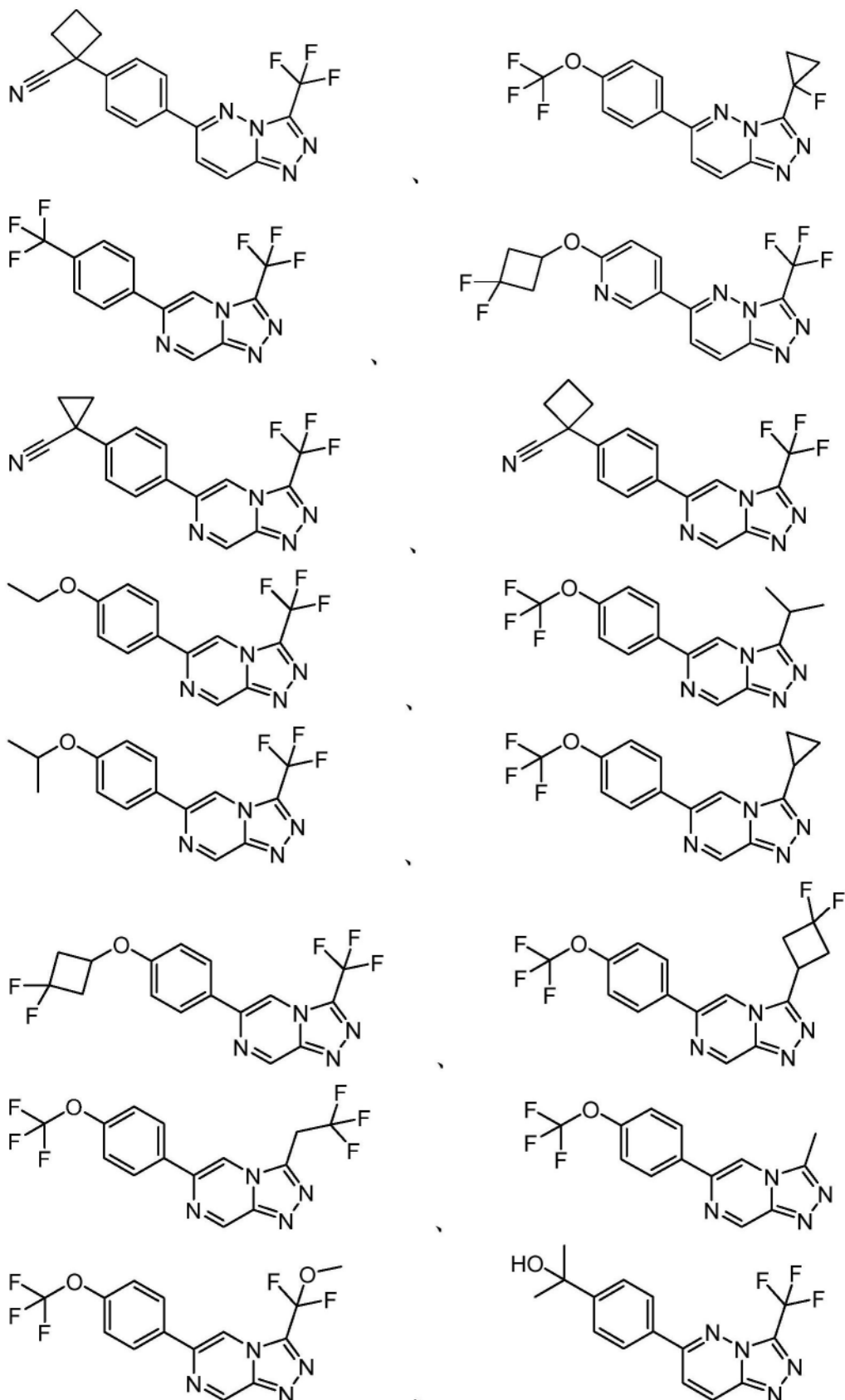
[0438]



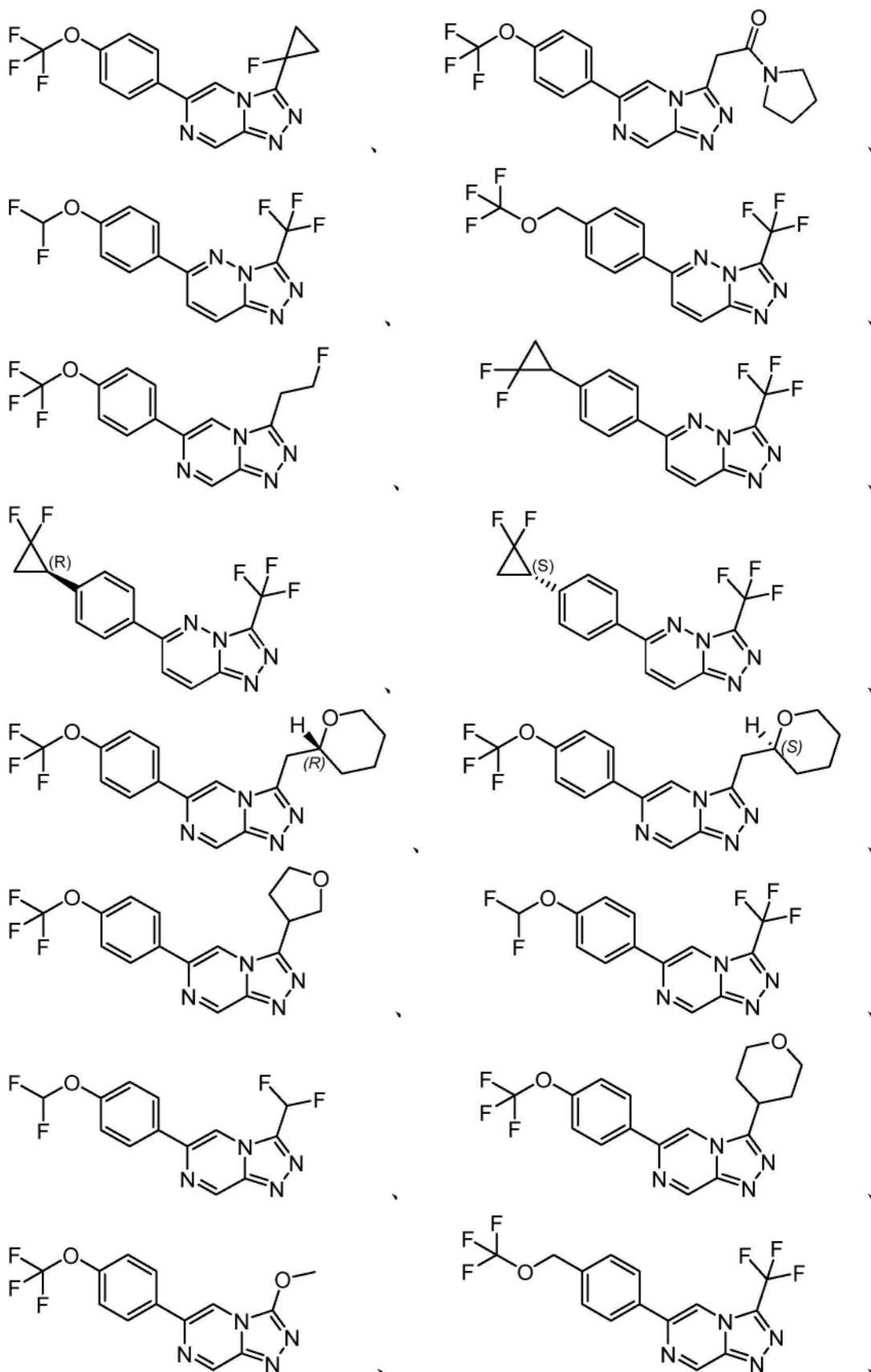
[0439]



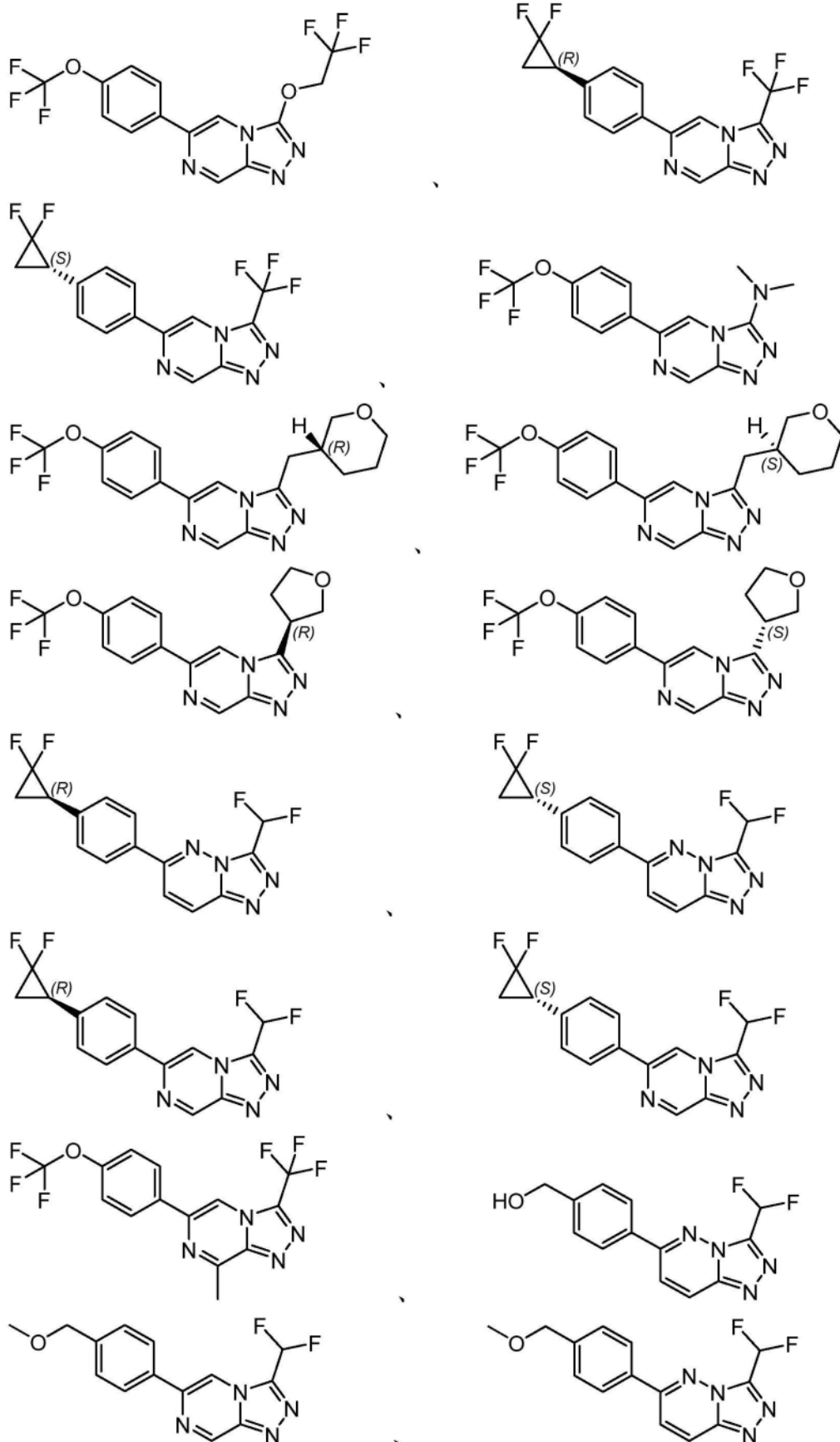
[0440]

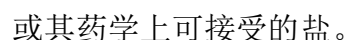


[0441]



[0442]





[0446] 根据随后的具体实施方式、实施例和权利要求,本领域技术人员将显而易见其它目的和优点。

[0450] 下面更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据第75版Handbook of Chemistry and Physics内封面上的CAS版元素周期表确定化学元素,并且特定官能团通常如其中所描述的那样定义。另外,在以下文献中描述了有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,

Sausalito, 1999; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley&Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

[0451] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心, 且因此可以各种异构形式存在, 例如对映体和/或非对映体。例如, 本文所述的化合物可呈单独对映体、非对映体或几何异构体的形式, 或者可呈立体异构体的混合物的形式, 包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体, 所述方法包括手性高压液相色谱法 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶; 或者可通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如Jacques等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 第268页 (E.L.Eliel编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其它异构体的单独异构体或者作为各种异构体的混合物的本文所述的化合物。

[0452] 如本文所用, 纯对映体化合物基本上不含该化合物的其它对映体或立体异构体 (即, 对映体过量)。换句话说, 化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式, 且因此呈“R”形式的对映体过量。术语“对映体纯”或“纯对映体”表示该化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过98.5重量%、超过99重量%、超过99.2重量%、超过99.5重量%、超过99.6重量%、超过99.7重量%、超过99.8重量%或超过99.9重量%的所述对映体。在某些实施方案中, 重量是基于化合物的所有对映体或立体异构体的总重量。

[0453] 在本文提供的组合物中, 对映体纯的化合物可与其它活性或非活性成分一起存在。例如, 包含对映体纯的R-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映体纯的R-化合物。在某些实施方案中, 按化合物的总重量计, 这类组合物中对映体纯的R-化合物可例如包含至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如, 包含对映体纯的S-化合物的药物组合物可包含例如约90%赋形剂和约10%对映体纯的S-化合物。在某些实施方案中, 按化合物的总重量计, 这类组合物中对映体纯的S-化合物可例如包含至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。在某些实施方案中, 可以与很少的赋形剂或载体一起或在没有赋形剂或载体的情况下配制活性成分。

[0454] 本文所述的化合物还可包含一种或多种同位素取代。例如, H可呈任何同位素形式, 包括¹H、²H (D或氘) 和³H (T或氚); C可呈任何同位素形式, 包括¹²C、¹³C和¹⁴C; O可呈任何同位素形式, 包括¹⁶O和¹⁸O; 等等。

[0455] 以下术语旨在具有于下面给出的含义, 并且可用于理解本发明的描述和预期范围。当描述可包括化合物、含有这类化合物的药物组合物以及使用这类化合物和组合物的方法的本发明时, 除另指出外, 以下术语 (如果存在的话) 具有以下含义。还应当理解的是, 当本文描述任何下面给出定义的部分时, 其可被多种取代基取代, 并且相应的定义旨在将这类取代的部分包括在其下面叙述的范围内。除另有说明外, 术语“取代的”定义如下。应进

一步理解的是,当在本文中使用时,可认为术语“基团(group)”和“基团(radical)”是可互换的。冠词“一个(种)”在本文中可用于指该冠词的一个或多于一个(即至少一个)语法对象。举例来说,“类似物”意指一种类似物或多于一种类似物。

[0456] 当列出值的范围时,旨在涵盖该范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0457] 如本文所用,“烷基”是指例如具有1至20个碳原子(“C₁₋₂₀烷基”)的直链或支链饱和和烃基基团。在一些实施方案中,烷基具有1至10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。

[0458] 如本文所用,“烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)和任选一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)的直链或支链烃基基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含任何三键。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基另外的实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。

[0459] 如本文所用,“炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)和任选一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在某些实施方案中,炔基不含任何双键。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以是内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括前述C₂₋₄炔基以及

戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基另外的实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。

[0460] 如本文所用,“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”分别是指烷基,烯基和炔基的二价基团。当提供了具体“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”的碳范围或数目时,要理解的是,该范围或数目是指碳二价直链中的碳范围或数目。“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或不被取代。

[0461] 如本文所用，“芳基”是指单环或多环(例如，双环或三环) $4n+2$ 芳环体系(例如，在环阵列中共享有6、10或14个 π 电子)的基团，其在芳环体系中提供有6-14个环碳原子和零个杂原子(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”；例如苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”；例如萘基，如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中，芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”；例如蒽基)。“芳基”还包括这样的环体系，其中如上所定义的芳环与一个或多个碳环基或杂环基稠合，其中连接基团或点在芳环上，并且在这种情况下，碳原子数目仍指芳环体系中的碳原子数目。典型的芳基包括但不限于衍生自以下的基团：醋蒽烯、茛烯、醋菲烯、蒎、薹、苯、**蒎**、蔻、荧蒎、芴、并六苯、己芬、己搭烯(hexalene)、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、并八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、戊芬、花、非那烯、菲、苝、七曜烯(pleiadene)、苳、吡蒎、玉红省、三亚苯和联三萘(trinaphthalene)。特别是芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。

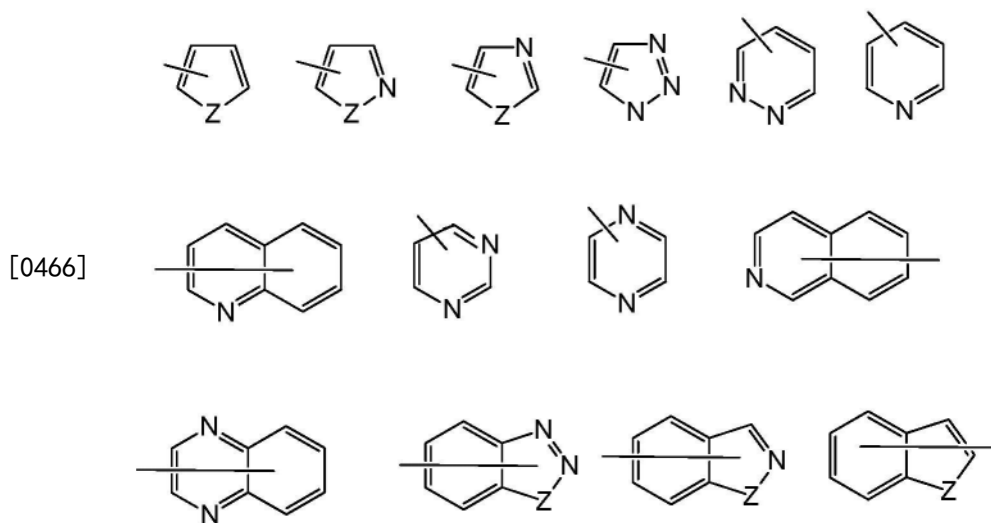
[0462] 如本文所用,“杂芳基”是指5-10元单环或双环 $4n+2$ 芳环体系(例如,在环阵列中共享有6或10个 π 电子)的基团,其在芳环体系中提供有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,只要化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环体系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括这样的环体系,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基耦合,其中连接点在杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员数目仍指杂芳基环体系中的环成员数目。“杂芳基”还包括这样的环体系,其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基耦合,其中其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在这种情况下,环成员数目指耦合(芳基/杂芳基)环体系中的环成员数目。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、呋唑基等),连接点可以在任一环上,即带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0463] 在一些实施方案中,杂芳基是在芳环体系中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳环体系中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳环体系中提供有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0464] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。

基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0465] 代表性杂芳基的实例包括以下的杂芳基：



[0467] 其中每个Z选自羰基、N、NR⁶⁵、O和S；并且R⁶⁵独立地为氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀碳环基、4-10元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基。

[0468] 如本文所用，“碳环基”或“碳环”是指非芳族环烃基基团，其在非芳族环体系中具有3至10个环碳原子（“C₃₋₁₀碳环基”）和零个杂原子。在一些实施方案中，碳环基具有3至8个环碳原子（“C₃₋₈碳环基”）。在一些实施方案中，碳环基具有3至6个环碳原子（“C₃₋₆碳环基”）。在一些实施方案中，碳环基具有3至6个环碳原子（“C₃₋₆碳环基”）。在一些实施方案中，碳环基具有5至10个环碳原子（“C₅₋₁₀碳环基”）。示例性C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基（C₃）、环丙烯基（C₃）、环丁基（C₄）、环丁烯基（C₄）、环戊基（C₅）、环戊烯基（C₅）、环己基（C₆）、环己烯基（C₆）、环己二烯基（C₆）等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于前述C₃₋₆碳环基以及环庚基（C₇）、环庚烯基（C₇）、环庚二烯基（C₇）、环庚三烯基（C₇）、环辛基（C₈）、环辛烯基（C₈）、双环[2.2.1]庚烷基（C₇）、双环[2.2.2]辛烷基（C₈）等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于前述C₃₋₈碳环基以及环壬基（C₉）、环壬烯基（C₉）、环癸基（C₁₀）、环癸烯基（C₁₀）、八氢-1H-茚基（C₉）、十氢萘基（C₁₀）、螺[4.5]癸烷基（C₁₀）等。如前述实例所示，在某些实施方案中，碳环基是单环的（“单环碳环基”）或者含有稠合、桥接或螺环体系，如双环体系（“双环碳环基”），并且可以是饱和的，或者可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括这样的环体系，其中如上所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合，其中连接点在碳环基环上，并且在这种情况下，碳数目仍指碳环体系中的碳数目。

[0469] 如本文所用的术语“环烷基”是指单环饱和或部分不饱和的烃环体系，例如在其环

体系中具有3-8或3-6个碳原子的在本文中分别称为C₃₋₈环烷基或C₃₋₆环烷基。示例性环烷基包括但不限于环己基、环己烯基、环戊基、环戊烯基、环丁基和环丙基。

[0470] 如本文所用,“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳族环体系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,只要化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环体系,如双环体系(“双环杂环基”),并且可以是饱和的,或者可以是部分不饱和的。杂环基双环体系可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括这样的环体系,其中如上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或这样的环体系,其中如上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在杂环基环上,并且在这种情况下,环成员数目仍指杂环基环体系中的环成员数目。

[0471] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0472] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于氮丙啶基(azirdinyl)、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧戊环基(dioxolanyl)、氧硫杂戊环基(oxasulfuranyl)、二硫杂戊环基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基(dithianlyl)、二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基(triazinanyl)。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。与C₆芳环稠合的示例性5元杂环基(本文中也称为5,6-双环杂环)包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基(benzoxazolinonyl)等。与芳环稠合的示例性6元杂环基(本文中也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0473] 如本文所用,“杂”当用于描述化合物或化合物上存在的基团时意指该化合物或基团中的一个或多个碳原子已被氮、氧或硫杂原子置换。杂可应用于具有1至5个且特别是1至3个杂原子的任何上述烃基,如烷基,例如杂烷基;碳环基,例如杂环基;芳基,例如杂芳基等。

[0474] 如本文所用,“氰基”是指-CN。

[0475] 如本文所用,“卤代”或“卤素”是指氟代(F)、氯代(Cl)、溴代(Br)和碘代(I)。在某些实施方案中,卤代基团是氟代或氯代。

[0476] 如本文所用,“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0477] 如本文所用,“硝基”是指-NO₂。

[0478] 如本文所用,“氧代”是指-C=O。

[0479] 一般来说,术语“取代的”无论前面是否有术语“任选的”都意指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基置换,所述可允许的取代基例如在取代后产生稳定的化合物,例如不会通过诸如重排、环化、消除或其它反应而自发地经历转化的化合物。除另指出外,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置上具有取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置被取代时,在每个位置上的取代基是相同或不同的。

[0480] 如本文所用,“抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是为了维持电子中性而与阳离子季氨基关联的带负电荷的基团。示例性抗衡离子包括卤化物离子(例如,F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻);NO₃⁻;ClO₄⁻;OH⁻;H₂PO₄⁻;HSO₄⁻;SO₄⁻²;磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等);和羧酸根离子(例如,醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等)。

[0481] 只要化合价允许,氮原子可以是取代的或未取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者与氮原子连接的两个R^{cc}基团结合形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所定义。

[0482] 在具体实施方式、实施例和权利要求中更详细地描述了这些及其它示例性取代基。本发明并不旨在以任何方式受上述示例性列举的取代基限制。

[0483] 其它定义

[0484] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指这样的盐,其在合理的医学判断范围内适合与人及低等动物的组织接触使用而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机及有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例有氨基与无机酸或者与有机酸形成的盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,所述有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者通过采用本领域中所用的其它方法如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、

氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基磺酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐等。适当时,进一步的药学上可接受的盐包括使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵盐、季铵盐和胺阳离子盐。

[0485] 如本文所用,预期施用的“受试者”包括但不限于人(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人))和/或非人类动物,例如哺乳动物,如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施方案中,受试者是人。在某些实施方案中,受试者是非人类动物。术语“人”、“患者”和“受试者”在本文中可互换使用。

[0486] 疾病、病症和病状在本文中可互换使用。

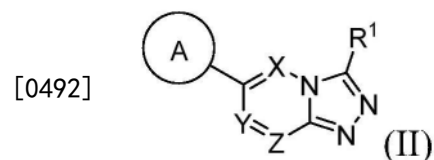
[0487] 如本文所用并且除另有规定外,术语“治疗(treat/treating/treatment)”涵盖在受试者罹患指定的疾病、病症或病状时进行的行动,其降低所述疾病、病症或病状的严重程度,或者延迟或减缓所述疾病、病症或病状的进展(“治疗性治疗”),并且还涵盖在受试者开始罹患指定的疾病、病症或病状之前进行的行动(“预防性治疗”)。

[0488] 如本文所用,化合物的“有效量”是指足以引起所需生物学反应的量。如本领域普通技术人员将会理解的那样,本发明的化合物的有效量可根据诸如所需的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、施用方式以及受试者的年龄、健康和状况的因素而变化。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。

[0489] 如本文所用并且除另有规定外,化合物的“治疗有效量”是足以在疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处或者延迟或最大程度地减轻与所述疾病、病症或病状相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量意指单独或与其它疗法组合的治疗剂的量,其在疾病、病症或病状的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可涵盖改善整体治疗、减少或避免疾病或病状的症状或病因或者提高别的治疗剂的治疗功效的量。

[0490] 化合物

[0491] 一方面,本发明主要描述式(II)的化合物:



[0493] 或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z中的每一者独立地为N或 CR^2 ,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;A是任选被一个或多个 R^3 取代的芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基); R^1 是氢、 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基,其中每个烷基和碳环基任选被卤代、杂环基或 $-OR^c$ 取代; R^2 是氢、烷基或卤代;每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个 R^5 取代;每个 R^5 独立地为卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、-

SO_2R^c 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})(\text{R}^c)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^d)_2$;每个 R^c 独立地为氢、烷基、碳环基或杂环基,其中每个烷基、碳环基或杂环基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基;并且每个 R^6 独立地为卤代、碳环基或杂环基。

[0494] 在一些实施方案中,X是N。在一些实施方案中,X是N,并且Y是 CR^2 。在一些实施方案中,X是N,并且Z是 CR^2 。在一些实施方案中,X是N,并且Y和Z中的每一者独立地为 CR^2 。在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0495] 在一些实施方案中,Y是N。在一些实施方案中,Y是N,并且X是 CR^2 。在一些实施方案中,Y是N,并且Z是 CR^2 。在一些实施方案中,Y是N,并且X和Z中的每一者独立地为 CR^2 。在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0496] 在一些实施方案中,Z是N。在一些实施方案中,Z是N,并且X是 CR^2 。在一些实施方案中,Z是N,并且Y是 CR^2 。在一些实施方案中,Z是N,并且X和Y中的每一者独立地为 CR^2 。在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0497] 在一些实施方案中,A是芳基(例如,苯基)。在一些实施方案中,A是杂芳基。在一些实施方案中,A是6元杂芳基。在一些实施方案中,A是含氮杂芳基(例如,吡啶基)。

[0498] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0499] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基。在一些实施方案中, R^1 是卤代烷基,例如 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 卤代烷基,例如 C_1 - C_3 氟烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 CF_2CF_3 。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CF}_3$ 。

[0500] 在一些实施方案中, R^1 是被杂环基或 $-\text{OR}^c$ 取代的 C_1 烷基。在一些实施方案中, R^1 是被杂环基或 $-\text{OR}^c$ 取代的 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被含氧杂环基或 $-\text{OH}$ 取代的 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被四氢呋喃基(例如,1-四氢呋喃基或2-四氢呋喃基)、四氢吡喃基(例如,1-四氢吡喃基、2-四氢吡喃基或3-四氢吡喃基)或 $-\text{OH}$ 取代的 $-\text{CH}_2-$ 。

[0501] 在一些实施方案中, R^1 是被卤代和 $-\text{OR}^c$ 取代的 C_1 烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-\text{CF}_2(\text{OR}^c)$ 。在一些实施方案中, R^c 是烷基(例如,被碳环基(例如,异丙烷基)取代的 CH_3 或 $-\text{CH}_2-$)。

[0502] 在一些实施方案中, R^1 是碳环基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是被1-3个卤代基团(例如,1-3个氟代)取代的环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是二氟环丙基或二氟环丁基。

[0503] 在一些实施方案中,每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、碳环基、杂环基或 $-\text{OR}^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是烷基(例如, C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。在一些实施方案中, R^3 是甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中, R^3 是被 R^5 (例如,烷基(例如,甲基)、卤代(例如,氟代)、氰基、碳环基或 $-\text{OR}^c$ (例如, $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_3$))取代的 C_1 - C_4 烷基。在一些实施方案中, R^3 是 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 或 CH_2OCHF_2 。在一些实施方案中, R^3 是 $-\text{CF}_3$ 。

[0504] 在一些实施方案中, R^3 是卤代(例如,氟代或氯代)。

[0505] 在一些实施方案中, R^3 是氰基。

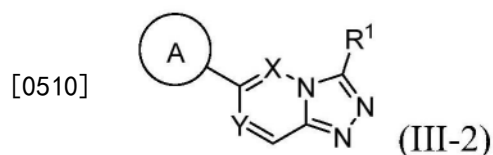
[0506] 在一些实施方案中, R^3 是碳环基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基或未取代的环丁基)或取代的碳环基(例如,被氰基或卤代取代)。

[0507] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基。在一些实施方案中, R^3 是含氧杂环基。在一些实施方案中, R^3 是氧杂环丁烷基。

[0508] 在一些实施方案中, R^3 是 $-\text{OR}^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-\text{OR}^c$,其中 R^c 是烷基。在一些

实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 、 $-OCH_2CH_2$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$, 其中 R^c 是例如任选被一个或多个 R^6 取代的碳环基。在一些实施方案中, R^3 是任选被卤代(例如, 氟代)或氰基取代的碳环基(例如, 环丙基或环丁基)。

[0509] 另一方面, 提供了式 (III-2) 的化合物:



[0511] 或其药学上可接受的盐, 其中 X 和 Y 中的每一者是 N, 并且 X 和 Y 中的另一者是 CR^2 ; A 是任选被一个或多个 R^3 取代的芳基或杂芳基(例如, 单环 6 元芳基或杂芳基); R^1 是氢、 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基, 其中每个烷基和碳环基任选被卤代、杂环基或 $-OR^c$ 取代; R^2 是氢、烷基或卤代; 每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$, 其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$ 取代; 每个 R^c 独立地为氢或烷基, 其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代; 每个 R^d 独立地为氢或烷基, 并且每个 R^6 独立地为卤代、碳环基或杂环基。

[0512] 在一些实施方案中, X 是 N。在一些实施方案中, X 是 N, 并且 Y 是 CR^2 。在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0513] 在一些实施方案中, X 是 CR^2 。在一些实施方案中, X 是 CR^2 , 并且 Y 是 N。在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0514] 在一些实施方案中, A 是芳基(例如, 苯基)。在一些实施方案中, A 是杂芳基。在一些实施方案中, A 是 6 元杂芳基。在一些实施方案中, A 是含氮杂芳基(例如, 吡啶基)。

[0515] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0516] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基。在一些实施方案中, R^1 是卤代烷基, 例如 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 卤代烷基, 例如 C_1 - C_3 氟烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 CF_2CF_3 。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 。

[0517] 在一些实施方案中, R^1 是被杂环基或 $-OR^c$ 取代的 C_1 烷基。在一些实施方案中, R^1 是被杂环基或 $-OR^c$ 取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被含氧杂环基或 $-OH$ 取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被四氢呋喃基(例如, 1-四氢呋喃基或 2-四氢呋喃基)、四氢吡喃基(例如, 1-四氢吡喃基、2-四氢吡喃基或 3-四氢吡喃基)或 $-OH$ 取代的 $-CH_2-$ 。

[0518] 在一些实施方案中, R^1 是被卤代和 $-OR^c$ 取代的 C_1 烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_2(OR^c)$ 。在一些实施方案中, R^c 是烷基(例如, 被碳环基(例如, 异丙烷基)取代的 CH_3 或 $-CH_2-$)。在一些实施方案中, R^1 是碳环基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是被 1-3 个卤代基团(例如, 1-3 个氟代)取代的环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是二氟环丙基或二氟环丁基。

[0519] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基。在一些实施方案中, R^3 是含氧杂环基。在一些实施方案中, R^3 是氧杂环丁烷基。

[0520] 在一些实施方案中, 每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、碳环基、杂环基或 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是烷基(例如, C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。在一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。

方案中, R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 是取代的 C_1 烷基 (例如, 其中所述 C_1 烷基被烷基 (例如, 甲基)、卤代 (例如, 氟代)、氰基、碳环基或 $-OR^c$ (例如, $-OCH_3$) 取代)。在一些实施方案中, R^3 是 $-CF_3$ 。

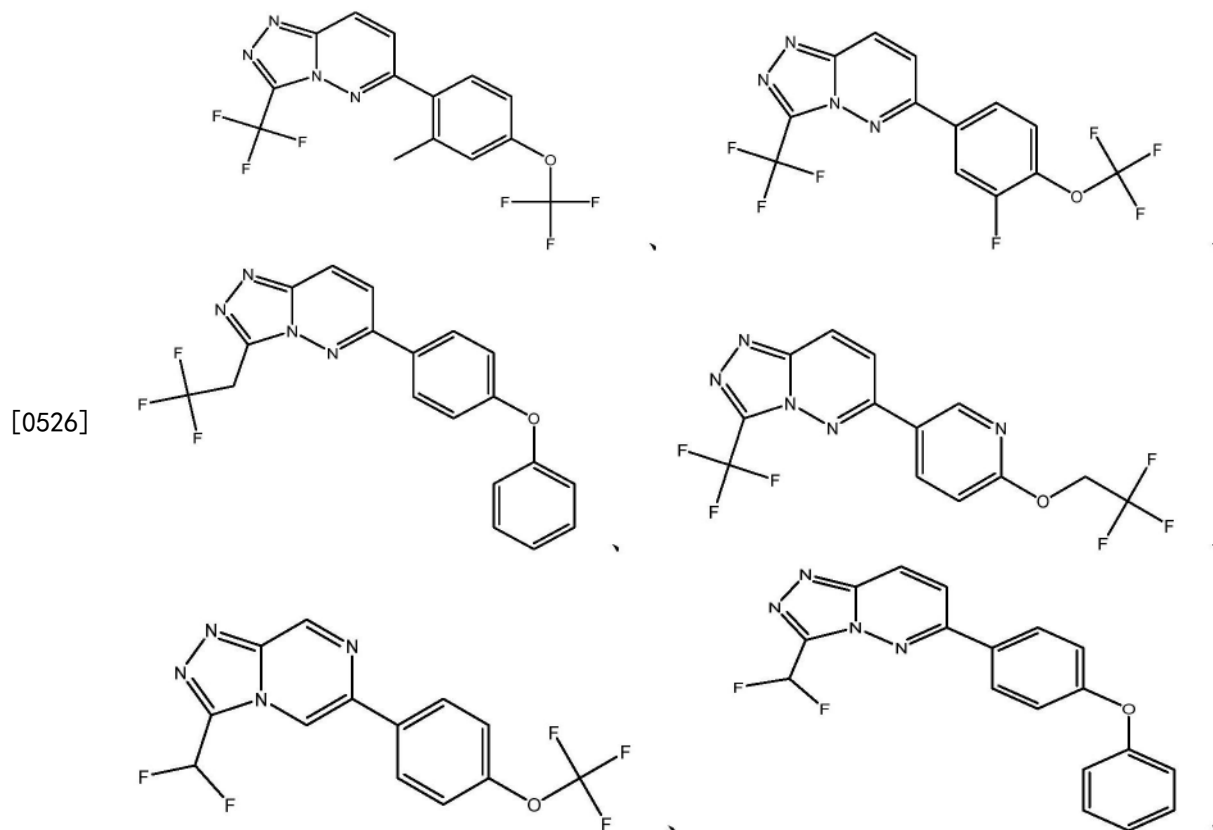
[0521] 在一些实施方案中, R^3 是卤代 (例如, 氟代或氯代)。

[0522] 在一些实施方案中, R^3 是氰基。

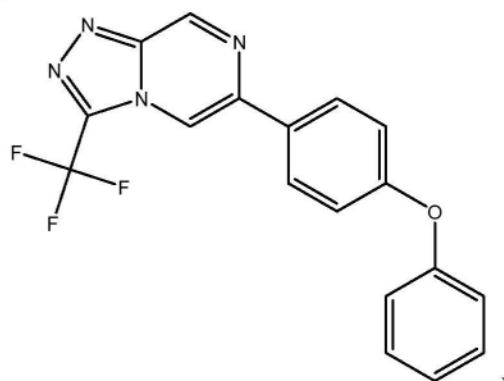
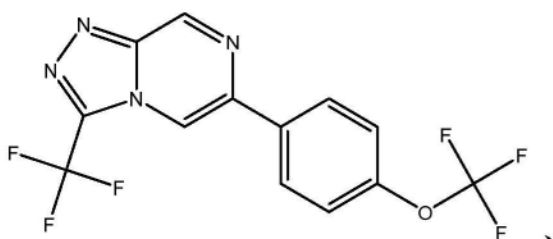
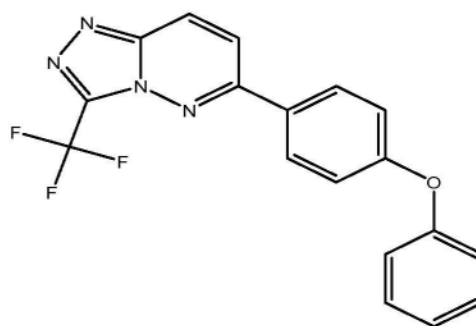
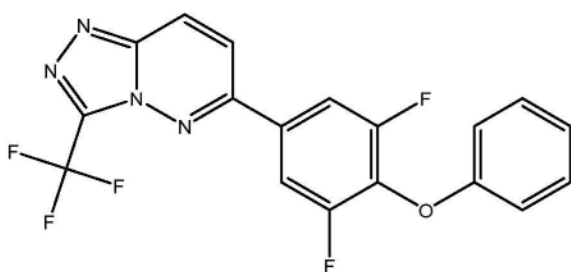
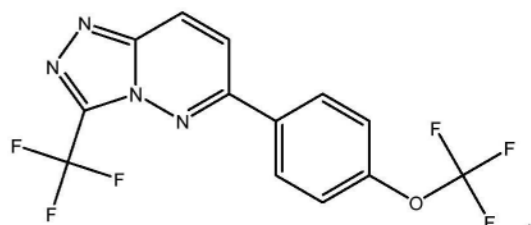
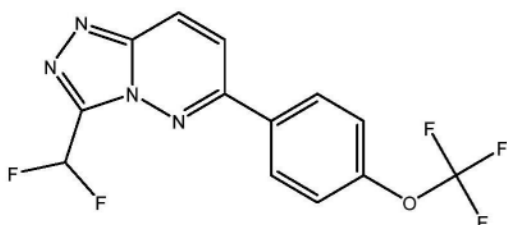
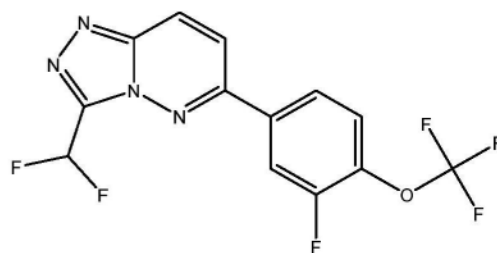
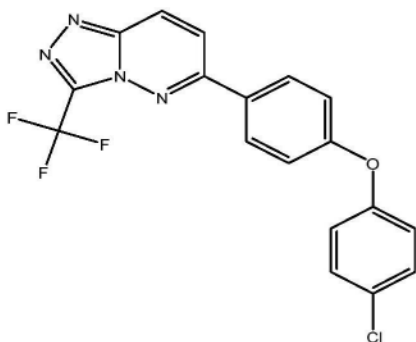
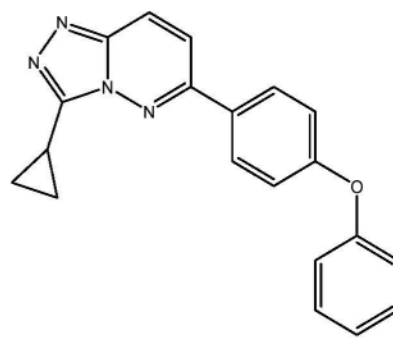
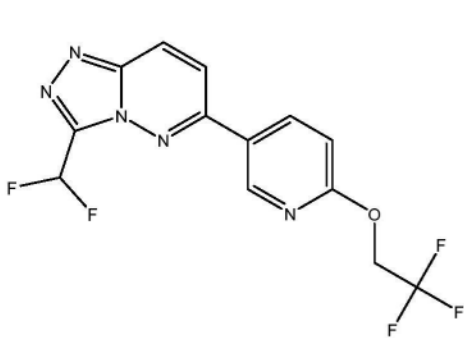
[0523] 在一些实施方案中, R^3 是碳环基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的碳环基 (例如, 未取代的环丙基) 或取代的碳环基 (例如, 被氰基或卤代取代)。

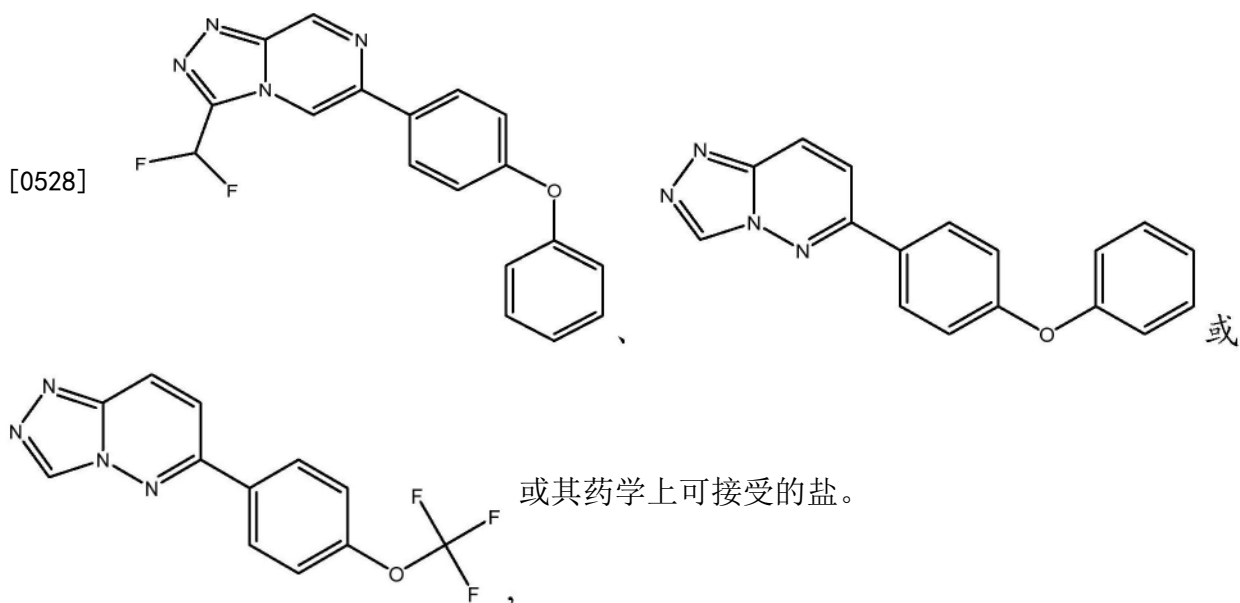
[0524] 在一些实施方案中, R^3 是杂环基。在一些实施方案中, R^3 是含氧杂环基。在一些实施方案中, R^3 是氧杂环丁烷基。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$, 其中 R^c 是烷基。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。

[0525] 在一些实施方案中, 式 (II) 或 (III) 的化合物不是:

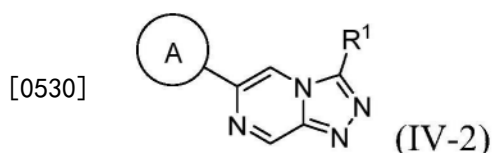


[0527]





[0529] 另一方面,提供了式 (IV-2) 的化合物:



[0531] 或其药学上可接受的盐,其中A是任选被一个或多个 R^3 取代的芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基); R^1 是氢、烷基或碳环基,其中每个烷基和碳环基任选被卤代、杂环基或 $-OR^c$ 取代;每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$ 取代;每个 R^c 独立地为氢或烷基,其中烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;并且每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或 $-OH$ 。

[0532] 在一些实施方案中,A是芳基(例如,苯基)。在一些实施方案中,A是杂芳基。在一些实施方案中,A是6元杂芳基。在一些实施方案中,A是含氮杂芳基(例如,吡啶基)。

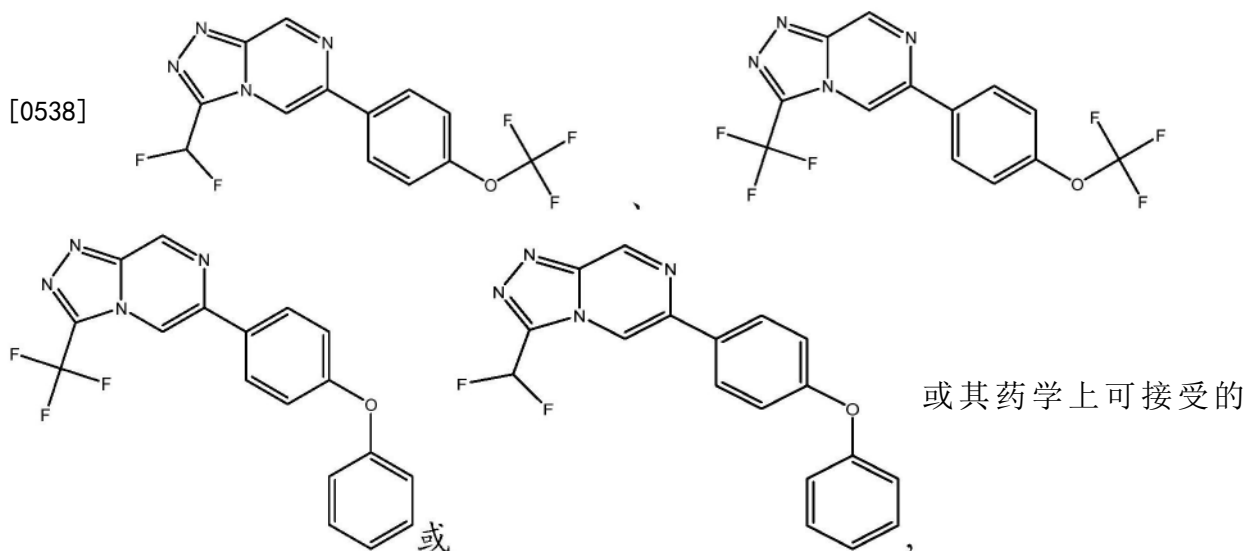
[0533] 在一些实施方案中, R^1 是卤代烷基,例如 C_1-C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_3 卤代烷基,例如 C_1-C_3 氟烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CHF_2$ 。

[0534] 在一些实施方案中,每个 R^3 独立地为烷基、卤代或 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是烷基(例如, C_1-C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中, R^3 是甲基或异丙烷基。在一些实施方案中, R^3 是取代的 C_1-C_4 烷基(例如,其中所述 C_1-C_4 烷基被 $-OR^c$ (例如, $-OCH_3$)取代)。在一些实施方案中, R^3 是卤代(例如,氟代或氯代)。

[0535] 在一些实施方案中, R^3 是卤代(例如,氟代)。

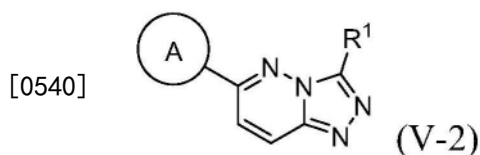
[0536] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$,其中 R^c 是烷基。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 。

[0537] 在一些实施方案中,式 (IV) 的化合物不是:



盐。

[0539] 另一方面,提供了式 (V-2) 的化合物:



[0541] 或其药学上可接受的盐,其中A是任选被一个或多个 R^3 取代的芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基); R^1 是氢、 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基,其中每个烷基和碳环基任选被卤代、杂环基或 $-OR^c$ 取代;每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$ 取代;每个 R^c 是氢或烷基,其中烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;并且每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH。

[0542] 在一些实施方案中,A是芳基(例如,苯基)。在一些实施方案中,A是杂芳基。在一些实施方案中,A是6元杂芳基。在一些实施方案中,A是含氮杂芳基(例如,吡啶基)。

[0543] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基。在一些实施方案中, R^1 是卤代烷基,例如 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 卤代烷基,例如 C_1 - C_3 氟烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 CF_2CF_3 。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 。

[0544] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 烷基,其中烷基被杂环基或 $-OR^c$ 取代。在一些实施方案中, R^1 是被杂环基或 $-OR^c$ 取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被含氧杂环基或-OH取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被四氢呋喃基(例如,1-四氢呋喃基或2-四氢呋喃基)或-OH取代的 $-CH_2-$ 。

[0545] 在一些实施方案中, R^1 是碳环基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基或环丁基,例如取代的环丙基或取代的环丁基。在一些实施方案中, R^1 是被1-3个卤代基团(例如,1-3个氟代)取代的环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是二氟环丙基或二氟环丁基。

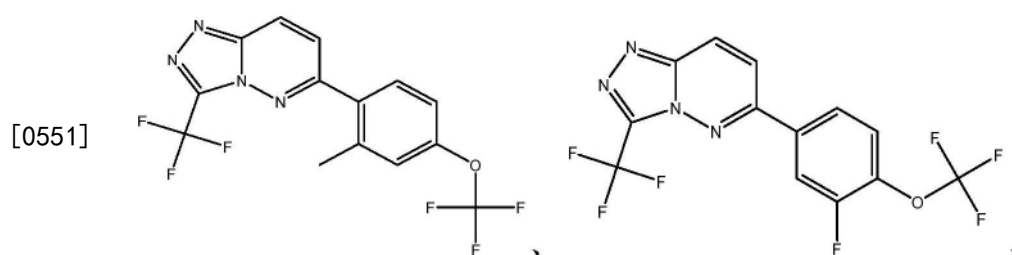
[0546] 在一些实施方案中,每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、碳环基、杂环基或 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是烷基(例如, C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。在一些实施方案中, R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 是取代的 C_1 烷基(例如,其中所述 C_1 烷基被烷基(例如,甲基)、卤代(例如,氟代)、氰基、碳环基或 $-OR^c$ (例如, $-OCH_3$)取代)。在一些实施方案中, R^3 是 $-CF_3$ 。

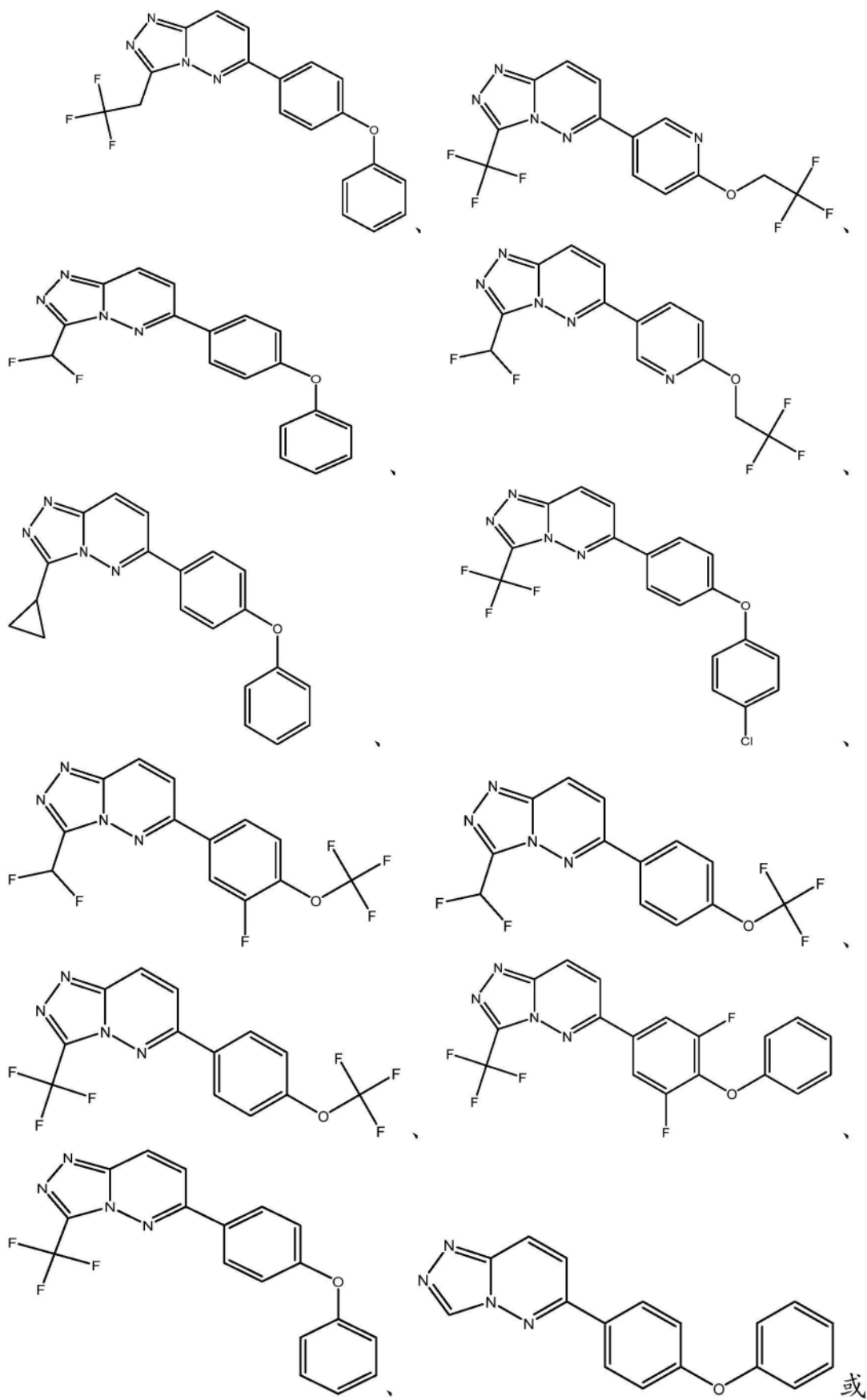
[0547] 在一些实施方案中, R^3 是卤代(例如,氟代)。在一些实施方案中, R^3 是氰基。

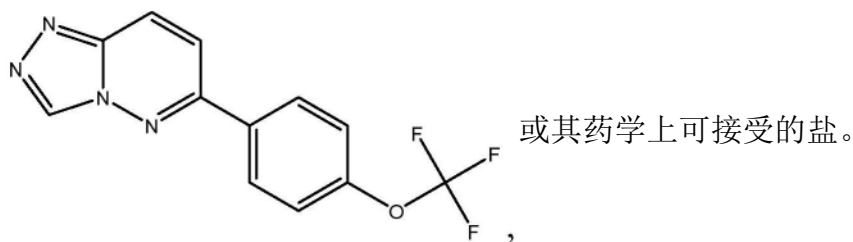
[0548] 在一些实施方案中, R^3 是碳环基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)或取代的碳环基(例如,被氰基或卤代取代)。

[0549] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$,其中 R^c 是烷基(例如,取代的烷基或未取代的烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。

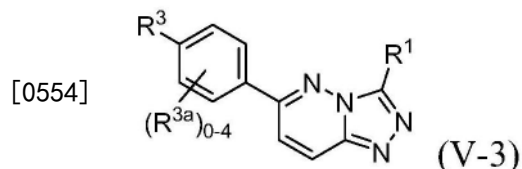
[0550] 在一些实施方案中,式(V)的化合物不是:







[0553] 另一方面,提供了式(V-3)的化合物:



[0555] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是氢、 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基,其中每个烷基和碳环基任选被卤代、杂环基或 $-OR^c$ 取代; R^3 是烷基、碳环基或 $-OR^c$;每个 R^{3a} 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$ 取代;每个 R^c 是氢或烷基,其中烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;并且每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或 $-OH$ 。

[0556] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基。在一些实施方案中, R^1 是卤代烷基,例如 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 卤代烷基,例如 C_1 - C_3 氟烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 CF_2CF_3 。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 。

[0557] 在一些实施方案中, R^1 是 C_1 烷基,其中烷基被杂环基或 $-OR^c$ 取代。在一些实施方案中, R^1 是被杂环基或 $-OR^c$ 取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被含氧杂环基或 $-OH$ 取代的 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^1 是被四氢呋喃基(例如,1-四氢呋喃基或2-四氢呋喃基)或 $-OH$ 取代的 $-CH_2-$ 。

[0558] 在一些实施方案中, R^1 是碳环基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基或环丁基,例如取代的环丙基或取代的环丁基。在一些实施方案中, R^1 是被1-3个卤代基团(例如,1-3个氟代)取代的环丙基或环丁基。在一些实施方案中, R^1 是二氟环丙基或二氟环丁基。

[0559] 在一些实施方案中, R^3 独立地为烷基、碳环基或 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是烷基(例如, C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是未取代的烷基(例如,未取代的 C_1 - C_4 烷基)或取代的烷基(例如,取代的 C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是取代的 C_1 烷基(例如,其中所述 C_1 烷基被烷基(例如,甲基)、卤代(例如,氟代)、氰基、碳环基或 $-OR^c$ (例如, $-OCH_3$)取代)。在一些实施方案中, R^3 是 $-CF_3$ 。

[0560] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$,其中 R^c 是烷基(例如,取代的烷基或未取代的烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。

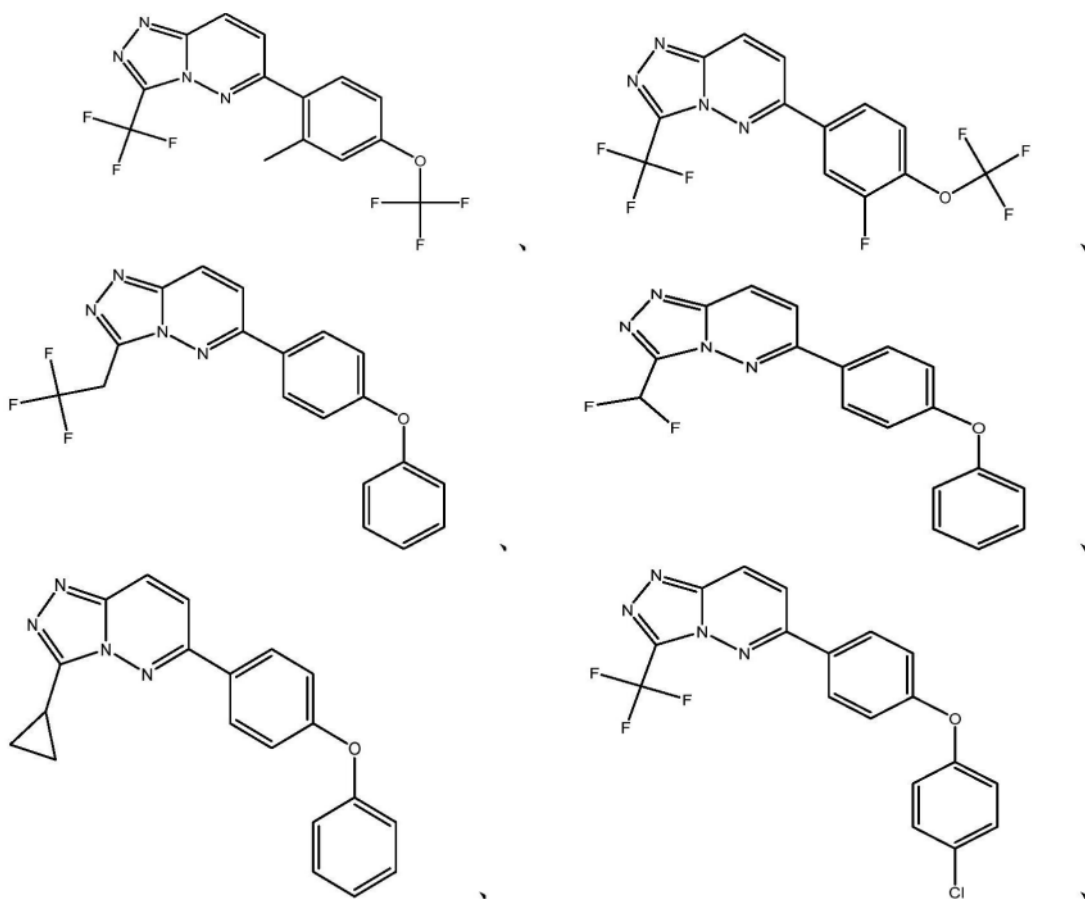
[0561] 在一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地为烷基、卤代、氰基、碳环基、杂环基或 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 是烷基(例如, C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^{3a} 是未取代的烷基(例

如,未取代的C₁-C₄烷基)或取代的烷基(例如,取代的C₁-C₄烷基)。

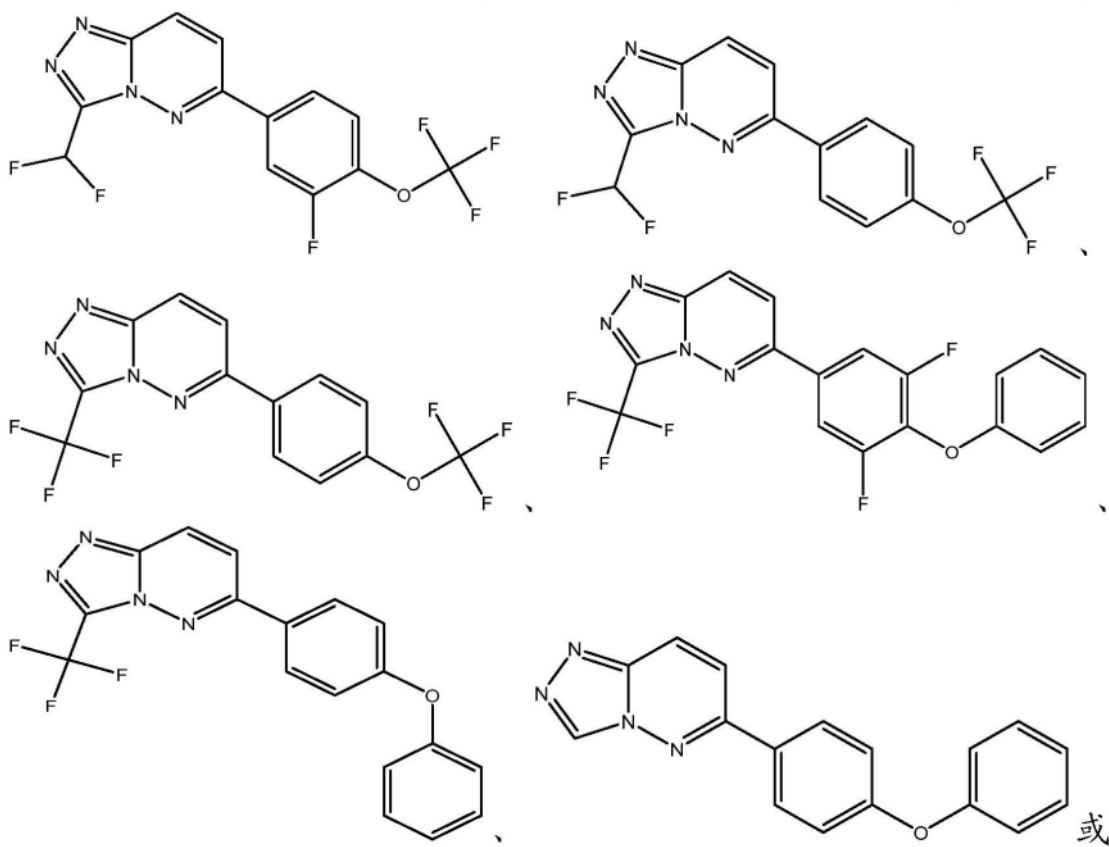
[0562] 在一些实施方案中,R^{3a}是卤代(例如,氟代)。在一些实施方案中,R^{3a}是氰基。

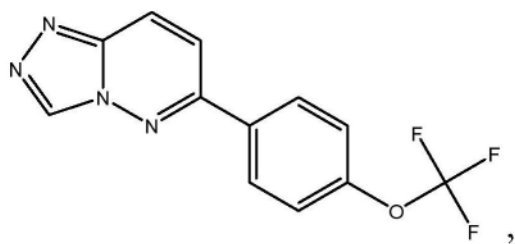
[0563] 在一些实施方案中,R^{3a}是碳环基。在一些实施方案中,R^{3a}是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)或取代的碳环基(例如,被氰基或卤代取代)。

[0564] 在一些实施方案中,式(V-a)的化合物不是:



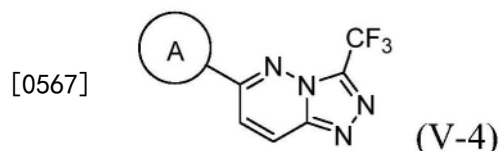
[0565]





或其药学上可接受的盐。

[0566] 另一方面,提供了式(V-4)的化合物:



[0568] 或其药学上可接受的盐,其中A是任选被一个或多个 R^3 取代的芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基);每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 或 $-N(R^d)_2$ 取代;每个 R^c 是氢或烷基,其中烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;并且每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH。

[0569] 在一些实施方案中,A是芳基(例如,苯基)。在一些实施方案中,A是杂芳基。在一些实施方案中,A是6元杂芳基。在一些实施方案中,A是含氮杂芳基(例如,吡啶基)。

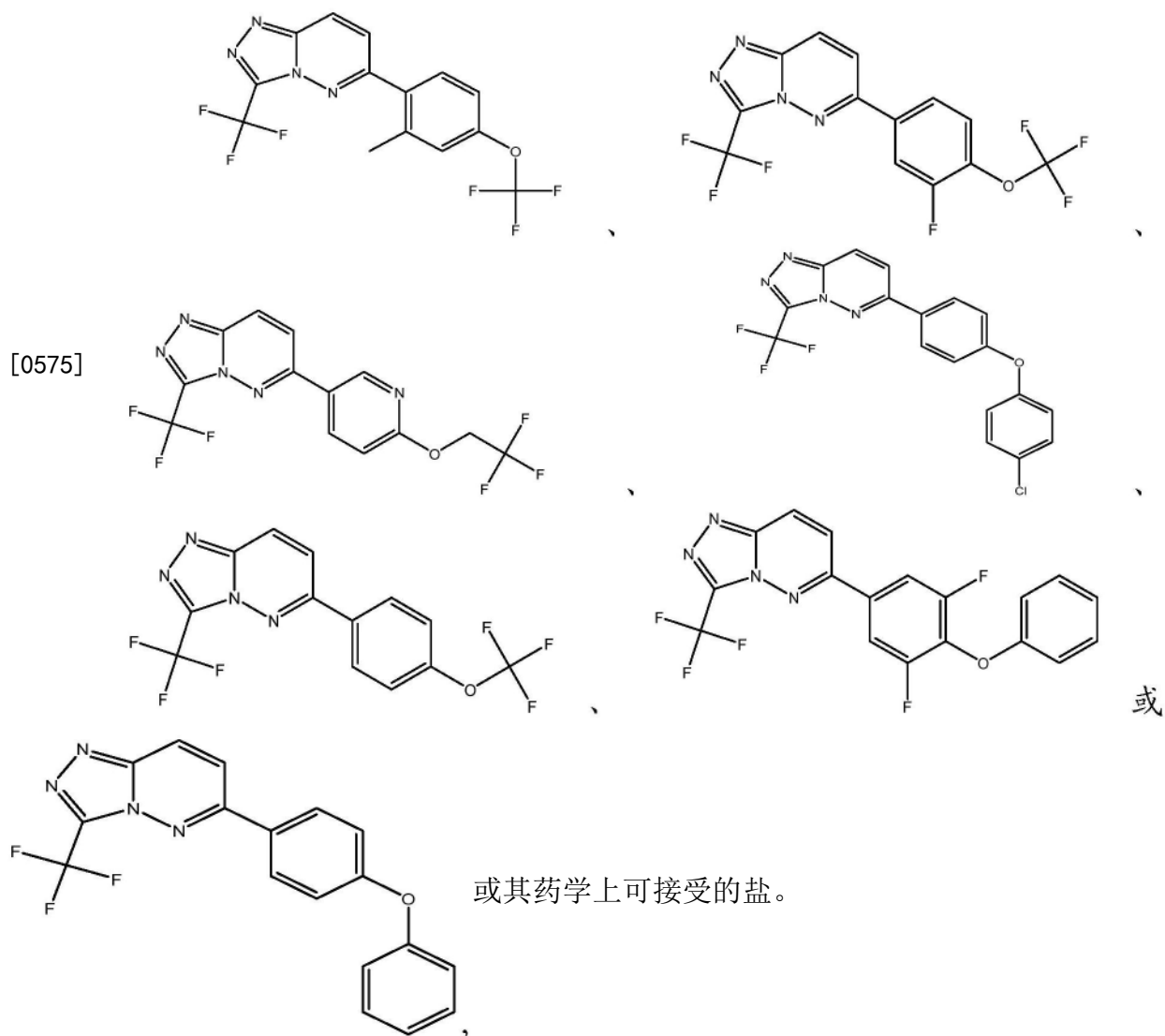
[0570] 在一些实施方案中,每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、碳环基、杂环基或 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是烷基(例如, C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是未取代的烷基(例如,未取代的 C_1 - C_4 烷基)或取代的烷基(例如,取代的 C_1 - C_4 烷基)。在一些实施方案中, R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 是取代的 C_1 烷基(例如,其中所述 C_1 烷基被烷基(例如,甲基)、卤代(例如,氟代)、氰基、碳环基或 $-OR^c$ (例如, $-OCH_3$)取代)。在一些实施方案中, R^3 是 $-CF_3$ 。

[0571] 在一些实施方案中, R^3 是卤代(例如,氟代)。在一些实施方案中, R^3 是氰基。

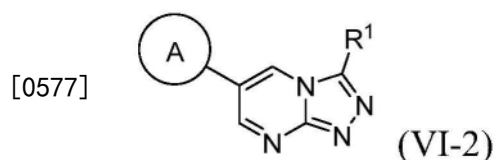
[0572] 在一些实施方案中, R^3 是碳环基。在一些实施方案中, R^3 是未取代的碳环基(例如,未取代的环丙基)或取代的碳环基(例如,被氰基或卤代取代)。

[0573] 在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$,其中 R^c 是烷基(例如,取代的烷基或未取代的烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)(CF_3)$ 或 $-OCH_2CF_3$ 。

[0574] 在一些实施方案中,式(V-b)的化合物不是:



[0576] 另一方面,提供了式(VI-2)的化合物:



[0578] 或其药学上可接受的盐,其中A是任选被一个或多个 R^3 取代的芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基); R^1 是氢、 C_1 烷基、卤代烷基或碳环基,其中每个烷基和碳环基任选被卤代、杂环基或 $-OR^c$ 取代;每个 R^3 独立地为烷基、卤代、氰基、硝基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基任选被卤代、氰基、硝基、烷基、碳环基、杂环基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$ 取代;每个 R^c 是氢或烷基,其中烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;并且每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或 $-OH$ 。

[0579] 在一些实施方案中,A是芳基(例如,苯基)。

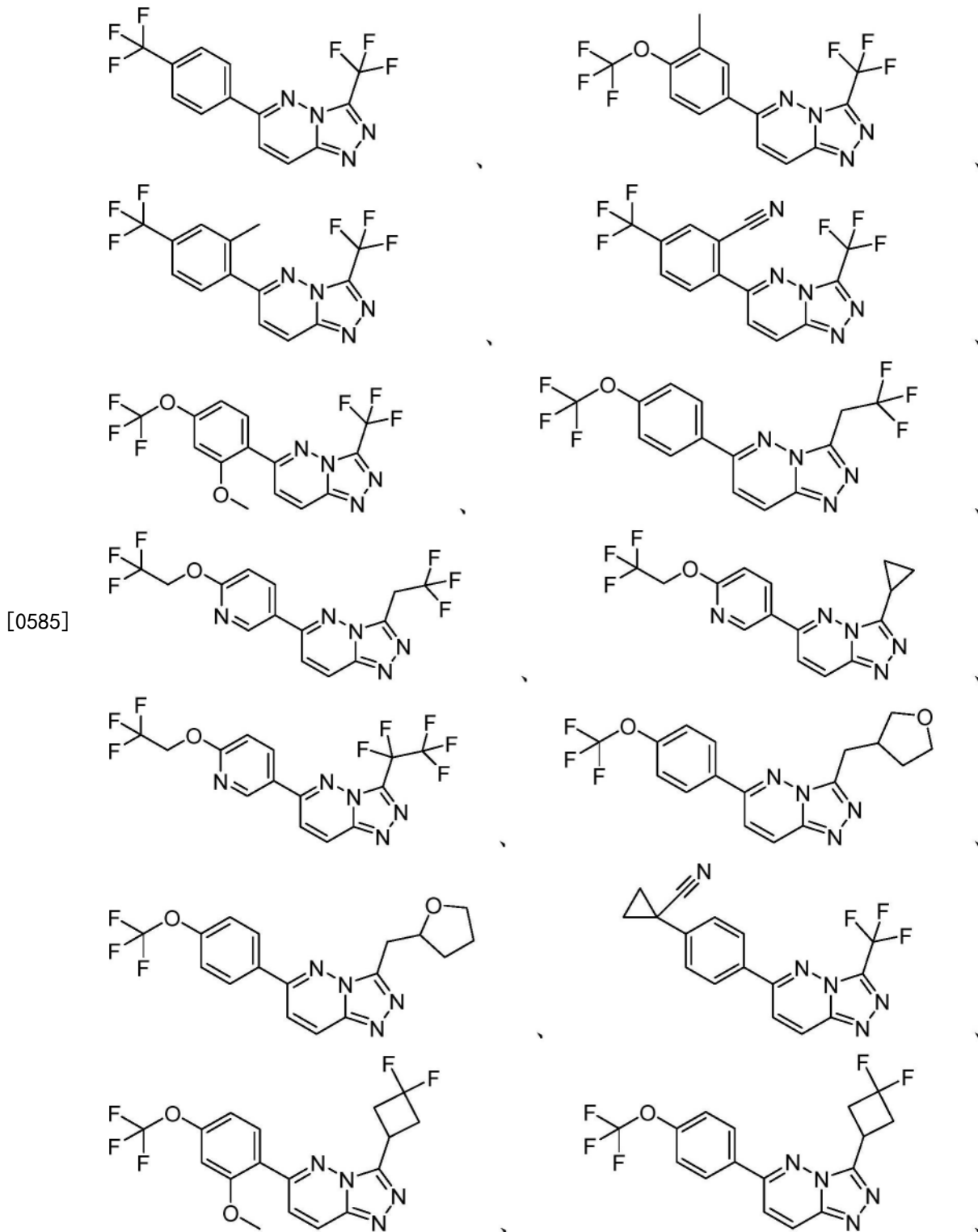
[0580] 在一些实施方案中, R^1 是氢或卤代烷基。

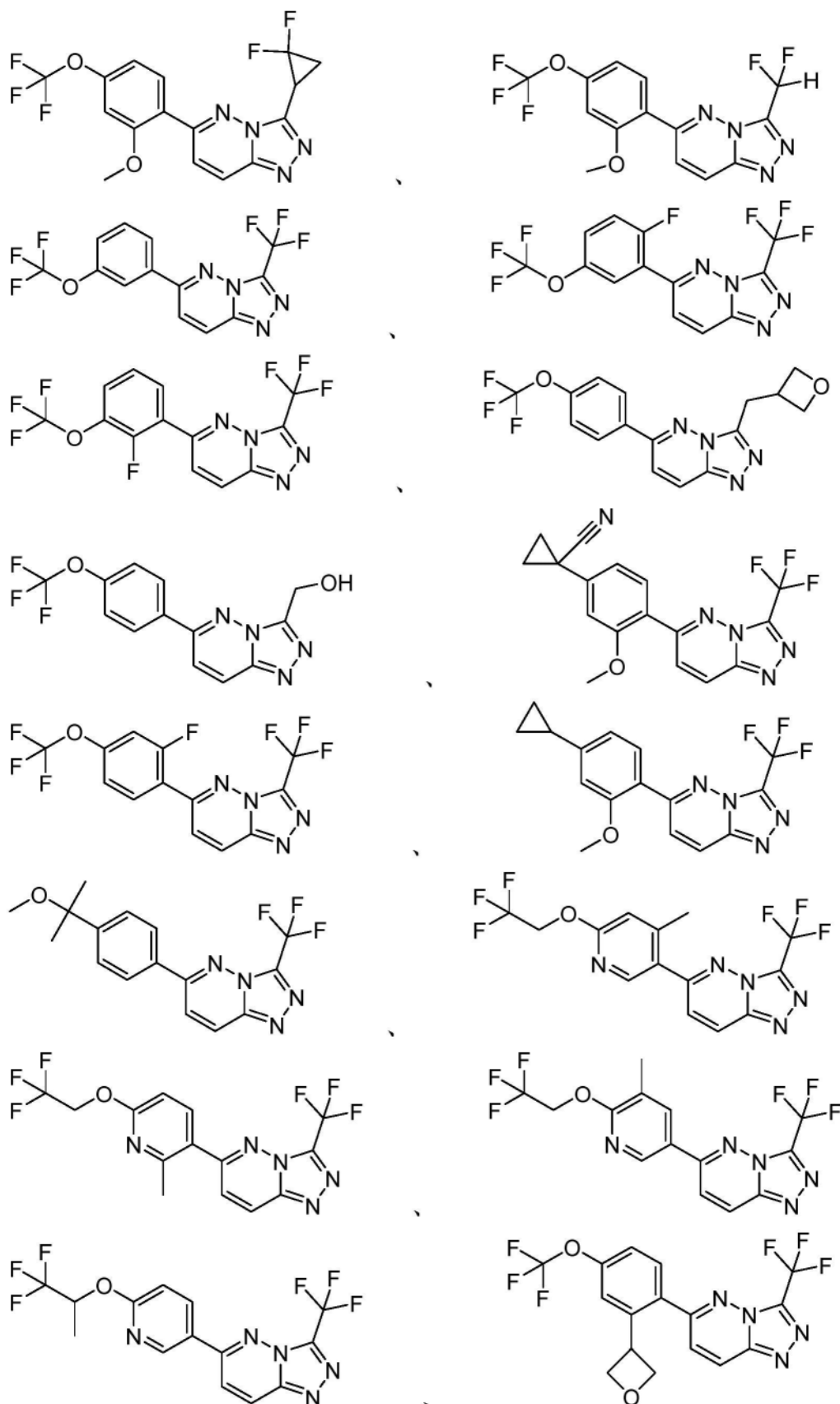
[0581] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0582] 在一些实施方案中, R^1 是卤代烷基, 例如 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_3 卤代烷基, 例如 C_1 - C_3 氟烷基。在一些实施方案中, R^1 是 $-CF_3$ 。

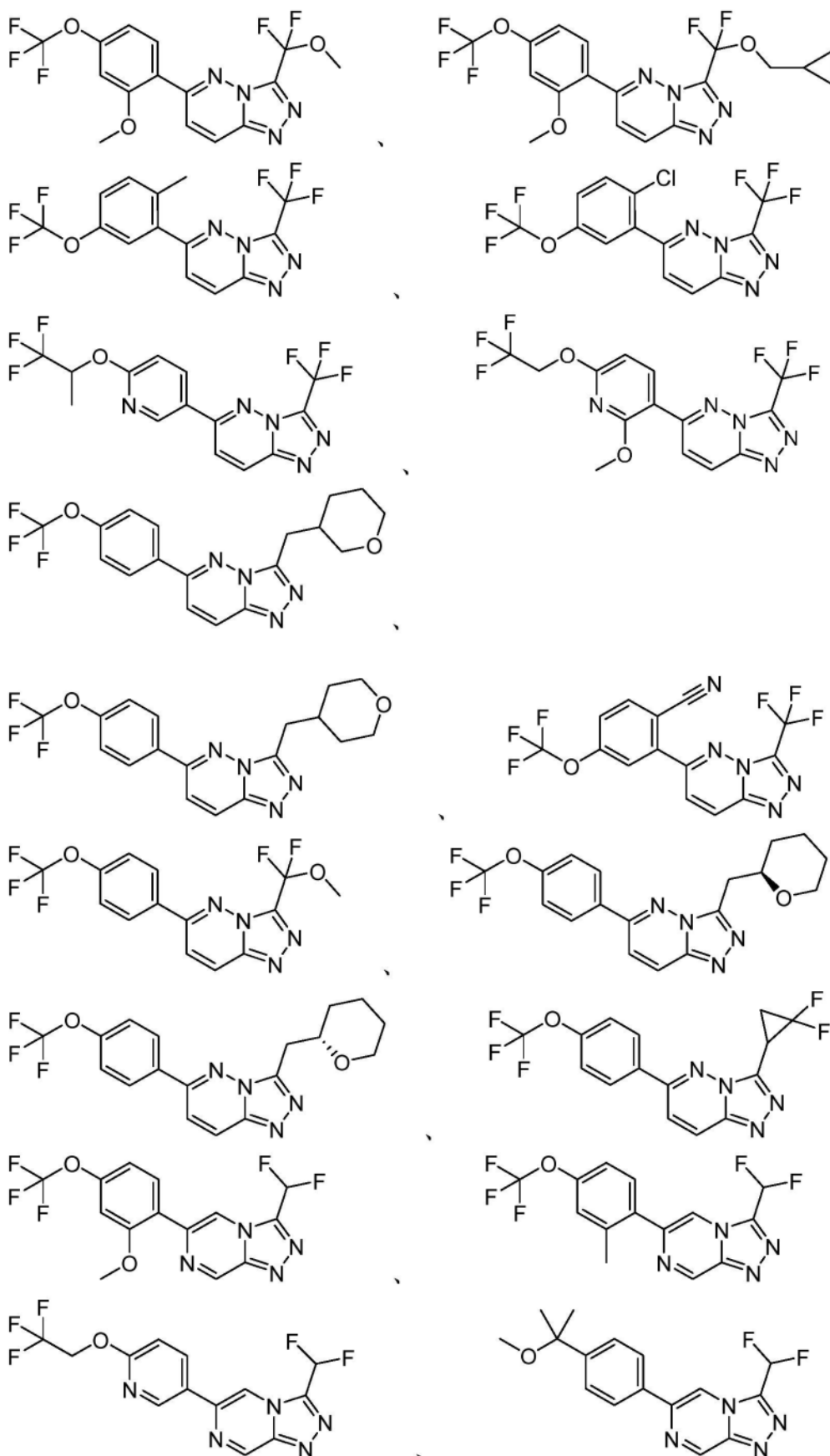
[0583] 在一些实施方案中, 每个 R^3 独立地为 $-OR^c$ 。在一些实施方案中, R^3 是 $-OR^c$, 其中 R^c 是烷基 (例如, 取代的烷基或未取代的烷基)。在一些实施方案中, R^3 是 $-OCF_3$ 。

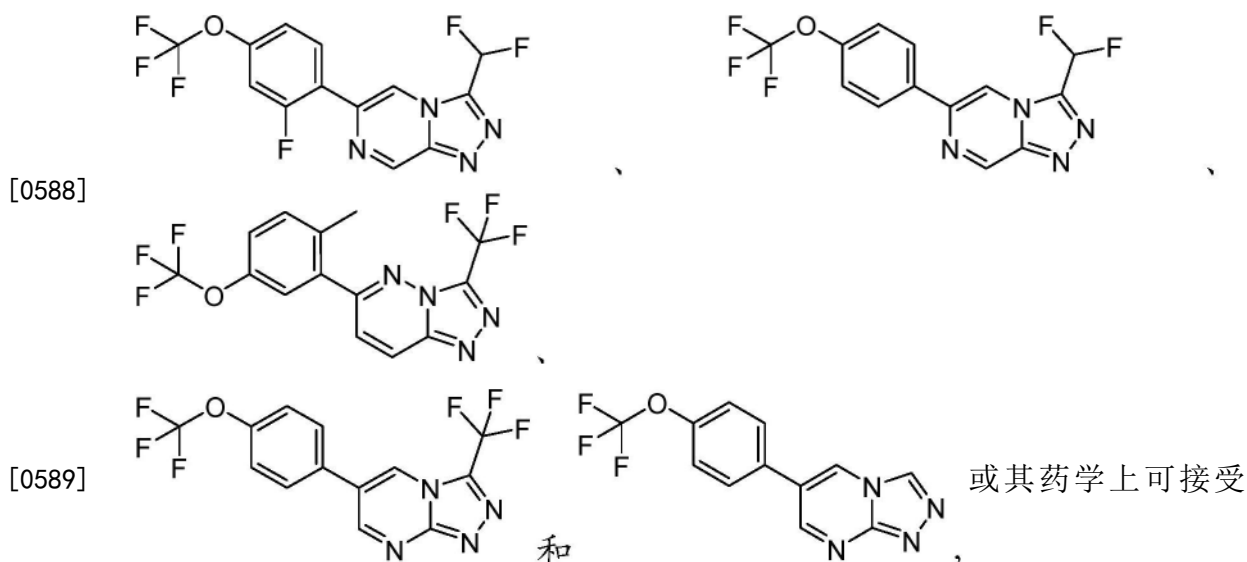
[0584] 在任何及所有方面, 在一些实施方案中, 式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(V-a)、(V-b) 和 (VI) 的化合物选自:





[0587]





的盐。

[0590] 治疗方法

[0591] 本文描述了化合物及其组合物以及它们治疗与钠通道离子通道功能异常(例如异常延迟钠(INaL)电流)有关的疾病、病症或病状的用途。在一些实施方案中,本发明提供的化合物有效治疗癫痫或癫痫综合征、神经发育病症、疼痛或神经肌肉病症。本发明的化合物也可以调节所有的钠离子通道,或者可以仅对一个或多个钠离子通道是特异性的,例如Na_v1.1、1.2、1.5、1.6、1.7、1.8和/或1.9。

[0592] 在典型的实施方案中,本发明旨在涵盖本文公开的化合物以及这类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的酯、互变异构形式、多晶型物和前药。在一些实施方案中,本发明包括本文所述的化合物(例如式(I)的化合物;如本文命名的式(I)的化合物)的药学上可接受的加成盐、药学上可接受的酯、加成盐的水合物、互变异构形式、多晶型物、对映体、对映体的混合物、立体异构体或立体异构体的混合物(纯的或者作为外消旋或非外消旋混合物)。

[0593] 癫痫和癫痫综合征

[0594] 本文所述的化合物可用于治疗癫痫和癫痫综合征。癫痫是CNS病症,其中大脑中的神经细胞活动受到破坏,导致癫痫发作或者在若干时段出现异常行为、感觉,并且有时丧失意识。癫痫发作症状会有很大不同,从简单的几秒钟茫然凝视到癫痫发作期间手臂或腿的反复抽搐。

[0595] 癫痫可涉及全身性癫痫发作或局部或局灶性癫痫发作。大脑的所有区域都参与了全身性癫痫发作。经历全身性癫痫发作的人可能会大叫或发出一些声音,僵硬数秒到一分钟,然后手臂和腿有节奏地运动。眼睛通常是睁开的,人可能看起来没有在呼吸,实际上脸色发青。意识的回归是渐进的,人从数分钟到数小时可能是糊涂的。有六种主要类型的全身性癫痫发作:强直阵挛性、强直性、阵挛性、肌阵挛性、失神性和弛缓性癫痫发作。在局部或局灶性癫痫发作中,仅涉及大脑的一部分,因此仅有一部分身体受到影响。取决于大脑中具有异常电活动的部分,症状可能会有所不同。

[0596] 如本文所述的癫痫包括全身性、局部性、复杂局部性、强直阵挛性、阵挛性、强直性、难治性癫痫发作、癫痫持续状态、失神性癫痫发作、热性癫痫发作或颞叶癫痫。

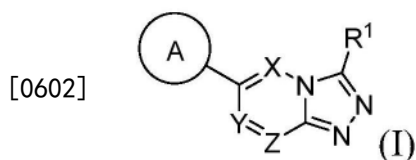
[0597] 本文所述的化合物也可用于治疗癫痫综合征。至少部分地由癫痫的一些方面引起的具有弥漫性脑功能障碍的严重综合征也被称为癫痫性脑病变。这些与对治疗有抵抗力的频繁癫痫发作和严重的认知功能障碍(例如韦斯特综合征)相关。

[0598] 在一些实施方案中,癫痫综合征包括癫痫性脑病变,如德拉韦综合征、天使人综合征、CDKL5病症、额叶癫痫、婴儿痉挛、韦斯特综合征、青少年肌阵挛性癫痫、兰道-克莱夫纳综合征、林-戈综合征、大田原综合征、PCDH19癫痫或Glut1缺乏症。

[0599] 在一些实施方案中,癫痫或癫痫综合征是遗传性癫痫或遗传性癫痫综合征。在一些实施方案中,癫痫或癫痫综合征包括癫痫性脑病变;具有SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病变;早期婴儿癫痫性脑病变;德拉韦综合征;具有SCN1A突变的德拉韦综合征;具有热性癫痫发作的全身性癫痫;具有全身强直阵挛性癫痫发作的难治性儿童癫痫;婴儿痉挛;良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作;SCN2A癫痫性脑病变;具有SCN3A突变的局灶性癫痫;具有SCN3A突变的隐源性儿科局部癫痫;SCN8A癫痫性脑病变;癫痫突发意外死亡;拉斯穆森脑炎;婴儿期恶性迁移性局部癫痫发作;常染色体显性遗传夜间额叶癫痫;癫痫突发预期死亡(SUDEP);KCNQ2癫痫性脑病变或KCNT1癫痫性脑病变。

[0600] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括在施用本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)之前确认患有癫痫或癫痫综合征(例如,癫痫性脑病变;具有SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病变;早期婴儿癫痫性脑病变;德拉韦综合征;具有SCN1A突变的德拉韦综合征;具有热性癫痫发作的全身性癫痫;具有全身强直阵挛性癫痫发作的难治性儿童癫痫;婴儿痉挛;良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作;SCN2A癫痫性脑病变;具有SCN3A突变的局灶性癫痫;具有SCN3A突变的隐源性儿科局部癫痫;SCN8A癫痫性脑病变;癫痫突发意外死亡;拉斯穆森脑炎;婴儿期恶性迁移性局部癫痫发作;常染色体显性遗传夜间额叶癫痫;癫痫突发预期死亡(SUDEP);KCNQ2癫痫性脑病变或KCNT1癫痫性脑病变)的受试者。

[0601] 一方面,本发明主要描述治疗癫痫或癫痫综合征(例如,癫痫性脑病变;具有SCN1A、SCN2A、SCN8A突变的癫痫性脑病变;早期婴儿癫痫性脑病变;德拉韦综合征;具有SCN1A突变的德拉韦综合征;具有热性癫痫发作的全身性癫痫;具有全身强直阵挛性癫痫发作的难治性儿童癫痫;婴儿痉挛;良性家族性新生儿-婴儿癫痫发作;SCN2A癫痫性脑病变;具有SCN3A突变的局灶性癫痫;具有SCN3A突变的隐源性儿科局部癫痫;SCN8A癫痫性脑病变;癫痫突发意外死亡;拉斯穆森脑炎;婴儿期恶性迁移性局部癫痫发作;常染色体显性遗传夜间额叶癫痫;癫痫突发预期死亡(SUDEP);KCNQ2癫痫性脑病变或KCNT1癫痫性脑病变)的方法,包括对有需要的受试者施用式(I)的化合物:



[0603] 或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z中的每一者独立地为N或CR²,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;A是芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基),其每一者任选被一个或多个R³取代;R²是氢、烷基或卤代;R¹是氢、烷基、烯基、炔基、-OR^b、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;每个R³独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)

OR^c或-C(O)N(R^d)₂,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个R⁵取代;R⁴和R⁵中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁷取代;每个R^b是氢;每个R^c独立地为氢、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁶取代;每个R^d独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个R⁶取代;每个R⁶独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且每个R⁷独立地为烷基、卤代或氧代。

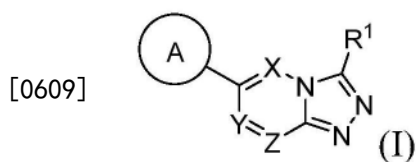
[0604] 本发明的化合物(例如,式(I)的化合物)也可用于治疗癫痫性脑病变,其中受试者具有以下中的一种或多种的突变:ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRN2、CLN8、CNTNAP2、CPA6、CSTB、DEPDC5、DNM1、EEF1A2、EPM2A、EPM2B、GABRA1、GABRB3、GABRG2、GNAO1、GOSR2、GRIN1、GRIN2A、GRIN2B、HCN1、IER3IP1、KCNA2、KCNB1、KCNC1、KCNMA1、KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCTD7、LGI1、MEF2C、NHLRC1、PCDH19、PLCB1、PNKP、PNPO、PRICKLE1、PRICKLE2、PRRT2、RELN、SCARB2、SCN1A、SCN1B、SCN2A、SCN8A、SCN9A、SIAT9、SIK1、SLC13A5、SLC25A22、SLC2A1、SLC35A2、SLC6A1、SNIP1、SPTAN1、SRPX2、ST3GAL3、STRADA、STX1B、STXBP1、SYN1、SYNGAP1、SZT2、TBC1D24和WWOX。

[0605] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括在施用本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)之前确认具有以下中的一种或多种的突变的受试者:ALDH7A1、ALG13、ARHGEF9、ARX、ASAH1、CDKL5、CHD2、CHRNA2、CHRNA4、CHRNA5、CHRNA6、CHRNA7、CHRNA8、CHRNA9、CHRNA10、CHRNA11、CHRNA12、CHRNA13、CHRNA14、CHRNA15、CHRNA16、CHRNA17、CHRNA18、CHRNA19、CHRNA20、CHRNA21、CHRNA22、CHRNA23、CHRNA24、CHRNA25、CHRNA26、CHRNA27、CHRNA28、CHRNA29、CHRNA30、CHRNA31、CHRNA32、CHRNA33、CHRNA34、CHRNA35、CHRNA36、CHRNA37、CHRNA38、CHRNA39、CHRNA40、CHRNA41、CHRNA42、CHRNA43、CHRNA44、CHRNA45、CHRNA46、CHRNA47、CHRNA48、CHRNA49、CHRNA50、CHRNA51、CHRNA52、CHRNA53、CHRNA54、CHRNA55、CHRNA56、CHRNA57、CHRNA58、CHRNA59、CHRNA60、CHRNA61、CHRNA62、CHRNA63、CHRNA64、CHRNA65、CHRNA66、CHRNA67、CHRNA68、CHRNA69、CHRNA70、CHRNA71、CHRNA72、CHRNA73、CHRNA74、CHRNA75、CHRNA76、CHRNA77、CHRNA78、CHRNA79、CHRNA80、CHRNA81、CHRNA82、CHRNA83、CHRNA84、CHRNA85、CHRNA86、CHRNA87、CHRNA88、CHRNA89、CHRNA90、CHRNA91、CHRNA92、CHRNA93、CHRNA94、CHRNA95、CHRNA96、CHRNA97、CHRNA98、CHRNA99、CHRNA100、CHRNA101、CHRNA102、CHRNA103、CHRNA104、CHRNA105、CHRNA106、CHRNA107、CHRNA108、CHRNA109、CHRNA110、CHRNA111、CHRNA112、CHRNA113、CHRNA114、CHRNA115、CHRNA116、CHRNA117、CHRNA118、CHRNA119、CHRNA120、CHRNA121、CHRNA122、CHRNA123、CHRNA124、CHRNA125、CHRNA126、CHRNA127、CHRNA128、CHRNA129、CHRNA130、CHRNA131、CHRNA132、CHRNA133、CHRNA134、CHRNA135、CHRNA136、CHRNA137、CHRNA138、CHRNA139、CHRNA140、CHRNA141、CHRNA142、CHRNA143、CHRNA144、CHRNA145、CHRNA146、CHRNA147、CHRNA148、CHRNA149、CHRNA150、CHRNA151、CHRNA152、CHRNA153、CHRNA154、CHRNA155、CHRNA156、CHRNA157、CHRNA158、CHRNA159、CHRNA160、CHRNA161、CHRNA162、CHRNA163、CHRNA164、CHRNA165、CHRNA166、CHRNA167、CHRNA168、CHRNA169、CHRNA170、CHRNA171、CHRNA172、CHRNA173、CHRNA174、CHRNA175、CHRNA176、CHRNA177、CHRNA178、CHRNA179、CHRNA180、CHRNA181、CHRNA182、CHRNA183、CHRNA184、CHRNA185、CHRNA186、CHRNA187、CHRNA188、CHRNA189、CHRNA190、CHRNA191、CHRNA192、CHRNA193、CHRNA194、CHRNA195、CHRNA196、CHRNA197、CHRNA198、CHRNA199、CHRNA200、CHRNA201、CHRNA202、CHRNA203、CHRNA204、CHRNA205、CHRNA206、CHRNA207、CHRNA208、CHRNA209、CHRNA210、CHRNA211、CHRNA212、CHRNA213、CHRNA214、CHRNA215、CHRNA216、CHRNA217、CHRNA218、CHRNA219、CHRNA220、CHRNA221、CHRNA222、CHRNA223、CHRNA224、CHRNA225、CHRNA226、CHRNA227、CHRNA228、CHRNA229、CHRNA230、CHRNA231、CHRNA232、CHRNA233、CHRNA234、CHRNA235、CHRNA236、CHRNA237、CHRNA238、CHRNA239、CHRNA240、CHRNA241、CHRNA242、CHRNA243、CHRNA244、CHRNA245、CHRNA246、CHRNA247、CHRNA248、CHRNA249、CHRNA250、CHRNA251、CHRNA252、CHRNA253、CHRNA254、CHRNA255、CHRNA256、CHRNA257、CHRNA258、CHRNA259、CHRNA260、CHRNA261、CHRNA262、CHRNA263、CHRNA264、CHRNA265、CHRNA266、CHRNA267、CHRNA268、CHRNA269、CHRNA270、CHRNA271、CHRNA272、CHRNA273、CHRNA274、CHRNA275、CHRNA276、CHRNA277、CHRNA278、CHRNA279、CHRNA280、CHRNA281、CHRNA282、CHRNA283、CHRNA284、CHRNA285、CHRNA286、CHRNA287、CHRNA288、CHRNA289、CHRNA290、CHRNA291、CHRNA292、CHRNA293、CHRNA294、CHRNA295、CHRNA296、CHRNA297、CHRNA298、CHRNA299、CHRNA300、CHRNA301、CHRNA302、CHRNA303、CHRNA304、CHRNA305、CHRNA306、CHRNA307、CHRNA308、CHRNA309、CHRNA310、CHRNA311、CHRNA312、CHRNA313、CHRNA314、CHRNA315、CHRNA316、CHRNA317、CHRNA318、CHRNA319、CHRNA320、CHRNA321、CHRNA322、CHRNA323、CHRNA324、CHRNA325、CHRNA326、CHRNA327、CHRNA328、CHRNA329、CHRNA330、CHRNA331、CHRNA332、CHRNA333、CHRNA334、CHRNA335、CHRNA336、CHRNA337、CHRNA338、CHRNA339、CHRNA340、CHRNA341、CHRNA342、CHRNA343、CHRNA344、CHRNA345、CHRNA346、CHRNA347、CHRNA348、CHRNA349、CHRNA350、CHRNA351、CHRNA352、CHRNA353、CHRNA354、CHRNA355、CHRNA356、CHRNA357、CHRNA358、CHRNA359、CHRNA360、CHRNA361、CHRNA362、CHRNA363、CHRNA364、CHRNA365、CHRNA366、CHRNA367、CHRNA368、CHRNA369、CHRNA370、CHRNA371、CHRNA372、CHRNA373、CHRNA374、CHRNA375、CHRNA376、CHRNA377、CHRNA378、CHRNA379、CHRNA380、CHRNA381、CHRNA382、CHRNA383、CHRNA384、CHRNA385、CHRNA386、CHRNA387、CHRNA388、CHRNA389、CHRNA390、CHRNA391、CHRNA392、CHRNA393、CHRNA394、CHRNA395、CHRNA396、CHRNA397、CHRNA398、CHRNA399、CHRNA400、CHRNA401、CHRNA402、CHRNA403、CHRNA404、CHRNA405、CHRNA406、CHRNA407、CHRNA408、CHRNA409、CHRNA410、CHRNA411、CHRNA412、CHRNA413、CHRNA414、CHRNA415、CHRNA416、CHRNA417、CHRNA418、CHRNA419、CHRNA420、CHRNA421、CHRNA422、CHRNA423、CHRNA424、CHRNA425、CHRNA426、CHRNA427、CHRNA428、CHRNA429、CHRNA430、CHRNA431、CHRNA432、CHRNA433、CHRNA434、CHRNA435、CHRNA436、CHRNA437、CHRNA438、CHRNA439、CHRNA440、CHRNA441、CHRNA442、CHRNA443、CHRNA444、CHRNA445、CHRNA446、CHRNA447、CHRNA448、CHRNA449、CHRNA450、CHRNA451、CHRNA452、CHRNA453、CHRNA454、CHRNA455、CHRNA456、CHRNA457、CHRNA458、CHRNA459、CHRNA460、CHRNA461、CHRNA462、CHRNA463、CHRNA464、CHRNA465、CHRNA466、CHRNA467、CHRNA468、CHRNA469、CHRNA470、CHRNA471、CHRNA472、CHRNA473、CHRNA474、CHRNA475、CHRNA476、CHRNA477、CHRNA478、CHRNA479、CHRNA480、CHRNA481、CHRNA482、CHRNA483、CHRNA484、CHRNA485、CHRNA486、CHRNA487、CHRNA488、CHRNA489、CHRNA490、CHRNA491、CHRNA492、CHRNA493、CHRNA494、CHRNA495、CHRNA496、CHRNA497、CHRNA498、CHRNA499、CHRNA500、CHRNA501、CHRNA502、CHRNA503、CHRNA504、CHRNA505、CHRNA506、CHRNA507、CHRNA508、CHRNA509、CHRNA510、CHRNA511、CHRNA512、CHRNA513、CHRNA514、CHRNA515、CHRNA516、CHRNA517、CHRNA518、CHRNA519、CHRNA520、CHRNA521、CHRNA522、CHRNA523、CHRNA524、CHRNA525、CHRNA526、CHRNA527、CHRNA528、CHRNA529、CHRNA530、CHRNA531、CHRNA532、CHRNA533、CHRNA534、CHRNA535、CHRNA536、CHRNA537、CHRNA538、CHRNA539、CHRNA540、CHRNA541、CHRNA542、CHRNA543、CHRNA544、CHRNA545、CHRNA546、CHRNA547、CHRNA548、CHRNA549、CHRNA550、CHRNA551、CHRNA552、CHRNA553、CHRNA554、CHRNA555、CHRNA556、CHRNA557、CHRNA558、CHRNA559、CHRNA560、CHRNA561、CHRNA562、CHRNA563、CHRNA564、CHRNA565、CHRNA566、CHRNA567、CHRNA568、CHRNA569、CHRNA570、CHRNA571、CHRNA572、CHRNA573、CHRNA574、CHRNA575、CHRNA576、CHRNA577、CHRNA578、CHRNA579、CHRNA580、CHRNA581、CHRNA582、CHRNA583、CHRNA584、CHRNA585、CHRNA586、CHRNA587、CHRNA588、CHRNA589、CHRNA590、CHRNA591、CHRNA592、CHRNA593、CHRNA594、CHRNA595、CHRNA596、CHRNA597、CHRNA598、CHRNA599、CHRNA600、CHRNA601、CHRNA602、CHRNA603、CHRNA604、CHRNA605、CHRNA606、CHRNA607、CHRNA608、CHRNA609、CHRNA610、CHRNA611、CHRNA612、CHRNA613、CHRNA614、CHRNA615、CHRNA616、CHRNA617、CHRNA618、CHRNA619、CHRNA620、CHRNA621、CHRNA622、CHRNA623、CHRNA624、CHRNA625、CHRNA626、CHRNA627、CHRNA628、CHRNA629、CHRNA630、CHRNA631、CHRNA632、CHRNA633、CHRNA634、CHRNA635、CHRNA636、CHRNA637、CHRNA638、CHRNA639、CHRNA640、CHRNA641、CHRNA642、CHRNA643、CHRNA644、CHRNA645、CHRNA646、CHRNA647、CHRNA648、CHRNA649、CHRNA650、CHRNA651、CHRNA652、CHRNA653、CHRNA654、CHRNA655、CHRNA656、CHRNA657、CHRNA658、CHRNA659、CHRNA660、CHRNA661、CHRNA662、CHRNA663、CHRNA664、CHRNA665、CHRNA666、CHRNA667、CHRNA668、CHRNA669、CHRNA670、CHRNA671、CHRNA672、CHRNA673、CHRNA674、CHRNA675、CHRNA676、CHRNA677、CHRNA678、CHRNA679、CHRNA680、CHRNA681、CHRNA682、CHRNA683、CHRNA684、CHRNA685、CHRNA686、CHRNA687、CHRNA688、CHRNA689、CHRNA

[0606] 神经发育病症

[0607] 本文所述的化合物可用于治疗神经发育病症。在一些实施方案中,神经发育病症包括自闭症、伴有癫痫的自闭症、结节性硬化症、脆性X综合征、雷特综合征、天使人综合征、Dup15q综合征、22q13.3缺失综合征、普拉德-威利综合征、心瓣面综合征、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征或伴有癫痫的神经发育病症。在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括在施用本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)之前确认患有神经发育病症(例如,自闭症、伴有癫痫的自闭症、结节性硬化症、脆性X综合征、雷特综合征、天使人综合征、Dup15q综合征、22q13.3缺失综合征、普拉德-威利综合征、心瓣面综合征、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征或伴有癫痫的神经发育病症)的受试者。

[0608] 一方面,本发明主要描述治疗神经发育病症(例如,自闭症、伴有癫痫的自闭症、结节性硬化症、脆性X综合征、雷特综合征、天使人综合征、Dup15q综合征、22q13.3缺失综合征、普拉德-威利综合征、心瓣面综合征、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征或伴有癫痫的神经发育病症)的方法,包括对有需要的受试者施用式(I)的化合物:

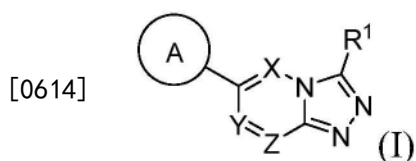


[0610] 或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z中的每一者独立地为N或CR²,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;A是芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基),其每一者任选被一个或多个R³取代;R²是氢、烷基或卤代;R¹是氢、烷基、烯基、炔基、-OR^b、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;每个R³独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c或-C(O)N(R^d)₂,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个R⁵取代;R⁴和R⁵中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁷取代;每个R^b是氢;每个R^c独立地为氢、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁶取代;每个R^d独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个R⁶取代;每个R⁶独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且每个R⁷独立地为烷基、卤代或氧代。

[0611] 疼痛

[0612] 本文所述的化合物可用于治疗疼痛。在一些实施方案中,疼痛包括神经性疼痛、三叉神经痛、偏头痛、偏瘫性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、3型家族性偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、小脑性共济失调或相关头痛病症。在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括在施用本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)之前确认患有疼痛(例如,神经性疼痛、三叉神经痛、偏头痛、偏瘫性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、3型家族性偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、小脑性共济失调或相关头痛病症)的受试者。

[0613] 一方面,本发明主要描述治疗疼痛(例如,神经性疼痛、三叉神经痛、偏头痛、偏瘫性偏头痛、家族性偏瘫性偏头痛、3型家族性偏瘫性偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、小脑性共济失调或相关头痛病症)的方法,包括对有需要的受试者施用式(I)的化合物:



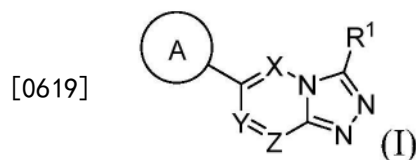
[0615] 或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z中的每一者独立地为N或CR²,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;A是芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基),其每一者任选被一个或多个R³取代;R²是氢、烷基或卤代;R¹是氢、烷基、烯基、炔基、-OR^b、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁴取代;每个R³独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-N(R^d)₂、-C(O)R^c、-C(O)OR^c或-C(O)N(R^d)₂,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个R⁵取代;R⁴和R⁵中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、-OR^c、-C(O)N(R^d)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SO₂N(R^d)₂、-NR^dC(O)(R^c)或-N(R^d)₂,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个R⁷取代;每个R^b是氢;每个R^c独立地为氢、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳

基,其中烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且每个 R^7 独立地为烷基、卤代或氧代。

[0616] 神经肌肉病症

[0617] 本文所述的化合物可用于治疗神经肌肉病症。在一些实施方案中,神经肌肉病症包括肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、肌强直、先天性副肌强直、钾加重肌强直、周期性麻痹、高钾性周期性麻痹、低钾性周期性麻痹或具有SCN4A突变的喉痉挛。在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括在施用本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)之前确认患有神经肌肉病症(例如,肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、肌强直、先天性副肌强直、钾加重肌强直、周期性麻痹、高钾性周期性麻痹、低钾性周期性麻痹或具有SCN4A突变的喉痉挛)的受试者。

[0618] 一方面,本发明主要描述治疗神经肌肉病症(例如,肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、肌强直、先天性副肌强直、钾加重肌强直、周期性麻痹、高钾性周期性麻痹、低钾性周期性麻痹或具有SCN4A突变的喉痉挛)的方法,包括对有需要的受试者施用式(I)的化合物:



[0620] 或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z中的每一者独立地为N或 CR^2 ,其中X、Y和Z中的至少一者独立地为N;A是芳基或杂芳基(例如,单环6元芳基或杂芳基),其每一者任选被一个或多个 R^3 取代; R^2 是氢、烷基或卤代; R^1 是氢、烷基、烯基、炔基、 $-OR^b$ 、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个 R^4 取代;每个 R^3 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基、 $-OR^c$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 或 $-C(O)N(R^d)_2$,其中烷基、碳环基和杂环基任选被一个或多个 R^5 取代; R^4 和 R^5 中的每一者独立地为烷基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、氰基、硝基、 $-OR^c$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2OR^c$ 、 $-SO_2N(R^d)_2$ 、 $-NR^dC(O)(R^c)$ 或 $-N(R^d)_2$,其中烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个 R^7 取代;每个 R^b 是氢;每个 R^c 独立地为氢、烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,其中烷基、芳基和杂芳基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^d 独立地为氢或烷基,其中每个烷基任选被一个或多个 R^6 取代;每个 R^6 独立地为烷基、碳环基、杂环基、卤代、氰基、硝基或-OH;并且每个 R^7 独立地为烷基、卤代或氧代。

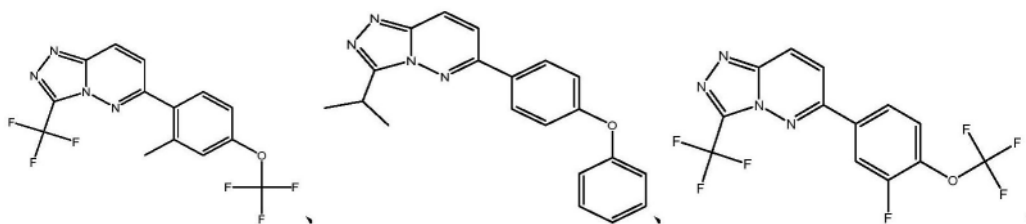
[0621] 其它病症

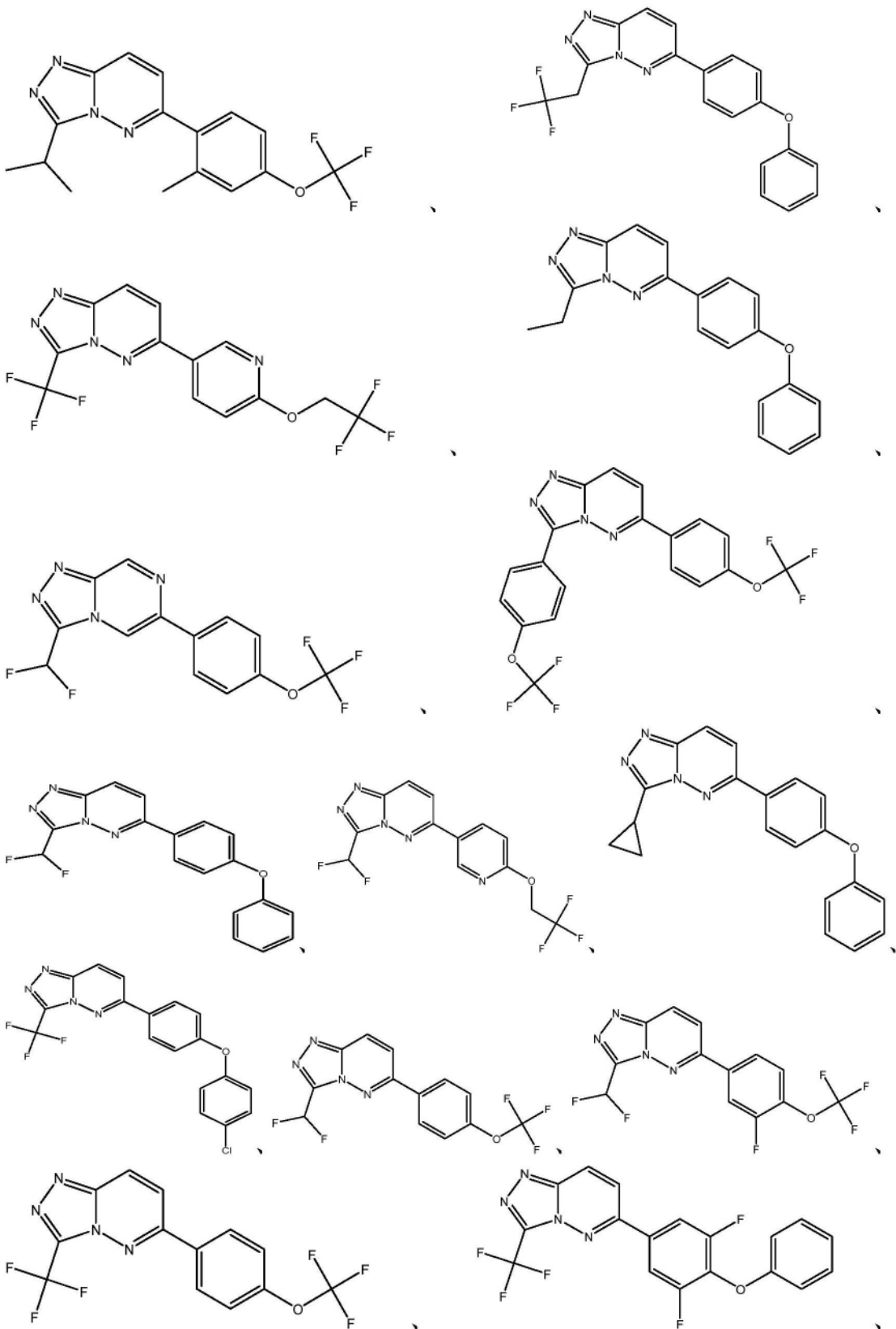
[0622] 在一些实施方案中,本发明的化合物(例如,式(I)的化合物)可具有适当的药代动力学性质,使得它们针对中枢和/或周围神经系统而言可具有活性。在一些实施方案中,本文提供的化合物用于治疗心血管疾病,如房性和室性心律失常,包括心房纤颤;Prinzmetal(变异型)心绞痛;稳定型心绞痛;不稳定型心绞痛;心脏、肾脏、肝脏和大脑的缺血及再灌注损伤;运动诱发的心绞痛;肺动脉高压症;充血性心脏病,包括舒张性和收缩性心力衰竭以及心肌梗塞。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗影响神经肌肉系统的疾病,这些疾病导致瘙痒、癫痫发作或麻痹,或者用于治疗糖尿病或胰岛素敏感性降低以及与糖

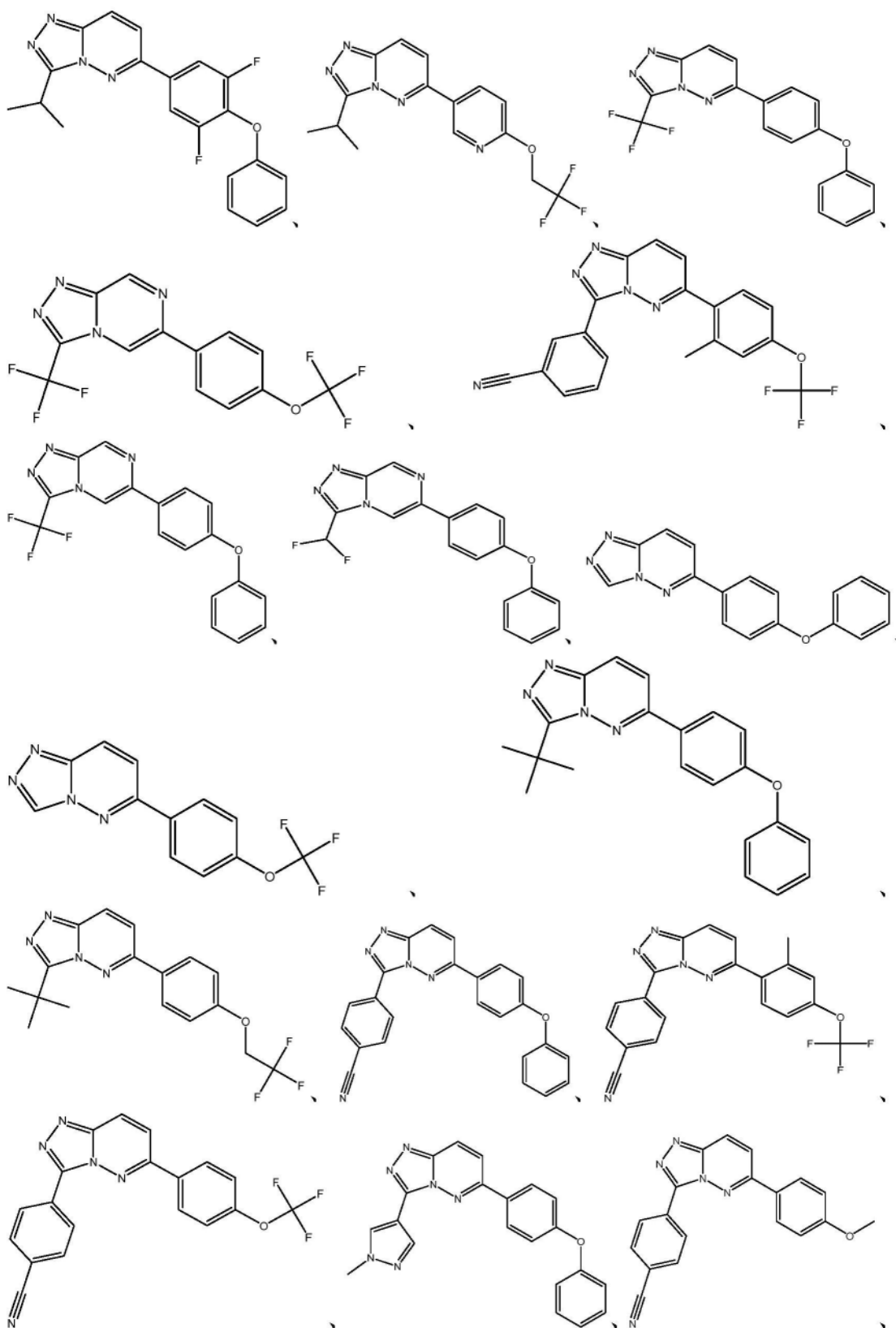
尿病有关的疾病状态,如糖尿病周围神经病变。

[0623] 在任何及所有方面,在一些实施方案中,式(I)的化合物选自:

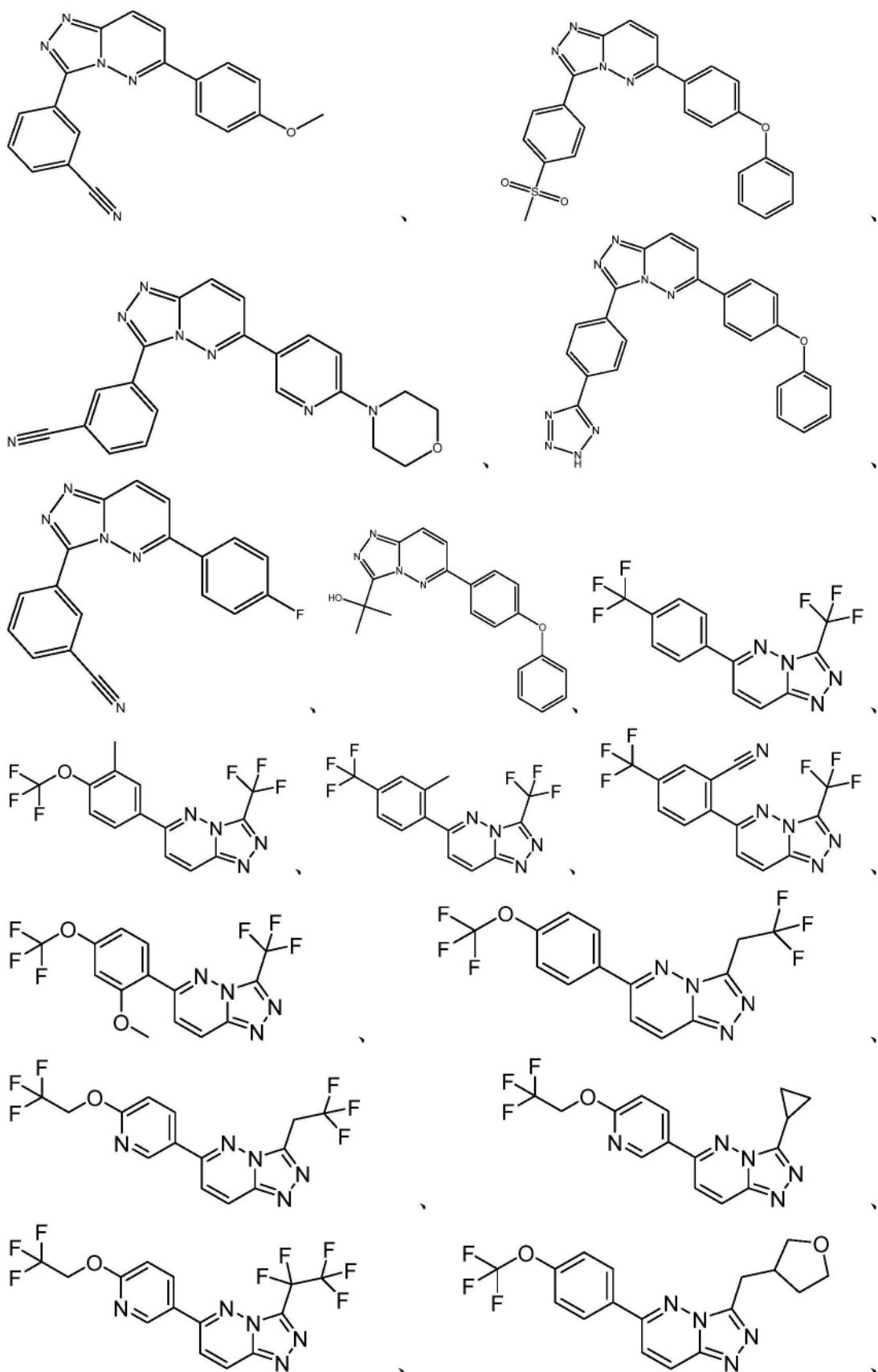
[0624]



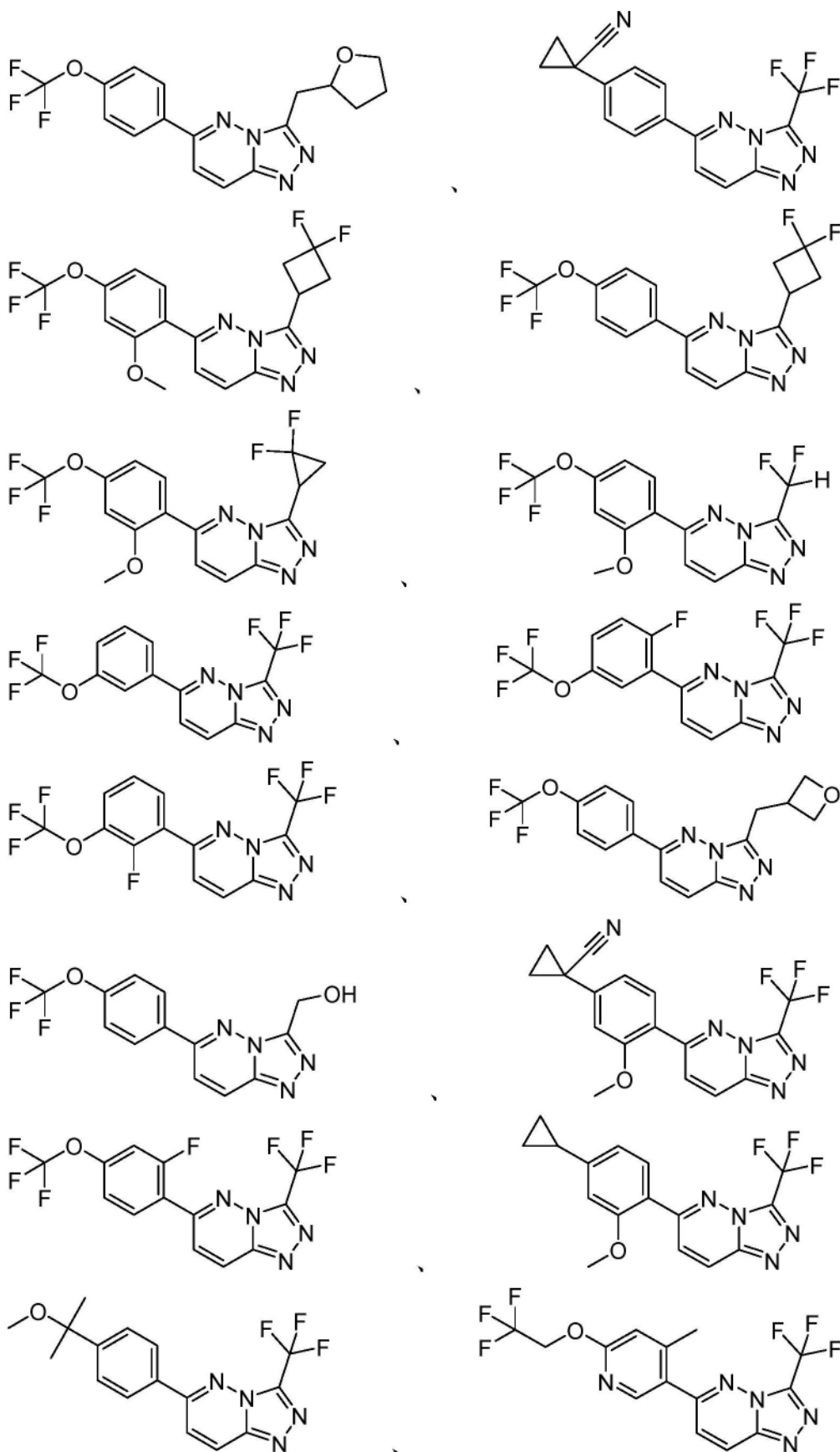




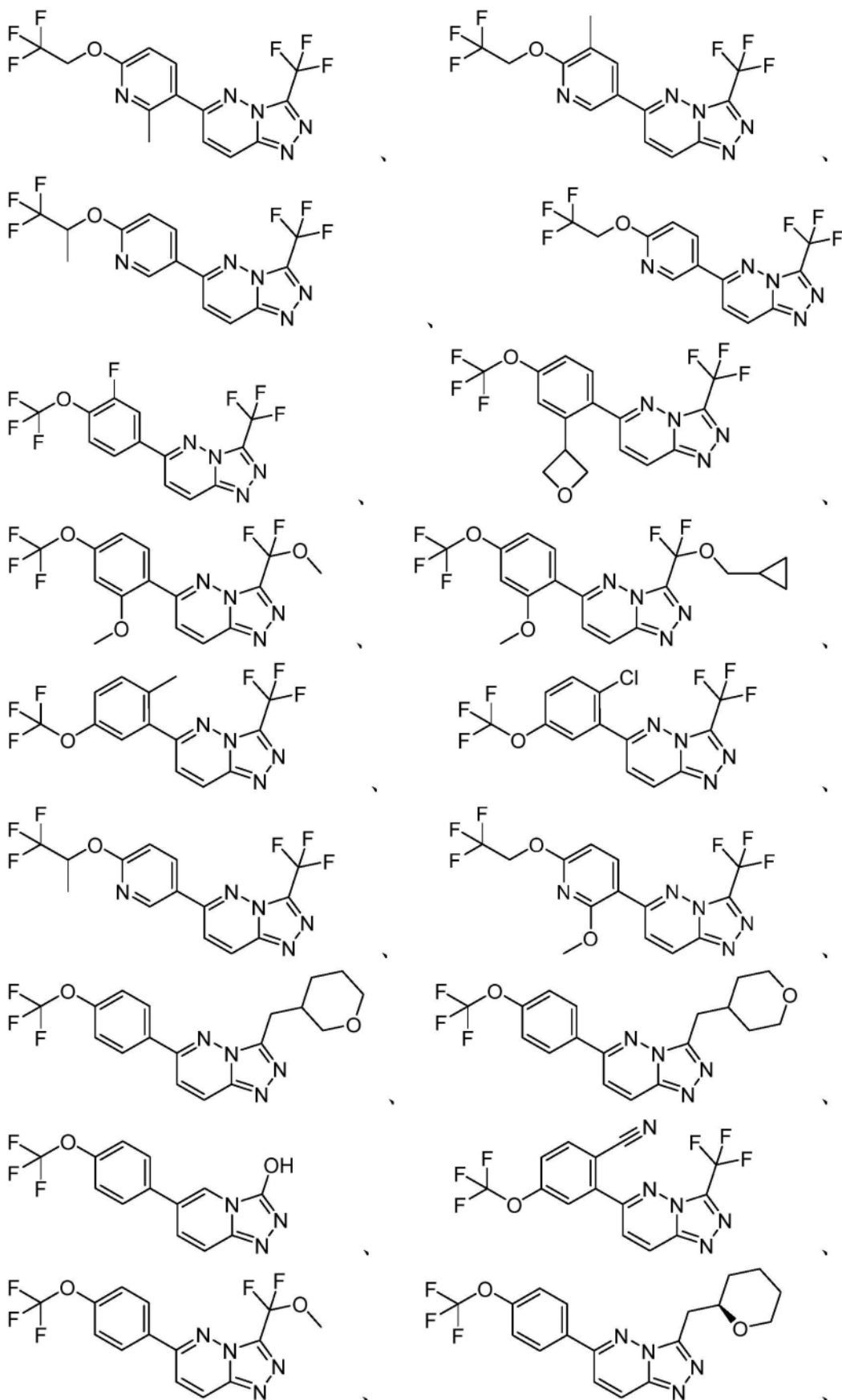
[0627]



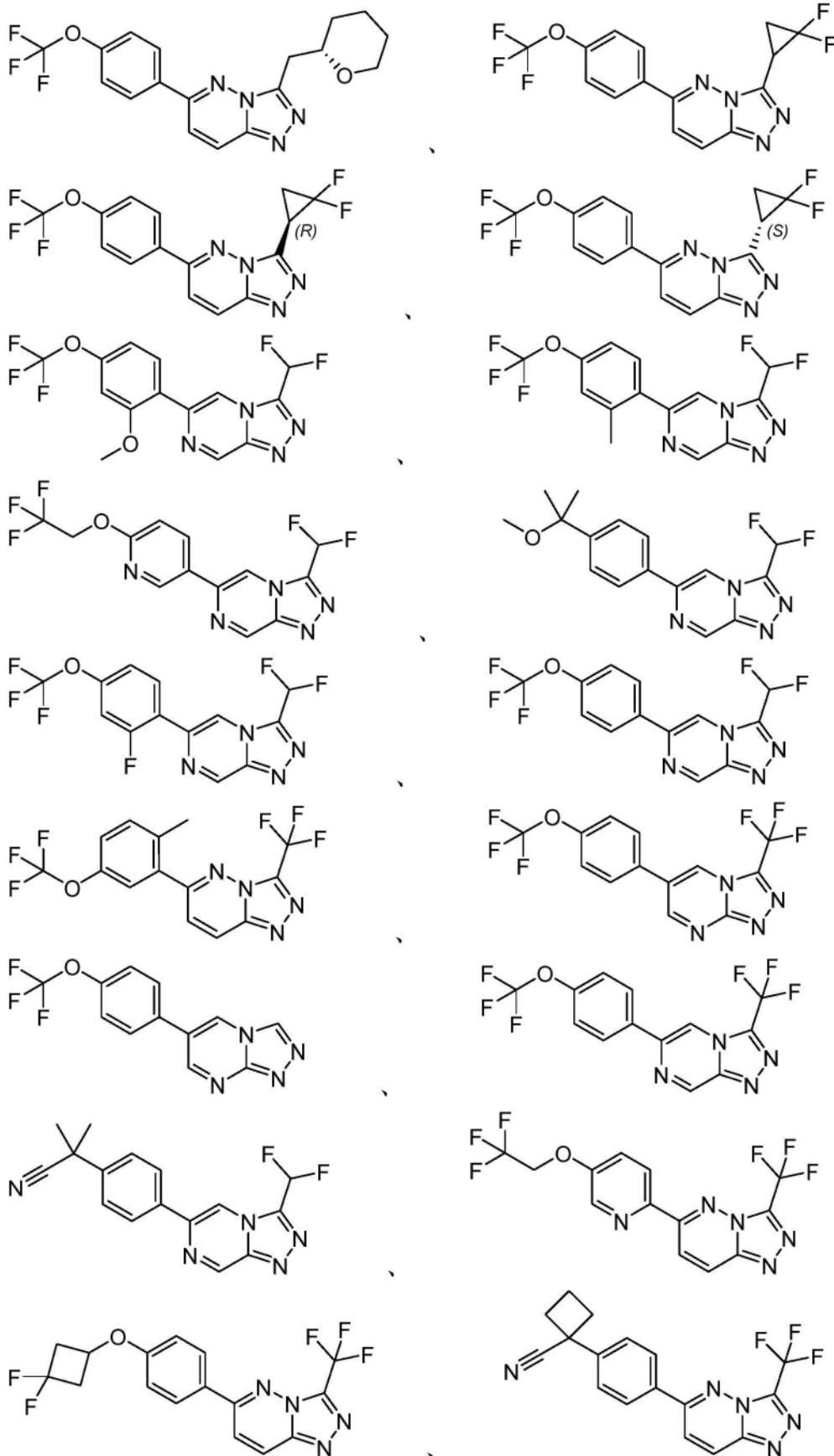
[0628]



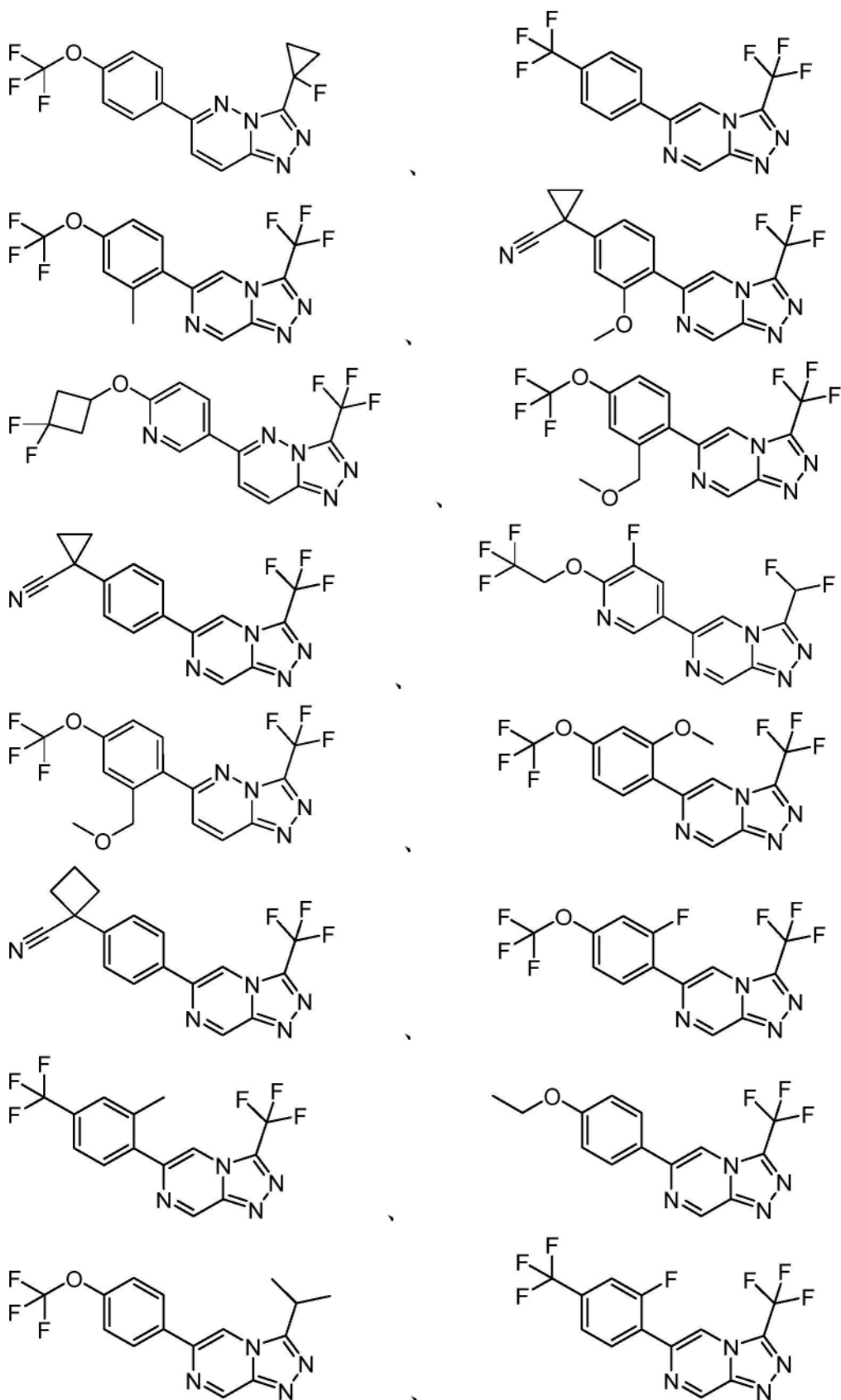
[0629]



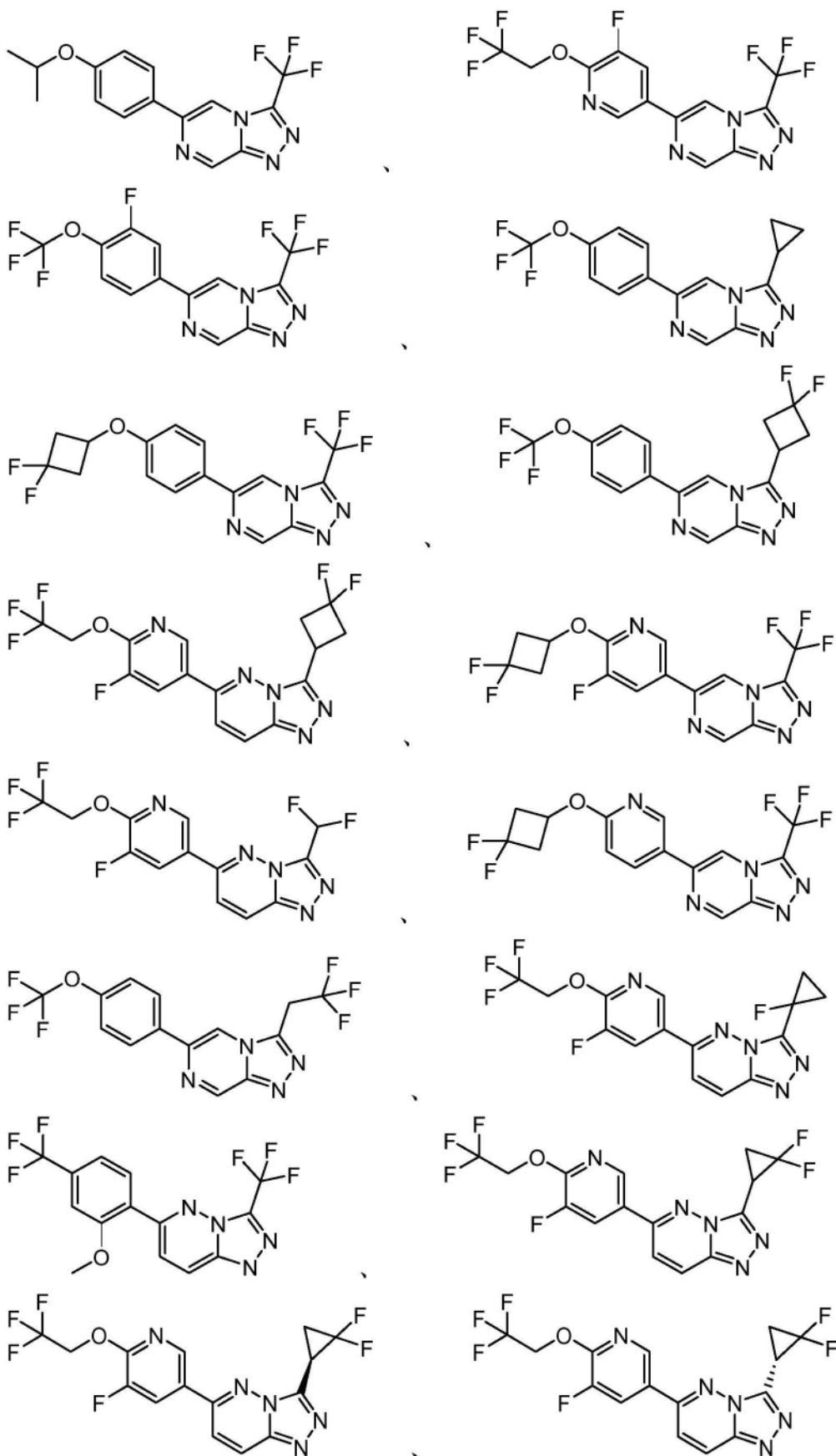
[0630]

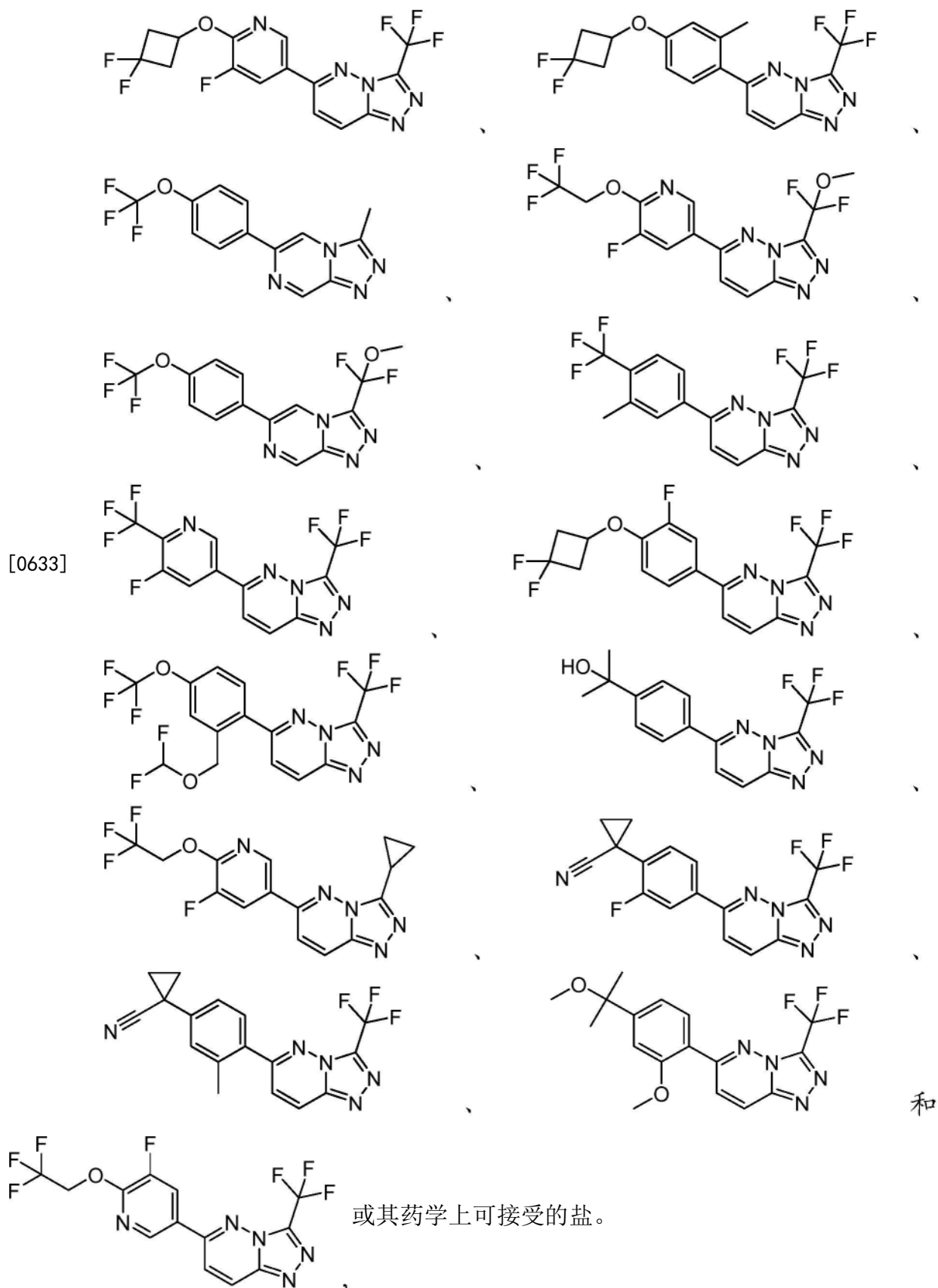


[0631]

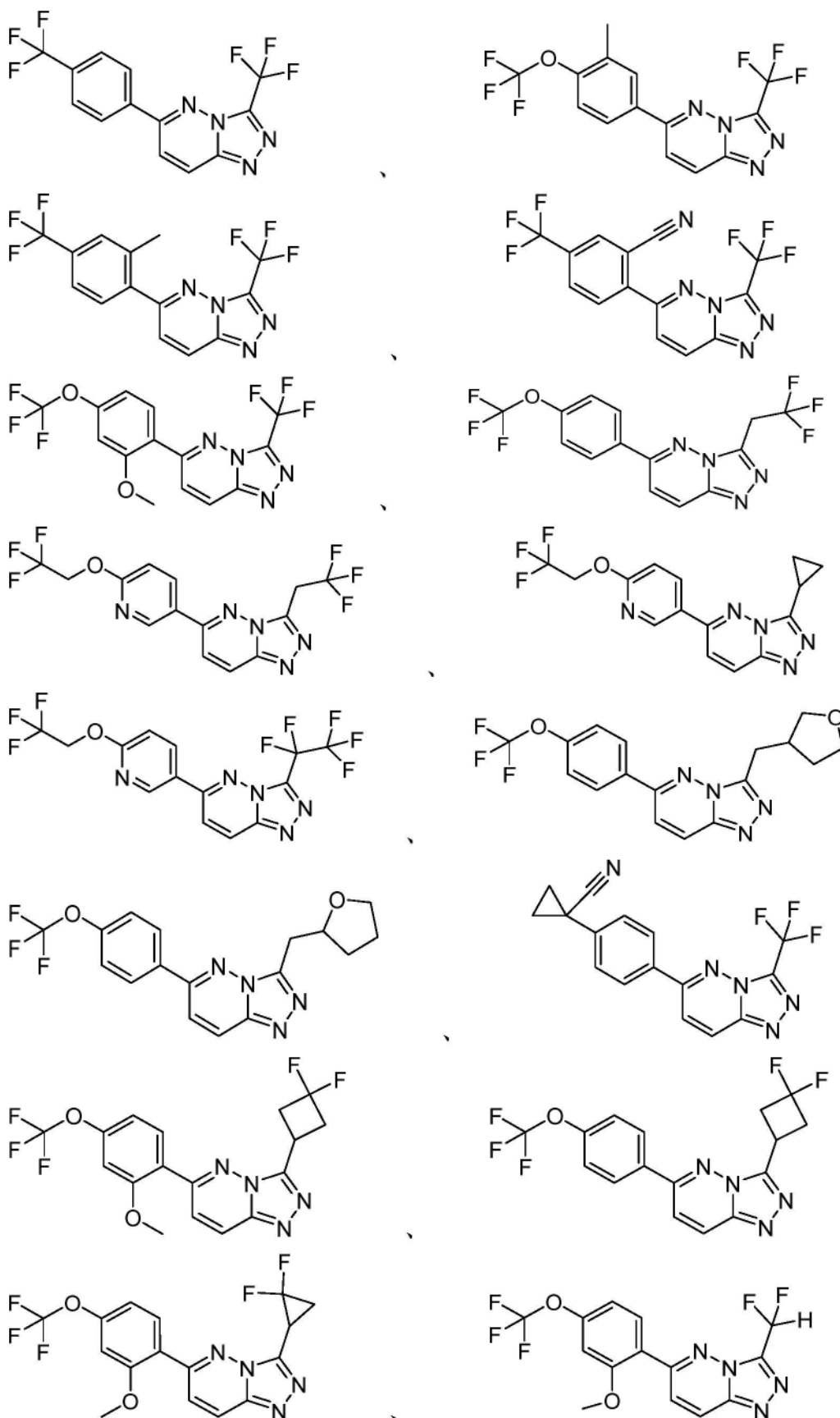


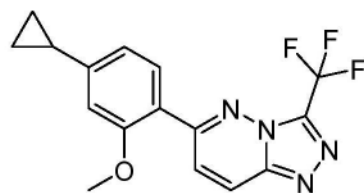
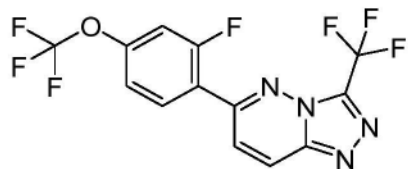
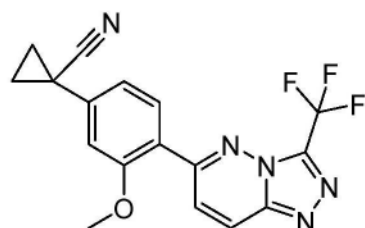
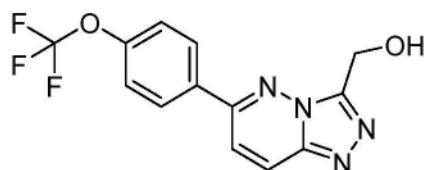
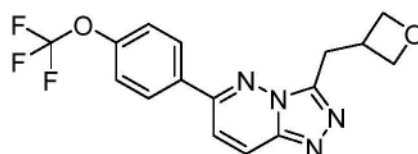
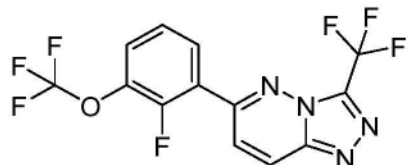
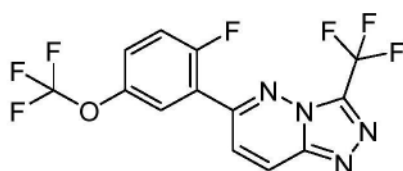
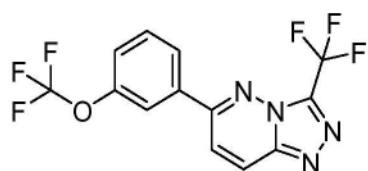
[0632]



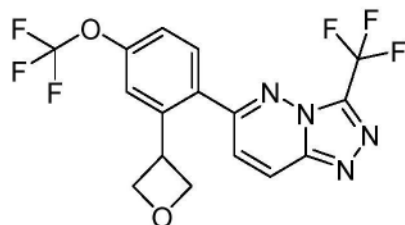
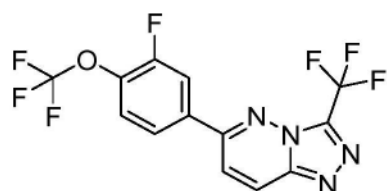
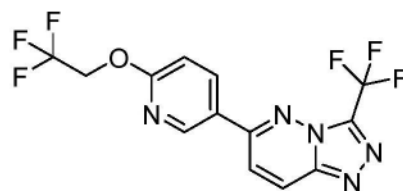
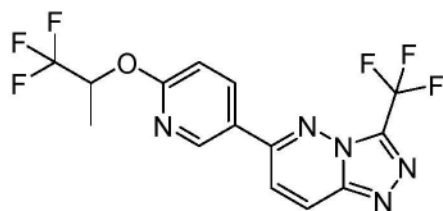
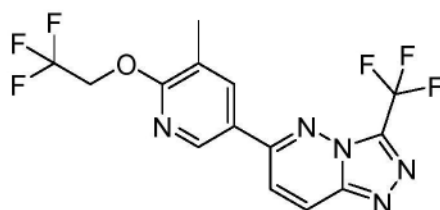
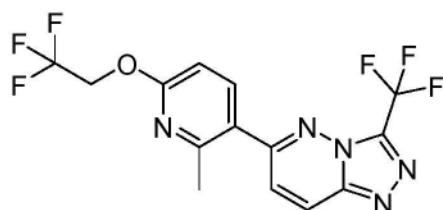
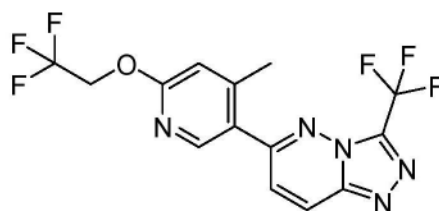
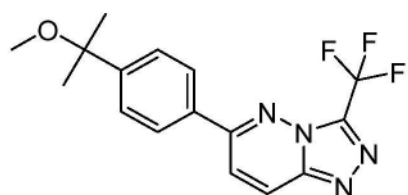


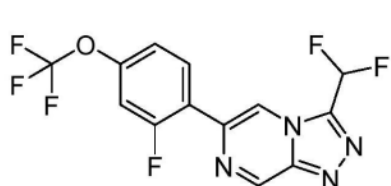
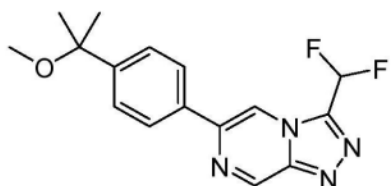
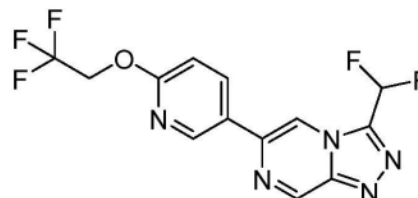
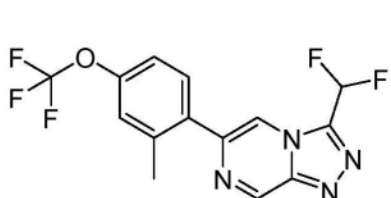
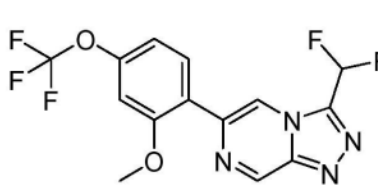
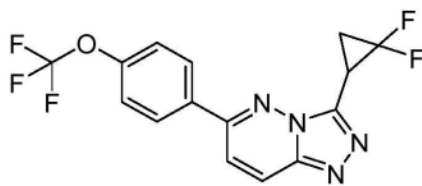
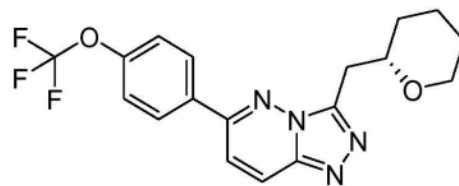
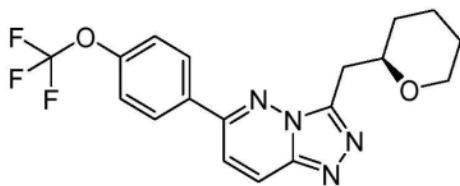
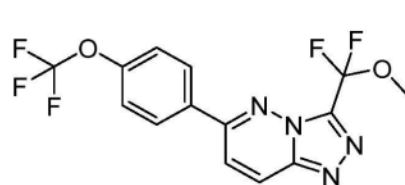
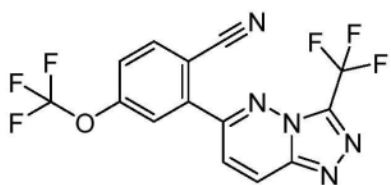
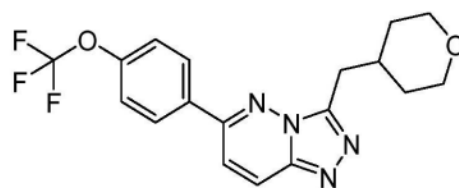
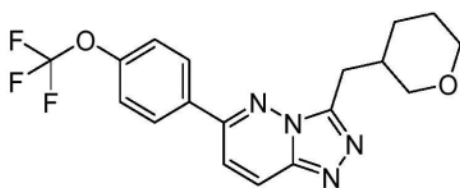
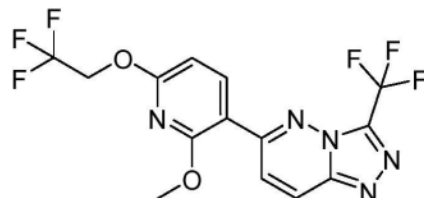
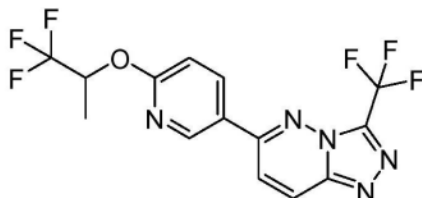
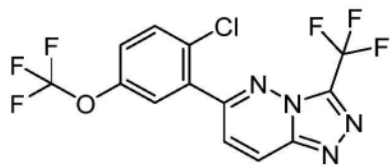
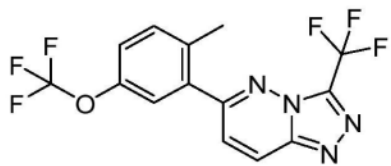
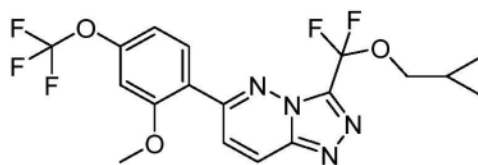
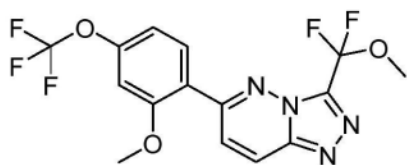
[0635]



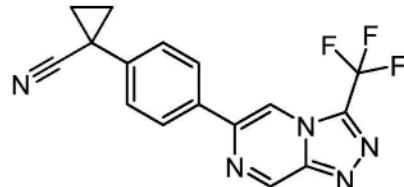
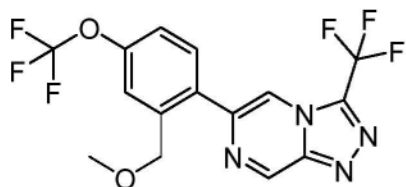
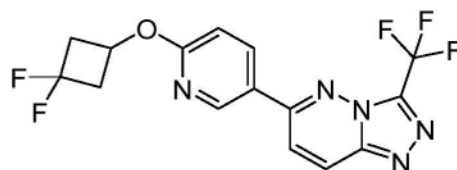
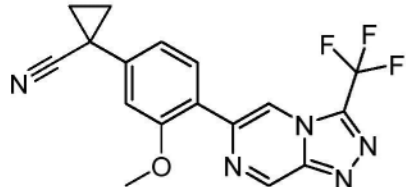
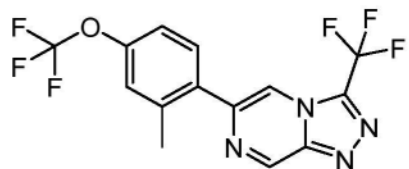
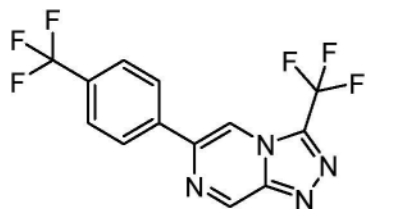
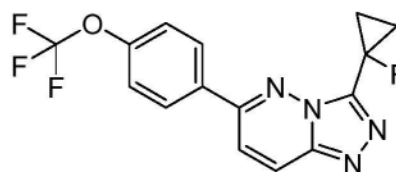
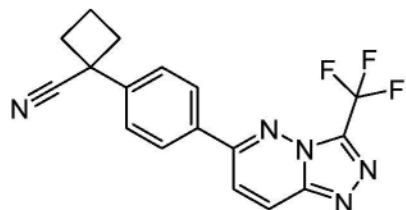
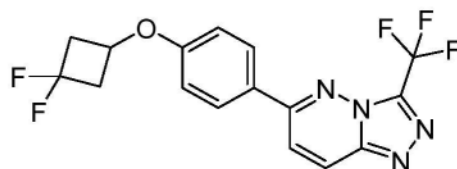
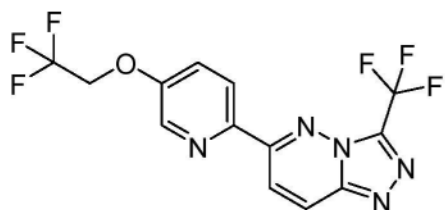
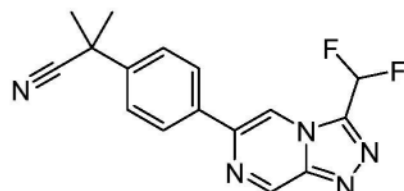
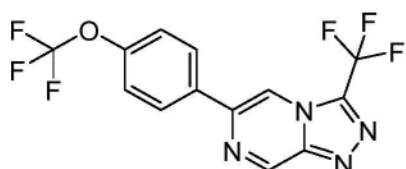
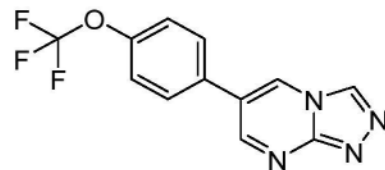
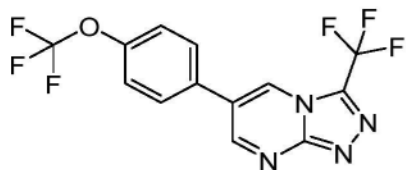
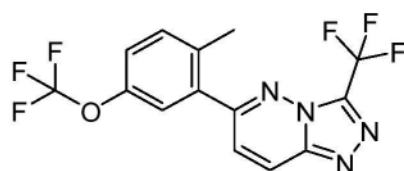
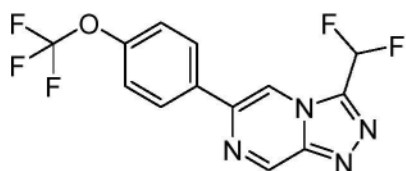


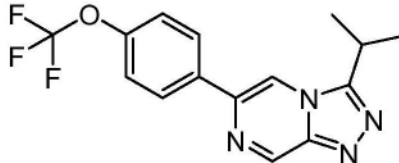
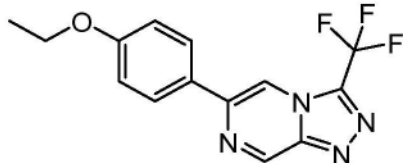
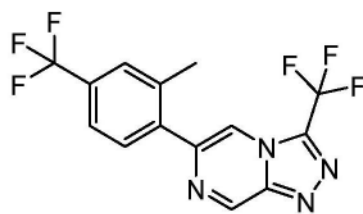
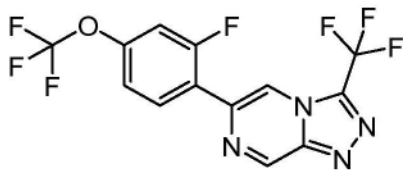
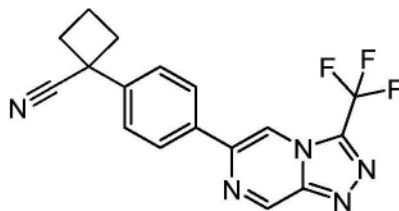
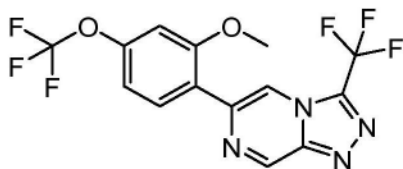
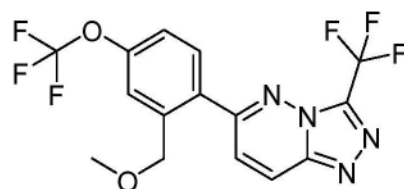
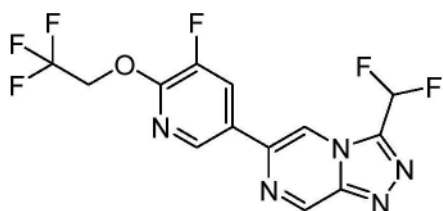
[0636]



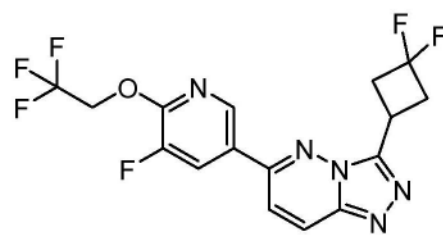
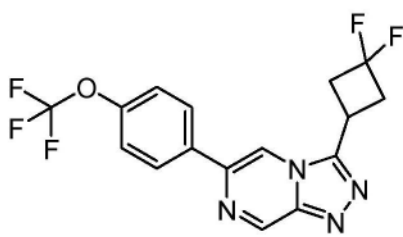
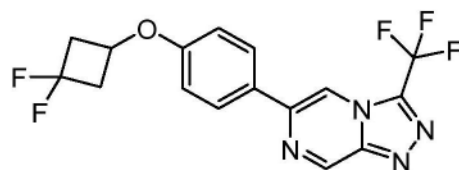
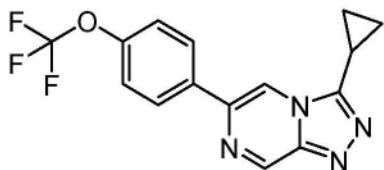
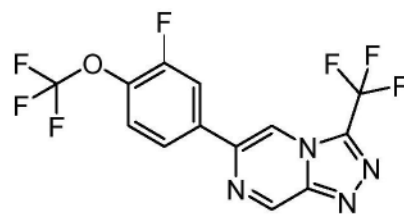
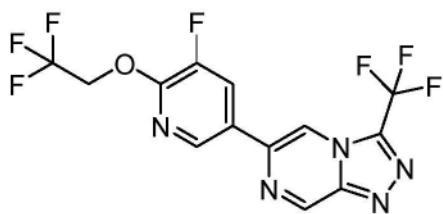
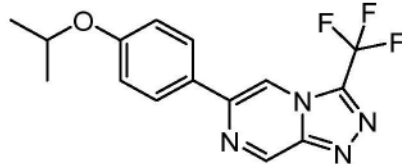
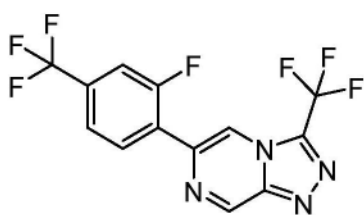


[0638]

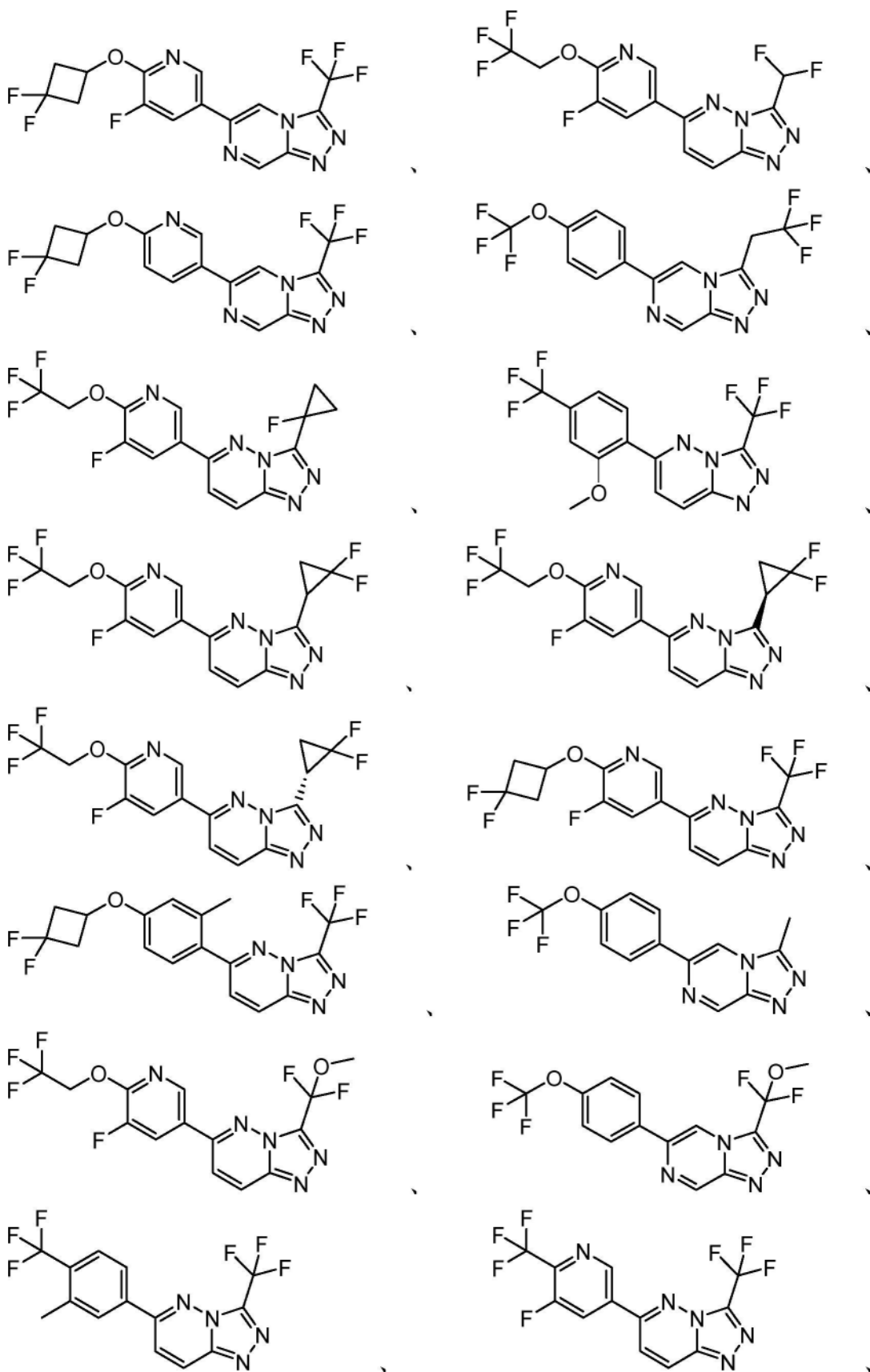


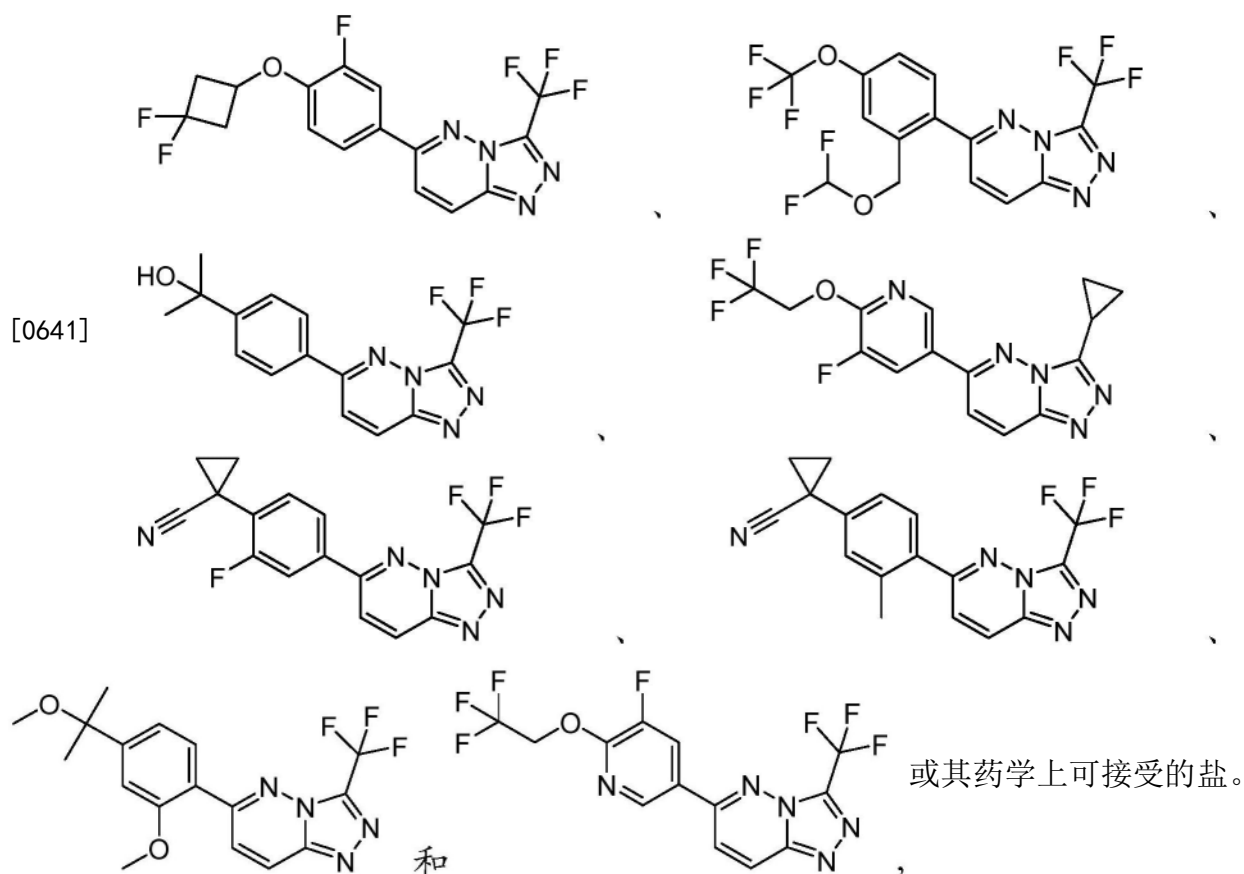


[0639]



[0640]





[0642] 药物组合物和施用途径

[0643] 通常以药物组合物的形式施用根据本发明提供的化合物。本发明因此提供这样的药物组合物,其含有作为活性成分的一种或多种所述化合物或其药学上可接受的盐或酯,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填料)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。药物组合物可单独施用,或者与其它治疗剂组合施用。这类组合物的制备方式是制药领域中熟知的(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版.(1985);和 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版.(G.S.Banker&C.T.Rhodes编著)。

[0644] 可通过具有类似效用的药剂的任何可接受的施用方式以单剂量或多剂量施用药物组合物,例如,如以引用的方式并入的那些专利和专利申请中所述,包括经直肠、经颊、鼻内和透皮途径,通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部方式、作为吸入剂或经由浸渍或包衣装置,例如支架,或插入动脉的柱形聚合物。

[0645] 一种施用方式是肠胃外方式,特别是通过注射。可通过注射施用而掺入的本发明的新颖组合物的形式包括水性或油悬浮液或乳液,含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液及类似的药物媒介物。盐水中的水溶液也通常用于注射,但在本发明的背景下不大优选。也可使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可例如通过使用包衣(如卵磷脂)、在分散体的情况下通过保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。可通过各种抗菌剂和抗真菌剂来防止微生物作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。

[0646] 通过将所需量的根据本发明的化合物与根据需要如上列举的各种其它成分掺入

到适当的溶剂中,接着进行过滤灭菌,由此制备无菌可注射溶液。一般地,通过将各种灭菌活性成分掺入到无菌媒介物当中来制备分散体,所述无菌媒介物含有碱性分散介质和来自上面列举的所需其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这些技术从其先前的无菌过滤溶液中产生活性成分加上任何另外所需的成分的粉末。

[0647] 口服施用是根据本发明的化合物的另一种施用途径。可经由胶囊或肠溶包衣片剂等施用。在包括至少一种本文所述的化合物的药物组合物的制备中,活性成分通常被赋形剂稀释和/或封闭在载体内,所述载体可呈胶囊、小袋、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,其可呈充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体物质(如上)的形式。因此,组合物可呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、含有例如最多10重量%活性化合物的软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液及无菌包装粉末的形式。

[0648] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如甲基和丙基羟基-苯甲酸酯;甜味剂;和调味剂。

[0649] 可配制本发明的组合物,以便在通过采用本领域中已知的程序对患者施用后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服施用的控释药物递送系统包括含有聚合物包衣的储库或药物-聚合物基质制剂的渗透泵系统和溶解系统。第3,845,770;4,326,525;4,902,514;和5,616,345号美国专利中给出了控释系统的实例。用于本发明方法的另一种制剂采用透皮递送装置(“贴剂”)。这类透皮贴剂可用于以受控的量提供本发明化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域中熟知的。参见例如第5,023,252;4,992,445和5,001,139号美国专利。可构造这类贴剂用于连续、脉动或按需递送药剂。

[0650] 优选以单位剂型配制组合物。术语“单位剂型”是指适合作为用于人受试者及其他哺乳动物的单位剂量的物理上分立的单位,每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性物质,其与合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊、安瓿)相结合。通常以药学有效量施用化合物。优选地,对于口服施用,每个剂量单位含有1mg至2g本文所述的化合物,并且对于肠胃外施用,优选含有0.1至700mg本文所述的化合物。然而要理解的是,化合物的实际施用量通常将由医生根据相关情况来确定,所述情况包括要治疗的病状;选择的施用途径;施用的实际化合物及其相对活性;个体患者的年龄、体重和反应;患者症状的严重程度,等等。

[0651] 为了制备固体组合物如片剂,将主要活性成分与药物赋形剂混合,以形成含有本发明的化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物均匀时,意指活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得可以很容易地将组合物细分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。

[0652] 可将本发明的片剂或丸剂包衣或以其它方式混配,以提供具有延长作用的优点的剂型,或者保护其免受胃部酸性条件的影响。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈在前者之上的包膜形式。两种组分可被肠溶层隔开,所述肠溶层用来抵抗胃中的崩解,并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种物质可用于这类肠溶

层或包衣,这类物质包括许多聚合酸及聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的物质的混合物。

[0653] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液或其混合物以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地,通过口服或鼻呼吸途径施用以产生局部或全身效果。可通过使用惰性气体来使在优选药学上可接受的溶剂中的组合物雾化。可直接从雾化装置吸入雾化溶液,或者可将雾化装置与面罩帷幕或间歇正压呼吸机连接。可优选以口服或经鼻方式从以适当方式递送制剂的装置中施用溶液、悬浮液或粉末组合物。

[0654] 组合疗法

[0655] 可与别的药剂或疗法组合施用本文所述的化合物或组合物(例如,用于调节钠离子通道,例如延迟钠(INaL)电流)。要施用本文公开的化合物的受试者可能患有将会受益于用别的药剂或疗法治疗的疾病、病症或病状或其症状。这些疾病或病状可能与癫痫或癫痫综合征、神经发育病症、疼痛或神经肌肉病症有关。

[0656] 抗癫痫药

[0657] 抗癫痫药包括布瓦西坦、卡马西平、氯巴占、氯硝西泮、地西泮、双丙戊酸钠、艾司利卡西平、乙琥胺、依佐加滨、非尔氨酯、加巴喷丁、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、劳拉西泮、奥卡西平、吡仑帕奈、苯巴比妥、苯妥英、普瑞巴林、普里米酮、卢非酰胺、替加滨、托吡酯、丙戊酸、维加巴因、唑尼沙胺。

[0658] 心血管药组合疗法

[0659] 可受益于本发明的钠通道阻滞剂与其它治疗剂的组合治疗的心血管相关疾病或病状包括但不限于心绞痛,包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛(UA)、运动诱发的心绞痛、变异型心绞痛;心律失常;间歇性跛行;心肌梗塞,包括非STE心肌梗塞(NSTEMI);肺高压症,包括肺动脉高压症;心力衰竭,包括充血性(或慢性)心力衰竭和舒张性心力衰竭以及保留射血分数的心力衰竭(舒张功能障碍)、急性心力衰竭或复发性缺血。

[0660] 适用于治疗心血管相关疾病或病状的治疗剂包括抗心绞痛药、心力衰竭药、抗血栓形成药、抗心律失常药、抗高血压药和降脂药。

[0661] 共同施用本发明的钠通道阻滞剂与适用于治疗心血管相关病状的治疗剂使得能提高患者目前接受的护理疗法的标准。

[0662] 抗心绞痛药

[0663] 抗心绞痛药包括 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂和硝酸盐。 β 阻滞剂通过减轻心脏工作负荷来减少其对氧的需求,导致心率降低并且心脏收缩不那么剧烈。 β 阻滞剂的实例包括醋丁洛尔(醋丁酰心安)、阿替洛尔(天诺敏)、倍他洛尔(卡尔仑)、比索洛尔/氢氯噻嗪(Ziac)、比索洛尔(Zebeta)、卡替洛尔(Cartrol)、艾司洛尔(Brevibloc)、拉贝洛尔(Normodyne、湍泰低)、美托洛尔(Lopressor、Toprol XL)、纳多洛尔(Corgard)、普萘洛尔(心得安)、索他洛尔(Betapace)和噻吗洛尔(Blocadren)。

[0664] 硝酸盐扩张动脉和静脉,从而增加冠状动脉血流量并降低血压。硝酸盐的实例包括硝化甘油、硝酸盐贴剂、硝酸异山梨酯和异山梨醇-5-单硝酸酯。

[0665] 钙通道阻滞剂阻止钙正常流入心脏和血管的细胞而导致血管松弛,从而增加心脏的血和氧供应。钙通道阻滞剂的实例包括氨氯地平(活络喜、Lotrel)、苾普地尔(Vascor)、

地尔硫卓(恬尔心、盐酸地尔硫)、非洛地平(波依定)、硝苯地平(心痛定、利心平)、尼莫地平(尼莫通)、尼索地平(Sular)、维拉帕米(Calan、异搏定、盐酸维拉帕米)和尼卡地平。

[0666] 心力衰竭药

[0667] 用于治疗心力衰竭的药剂包括利尿剂、ACE抑制剂、血管扩张剂和强心苷。利尿剂消除组织和循环中的多余液体,从而缓解心力衰竭的许多症状。利尿剂的实例包括氢氯噻嗪、美托拉宗(托拉宗)、呋塞米(呋喃苯胺酸)、布美他尼(Bumex)、螺内酯(安体舒通)和依普利酮(Inspra)。

[0668] 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂通过扩张血管和降低血流阻力来减轻心脏的工作负荷。ACE抑制剂的实例包括贝那普利(洛汀新)、卡托普利(开搏通)、依那普利(Vasotec)、福辛普利(脉乐甫利)、赖诺普利(心宁卫、捷赐瑞)、莫西普利(Univasc)、培哚普利(艾声诺)、喹那普利(Accupril)、雷米普利(Altace)和群多普利(Mavik)。

[0669] 血管扩张剂通过使血管松弛和扩张来降低血管压力。血管扩张剂的实例包括肼屈嗪、二氮嗪、哌唑嗪、可乐定和甲基多巴。ACE抑制剂、硝酸盐、钾通道激活剂和钙通道阻滞剂也起血管扩张剂的作用。

[0670] 强心苷是增加心脏收缩力的化合物。这些化合物增强心脏的泵送能力,并且改善不规则的心跳活动。强心苷的实例包括洋地黄、地高辛和洋地黄毒苷。

[0671] 抗血栓形成药

[0672] 抗血栓形成药抑制血液的凝血能力。有三种主要类型的抗血栓形成药--血小板抑制剂、抗凝血剂和溶栓剂。

[0673] 血小板抑制剂抑制血小板的凝血活性,从而减少动脉中的凝血。血小板抑制剂的实例包括乙酰水杨酸(阿司匹林)、噻氯匹定、氯吡格雷(plavix)、双嘧达莫、西洛他唑、潘生丁磺吡酮、双嘧达莫、吲哚美辛和糖蛋白IIb/IIIa抑制剂,如阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽(整合素)。β阻滞剂和钙通道阻滞剂也有血小板抑制作用。

[0674] 抗凝血剂阻止血凝块变大,并阻止新凝块形成。抗凝血剂的实例包括比伐卢定(Angiomax)、华法林(香豆素)、未分级肝素、低分子量肝素、达那肝素、来匹卢定和阿加曲班。

[0675] 溶栓剂的作用是分解存在的血凝块。溶栓剂的实例包括链激酶、尿激酶和替奈普酶(TNK)以及组织纤溶酶原激活剂(t-PA)。

[0676] 抗心律失常药

[0677] 抗心律失常药用于治疗心率和节律病症。抗心律失常药的实例包括胺碘酮、决奈达隆、奎尼丁、普鲁卡因胺、利多卡因和普罗帕酮。强心苷和β阻滞剂也被用作抗心律失常药。

[0678] 鉴于最近发现钠通道阻滞剂雷诺嗪和胺碘酮及决奈达隆的协同作用,与胺碘酮和决奈达隆的组合受到特别关注。

[0679] 抗高血压药

[0680] 抗高血压药用于治疗高血压,即血压始终高于正常水平的病状。高血压与心血管疾病的许多方面相关,包括充血性心力衰竭、动脉粥样硬化和用于推定的凝块。抗高血压药的实例包括α-1-肾上腺素能拮抗剂,如哌唑嗪(脉宁平)、甲磺酸多沙唑嗪(Cardura)、盐酸哌唑嗪(脉宁平)、哌唑嗪、多塞嗪(Minizide)和盐酸特拉唑嗪(高特灵);β-肾上腺素能拮抗

剂,如普萘洛尔(心得安)、纳多洛尔(Corgard)、噻吗洛尔(Blocadren)、美托洛尔(甲氧乙心安)和吲哚洛尔(Visken);中枢 α -肾上腺素能受体激动剂,如盐酸可乐定(降保适)、盐酸可乐定和氯噻酮(Clorpres、Combipres)、乙酸胍那苄(Wytensin)、盐酸胍法辛(Tenex)、甲基多巴(爱道美)、甲基多巴和氯噻嗪(Aldoclor)、甲基多巴和氢氯噻嗪(Aldoril);联合 α/β -肾上腺素能拮抗剂,如拉贝洛尔(Normodyne、湍泰低)、卡维地洛(Coreg);肾上腺素能神经元阻滞剂,如胍乙啶(ismelin)、利血平(蛇根碱);中枢神经系统作用的抗高血压药,如可乐定(降保适)、甲基多巴(爱道美)、胍那苄(Wytensin);抗血管紧张素II药物;ACE抑制剂,如培哚普利(Aceon)卡托普利(开搏通)、依那普利(Vasotec)、依那普利(心宁卫、捷赐瑞);血管紧张素-II受体拮抗剂,如坎地沙坦(Atacand)、依普罗沙坦(依普沙坦)、厄贝沙坦(Avapro)、氯沙坦(科素亚)、替米沙坦(美压定)、缬沙坦(Diovan);钙通道阻滞剂,如戊脉安(Calan、异搏定)、地尔硫卓(恬尔心)、硝苯地平(心痛定、利心平);利尿剂;直接血管扩张剂,如硝普盐(硝普钠)、二氮嗪(氯苯甲噻二嗪IV)、肼屈嗪(肼苯哒嗪)、米诺地尔(长压定)、戊脉安;和钾通道激活剂,如阿普卡林、比卡林、克罗卡林、依马卡林、尼可地尔和吡那地尔。

[0681] 降脂药

[0682] 降脂药用于降低血液中存在的胆固醇或脂肪糖的量。降脂药的实例包括苯扎贝特(必降脂)、环丙贝特(Modalim)和他汀类药物,如阿托伐他汀(立普妥)、氟伐他汀(来适可)、洛伐他汀(美降脂、Altacor)、美伐他汀、匹伐他汀(力清之、Pitava)普伐他汀(Lipostat)、罗苏伐他汀(冠脂妥)和辛伐他汀(舒降之)。

[0683] 在本发明中,出现急性冠状动脉疾病事件的患者通常罹患继发性医学病状,如代谢病症、肺病症、外周血管病症或胃肠病症中的一种或多种。这类患者可受益于组合疗法的治疗,包括与至少一种治疗剂组合对患者施用雷诺嗪。

[0684] 肺病症组合疗法

[0685] 肺病症是指与肺有关的任何疾病或病状。肺病症的实例包括但不限于哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎和肺气肿。

[0686] 用于治疗肺病症的治疗剂的实例包括支气管扩张剂,包括 β_2 激动剂和抗胆碱能药、皮质类固醇和电解质补充剂。用于治疗肺病症的治疗剂的具体实例包括肾上腺素、特布他林(Brethaire、博利康尼)、沙丁胺醇(舒喘灵)、沙美特罗(沙美特罗、Serevent Diskus)、茶碱、异丙托溴铵(爱喘乐)、噻托溴铵(思力华)、甲基强的松龙(Solu-Medrol、甲泼尼龙)、镁和钾。

[0687] 代谢病症组合疗法

[0688] 代谢病症的实例包括但不限于糖尿病,包括I型和II型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、肥胖症、葡萄糖耐受不良、高血压、血清胆固醇升高和甘油三酯升高。

[0689] 用于治疗代谢病症的治疗剂的实例包括如上文“心血管药组合疗法(Cardiovascular Agent Combination Therapy)”段中所述的抗高血压药和降脂药。用于治疗代谢病症的另外的治疗剂包括胰岛素、磺酰脲、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和肠降血糖素模拟物。

[0690] 外周血管病症组合疗法

[0691] 外周血管病症是与位于心脏和大脑外部的血管(动脉和静脉)有关的病症,包括例如外周动脉疾病(PAD),即当向内部器官、手臂和腿供血的动脉由于动脉粥样硬化而完全或

部分阻塞时发生的病状。

[0692] 胃肠病症组合疗法

[0693] 胃肠病症是指与胃肠道相关的疾病和病状。胃肠病症的实例包括胃食管反流病 (GERD)、炎性肠病 (IBD)、胃肠炎、胃炎和消化性溃疡病以及胰腺炎。

[0694] 用于治疗胃肠病症的治疗剂的实例包括质子泵抑制剂,如泮托拉唑 (Protonix)、兰索拉唑 (普托平)、埃索美拉唑 (耐适恩)、奥美拉唑 (Prilosec)、雷贝拉唑;H₂阻滞剂,如西咪替丁 (泰胃美)、雷尼替丁 (善胃得)、法莫替丁 (Pepcid)、尼扎替丁 (Axid);前列腺素,如米索前列醇 (塞特泰克);硫糖铝;和抗酸剂。

[0695] 抗生素、止痛剂、抗抑郁剂和抗焦虑剂组合疗法

[0696] 出现急性冠状动脉疾病事件的患者可能表现出会受益于与雷诺嗪组合施用一种或多种为抗生素、止痛剂、抗抑郁剂和抗焦虑剂的治疗剂的病状。

[0697] 抗生素

[0698] 抗生素是杀灭微生物 (包括细菌和真菌) 或阻止其生长的治疗剂。抗生素药的实例包括β-内酰胺抗生素,包括青霉素 (阿莫西林)、头孢菌素,如头孢唑啉、头孢呋辛、头孢羟氨苄 (Duricef)、头孢氨苄 (Keflex)、头孢拉定 (Velosef)、头孢克洛 (希刻劳)、头孢呋辛酯 (新菌灵)、头孢罗齐 (施复捷)、氯碳头孢 (Lorabid)、头孢克肟 (世伏素)、头孢泊肟酯 (Vantin)、头孢布坦 (先力腾)、孢地尼 (Omnicef)、头孢曲松钠 (罗氏芬)、碳青霉烯和单内酰胺;四环素类,如四环素;大环内酯类抗生素,如红霉素;氨基糖苷类,如庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星;喹诺酮类,如环丙沙星;环肽,如万古霉素、链阳菌素、多粘菌素;林可酰胺,如克林霉素;噁唑烷酮,如利奈唑胺;和磺胺抗生素,如磺胺异噁唑。

[0699] 止痛剂

[0700] 止痛剂是用于缓解疼痛的治疗剂。止痛剂的实例包括阿片类药物和吗啡样药物,如芬太尼和吗啡;扑热息痛;NSAID和COX-2抑制剂。鉴于本发明的钠通道阻滞剂能够经由抑制Na_v 1.7和1.8钠通道来治疗神经性疼痛,特别设想了与止痛剂的组合。参见美国专利申请公开20090203707。

[0701] 抗抑郁剂和抗焦虑剂

[0702] 抗抑郁剂和抗焦虑剂包括用于治疗焦虑病症、抑郁症的药剂以及用作镇静剂和安定剂的药剂。抗抑郁剂和抗焦虑剂的实例包括苯二氮_草类,如地西洋、劳拉西洋和咪达唑仑;苯二氮_草类;巴比妥类药物;格鲁米特;水合氯醛;甲丙氨酯;舍曲林 (左洛复、Lustral、Apo-Sertral、Asentra、Gladem、Serlift、Stimuloton);依他普仑 (立普能、Ciprallex);氟西汀 (百忧解、氟西汀、Fluctin、Fontex、Prodep、Fludep、Lovan);万拉法新 (郁复伸XR、郁复伸);西酞普兰 (喜普妙、Cipramil、Talohehexane);帕罗西汀 (Paxil、百可舒、Aropax);曲唑酮 (Desyrel);阿米替林 (Elavil);和安非他酮 (威博隼、Zyban)。

[0703] 因此,本发明的一个方面提供了包含本发明的钠通道阻滞剂和至少一种治疗剂的组合物。在替代性实施方案中,所述组合物包含本发明的钠通道阻滞剂和至少两种治疗剂。在进一步的替代性实施方案中,所述组合物包含本发明的钠通道阻滞剂和至少三种治疗剂、本发明的钠通道阻滞剂和至少四种治疗剂或本发明的钠通道阻滞剂和至少五种治疗剂。

[0704] 组合治疗的方法包括共同施用含有本发明的钠通道阻滞剂和一种或多种治疗剂

的单一制剂、基本上同时施用一种以上包含本发明的钠通道阻滞剂和一种或多种治疗剂的制剂以及按任意顺序连续施用本发明的钠通道阻滞剂和一种或多种治疗剂,其中优选存在本发明的钠通道阻滞剂和一种或多种治疗剂同时发挥其治疗作用的时间段。

[0705] 实施例

[0706] 为了可以更全面地理解本文所述的发明,给出了以下实施例。提供本申请中描述的合成及生物学实施例是要说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并不以任何方式被解释为限制其范围。

[0707] 可采用以下一般方法和程序由容易获得的起始物制备本文提供的化合物。将要理解的是,在给出了典型或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,除另有说明外,也可采用其它方法条件。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂而变化,但这类条件可由本领域技术人员通过常规优化来确定。

[0708] 另外,如本领域技术人员显而易见的那样,可能必需常规的保护基团来防止某些官能团发生不希望的反应。为特定的官能团选择合适的保护基团以及保护和脱保护的合适条件是本领域中熟知的。例如,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991以及其中引用的参考文献中描述了许多保护基团及其引入和移除。

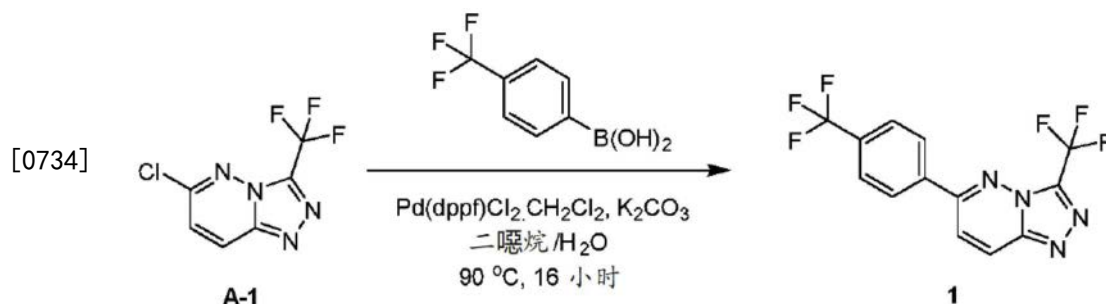
[0709] 可通过已知的标准程序分离和纯化本文提供的化合物。这类程序包括重结晶、过滤、快速色谱法、研磨、高压液相色谱法(HPLC)或超临界流体色谱法(SFC)。要注意的是,可以手动或经由自动化系统进行快速色谱法。可通过已知的标准程序表征本文提供的化合物,如核磁共振波谱法(NMR)或液相色谱质谱法(LCMS)。NMR化学位移以百万分率(ppm)报告,并且采用本领域技术人员熟知的方法产生。

[0710] 分析LCMS的示例性一般方法包括方法A(Xtimate C₁₈(2.1mm x 30mm,3 μ m);A=H₂O(0.04%TFA)且B=CH₃CN(0.02%TFA);50 $^{\circ}$ C;1.2mL/分钟;经0.9分钟10-80%B,然后80%B持续0.6分钟);方法B(Chromolith Flash RP-18封端C₁₈(2mm x 25mm);A=H₂O(0.04%TFA)且B=CH₃CN(0.02%TFA);50 $^{\circ}$ C;1.5mL/分钟;经0.7分钟5-95%B,然后95%B持续0.4分钟);和方法C(Xtimate C₁₈(2.1mm x 30mm,3 μ m);A=H₂O(0.04%TFA)且B=CH₃CN(0.02%TFA);50 $^{\circ}$ C;0.8mL/分钟;经6分钟10-80%B,然后80%B持续0.5分钟)。

[0711] 缩写列表

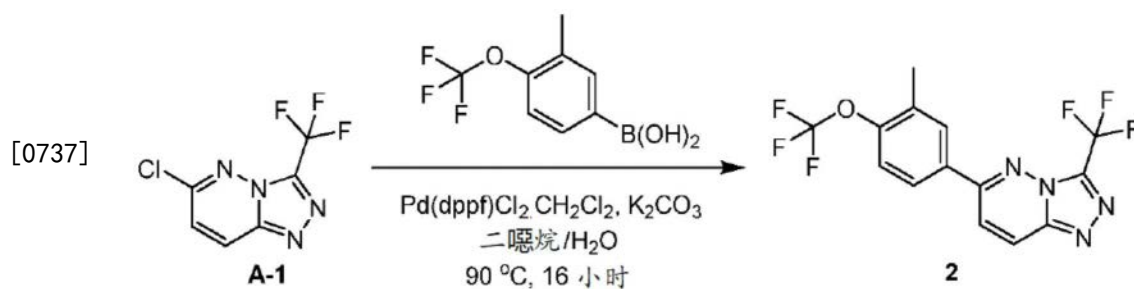
[0712]	NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
[0713]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0714]	THF	四氢呋喃
[0715]	MeOH	甲醇
[0716]	DCM	二氯甲烷
[0717]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
[0718]	EtOH	乙醇
[0719]	Et ₃ N	三甲胺
[0720]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0721]	MeI	甲基碘
[0722]	Et ₃ SiH	三乙基硅烷

- [0723] DBU 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯
 [0724] AcN 乙腈
 [0725] TMSCF₃ 三氟甲基三甲基硅烷
 [0726] TBAB 四丁基溴化铵
 [0727] Pd(t-Bu₃P)₂ 双(三叔丁基膦)钯(0)
 [0728] DAST 二乙氨基三氟化硫
 [0729] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
 [0730] HATU 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
 [0731] Pd(dba)₃ 三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
 [0732] XPhos 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
 [0733] 实施例1:化合物1的合成



[0735] 将A-1 (100.00mg, 449.32 μmol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸(102.41mg, 539.18 μmol)、K₂CO₃ (124.20mg, 898.64 μmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55.04mg, 67.40 μmol)在二噁烷(6mL)和水(600 μL)中的混合物在N₂下加热到90℃并搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc (10mL)稀释,过滤并浓缩,得到残留物,通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=2:1)将其纯化,得到化合物1 (26.00mg),为固体。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.37 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.79 (d, 1H)。LCMS: R_t=1.16分钟,采用方法A, MS ESI C₁₃H₇F₆N₄[M+H]⁺的计算值333.05,实测值333.1。

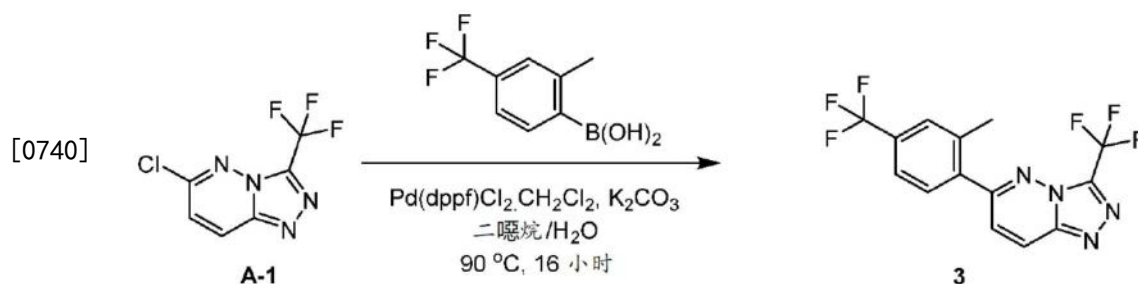
[0736] 实施例2:化合物2的合成



[0738] 将A-1 (100.00mg, 449.32 μmol)、3-甲基-4-(三氟甲氧基)-苯基硼酸(118.59mg, 539.18 μmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55.04mg, 67.40 μmol)和K₂CO₃ (124.20mg, 898.64 μmol)在二噁烷(6mL)和水(600 μL)中的混合物在N₂下加热到90℃并搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc (10mL)稀释,过滤并浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟50-80% B)将其纯化,得到化合物2 (26.80mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.31 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.74 (d,

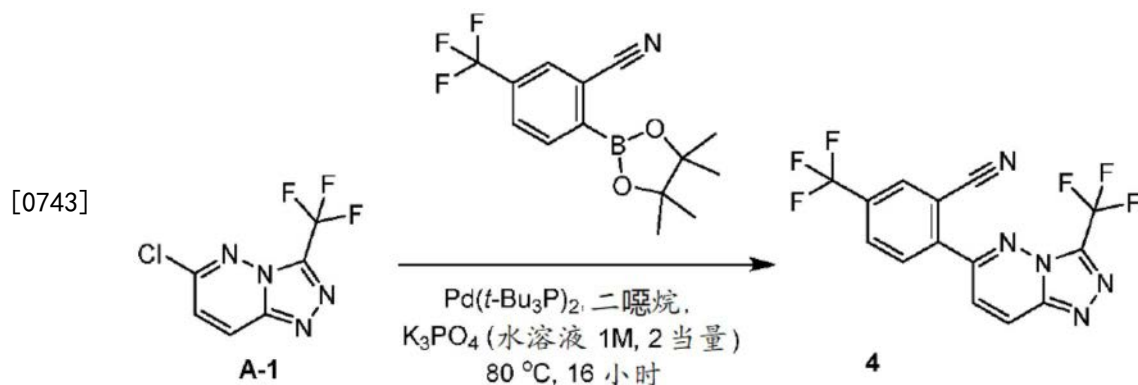
1H), 7.41 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.22$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O[M+H]^+$ 的计算值363.06, 实测值363.1。

[0739] 实施例3: 化合物3的合成



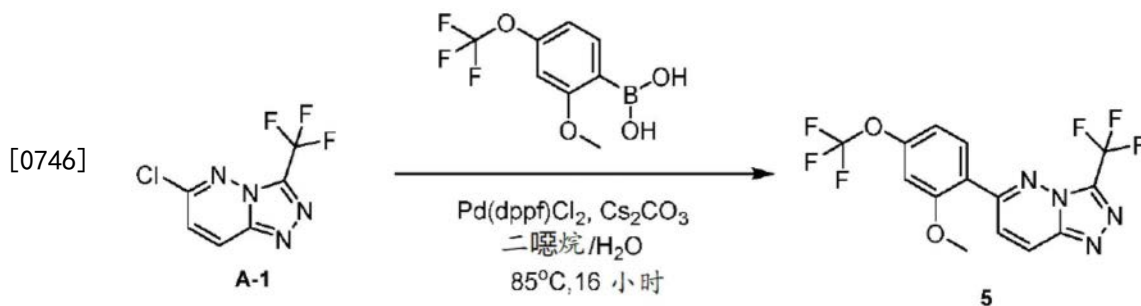
[0741] 将A-1 (100.00mg, 449.32 μmol)、[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (109.97mg, 539.18 μmol)、Pd(pddf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55.04mg, 67.40 μmol) 和 K_2CO_3 (124.20mg, 898.63 μmol) 在二噁烷 (6mL) 和水 (600 μL) 中的混合物在 N_2 下加热到 90°C 并搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc (10mL) 稀释, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过制备型TLC (硅胶, PE:EtAOAc=2:1) 将其纯化, 得到化合物3, 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.34$ (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 2.53 (s, 3H)。LCMS $R_t = 1.18$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4[M+H]^+$ 的计算值347.1, 实测值347.1。

[0742] 实施例4: 化合物4的合成



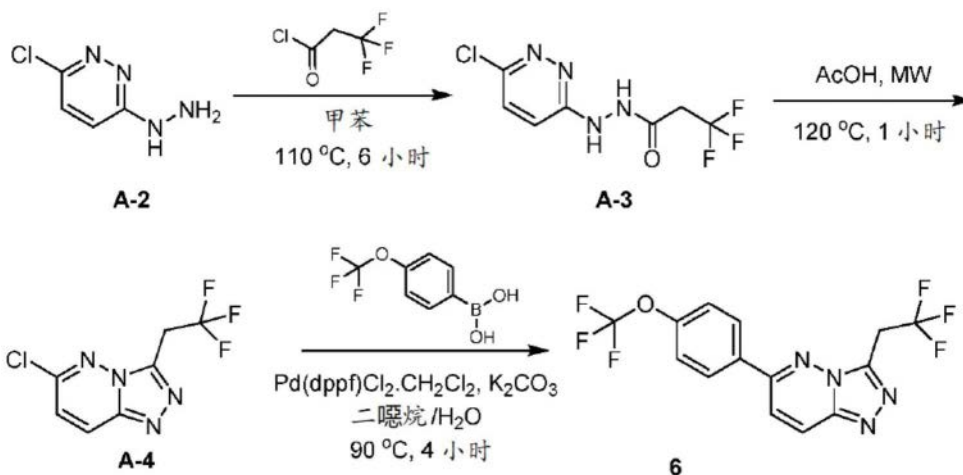
[0744] 在 N_2 下将20mL密封管中的A-1 (100.00mg, 449.32 μmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)苄腈 (160.18mg, 539.18 μmol)、 K_3PO_4 (190.75mg, 898.64 μmol) 和 $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (22.96mg, 44.93 μmol) 在二噁烷 (10mL) 和 H_2O (900 μL) 中的混合物在 80°C 下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温, 浓缩并通过制备型TLC (硅胶, DCM:EtAOAc=5:1) 纯化, 得到化合物4, 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.48$ (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.03 (m, 2H), 7.78 (d, 1H)。LCMS $R_t = 1.08$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $C_{14}H_6F_6N_5[M+H]^+$ 的计算值358.0, 实测值357.9。

[0745] 实施例5: 化合物5的合成



[0747] 在 N_2 下将10mL密封管中的A-1 (80.00mg, 359.45 μmol)、2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (84.81mg, 359.45 μmol)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29.35mg, 35.95 μmol)和 Cs_2CO_3 (234.23mg, 718.90 μmol)在二噁烷(5mL)和水(500 μL)中的混合物在85°C下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温,浓缩并通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=2:1)纯化,得到化合物5,为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.20 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。LCMS R_t =1.18分钟,采用方法A,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值379.0,实测值379.1。

[0748] 实施例6:化合物6的合成

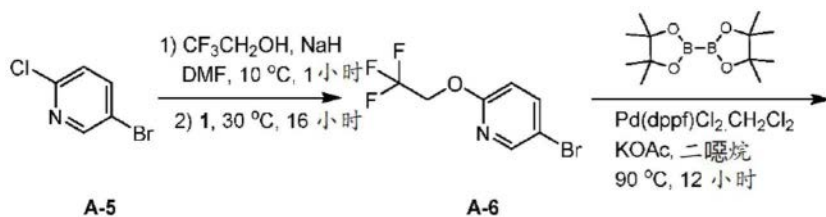


[0750] A-4的合成:向A-2 (100.00mg, 691.75 μmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加3,3,3-三氟丙酰氯(121.61mg, 830.10 μmol),并将混合物在110°C下搅拌6小时。将反应混合物浓缩,并向残留物中添加AcOH(10mL)。将所得混合物于微波反应器中在120°C下搅拌1小时。将混合物浓缩,用 H_2O (10mL)稀释,用固体 NaHCO_3 碱化到pH~9,并用EtOAc (30mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=25%至33%至50%至66%)将其纯化,得到A-4,为固体。LCMS R_t =0.66分钟,采用方法B,MS ESI $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值237.0,实测值237.0。

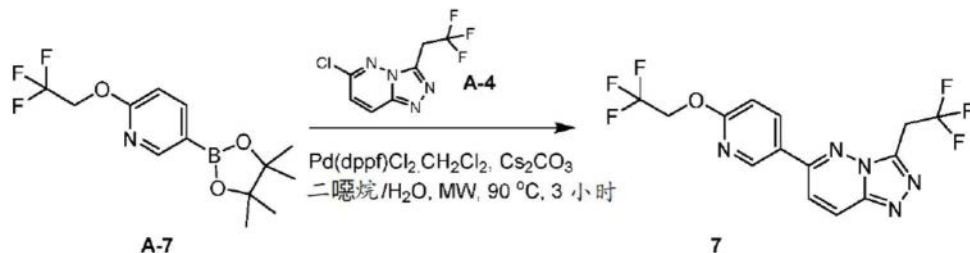
[0751] 化合物6的合成:将A-4 (100.00mg, 422.69 μmol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (104.45mg, 507.23 μmol)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (34.52mg, 42.27 μmol)和 K_2CO_3 (116.84mg, 845.38 μmol)在二噁烷(10mL)和 H_2O (1mL)中的混合物在90°C下搅拌4小时。将混合物用EtOAc (20mL)稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (30mL x 2)洗脱,然后浓缩,得到残留物,通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=2:1)将其纯化,得到化合物6 (17.30mg),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.26 (d, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 4.27-4.16 (m, 2H)。LCMS R_t =1.14分钟,采用方法A,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值363.0,实测值

362.9。

[0752] 实施例7:化合物7的合成



[0753]

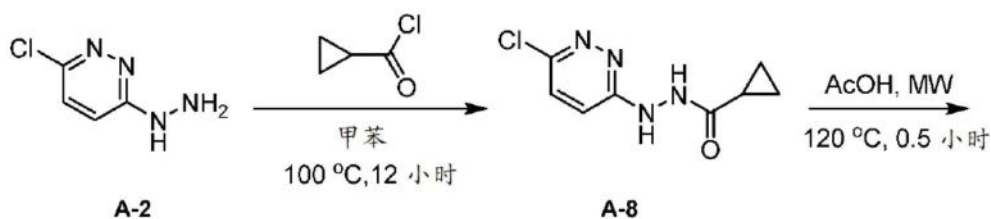


[0754] A-6的合成:在10℃下向NaH(2.70g,67.55mmol,60%纯度)在DMF(50mL)中的混合物中滴加2,2,2-三氟乙醇(4.86mL,67.55mmol),并将混合物搅拌1小时。然后一次性添加A-5(10.00g,51.96mmol),并在30℃下搅拌反应物16小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl(250mL)猝灭,用EtOAc(100mL x 3)萃取,并将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至5%)纯化所得残留物,得到A-6(11.00g),为油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.20(d,1H),7.73(dd,1H),6.80(d,1H),4.73(q,2H)。

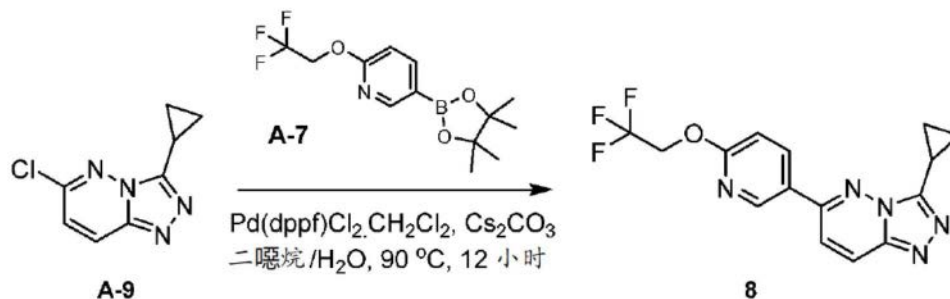
[0755] A-7的合成:将A-6(2.00g,7.81mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.96g,19.52mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(637.95mg,781.00μmol)和KOAc(1.92g,19.52mmol)的混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,并通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至10%)纯化残留物,得到A-7(1.90g,6.27mmol),为油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.51(d,1H),7.99(dd,1H),6.83(d,1H),4.79(q,2H),1.34(s,12H)。

[0756] 化合物7的合成:在微波反应器中将A-4(100.00mg,422.69μmol)、A-7(128.11mg,422.69μmol)、Cs₂CO₃(275.44mg,845.38μmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(34.52mg,42.27μmol)在H₂O(500μL)和二噁烷(5mL)中的混合物在90℃下搅拌3小时,此时通过LCMS观察到所需产物。将混合物用EtOAc(10mL)稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc(10mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并通过制备型TLC(硅胶,EtOAc:DCM=1:2)纯化残留物,得到化合物7(42.10mg),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.78(d,1H),8.33(dd,2.4,1H),8.26(d,1H),7.61(d,1H),7.08(d,1H),4.27,4.88(q,2H),4.21(q,2H)。LCMS R_t=1.10分钟,采用方法A,MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O[M+H]⁺的计算值378.1,实测值377.9。

[0757] 实施例8:化合物8的合成



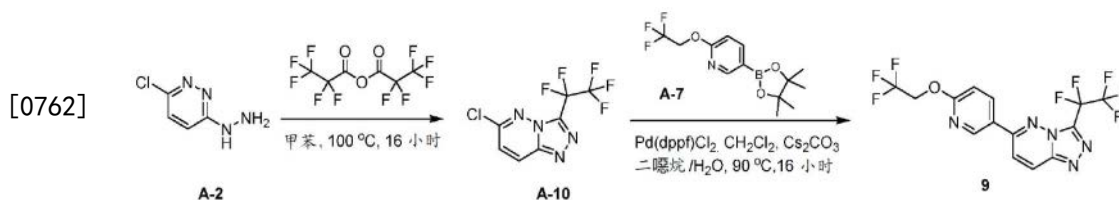
[0758]



[0759] A-9的合成:将A-2 (200.00mg, 1.38mmol) 和环丙烷碳酰氯 (150.54μL, 1.66mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物在100℃下搅拌12小时。将此混合物浓缩,并将AcOH (10mL) 添加到残留物中。于微波反应器中将混合物在120℃下搅拌0.5小时,然后将混合物浓缩,用H₂O (10mL) 稀释,用固体NaHCO₃碱化到pH~9,用EtOAc (30mL x 2) 萃取,并将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗A-9 (170.00mg)。LCMS R_t=0.64分钟,采用方法B,MS ESI C₈H₈ClN₄[M+H]⁺的计算值194.9,实测值195.0。

[0760] 化合物8的合成:将A-9 (150.00mg, 770.73μmol)、A-7 (233.59mg, 770.73μmol)、Cs₂CO₃ (502.24mg, 1.54mmol) 和Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (62.94mg, 77.07μmol) 在H₂O (500μL) 和二噁烷 (5mL) 中的混合物在90℃下搅拌12小时。冷却到室温后,将混合物用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (10mL x 2) 洗脱,并且将滤液浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟30-60%B) 将其纯化,得到化合物8 (11.90mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.77 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.87 (q, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 2H)。LCMS R_t=1.10分钟,采用方法A,MS ESI C₁₅H₁₃F₃N₅O[M+H]⁺的计算值336.1,实测值336.1。

[0761] 实施例9:化合物9的合成

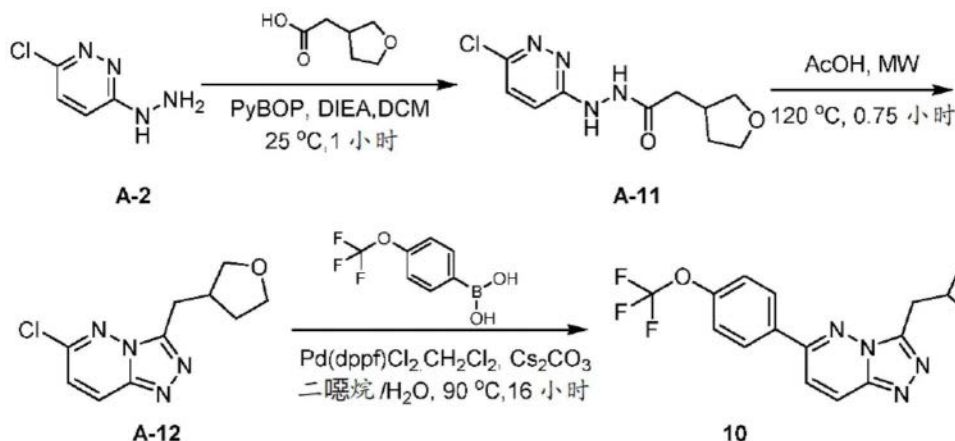


[0763] A-10的合成:将A-2 (200.00mg, 1.38mmol) 和2,2,3,3,3-五氟丙酸2,2,3,3,3-五氟丙酯 (327.03μL, 1.66mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,用H₂O (10mL) 稀释,用固体NaHCO₃碱化到pH~9,用EtOAc (30mL x 2) 萃取,并将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-10,为固体。LCMS R_t=0.76分钟,采用方法B,MS ESI C₇H₃ClF₅N₄[M+H]⁺的计算值273.0,实测值272.9。

[0764] 化合物9的合成:将A-10 (130.00mg, 476.96μmol)、A-7 (173.47mg, 572.35μmol)、Cs₂CO₃ (310.81mg, 953.92μmol) 和Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (38.95mg, 47.70μmol) 在二噁烷

(10mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (10m L x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟45-75%B纯化残留物,得到化合物9 (14.70mg, 35.37μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.80 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.88 (q, 2H)。LCMS R_t=1.18分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₄H₈F₈N₅O[M+H]⁺的计算值414.1, 实测值414.0。

[0765] 实施例10: 化合物10的合成



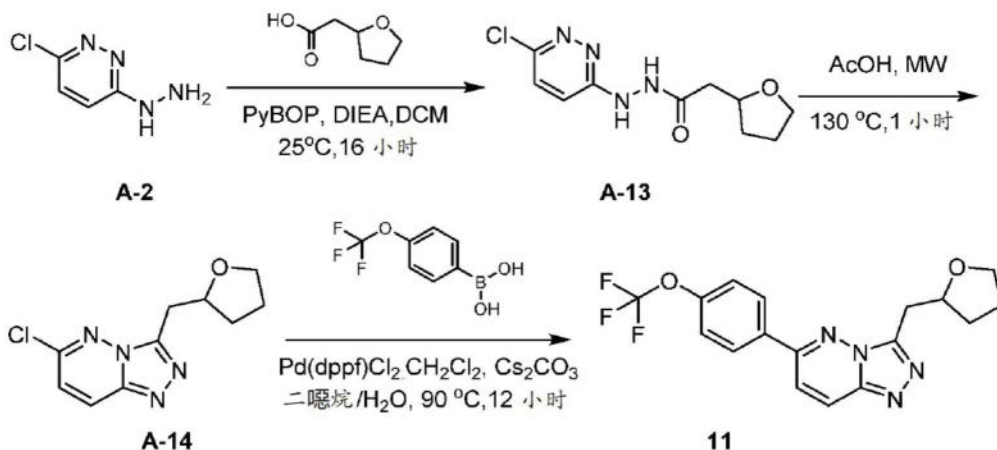
[0766]

[0767] A-11的合成: 向A-2 (100.00mg, 691.75μmol)、PYBOP (539.97mg, 1.04mmol) 在DCM (10.00mL) 中的混合物中添加2-四氢呋喃-3-基乙酸 (90.02mg, 691.75μmol) 和DIPEA (362.44μL, 2.08mmol), 并将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩, 得到粗A-11 (800.00mg), 其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t=0.18分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₀H₁₄ClN₄O₂[M+H]⁺的计算值257.1, 实测值257.0。

[0768] A-12的合成: 于微波反应器中将A-11 (800.00mg, 3.12mmol, 1.00当量) 在AcOH (5mL) 中的混合物在120℃下搅拌0.75小时。将混合物浓缩, 用H₂O (10mL) 稀释, 用固体NaHCO₃ 碱化到pH~9, 用EtOAc (30mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (DCM中MeOH=0%至3%至5%) 将其纯化, 得到A-12 (180.00mg), 为油状物。LCMS R_t=0.68分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₀H₁₂ClN₄O[M+H]⁺的计算值239.1, 实测值239.0。

[0769] 化合物10的合成: 将A-12 (180.00mg, 754.18μmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (186.37mg, 905.02μmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (61.59mg, 75.42μmol) 和Cs₂CO₃ (491.45mg, 1.51mmol) 在二噁烷 (5mL) 和H₂O (500μL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物浓缩, 并通过制备型TLC (硅胶, DCM:EtOAc=3:2) 纯化残留物, 得到化合物10 (15.20mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.19 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (br d, 2H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.83 (q, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H)。LCMS R_t=1.10分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₇H₁₆F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值365.1, 实测值365.3。

[0770] 实施例11: 化合物11的合成



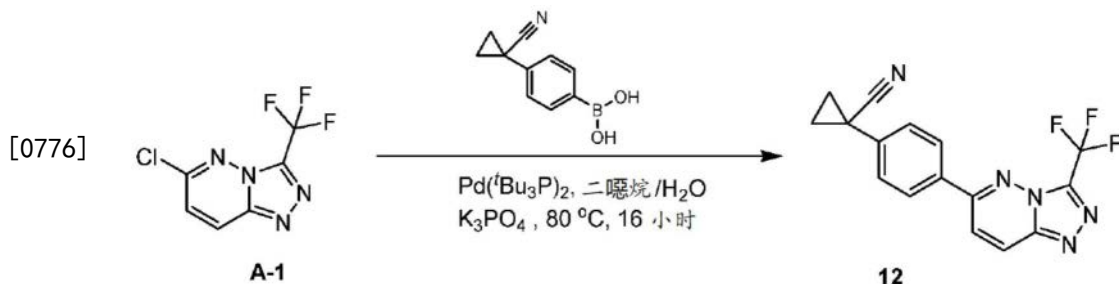
[0771]

[0772] A-13的合成:向A-2 (83.00mg, 574.16 μ mol) 和2-四氢呋喃-2-基乙酸 (74.72mg, 574.16 μ mol) 在DCM (10mL) 中的混合物中添加PYBOP (448.18mg, 861.23 μ mol) 和DIPEA (601.66 μ L, 3.44mmol), 并将混合物在25°C下搅拌16小时。将混合物浓缩, 得到A-13, 其不经进一步纯化用于下一步。LCMS R_t =0.25分钟, 采用方法B, MS ESI $C_{10}H_{14}ClN_4O_2$ [M+H]⁺的计算值257.1, 实测值256.9。

[0773] A-14的合成:在微波反应器中将A-13 (800.00mg, 3.12mmol, 1.00当量) 在AcOH (6mL) 中的混合物在130°C下搅拌1小时。将混合物浓缩, 用H₂O (10mL) 稀释, 用固体NaHCO₃碱化到pH~9, 用EtOAc (30mL x2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (DCM中MeOH=0%至3%至5%) 将其纯化, 得到A-14 (100.00mg, 为油状物。LCMS R_t =0.66分钟, 采用方法B, MS ESI $C_{10}H_{12}ClN_4O$ [M+H]⁺的计算值239.1, 实测值239.0。

[0774] 化合物11的合成:将A-14 (100.00mg, 418.99 μ mol)、4-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (103.54mg, 502.79 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (34.22mg, 41.90 μ mol) 和Cs₂CO₃ (273.03mg, 837.98 μ mol) 在二噁烷 (5mL) 和H₂O (500 μ L) 中的混合物在90°C下搅拌12小时。将混合物用EtOAc (10mL) 稀释, 并通过硅胶过滤。将滤液浓缩, 并通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μ m) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟35-65%B) 纯化残留物, 得到化合物11 (24.30mg, 66.70 μ mol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H =8.18 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.61 (五重峰, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H)。LCMS R_t =1.11分钟, 采用方法A, MS ESI $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2$ [M+H]⁺的计算值365.1, 实测值365.0。

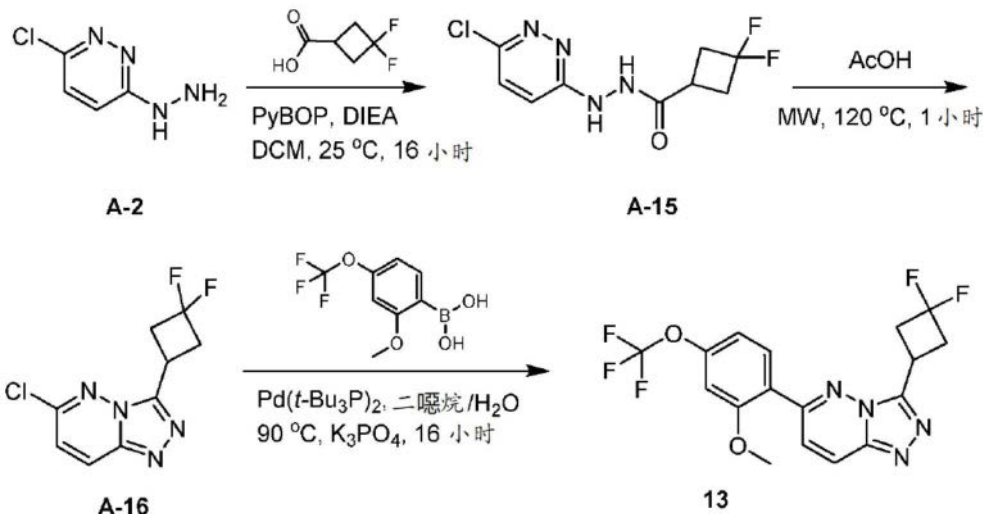
[0775] 实施例12:化合物12的合成



[0777] 在N下将A-1 (100.00mg, 449.32 μ mol)、4-(1-氰基环丙基)-苯基硼酸 (84.02mg, 449.32 μ mol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (45.92mg, 89.86 μ mol) 和K₃PO₄ (190.75mg, 898.64 μ mol) 在二噁烷

(8mL) 和 H_2O (900 μ L) 中的混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。将混合物浓缩, 并通过制备型 TLC (硅胶, DCM:EtOAc=2:1) 纯化残留物, 得到化合物 12 (73.82mg, 224.19 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H =8.32 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H)。LCMS R_t =1.09 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{16}H_{11}F_3N_5[M+H]^+$ 的计算值 330.1, 实测值 330.1。

[0778] 实施例 13: 化合物 13 的合成



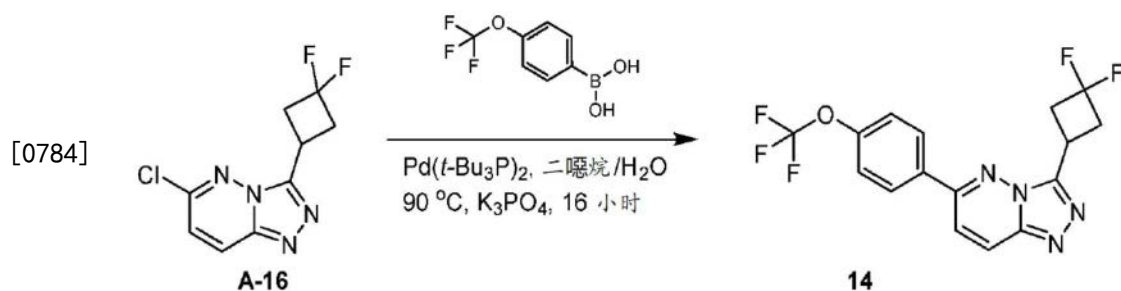
[0779]

[0780] A-15 的合成: 向 A-2 (400.00mg, 2.77mmol)、3,3-二氟环丁烷羧酸 (414.70mg, 3.05mmol) 在 DCM (30mL) 中的混合物中添加 PYBOP (2.16g, 4.16mmol) 和 DIPEA (1.45mL, 8.31mmol), 并将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩, 用 NH_4Cl (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (40mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗 A-15 (2.45g), 为油状物。LCMS R_t =0.40 分钟, 采用方法 B, MS ESI $C_9H_{10}ClF_2N_4O[M+H]^+$ 的计算值 263.0, 实测值 262.9。

[0781] A-16 的合成: 将 A-15 (2.45g, 9.33mmol) 在 AcOH (5mL) 中的溶液密封, 并于微波反应器中在 120℃ 下加热 1 小时。冷却到室温后, 将反应混合物浓缩, 用饱和 $NaHCO_3$ (50mL) 稀释, 并用 DCM (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (硅胶, PE:EtOAc=5:1 至 1:1 至 1:2) 将其纯化, 得到 A-16 (500.00mg, 2.04mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ_H =8.45 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 4H)。

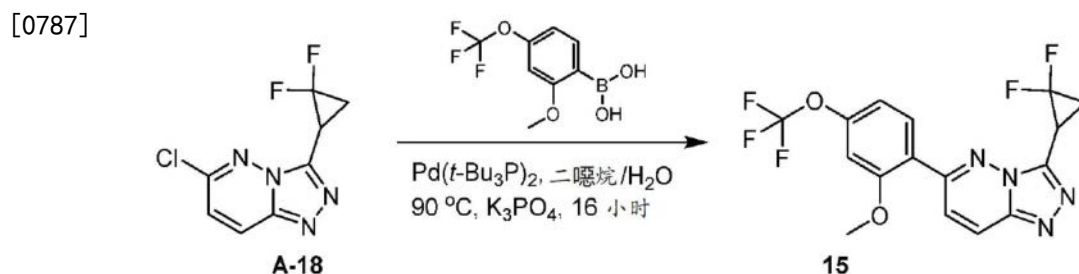
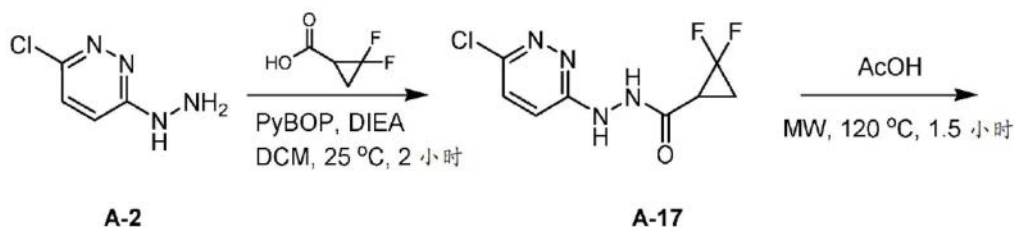
[0782] 化合物 13 的合成: 将 A-16 (100.00mg, 408.78 μ mol)、[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (96.45mg, 408.78 μ mol)、 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (41.78mg, 81.76 μ mol) 和 K_3PO_4 (173.54mg, 817.56 μ mol) 在二噁烷 (4mL) 和 H_2O (400 μ L) 中的混合物在 N_2 和 90℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 用 EtOAc (20mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (10mL) 洗脱并浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μ m) A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 10 分钟 46-76% B 将其纯化, 得到化合物 13 (100.70mg, 246.83 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H =8.07 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 2H)。LCMS R_t =1.17 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{17}H_{14}F_5N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值 401.1, 实测值 401.0。

[0783] 实施例 14: 化合物 14 的合成



[0785] 将A-16 (100.00mg, 408.78 μ mol)、4-(三氟甲氧基)苯基-硼酸 (84.18mg, 408.78 μ mol)、 K_3PO_4 (173.54mg, 817.56 μ mol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (41.78mg, 81.76 μ mol) 在二噁烷 (8mL) 和 H_2O (800 μ L) 中的混合物在 N_2 和 90 $^{\circ}C$ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 并将混合物浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 10 分钟 44-74%B) 将其纯化, 得到化合物 14 (78.40mg, 207.43 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H =8.21 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 4.07 (双五重峰, 1H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H)。LCMS R_t =1.17 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{16}H_{12}F_5N_4O[M+H]^+$ 的计算值 371.1, 实测值 370.9。

[0786] 实施例 15: 化合物 15 的合成



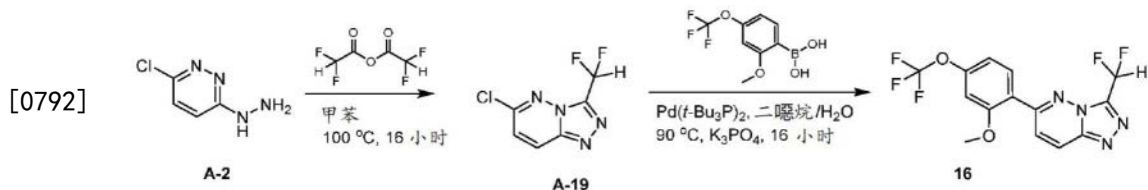
[0788] A-17 的合成: 向 A-2 (400.00mg, 2.77mmol)、2,2-二氟环丙烷羧酸 (371.55mg, 3.04mmol) 在 DCM (30mL) 中的混合物中添加 PYBOP (2.16g, 4.15mmol) 和 DIPEA (1.45mL, 8.30mmol), 并将混合物在 25 $^{\circ}C$ 下搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩, 用 NH_4Cl (50mL) 稀释, 用 EtOAc (50mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 A-17 (3.43g, 粗), 为油状物。LCMS R_t =0.18 分钟, 采用方法 B, MS ESI $C_8H_8ClF_2N_4O[M+H]^+$ 的计算值 249.0, 实测值 248.9。

[0789] A-18 的合成: 将 A-17 (3.30g, 13.27mmol) 在 AcOH (5mL) 中的溶液密封, 并于微波反应器中在 120 $^{\circ}C$ 下加热 1.5 小时。冷却到室温后, 将反应混合物浓缩, 用饱和 $NaHCO_3$ (50mL) 稀释, 并用 DCM (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE: EtOAc=5:1 至 1:1) 将其纯化, 得到 A-18 (300.00mg, 1.30mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H =8.09 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.24 (ddd, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 1H)。

[0790] 化合物 15 的合成: 将 2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基-硼酸 (102.32mg, 433.65 μ

mol)、A-18 (100.00mg, 433.65 μ mol)、Pd (t-Bu₃P)₂ (44.32mg, 86.73 μ mol) 和K₃PO₄ (184.10mg, 867.30 μ mol) 在二噁烷 (8mL) 和H₂O (800 μ L) 中的混合物在N₂和90 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将混合物冷却到室温, 用EtOAc (20mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 通过制备型HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经10分钟42-72%B) 将其纯化, 得到化合物15 (38.20mg, 96.35 μ mol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.07 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H)。LCMS R_t=1.16分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₂F₅N₄O₂ [M+H]⁺的计算值387.1, 实测值387.0。

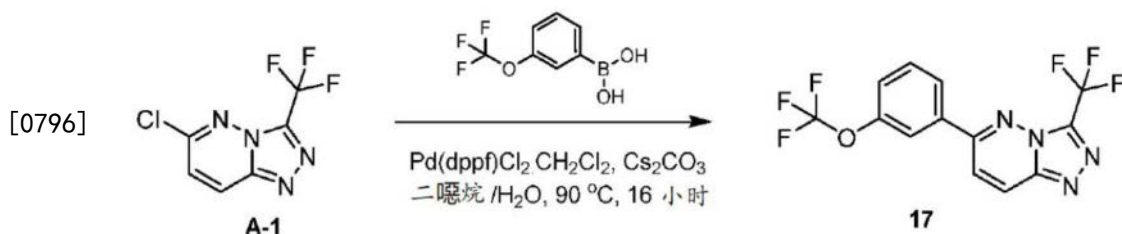
[0791] 实施例16:化合物16的合成



[0793] A-19的合成:向A-2 (500.00mg, 3.46mmol) 在甲苯 (10mL) 中的悬浮液中缓慢添加2, 2-二氟乙酸 (2, 2-二氟乙酰基) 酯 (662.43mg, 3.81mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩, 用饱和NaHCO₃ (30mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取产物。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到A-19 (600.00mg, 2.91mmol), 为固体。LCMS R_t=0.33分钟, 采用方法B, MS ESI C₆H₄ClF₂N₄[M+H]⁺的计算值205.0, 实测值204.9。

[0794] 化合物16的合成:将A-19 (100.00mg, 488.85 μ mol)、[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (115.35mg, 488.85 μ mol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (49.97mg, 97.77 μ mol) 和K₃PO₄ (207.54mg, 977.71 μ mol) 在H₂O (1mL) 和二噁烷 (5mL) 中的混合物在N₂和90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (40mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经10分钟39-69%B) 将其纯化,得到化合物16 (61.10mg, 166.81 μ mol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ _H=8.52 (d, 1H), 7.92-7.53 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。LCMS R_t=1.14分钟,采用方法A, MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O₂[M+H]⁺的计算值361.1, 实测值360.9。

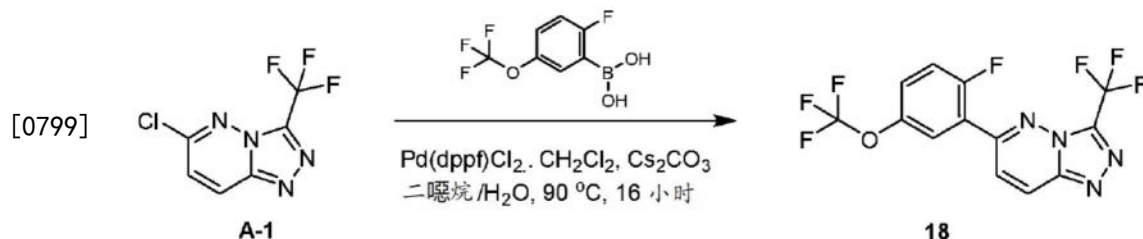
[0795] 实施例17:化合物17的合成



[0797] 在N₂下将A-1 (150.00mg, 673.98μmol)、[3-(三氟甲氧基)苯基]-硼酸(166.55mg, 808.78μmol)、Cs₂CO₃ (439.19mg, 1.35mmol) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (82.56mg, 101.10μmol) 在二噁烷(3mL) 和H₂O (300μL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩成残留物, 通过制备

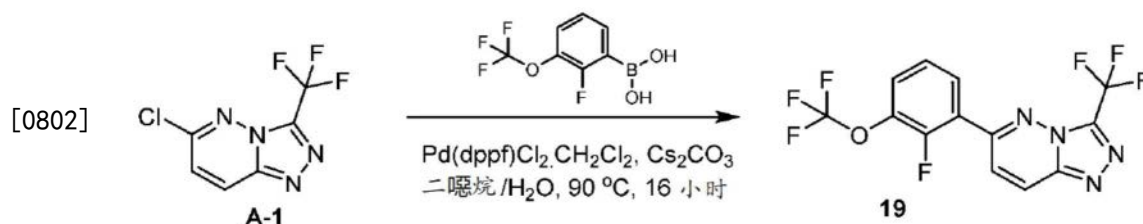
型HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且 B=CH₃CN; 经10分钟46-76%B) 将其纯化, 得到化合物17 (50.28mg, 142.96μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H = 8.36 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H)。LCMS R_t = 1.19分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₇F₆N₄O[M+H]⁺的计算值349.0, 实测值348.9。

[0798] 实施例18: 化合物18的合成



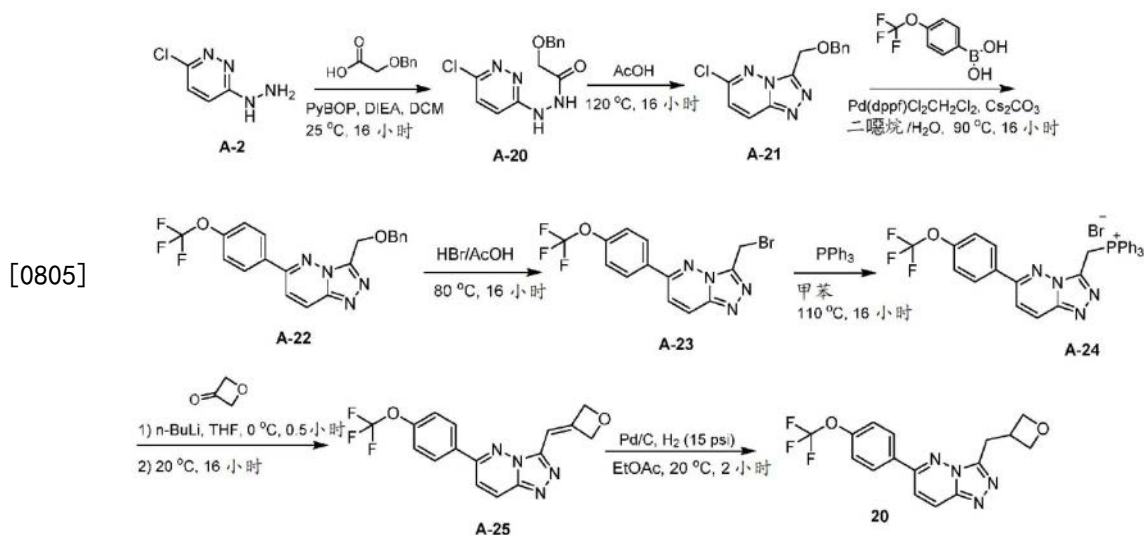
[0800] 在N₂下向A-1 (150.00mg, 673.98μmol)、[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (150.92mg, 673.98μmol) 和Cs₂CO₃ (439.19mg, 1.35mmol) 在二噁烷 (3mL) 和H₂O (300μL) 中的混合物中添加Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (82.56mg, 101.10μmol), 在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 得到残留物, 通过制备型TLC (硅胶, EtOAc:PE=1:2) 将其纯化, 得到化合物18 (22.78mg, 62.21μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H = 8.34 (d, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.37-7.31 (t, 1H)。LCMS R_t = 1.19分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O[M+H]⁺的计算值367.0, 实测值367.2。

[0801] 实施例19: 化合物19的合成



[0803] 将A-1 (150.00mg, 673.98μmol)、[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (181.10mg, 808.78μmol)、Cs₂CO₃ (439.19mg, 1.35mmol) 和Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (82.56mg, 101.10μmol) 在二噁烷 (3mL) 和H₂O (300μL) 中的混合物在氮气氛围和90℃下搅拌16小时。将混合物用EtOAc (15mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用EtOAc (15mL x 3) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 将其通过制备型TLC (硅胶, EtOAc:PE=1:2) 纯化, 并从正己烷 (2mL) 中研磨, 得到化合物19 (21.69mg, 57.90μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H = 8.35 (d, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H)。LCMS R_t = 1.18分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O[M+H]⁺的计算值367.0, 实测值366.9。

[0804] 实施例20: 化合物20的合成



[0806] A-20的合成:向A-2 (2.00g, 13.84mmol)、2-苄氧基乙酸 (2.30g, 13.84mmol, 1.98mL) 和PYBOP (10.80g, 20.76mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中添加DIPEA (7.25mL, 41.52mmol), 并将混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩, 用NH₄Cl (20mL) 稀释, 用EtOAc (30mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗A-20 (13.00g), 为油状物。LCMS R_t=0.67分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₃H₁₄ClN₄O₂[M+H]⁺的计算值293.1, 实测值293.0。

[0807] A-21的合成:将A-20 (10.00g, 34.16mmol) 在AcOH (50mL) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将反应混合物浓缩, 用饱和NaHCO₃ (50mL) 稀释, 用EtOAc (80mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=1:1至1:2) 将其纯化, 得到A-21 (1.80g, 5.71mmol), 为固体。LCMS R_t=0.98分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₁₂ClN₄O[M+H]⁺的计算值275.1, 实测值274.9。

[0808] A-22的合成:将A-21 (1.80g, 6.55mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (1.48g, 7.20mmol)、Cs₂CO₃ (4.27g, 13.10mmol) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (802.64mg, 982.50μmol) 在二噁烷 (30mL) 和H₂O (3mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温, 用EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 将其通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=2:1至1:1) 纯化, 得到A-22 (1.30g, 2.88mmol), 为固体。LCMS R_t=0.88分钟, 采用方法B, MS ESI C₂₀H₁₆F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值401.1, 实测值401.1。

[0809] A-23的合成:将A-22 (1.20g, 3.00mmol, 1.00当量) 在HBr/AcOH (10mL) 中的混合物在N₂和80℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 用H₂O (30mL) 稀释, 通过EtOAc (40mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到A-23 (800.00mg), 为固体。LCMS R_t=0.83分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₃H₈BrF₃N₄O[M+H+2]⁺的计算值375.0, 实测值375.0。

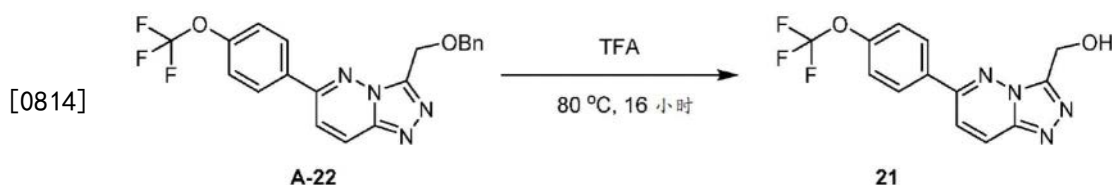
[0810] A-24的合成:向A-23 (1.10g, 2.95mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混合物中添加PPh₃ (773.74mg, 2.95mmol)。在110℃下搅拌反应物16小时。将反应混合物冷却, 并用PE (20mL) 稀释, 过滤并干燥成A-24 (800.00mg), 为固体。

[0811] A-25的合成:在0℃和N₂下向A-24 (700.00mg, 1.10mmol) 在THF (10mL) 中的混合物中添加n-BuLi (2.5M, 528.00μL), 并将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加氧杂环丁

烷-3-酮(198.17mg, 2.75mmol), 并将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应物用饱和NH₄Cl(10mL)猝灭, 用EtOAc(10mL x 3)萃取, 并将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=30%至50%至80%)将其纯化, 得到A-25(120.00mg), 为固体。LCMS R_t=0.82分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₆H₁₂F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值349.1, 实测值349.1。

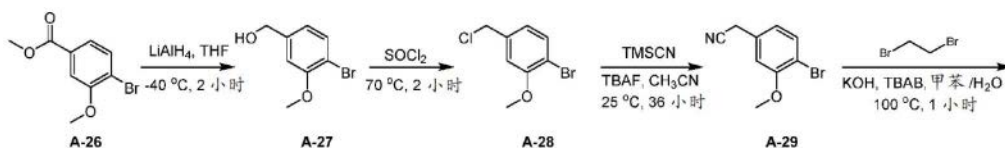
[0812] 化合物20的合成: 将A-25(120.00mg, 344.55μmol)和湿Pd/C(50.00mg)在EtOAc(10mL)中的混合物在N₂下脱气, 并用H₂再填充。将反应混合物在H₂(15psi)和20℃下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释, 通过硅藻土垫过滤, 用EtOAc(20mL)洗脱并浓缩, 得到残留物, 通过制备型HPLC(Xtimate C₁₈(150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)且B=CH₃CN; 经10分钟27-57%B)将其纯化, 得到化合物20(42.00mg, 118.71μmol), 为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.19(d, 1H), 8.04(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.42(d, 2H), 4.97(t, 2H), 4.66(t, 2H), 3.80-3.70(m, 1H), 3.69-3.62(m, 2H)。LCMS R_t=0.76分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₆H₁₄F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值351.1, 实测值351.1。

[0813] 实施例21: 化合物21的合成

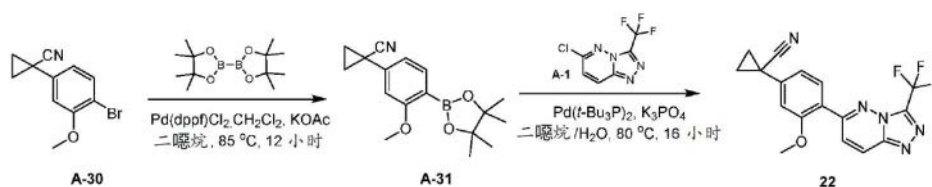


[0815] 将A-21(100.00mg, 249.78μmol)在TFA(3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 得到残留物, 通过制备型HPLC(Xtimate C₁₈(150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)且B=CH₃CN; 经10分钟22-52%B)将其纯化, 得到化合物21(30.59mg, 96.14μmol), 为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.23(d, 1H), 8.05(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.42(d, 2H), 5.34(d, 2H), 2.76(t, 1H)。LCMS R_t=0.99分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₁₀F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值311.1, 实测值310.9。

[0816] 实施例22: 化合物22的合成



[0817]



[0818] A-27的合成: 在-40℃和N₂下向A-26(3.00g, 12.24mmol)在THF(40mL)中的混合物中添加LiAlH₄(1.39g, 36.72mmol), 并将混合物在-40℃下搅拌2小时。在-40℃下向混合物中滴加H₂O(1.76g), 并将混合物在0℃下搅拌0.5小时, 接着在50℃下搅拌0.5小时。然后将混合物通过硅藻土过滤, 通过THF(100mL x 2)洗脱, 浓缩, 溶解在EtOAc(200mL)中, 用水(30mL x 2)和盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到A-27(2.50g, 11.52mmol), 为油状物。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ_H=7.49(d, 1H), 7.06(s, 1H), 6.84(d, 1H), 5.29(t,

1H), 4.47 (d, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[0819] A-28的合成:将A-27 (2.50g, 11.52mmol) 在 SOCl_2 (15mL) 中的混合物在70℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,并将残留物用EtOAc (150mL) 稀释。将有机相用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到A-28 (2.60g, 11.04mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=7.57$ (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

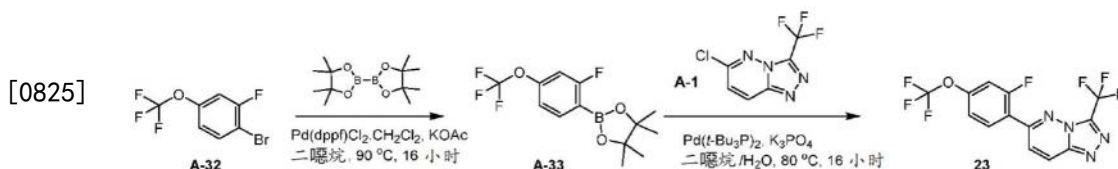
[0820] A-29的合成:向A-28 (2.60g, 11.04mmol) 在 CH_3CN (30mL) 中的混合物中添加TMSCN (2.08mL, 16.56mmol) 和TBAF (1M, 16.56mL), 并将混合物在25℃下搅拌36小时。将混合物用 H_2O (50mL) 稀释,并用EtOAc (100mL x 2) 萃取,并将合并的有机相用水 (30mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=5%至10%至15%) 将其纯化,得到A-29 (2.15g, 9.51mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.54$ (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)。

[0821] A-30的合成:在100℃下向A-29 (2.00g, 8.85mmol)、TBAB (114.08mg, 353.87 μmol)、KOH (4.96g, 88.47mmol) 在甲苯 (40mL) 和 H_2O (4mL) 中的混合物中添加1,2-二溴乙烷 (1.33mL, 17.69mmol), 并将混合物在100℃下搅拌1小时。将混合物用EtOAc (150mL) 稀释,然后用水 (30mL x 2) 和盐水 (30mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=5%至10%) 将其纯化,得到A-30 (1.72g), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.49$ (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H)。

[0822] A-31的合成:在 N_2 下将A-30 (500mg, 1.98mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.51g, 5.94mmol)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (242.54mg, 297.00 μmol) 和KOAc (388.63mg, 3.96mmol) 在二噁烷 (25mL) 中的混合物在85℃下搅拌12小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,用 H_2O (30mL) 稀释,并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=1%至5%至10%) 将其纯化,得到A-31 (510.00mg), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.64$ (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。

[0823] 化合物22的合成:在 N_2 下将20mL密封管中的A-31 (403.27mg, 1.35mmol)、A-1 (150.00mg, 673.98 μmol)、Pd (t-Bu₃P)₂ (51.67mg, 101.10 μmol) 和 K_3PO_4 (286.13mg, 1.35mmol) 在二噁烷 (10mL) 和 H_2O (1.35mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,用 H_2O (20mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过制备型TLC (硅胶, EtOAc:DCM=1:2) 将其纯化,得到化合物22 (147.51mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.18$ (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H)。LCMS $R_t=1.11$ 分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值360.1, 实测值360.0。

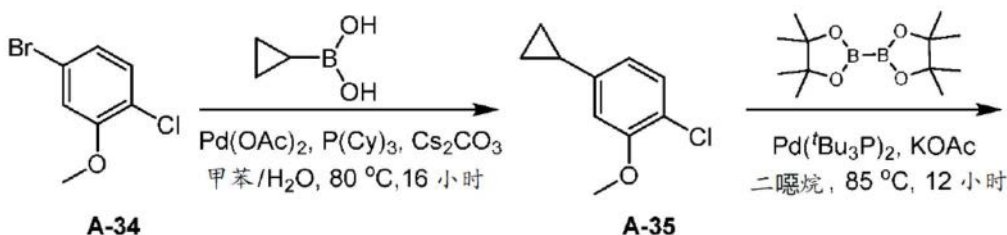
[0824] 实施例23:化合物23的合成



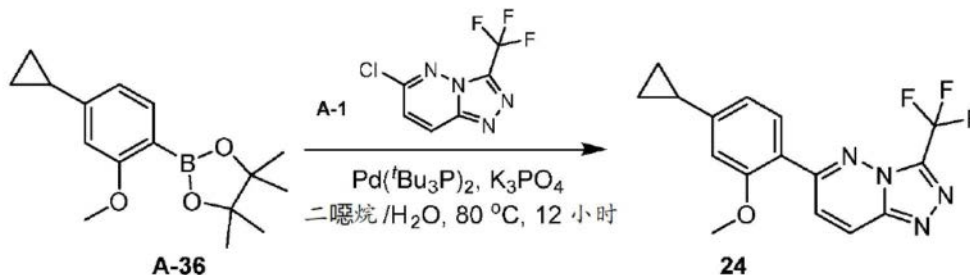
[0826] A-33的合成:将A-32 (1.25g, 4.83mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (3.68g, 14.48mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (394.13mg, 482.63μmol) 和K₂OAc (947.30mg, 9.65mmol) 在二噁烷 (30mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,通过硅胶过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至1%) 将其纯化,得到A-32 (1.29g),为油状物。¹H NMR (400MHz CDCl₃) δ_H=7.78 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 1.37 (s, 12H)。

[0827] 化合物23的合成:将A-33 (275.04mg, 898.64μmol)、A-1 (100.00mg, 449.32μmol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (45.92mg, 89.86μmol)、K₃PO₄ (190.75mg, 898.64μmol) 在二噁烷 (8mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经10分钟 45-75%B) 将其纯化,得到化合物23 (107.00mg),为固体。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ_H=8.73 (d, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.72 (br d, 1H), 7.53 (br d, 1H)。LCMS R_t=1.197分钟,采用方法A, MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O[M+H]⁺的计算值367.0,实测值366.9。

[0828] 实施例24:化合物24的合成



[0829]



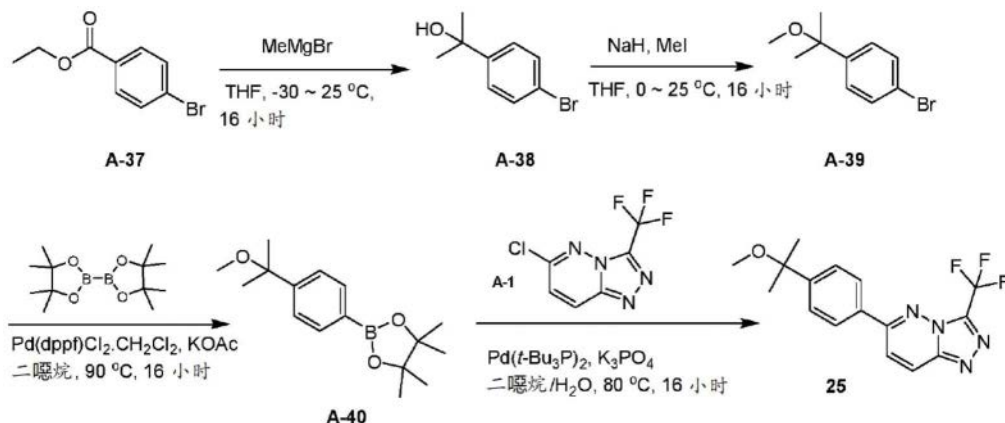
[0830] A-35的合成:在N₂下将环丙基硼酸 (1.94g, 22.58mmol)、A-34 (3.07mL, 22.58mmol)、Pd(OAc)₂ (506.84mg, 2.26mmol)、Cs₂CO₃ (14.71g, 45.16mmol) 和P(Cy)₃ (1.82mL, 5.65mmol) 在H₂O (8mL) 和甲苯 (80mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至1%至2%) 将其纯化,得到A-35 (2.70g, 14.78mmol),为油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=7.22 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)。

[0831] A-36的合成:在N₂下将A-35 (2.29g, 9.03mmol)、A-1 (550.00mg, 3.01mmol)、K₂OAc (679.42mg, 6.92mmol) 和Pd(t-Bu₃P)₂ (153.89mg, 301.00μmol) 在二噁烷 (25mL) 中的混合物在

85℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,用H₂O (30mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至1%至2%) 将其纯化,得到A-36 (350.00mg),为固体。¹H NMR (400MHz CDCl₃) δ_H=7.58 (d, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H)。

[0832] 化合物24的合成:在N₂下将20mL密封管中的A-36 (310.42mg, 1.13mmol)、A-1 (140.00mg, 629.04μmol)、Pd (t-Bu₃P)₂ (48.22mg, 94.36μmol) 和K₃PO₄ (267.05mg, 1.26mmol) 在二噁烷 (10mL) 和H₂O (1.35mL) 中的混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,用H₂O (20mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过制备型TLC (硅胶, EtOAc:DCM=1:3) 将其纯化,得到化合物24 (42.91mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.13 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H)。LCMS R_t=1.21分钟,采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₄F₃N₄O [M+H]⁺的计算值335.1,实测值334.9。

[0833] 实施例25:化合物25的合成



[0835] A-38的合成:在-30℃下向A-37 (2.14mL, 13.10mmol) 在THF (80mL) 中的混合物中滴加MeMgBr (3M, 26.20mL, 6.00当量)。使反应混合物升温到室温,并在25℃下搅拌16小时。将反应物用饱和NH₄Cl (200mL) 猝灭,用EtOAc (200mL x 2) 萃取,并将合并的有机层用H₂O (200mL x 2)、盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-38 (2.80g, 粗),为油状物。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ_H=7.50-7.44 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 1.40 (s, 6H)。

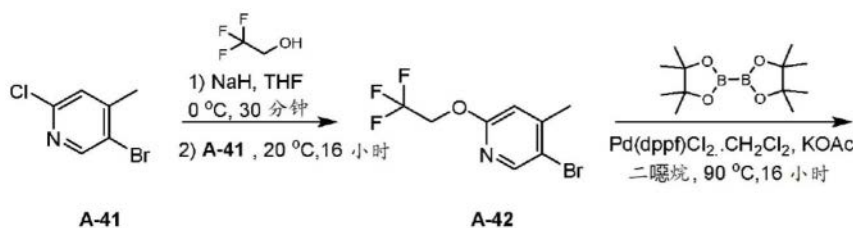
[0836] A-39的合成:在0℃下向A-38 (2.80g, 13.02mmol) 在THF (30mL) 中的混合物中添加NaH (1.04g, 26.04mmol, 60%纯度) 和CH₃I (1.62mL, 26.04mmol), 并将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NH₄Cl溶液 (50mL) 猝灭,用EtOAc (100mL x 2) 萃取,并将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-39 (2.70g, 11.78mmol),为油状物。¹H NMR (400MHz CDCl₃) δ_H=7.47 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

[0837] A-40的合成:将A-39 (1.30g, 5.67mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4.32g, 17.01mmol)、Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (695.06mg, 850.50μmol) 和KOAc (1.11g, 11.34mmol) 在二噁烷 (70mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用EtOAc (100mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用

EtOAc (100mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE) 将其纯化, 得到A-40 (950.00mg, 3.44mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) δ_{H} = 7.81 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.35 (s, 12H)。

[0838] 化合物25的合成: 将A-40 (372.28mg, 1.35mmol)、A-1 (150.00mg, 673.98 μmol)、Pd ($t\text{-Bu}_3\text{P}$) $_2$ (34.44mg, 67.40 μmol) 和 K_3PO_4 (286.13mg, 1.35mmol) 在二噁烷 (10mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物在80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 得到残留物, 通过制备型 TLC (硅胶, PE:EtOAc = 2:1) 和制备型 HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μm); A = H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B = CH_3CN ; 经10分钟 55-85%B) 将其纯化, 得到化合物25 (23.00mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ_{H} = 8.30 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。LCMS R_t = 1.14分钟, 采用方法A, MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值337.1, 实测值336.9。

[0839] 实施例26: 化合物26的合成



[0840]



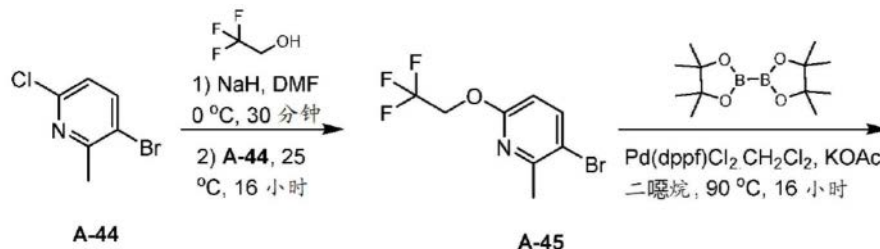
[0841] A-42的合成: 在0 $^\circ\text{C}$ 下向2,2,2-三氟乙醇的溶液 (522.51 μL , 7.26mmol) 中缓慢添加于DMF (20mL) 中的NaH (290.40mg, 7.26mmol, 60%纯度), 并将混合物在0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟。然后向混合物中添加A-40 (1.00g, 4.84mmol), 并将混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。将反应物用饱和 NH_4Cl 溶液 (30mL) 猝灭, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc = 0%至1%) 将其纯化, 得到A-42 (900mg), 为油状物。LCMS R_t = 0.89分钟, 采用方法B, MS ESI $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 的计算值272.0, 实测值271.9。

[0842] A-43的合成: 将A-42 (900mg, 3.33mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.27g, 5.00mmol)、KOAc (654.15mg, 6.67mmol) 和Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (544.33mg, 666.54 μmol) 在二噁烷 (20mL) 中的混合物在90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (20mL x 3) 稀释, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc = 0%至1%) 将其纯化, 得到A-43 (600mg, 1.52mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.44 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.78 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。LCMS R_t = 0.98分钟, 采用方法B, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BF}_3\text{NO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值318.1, 实测值318.4。

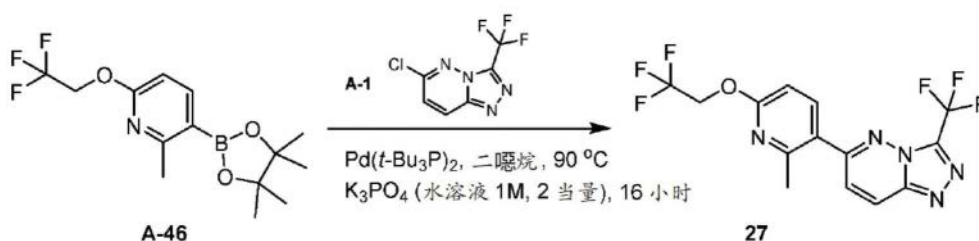
[0843] 化合物26的合成: 将A-43 (320.59mg, 1.01mmol)、A-1 (150.00mg, 673.98 μmol)、Pd

(*t*-Bu₃P)₂ (51.67mg, 101.10μmol) 和 K₃PO₄ (286.13mg, 1.35mmol) 在二噁烷 (8mL) 和 H₂O (1mL) 中的混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 并通过制备型 TLC (硅胶, EtOAc:DCM=1:3) 和制备型 HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且 B=CH₃CN; 经 8 分钟 50-60% B) 纯化, 得到化合物 26 (24.13mg, 63.43μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.36-8.30 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.85 (q, 2H), 2.53 (s, 3H)。LCMS R_t=0.84 分钟, 采用方法 B, MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O [M+H]⁺ 的计算值 378.1, 实测值 378.1。

[0844] 实施例 27: 化合物 27 的合成



[0845]



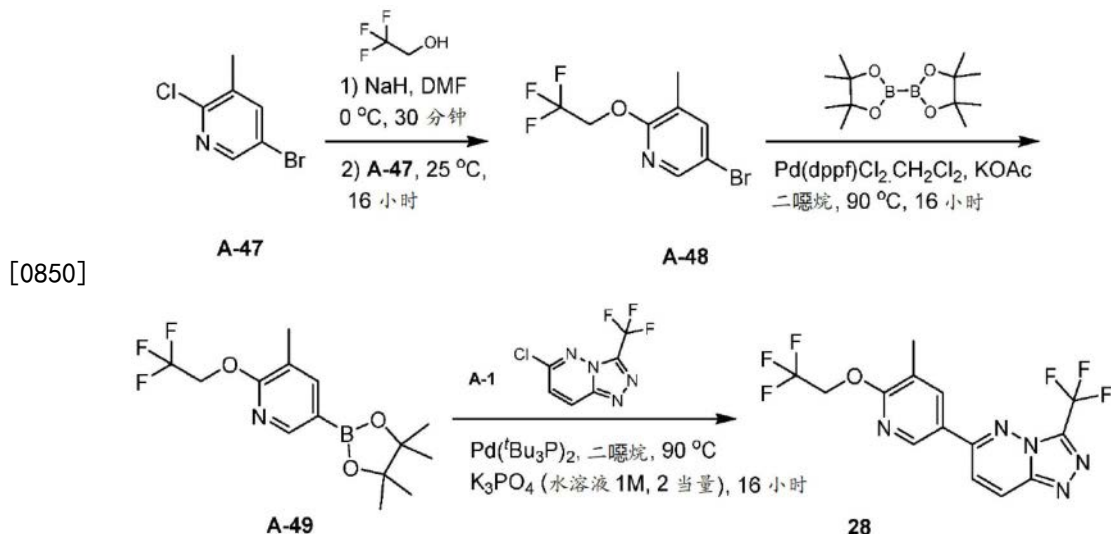
[0846] A-45 的合成: 在 N₂ 和 0℃ 下向 NaH (387.20mg, 9.68mmol, 60% 纯度) 在 DMF (20mL) 中的混合物中添加 2,2,2-三氟乙醇 (731.52μL, 10.16mmol), 并将混合物在 0℃ 下搅拌 0.5 小时。然后添加 3-溴-6-氯-2-甲基-吡啶 (1.00g, 4.84mmol), 并将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将混合物用 NH₄Cl (80mL) 猝灭, 并用 EtOAc (40mL x 2) 萃取。将合并的有机物通过盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE) 将其纯化, 得到 A-45 (500.00mg, 1.85mmol), 为油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=7.70 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.74 (q, 2H), 2.55 (s, 3H)。

[0847] A-46 的合成: 将在二噁烷 (5mL) 中的 A-45 (200.00mg, 740.60μmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (564.20mg, 2.22mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60.48mg, 74.06μmol) 和 KOAc (145.36mg, 1.48mmol) 在 N₂ 和 90℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 用 EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用 EtOAc (10mL) 洗脱, 并将滤液浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=50:1) 将其纯化, 得到 A-46 (200.00mg), 为油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=7.97 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.80 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

[0848] 化合物 27 的合成: 将 A-46 (170.98mg, 539.18μmol)、A-1 (100.00mg, 449.32μmol)、K₃PO₄ (190.75mg, 898.64μmol) 和 Pd(*t*-Bu₃P)₂ (45.92mg, 89.86μmol) 在二噁烷 (6mL) 和 H₂O (1mL) 中的混合物在 90℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 用 EtOAc (20mL) 稀释, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且 B=CH₃CN; 经 10 分钟 46-76% B) 将其纯化, 得到化合物 27 (53.15mg, 138.45μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.31 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.87

(q, 2H), 2.64 (s, 3H)。LCMS $R_t = 3.42$ 分钟, 采用方法C, MS ESI $C_{14}H_{10}F_6N_5O [M+H]^+$ 的计算值 378.1, 实测值 377.9。

[0849] 实施例28: 化合物28的合成

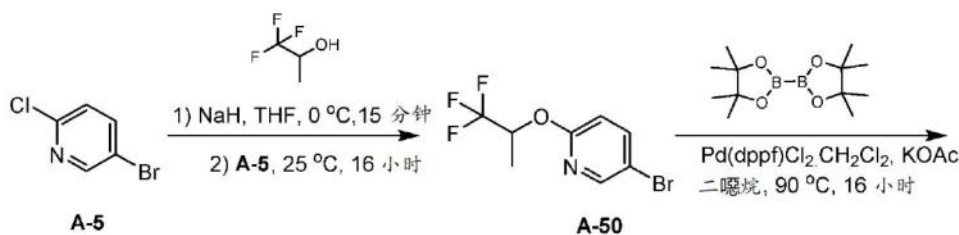


[0851] A-48的合成: 在N₂和0℃下向NaH (387.47mg, 9.69mmol, 60%纯度) 在DMF (20mL) 中的混合物中添加2,2,2-三氟乙醇 (732.02μL, 10.17mmol), 并将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后添加A-47 (1.00g, 4.84mmol), 并将黄色混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用NH₄Cl (80mL) 猝灭, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE) 将其纯化, 得到A-48 (480.00mg), 为油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.73 (q, 2H), 2.23 (s, 3H)。

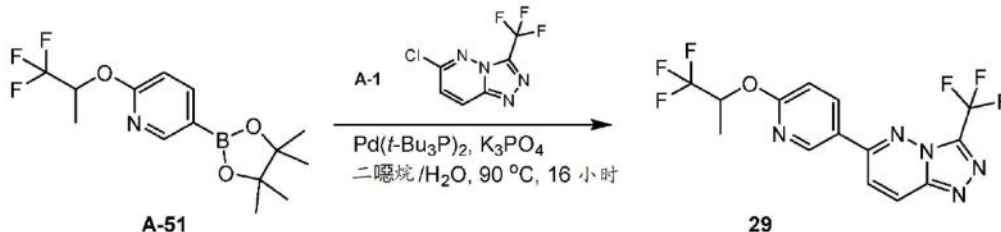
[0852] A-49的合成: 将A-48 (200.00mg, 740.60μmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (564.20mg, 2.22mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60.48mg, 74.06μmol) 和KOAc (72.68mg, 740.60μmol) 在二噁烷 (5mL) 中的混合物在N₂和90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温, 用EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用EtOAc (10mL) 洗脱并浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=50:1) 将其纯化, 得到A-49 (180.00mg), 为油状物。LCMS $R_t = 1.00$ 分钟, 采用方法B, MS ESI $C_{14}H_{20}BF_3NO_3 [M+H]^+$ 的计算值 318.1, 实测值 318.1。

[0853] 化合物28的合成: 将A-49 (170.98mg, 539.18μmol)、A-1 (100.00mg, 449.32μmol)、K₃PO₄ (190.75mg, 898.64μmol) 和Pd(t-Bu₃P)₂ (45.92mg, 89.86μmol) 在二噁烷 (6mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物在N₂和90℃下搅拌16小时MS。将混合物冷却到室温, 用EtOAc (20mL) 稀释, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过制备型HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经10分钟46-76%B将其纯化, 得到化合物28 (31.40mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.88 (q, 2H), 2.39 (s, 3H)。LCMS $R_t = 3.52$ 分钟, 采用方法C, MS ESI $C_{14}H_{10}F_6N_5O [M+H]^+$ 的计算值 378.1, 实测值 377.9。

[0854] 实施例29: 化合物29的合成



[0855]

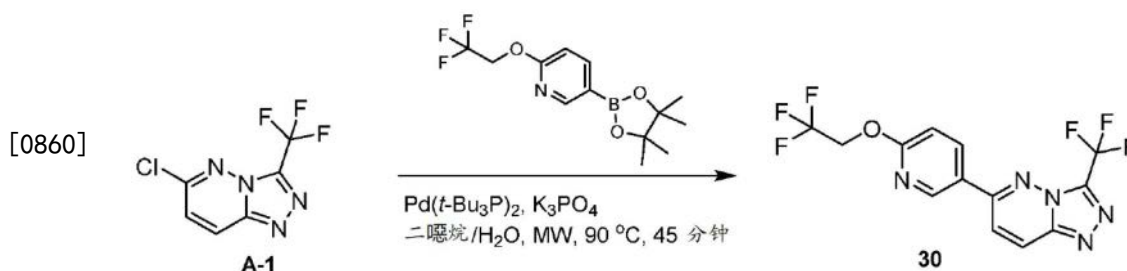


[0856] A-50的合成:在0℃下向1,1,1-三氟丙-2-醇(1.19g,10.40mmol,941.53μL)在DMF(20mL)中的混合物中添加NaH(415.71mg,10.40mmol,60%纯度)。在0℃下搅拌反应物15分钟,然后在0℃下添加A-5(1.00g,5.20mmol,1.00当量)。使反应混合物升温到25℃并搅拌16小时。将混合物用饱和NH₄Cl(100mL)猝灭,并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用H₂O(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至1%)将其纯化,得到A-50(1.00g,3.67mmol),为油状物。LCMS R_t =0.94分钟,采用方法B,MS ESI C₈H₈BrF₃N₂O[M+H]⁺的计算值270.0,实测值269.9。

[0857] A-51的合成:将A-50(500.00mg,1.85mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.41g,5.55mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(151.08mg,185.00μmol)和K₂OAc(363.12mg,3.70mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至1%)将其纯化,得到A-51(400.00mg),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.51(d,1H),7.98(dd,1H),6.79(d,1H),5.87(td,1H),1.49(d,3H),1.34(s,12H)。

[0858] 化合物29的合成:将A-51(320.59mg,1.01mmol)、A-1(150.00mg,673.98μmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(34.44mg,67.40μmol)和K₃PO₄(286.13mg,1.35mmol)在二噁烷(10mL)和H₂O(1mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC(Xtimate C₁₈(150mm x 25mm,5μm);A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经10分钟45-75%B)将其纯化,得到化合物29(72.61mg,192.48μmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.79(d,1H),8.34(dt,2H),7.74(d,1H),7.03(d,1H),5.90(td,1H),1.56(d,3H)。LCMS R_t =1.21分钟,采用方法A,MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O[M+H]⁺的计算值378.1,实测值377.9。

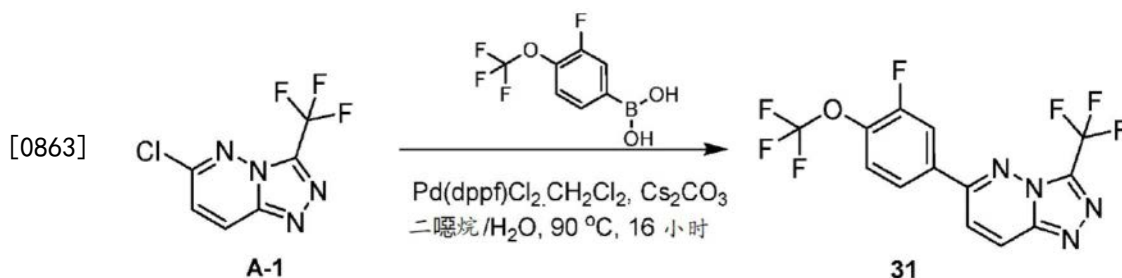
[0859] 实施例30:化合物30的合成



[0861] 于微波反应器中将A-1(150.00mg,673.98μmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(204.27mg,673.98μmol)、K₃PO₄(286.13mg,

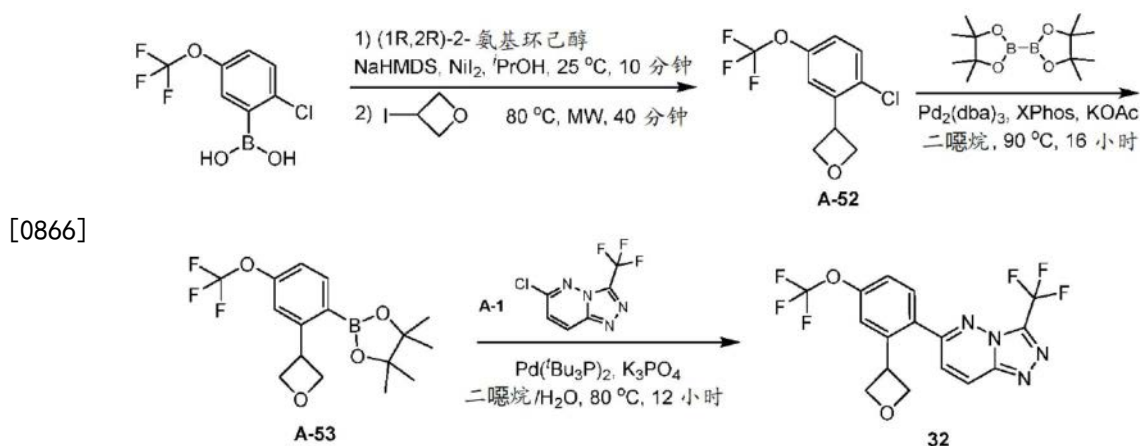
1.35mmol) 和 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (34.44mg, 67.40 μmol) 在二噁烷 (3mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 45 分钟。冷却到室温后, 将混合物用 EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并用 EtOAc (10mL x 3) 洗脱。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 将其通过硅胶快速色谱法 (DCM 中 EtOAc = 20% 至 40% 至 60%) 纯化, 并从 i-Pr₂O (3mL) 中研磨, 得到化合物 30 (33.50mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.80 (d, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.88 (q, 2H)。LCMS R_t = 0.84 分钟, 采用方法 B, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 364.1, 实测值 364.0。

[0862] 实施例 31: 化合物 31 的合成



[0864] 将 A-1 (150.00mg, 673.98 μmol)、[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (181.10mg, 808.78 μmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (82.56mg, 101.10 μmol) 和 Cs_2CO_3 (439.19mg, 1.35mmol) 在二噁烷 (3mL) 和 H_2O (300 μL) 中的混合物在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μm); A = H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B = CH_3CN ; 经 10 分钟 46-76%B) 将其纯化, 得到化合物 31 (35.50mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.37 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (t, 1H)。LCMS R_t = 1.21 分钟, 采用方法 A, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 367.0, 实测值 366.9。

[0865] 实施例 32: 化合物 32 的合成



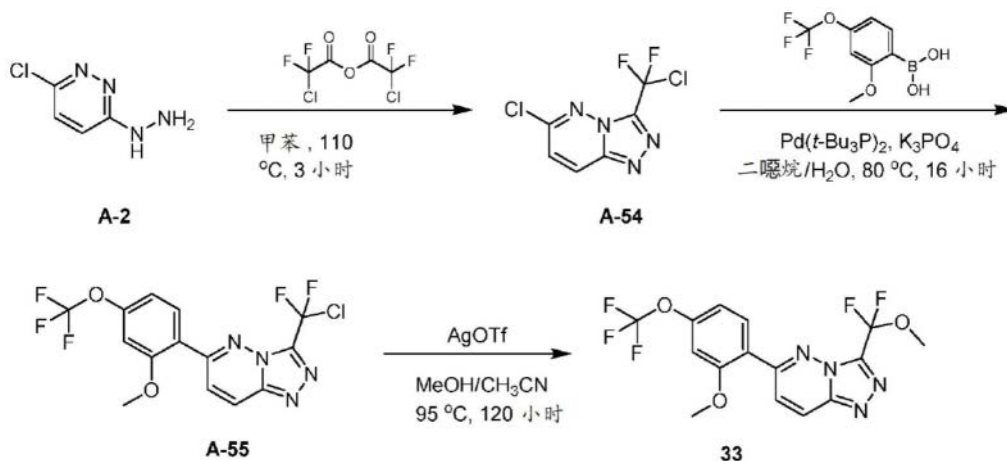
[0867] A-52 的合成: 在 N_2 下向 [2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (4.81g, 20.00mmol)、 NiI_2 (312.53mg, 1.00mmol) 和 (1R,2R)-2-氨基环己醇 (115.18mg, 1.00mmol) 在 i-PrOH (20mL) 中的混合物中添加 NaHMDS (1M, 20.00mL), 然后将混合物在 25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 10 分钟。添加 3-碘氧杂环丁烷 (1.84g, 10.00mmol) 在 i-PrOH (1mL) 中的溶液, 并将混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 和微波条件下搅拌 40 分钟。冷却到室温后, 将混合物用 NH_4Cl 饱和溶液 (30mL) 猝灭, 并用 EtOAc (50mL x 2) 萃取。然后将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过

硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至2.5%至5%) 将其纯化, 得到A-52 (820.00mg), 为油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.13-5.06 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H)。

[0868] A-53的合成: 在N₂下将A-52 (800.00mg, 3.17mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.41g, 9.51mmol)、Pd₂(dba)₃ (290.28mg, 317.00 μ mol)、XPhos (377.80mg, 792.50 μ mol) 和KOAc (622.21mg, 6.34mmol) 在二噁烷 (30mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩成残留物, 将其溶解在H₂O (30mL) 中, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至2%至3%) 纯化, 得到A-53 (500mg, 粗), 为油状物。粗产物不经任何进一步纯化直接用于下一步。

[0869] 化合物32的合成: 在N₂下将20mL密封管中的A-53 (500.00mg, 1.45mmol)、A-1 (70.00mg, 314.52 μ mol)、Pd (t-Bu₃P)₂ (24.11mg, 47.18 μ mol) 和K₃PO₄ (133.53mg, 629.04 μ mol) 在二噁烷 (6mL) 和H₂O (600 μ L) 中的混合物在80℃下搅拌12小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 并将残留物用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (15mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并通过制备型TLC (硅胶, EtOAc:PE=1:1) 纯化, 得到化合物32 (25.11mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.00-4.94 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H)。LCMS R_t=1.14分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺的计算值405.1, 实测值405.2

[0870] 实施例33: 化合物33的合成



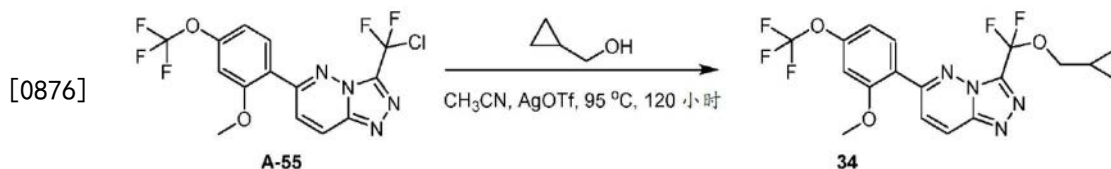
[0872] A-54的合成: 将A-2 (3.00g, 20.75mmol) 和2-氯-2,2-二氟-乙酸 (2-氯-2,2-二氟-乙酰基) 酯 (5.55g, 22.83mmol) 在甲苯 (30mL) 中的混合物在110℃下搅拌3小时。将混合物浓缩, 溶解在饱和NaHCO₃ (50mL) 中, 并用EtOAc (150mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到A-54 (3.60g, 15.06mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.22 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)。LCMS R_t=0.69分钟, 采用方法B, MS ESI C₆H₃Cl₂F₂N₄ [M+H]⁺的计算值239.0, 实测值238.9。

[0873] A-55的合成: 在N₂下将A-54 (400.00mg, 1.67mmol)、[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (394.04mg, 1.67mmol)、Pd (t-Bu₃P)₂ (128.02mg, 250.50 μ mol) 和K₃PO₄ (708.98mg,

3.34mmol) 在二噁烷 (14mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 用 H_2O (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (30mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 并将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 20% 至 40% 至 60%) 纯化, 得到 A-55 (400.00mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz $CDCl_3$) δ_H = 8.19 (d, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)。

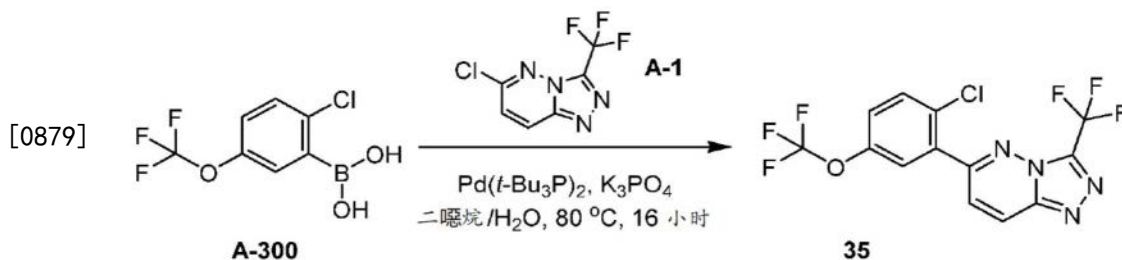
[0874] 化合物 33 的合成: 向 A-55 (120.00mg, 304.04 μ mol) 在 MeOH (3mL) 和 CH_3CN (4mL) 中的混合物中添加 AgOTf (390.61mg, 1.52mmol), 并将混合物在 $95^\circ C$ 下搅拌 120 小时。然后将混合物用 H_2O (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 TLC (硅胶, EtOAc:PE = 1:2) 纯化, 从 i-Pr₂O (1mL) 中研磨并干燥, 得到化合物 33 (18.04mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz $CDCl_3$) δ_H = 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.16 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{15}H_{12}F_5N_4O_3$ [M+H]⁺ 的计算值 391.1, 实测值 391.0。

[0875] 实施例 34: 化合物 34 的合成



[0877] 向 A-55 (120.00mg, 304.04 μ mol) 和环丙基甲醇 (1.93mL, 24.32mmol) 在 CH_3CN (4mL) 中的混合物中添加 AgOTf (390.61mg, 1.52mmol), 并将混合物在 $95^\circ C$ 下搅拌 120 小时。然后将混合物用 H_2O (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型 TLC (硅胶, EtOAc:PE = 1:2) 和制备型 HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μ m) A = H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B = CH_3CN ; 经 8 分钟 48-78% B) 将其纯化, 得到化合物 34 (3.52mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz $DMSO-d_6$) δ_H = 8.51 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.36-0.29 (m, 2H)。LCMS R_t = 1.24 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{18}H_{16}F_5N_4O_3$ [M+H]⁺ 的计算值 431.1, 实测值 430.9。

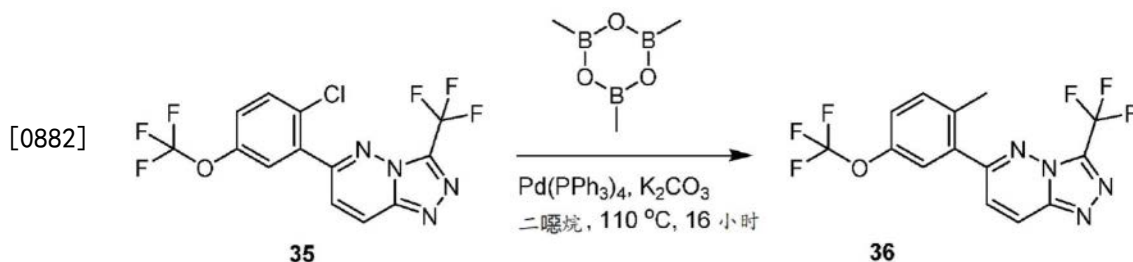
[0878] 实施例 35: 化合物 35 的合成



[0880] 在 N_2 下将 A-1 (1.00g, 4.49mmol)、[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-硼酸 (1.19g, 4.94mmol)、 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (344.44mg, 673.50 μ mol) 和 K_3PO_4 (1.91g, 8.98mmol) 在二噁烷 (30mL) 和 H_2O (4mL) 中的混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌 16 小时。将混合物用 H_2O (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 5% 至 10% 至 15%) 纯化, 得到不纯的产物, 将其从 PE (10mL) 中

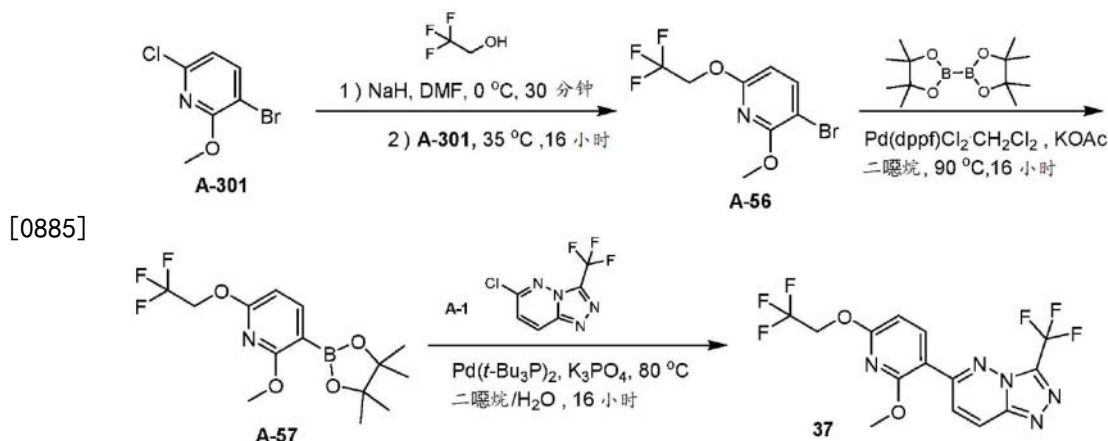
研磨并干燥,得到化合物35 (1.09g) 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.32$ (d, 1H) , 7.67 (d, 1H) , 7.63 (d, 1H) , 7.53 (d, 1H) , 7.41 (dd, 1H) 。LCMS $R_t=1.19$ 分钟,采用方法A,MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值383.0,实测值382.8。

[0881] 实施例36:化合物36的合成



[0883] 将化合物35 (50.00mg, 130.67 μmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷 (49.21mg, 392.01 μmol)、 K_2CO_3 (27.09mg, 196.01 μmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15.10mg, 13.07 μmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (10mL) 稀释,用硅胶过滤,并用EtOAc (5mL) 洗脱,浓缩并通过制备型HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μm); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经10分钟45-75%B) 纯化,得到化合物36 (33.50mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.34$ (d, 1H) , 7.48 (d, 1H) , 7.44 (d, 1H) , 7.37-7.30 (m, 2H) , 2.48 (s, 3H) 。LCMS $R_t=1.19$ 分钟,采用方法A,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值363.1,实测值362.8

[0884] 实施例37:化合物37的合成



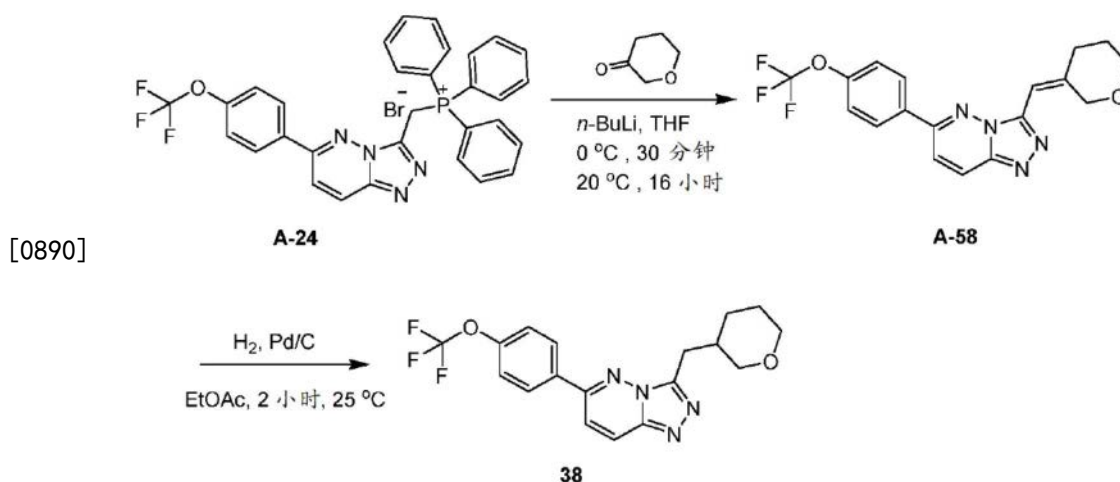
[0886] A-56的合成:在0 $^{\circ}\text{C}$ 下向2,2,2-三氟乙醇 (971.22 μL , 13.49mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中分批添加NaH (540.00mg, 13.50mmol, 60%纯度), 并将混合物在0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟。然后添加3-溴-6-氯-2-甲氧基-吡啶 (700.00mg, 3.15mmol), 并将混合物在35 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。然后将混合物用 NH_4Cl 饱和溶液 (60mL) 猝灭,并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE) 纯化,得到A-56 (600.00mg), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.73$ (d, 1H) , 6.38 (d, 1H) , 4.73 (q, 2H) , 3.99 (s, 3H) 。

[0887] A-57的合成:将A-56 (500.00mg, 1.75mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.33g, 5.25mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (285.82mg, 350.00 μmol) 和KOA (343.49mg, 3.50mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。然后将混合物浓缩,并将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc

=0%至2%)纯化,得到A-57,为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =7.97 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

[0888] 化合物37的合成:将A-57 (299.35mg, 898.64 μmol)、A-1 (100.00mg, 449.32 μmol)、 K_3PO_4 (190.75mg, 898.64 μmol)和 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (45.92mg, 89.86 μmol)在二噁烷(10mL)和 H_2O (900 μL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。然后将混合物浓缩,并通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μm) A= H_2O (0.05% NH_4OH)且B= CH_3CN ;经8分钟53-63%B)纯化,得到化合物37 (53.76mg),为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) δ_{H} =8.27-8.18 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.85 (q, 2H), 4.08 (s, 3H)。LCMS R_t =0.91分钟,采用方法B, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值394.1,实测值394.1。

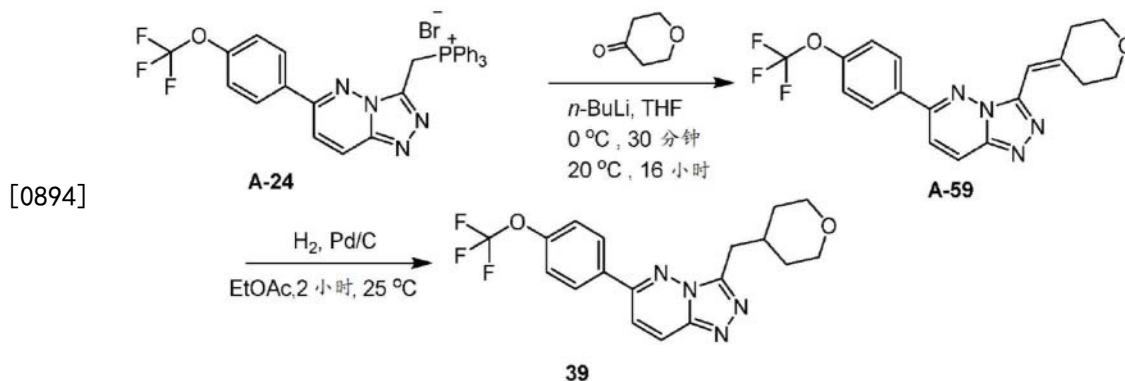
[0889] 实施例38:化合物38的合成



[0891] A-58的合成:在0℃和 N_2 下向A-24 (500.00mg, 786.89 μmol)在THF (10mL)中的混合物中添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 377.71 μL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加四氢吡喃-3-酮 (196.96mg, 1.97mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用 NH_4Cl (50mL)猝灭,用EtOAc (50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并将残留物通过硅胶快速色谱法 (EtOAc:PE=2:1)纯化,得到A-58 (100.00mg),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.20 (dd, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.33 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H)。

[0892] 化合物38的合成:将A-58 (100.00mg, 265.72 μmol)和 Pd/C (80.00mg)在EtOAc (20mL)中的混合物在 N_2 下脱气,并用 H_2 再填充。将混合物在 H_2 气球 (15psi)和25℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc (10mL)稀释,用硅胶过滤,用EtOAc (5mL)洗脱并浓缩,并将残留物通过制备型HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μm); A= H_2O (0.05% NH_4OH)且B= CH_3CN ;经10分钟40-70%B)纯化,得到化合物38 (42.50mg, 110.71 μmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.21-8.16 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.41 (tdd, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H)。LCMS R_t =1.12分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值379.1,实测值378.9。

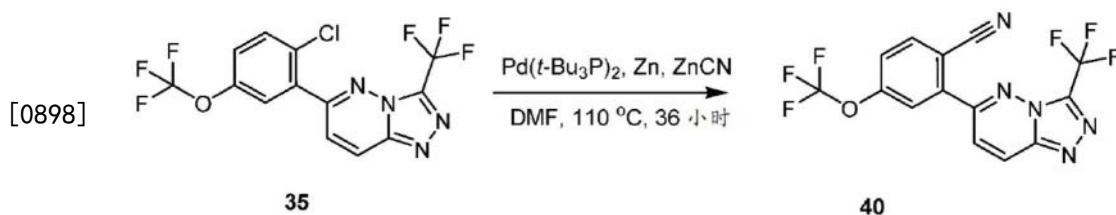
[0893] 实施例39:化合物39的合成



[0895] A-59的合成:在0℃和N₂下向A-24 (500.00mg, 786.89μmol) 在THF (10mL) 中的混合物中添加n-BuLi (2.5M, 377.71μL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加四氢吡喃-4-酮(180.70μL, 1.97mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物通过饱和NH₄Cl (30mL) 猝灭,用EtOAc (30mL x 2) 萃取,并将合并的有机物用盐水(15mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法(EtOAc) 将其纯化,得到A-59 (100.00mg),为固体。LCMS R_t=0.82分钟,采用方法B,MS ESI C₁₈H₁₆F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值377.1,实测值377.0。

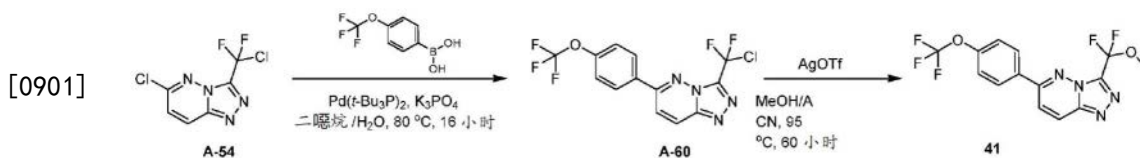
[0896] 化合物39的合成:将A-59 (100.00mg, 265.72μmol, 1.00当量) 和Pd/C (50.00mg) 在EtOAc (20.00mL) 中的混合物在N₂下脱气,并用H₂再填充。将混合物在H₂气球(15psi) 和25℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc (10mL) 稀释,用硅胶过滤,用EtOAc (5mL) 洗脱并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法(EtOAc) 和制备型TLC(硅胶, EtOAc) 将其纯化,得到化合物39 (7.80mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.19 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (br d, 2H), 3.99 (dd, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.43-2.29 (m, 1H), 1.73 (br d, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H)。LCMS R_t=1.12分钟,采用方法A,MS ESI C₁₈H₁₈F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值379.1,实测值378.9。

[0897] 实施例40:化合物40的合成



[0899] 在N₂下将20mL密封管中的化合物35 (500.00mg, 1.31mmol)、Zn(CN)₂ (461.46mg, 3.93mmol)、Zn (8.57mg, 131.00μmol) 和Pd(t-Bu₃P)₂ (133.90mg, 262.00μmol) 在DMF (20mL) 中的混合物在110℃下搅拌36小时。将混合物用H₂O (50mL) 稀释,并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水(40mL x 2) 和盐水(50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC(Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经10分钟40-70%B将其纯化,得到化合物40 (24.90mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.46 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H)。LCMS R_t=1.25分钟,采用方法A,MS ESI C₁₄H₆F₆N₅O[M+H]⁺的计算值373.0,实测值374.0。

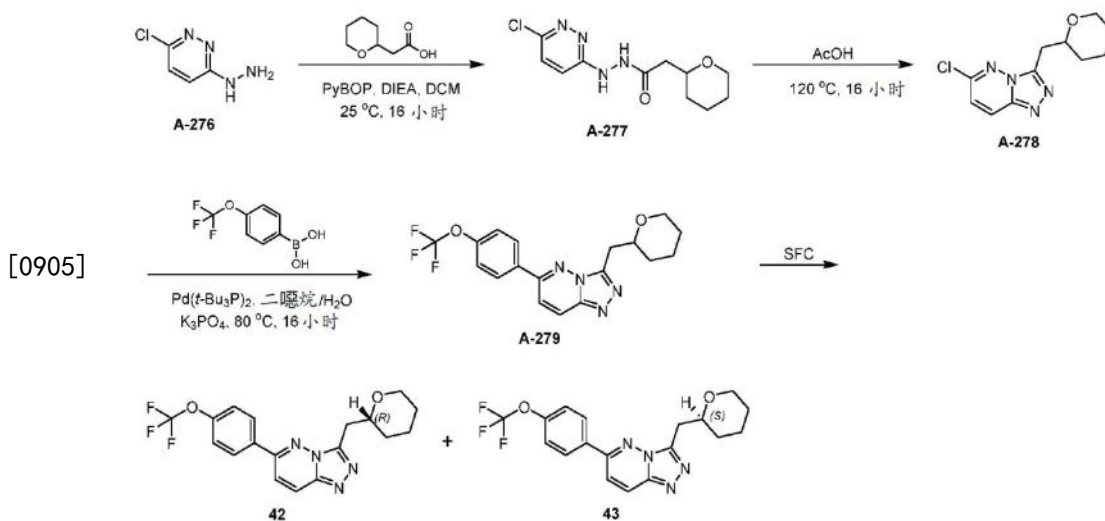
[0900] 实施例41:化合物41的合成



[0902] A-60的合成:将A-54 (1.00g, 4.18mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (1.03g, 5.02mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (213.62mg, 418.00μmol) 和K₃PO₄ (1.77g, 8.36mmol) 在二噁烷 (20mL) 和H₂O (2mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。然后将混合物浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=10%至50%至100%) 将其纯化,得到A-59 (1.20g, 2.52mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.33 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.44 (d, 2H)。LCMS R_t=0.88分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₃H₇ClF₅N₄O[M+H]⁺的计算值365.0, 实测值365.0。

[0903] 化合物41的合成:向A-59 (50.00mg, 137.11μmol) 在MeOH (1mL) 和CH₃CN (1mL) 中的混合物中添加AgOTf (176.15mg, 685.55μmol), 并将混合物在95℃下搅拌60小时。然后将混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (10mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物, 通过制备型TLC (硅胶, EtOAc:PE=1:1) 将其纯化, 得到化合物41 (6.42mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.28 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 3.93 (s, 3H)。LCMS R_t=1.14分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O₂[M+H]⁺的计算值361.1, 实测值360.9

[0904] 实施例42: 化合物42和43的合成



[0906] 向2-四氢吡喃-2-基乙酸 (498.65mg, 3.46mmol) 和 (6-氯哒嗪-3-基) 肼 (500mg, 3.46mmol) 在DCM (20mL) 中的混合物中添加PyBOP (2.70g, 5.19mmol) 和DIPEA (1.81mL, 10.38mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。用饱和NH₄Cl (20mL) 稀释反应物, 并将混合物用DCM (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物 (2800mg, 7.83mmol, 粗), 为固体。LCMS R_t=0.67分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度75.67%, MS ESI C₁₁H₁₆ClN₄O₂[M+H]⁺的计算值271.1, 实测值271.0。

[0907] 将N'-(6-氯哒嗪-3-基)-2-四氢吡喃-2-基-乙酰胺 (2.80g, 10.34mmol) 在乙酸 (8mL) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 将残留物用EtOAc (20mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃中和到pH=9, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。然后将合并的有机相

用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=50%至70%至100%) 纯化粗产物, 得到产物 (420mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.05 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.64-1.42 (m, 4H)。

[0908] 在80℃和 N_2 下将6-氯-3-(四氢吡喃-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (420mg, 1.66mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (410.72mg, 1.99mmol)、 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (169.88mg, 0.33mmol) 和 K_3PO_4 (705.71mg, 3.32mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 将残留物用 NH_4Cl (20mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。然后将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=70%至100%) 纯化粗产物, 得到不纯的产物。然后从i- Pr_2O (10mL) 中研磨不纯的产物, 得到 (440mg, 70%产率), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.17 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 4H)。

[0909] 通过SFC (C2 (250mm x 30mm, 10 μm); A= CO_2 且B=EtOH (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38℃; 60mL/分钟; 20%B; 10分钟运行; 12次注射, 峰1的 R_t =7.2分钟, 峰2的 R_t =8.8分钟) 分离产物, 得到产物3-[[(2R)-四氢吡喃-2-基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (133.87mg) (峰1, 在SFC中 R_t =6.26分钟), 为固体, 和3-[[(2S)-四氢吡喃-2-基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (135.71mg, 0.37mmol (峰2: 在SFC中 R_t =6.93分钟), 为固体。

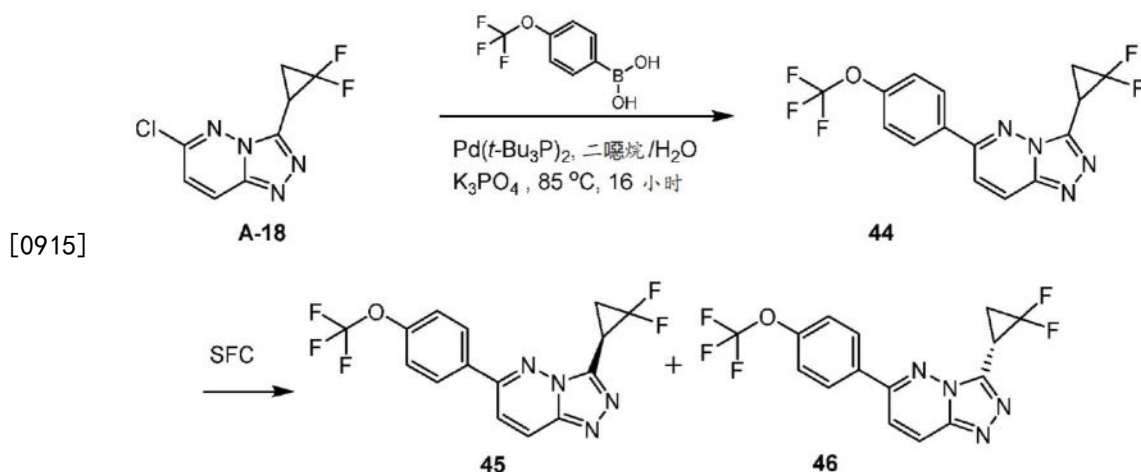
[0910] 注意: 对映体是随机指定的。

[0911] 化合物42: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ_{H} =8.37 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.40-3.23 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.51-1.31 (m, 4H)。LCMS R_t =1.29分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值379.1, 实测值379.0。

[0912] 化合物43: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ_{H} =8.26 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.39-3.22 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H)。

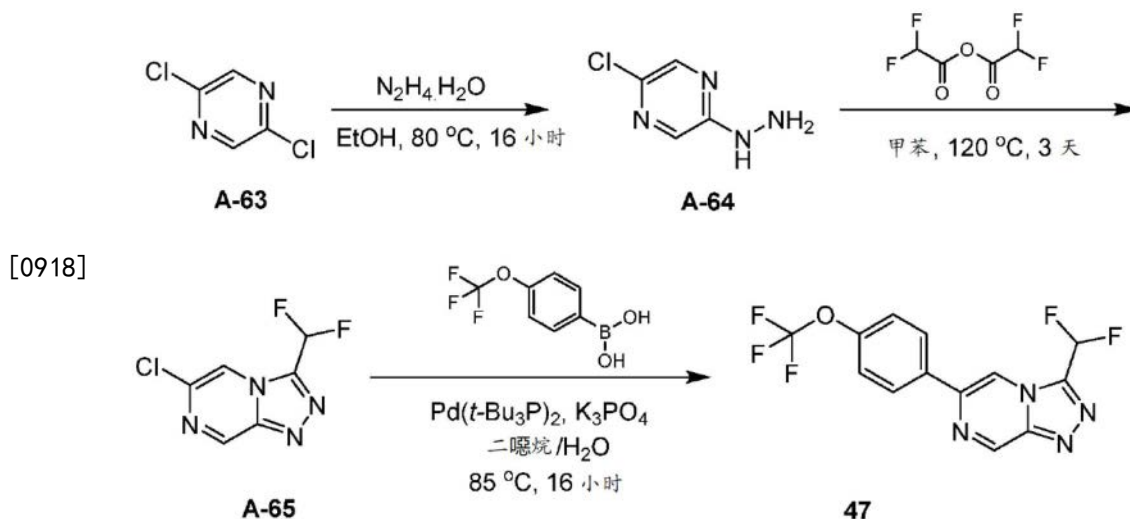
[0913] LCMS R_t =1.29分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值379.1, 实测值379.0。

[0914] 实施例43: 化合物44、45和46的合成



[0916] 将A-18 (100.00mg, 433.65 μ mol)、[4-(三氟甲氧基)-苯基]硼酸 (98.23mg, 477.02 μ mol)、Pd(*t*-Bu₃P)₂ (22.16mg, 43.37 μ mol) 和K₃PO₄ (184.10mg, 867.30 μ mol) 在二噁烷 (2mL) 和H₂O (200 μ L) 中的混合物在85 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将混合物用EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用EtOAc (10mL) 洗脱并浓缩, 得到残留物, 通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经10分钟5-65%B) 将其纯化, 得到化合物44 (25.89mg, 72.67 μ mol), 为固体。¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ_{H} =8.31 (d, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 3.62-3.46 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H)。LCMS R_t =1.13分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺的计算值357.1, 实测值356.9。将化合物44通过SFC (Chiralcel AD (250mm x 30mm, 5 μ m); A=CO₂且B=EtOH (0.1% NH₃H₂O); 38 $^{\circ}$ C; 50mL/分钟; 经10分钟15%B; 多次注射) 纯化, 得到对映体1, 随机指定为化合物45 (R_t =7.0分钟), 和对映体2, 随机指定为化合物46 (R_t =8.2分钟)。化合物45 (120.64mg) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H)。LCMS R_t =1.22分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺的计算值357.1, 实测值357.0。化合物46 (130.7mg) ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ =8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H)。LCMS R_t =1.22分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₀F₅N₄O [M+H]⁺的计算值357.1, 实测值357.0。

[0917] 实施例44: 化合物47的合成

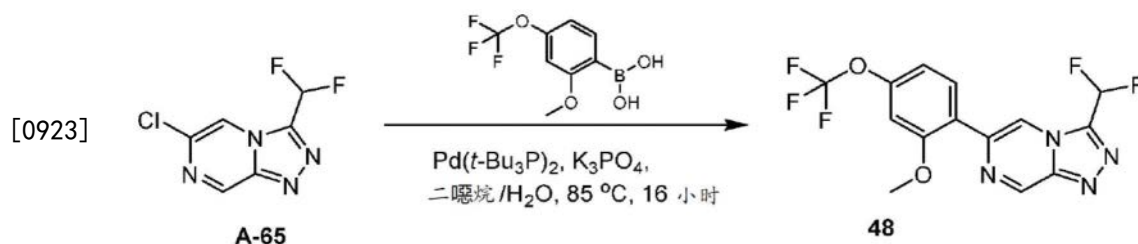


[0919] A-64的合成:将A-63(10.00g,67.12mmol)在EtOH(80mL)中的混合物在N₂和80℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,得到粗产物,将其从H₂O(20mL)中研磨,得到A-64(1.60g,11.07mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.10-8.01(m,2H),6.03(br s,1H),3.85(br s,2H)。

[0920] A-65的合成:将A-64(1.99g,11.42mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在120℃下搅拌72小时。将混合物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法(PE:EtOAc=5:1至1:1)将其纯化,得到A-65(600.00mg),为固体。LCMS R_t=0.19分钟,采用方法B,MS ESI C₆H₄ClF₂N₄[M+H]⁺的计算值205.0,实测值204.8。

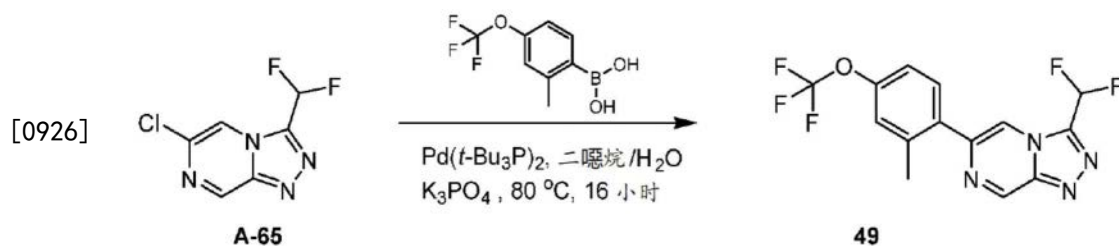
[0921] 化合物47的合成:将A-65(50.00mg,244.43μmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(50.33mg,244.43μmol)、K₃PO₄(103.77mg,488.85μmol)和Pd(t-Bu₃P)₂(24.98mg,48.89μmol)在二噁烷(2mL)和H₂O(200μL)中的混合物在N₂下加热到85℃并搅拌16小时。冷却后,将混合物用EtOAc(10mL)稀释,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(10mL)洗脱。将滤液浓缩,并将残留物通过制备型HPLC(Xtimate C₁₈(150mm x 25mm,5μm);A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经10分钟42-72%B)纯化,得到化合物47(3.04mg,9.21μmol),为固体。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ_H=9.69(s,1H),9.23(s,1H),8.25(d,2H),7.85(t,1H),7.56(d,2H)。LCMS R_t=0.82分钟,采用方法B,MS ESI C₁₃H₈F₅N₄O[M+H]⁺的计算值331.1,实测值330.9

[0922] 实施例45:化合物48的合成



[0924] 将A-65(100.00mg,488.85μmol,1.00当量)、[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(115.35mg,488.85μmol)、K₃PO₄(207.54mg,977.70μmol)和Pd(t-Bu₃P)₂(49.97mg,97.77μmol)在二噁烷(3mL)和H₂O(300μL)中的混合物在N₂下加热到85℃并搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(10mL)洗脱。将滤液浓缩,并将残留物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=1:1)纯化,得到化合物48(13.14mg,36.48μmol),为固体。¹H NMR(400MHz MeOD-d₄) δ_H=9.54(d,1H),9.18(d,1H),8.33(d,1H),7.60(t,1H),7.15-7.07(m,2H),4.04(s,3H)。LCMS R_t=1.16分钟,采用方法A,MS ESI C₁₄H₁₀F₅N₄O₂[M+H]⁺的计算值361.1,实测值360.9。

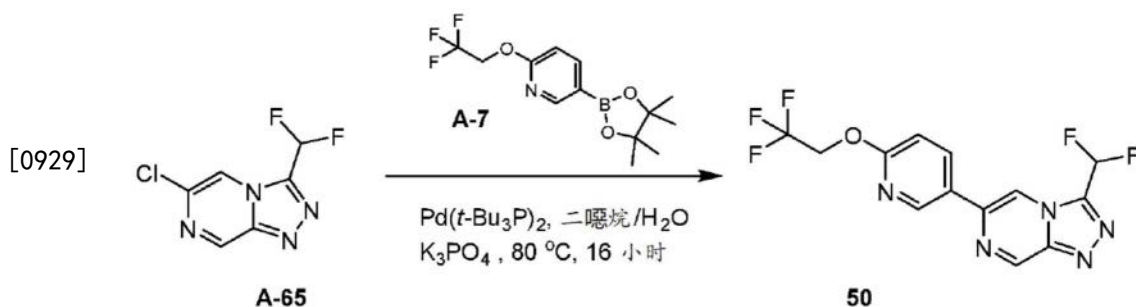
[0925] 实施例46:化合物49的合成



[0927] 将A-65(50.00mg,244.42μmol)、[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(59.14mg,

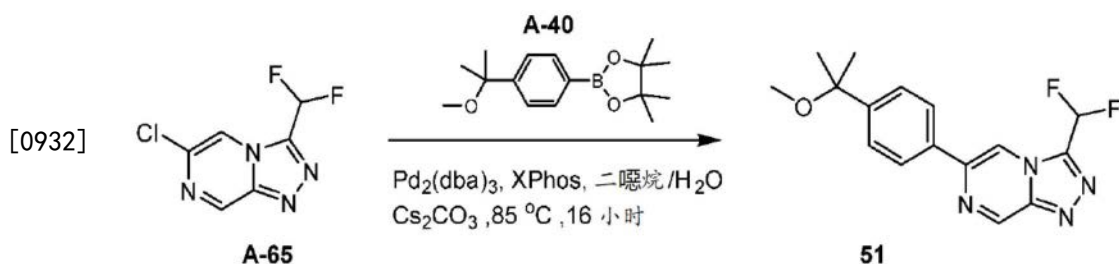
268.86 μ mol)、 K_3PO_4 (103.77mg, 488.84 μ mol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (24.98mg, 48.88 μ mol) 在二噁烷 (2mL) 和 H_2O (200 μ L) 中的混合物在 N_2 和 80 $^{\circ}C$ 下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc (5mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用 EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 10 分钟 40-70%B) 将其纯化, 得到化合物 49 (7.26mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ_H =9.52 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.70-7.43 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。LCMS R_t =1.27 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{14}H_{10}F_5N_4O[M+H]^+$ 的计算值 345.1, 实测值 344.9。

[0928] 实施例 47: 化合物 50 的合成



[0930] 将 A-65 (50.00mg, 244.42 μ mol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (81.49mg, 268.86 μ mol)、 K_3PO_4 (103.77mg, 488.84 μ mol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (24.98mg, 48.88 μ mol) 在二噁烷 (2mL) 和 H_2O (200 μ L) 中的混合物在 N_2 和 80 $^{\circ}C$ 下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc (5mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (5mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 10 分钟 35-65%B) 将其纯化, 得到化合物 50 (18.08mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ_H =9.69 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.09 (q, 2H)。LCMS R_t =1.20 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{13}H_9F_5N_5O[M+H]^+$ 的计算值 346.1, 实测值 345.9。

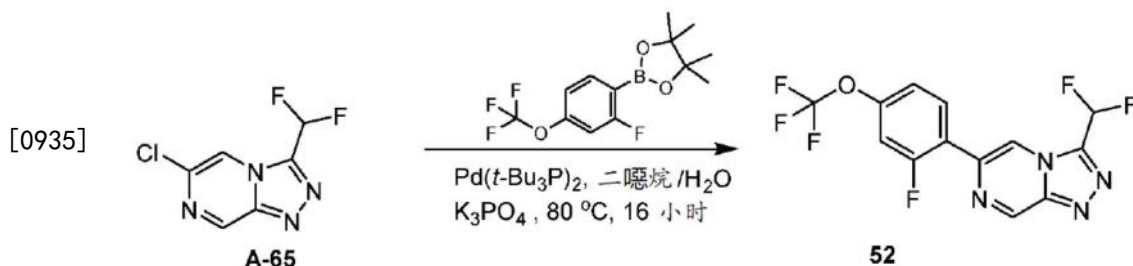
[0931] 实施例 48: 化合物 51 的合成



[0933] 将 A-65 (100.00mg, 488.83 μ mol)、2-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (148.51mg, 537.71 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (67.14mg, 73.32 μ mol)、XPhos (81.56mg, 171.09 μ mol) 和 Cs_2CO_3 (318.54mg, 977.66 μ mol) 在二噁烷 (3mL) 和 H_2O (300 μ L) 中的混合物在 85 $^{\circ}C$ 下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用 EtOAc (20mL) 洗脱并浓缩, 得到残留物, 通过制备型 HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4HCO_3) 且 B= CH_3CN ; 经 10 分钟 27-57%B) 将其纯化, 得到化合物 51 (43.81mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ_H =9.53 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.73-7.46 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。LCMS R_t =1.16 分钟, 采用方法 A, MS ESI $C_{16}H_{17}F_2N_4O[M+H]^+$ 的计算

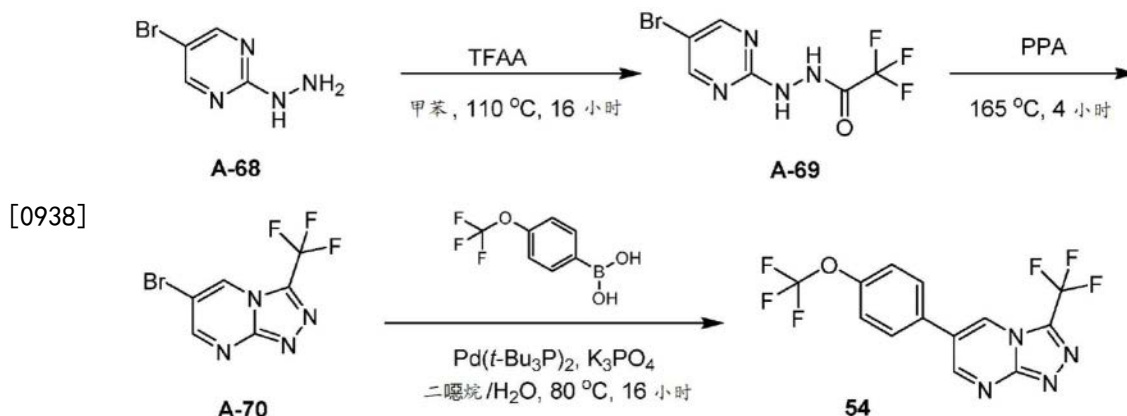
值319.1,实测值318.9。

[0934] 实施例49:化合物52的合成



[0936] 将A-65 (50.00mg, 244.42 μ mol)、2-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (74.81mg, 244.42 μ mol)、 K_3PO_4 (103.77mg, 488.84 μ mol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (24.98mg, 48.88 μ mol) 在 H_2O (200 μ L) 和二噁烷 (2mL) 中的混合物在 N_2 和 80 $^{\circ}C$ 下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc (20mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用 EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩,得到残留物,通过制备型 HPLC (Xtimate C_{18} (150mm x 25mm, 5 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 10 分钟 40-70% B) 将其纯化,得到化合物 52 (6.68mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ_H =9.72 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H)。LCMS R_t =1.28 分钟,采用方法 A, MS ESI $C_{13}H_7F_6N_4O[M+H]^+$ 的计算值 349.0, 实测值 348.9。

[0937] 实施例50:化合物54的合成



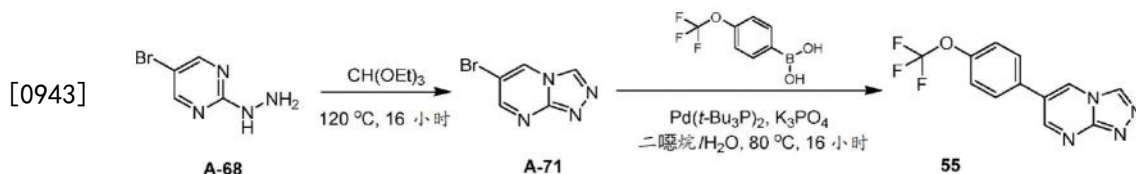
[0939] A-69的合成:将A-68 (1.00g, 5.29mmol) 和TFAA (1.11g, 5.29mmol, 735.80 μ L) 在甲苯 (20mL) 中的混合物在 110 $^{\circ}C$ 下搅拌 16 小时。冷却到室温后,将混合物用 H_2O (10mL) 稀释,并用 EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 A-69 (1.30g, 4.56mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H =8.87-8.56 (m, 1H), 8.41 (s, 2H)

[0940] A-70的合成:将A-69 (300.00mg, 1.05mmol) 和PPA (6.00g) 的混合物在 165 $^{\circ}C$ 下搅拌 4 小时。然后将混合物用 H_2O (20mL) 稀释,并用 Na_2CO_3 (固体) 碱化到 pH~9, 然后用 EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc=10% 至 15%) 将其纯化,得到 A-70 (190.00mg, 630.75 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H =9.07 (d, 1H), 8.99 (d, 1H)。LCMS R_t =0.681 分钟,采用方法 B, MS ESI $C_6H_3BrF_3N_4[M+H]^+$ 的计算值 266.9, 实测值 266.8。

[0941] 化合物54的合成:在 N_2 下将 A-70 (100.00mg, 374.52 μ mol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]

硼酸(115.69mg, 561.78 μ mol) Pd(t-Bu₃P)₂(28.71mg, 56.18 μ mol) 和K₃PO₄(159.00mg, 749.04 μ mol) 在二噁烷(5mL) 和H₂O(1mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。然后将混合物浓缩, 得到残留物, 通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=2:1) 将其纯化, 得到化合物54(7.92mg), 为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H =9.20(d, 1H), 9.03(d, 1H), 7.67(m, 2H), 7.46(d, 2H)。LCMS R_t=1.29分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₇F₆N₄O[M+H]⁺的计算值349.0, 实测值348.9。

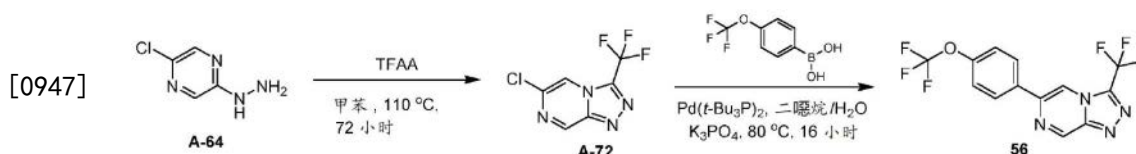
[0942] 实施例51: 化合物55的合成



[0944] A-71的合成: 将A-68(500.00mg, 2.65mmol) 在CH(OEt)₃(882.54 μ L, 5.30mmol) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。将混合物用EtOH(5mL) 稀释, 并将形成的固体通过过滤收集, 用EtOH(5mL x 3) 洗涤, 并在烘箱中干燥, 得到A-71(400.00mg, 1.99mmol), 为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H =8.81(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.62(d, 1H)。LCMS R_t=0.15分钟, 采用方法B, MS ESI C₅H₄BrN₄[M+H+2]⁺的计算值201.0, 实测值200.9

[0945] 化合物55的合成: 在N₂下将A-71(150.00mg, 753.73 μ mol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(232.82mg, 1.13mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(57.78mg, 113.06 μ mol) 和K₃PO₄(319.99mg, 1.51mmol) 在二噁烷(7mL) 和H₂O(2mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物浓缩, 得到残留物, 通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至60%至100%) 和制备型HPLC(Kromasil(150mm x 25mm, 10 μ m) A=H₂O(0.05%NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟25-55%B) 将其纯化, 得到化合物55(17.21mg, 60.66 μ mol), 为固体。¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ_H =9.08(d, 1H), 9.01(d, 1H), 8.58(s, 1H), 7.69-7.63(m, 2H), 7.43(d, 2H)。LCMS R_t=1.10分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₂H₈F₃N₄O[M+H]⁺的计算值281.1, 实测值280.9。

[0946] 实施例52. 化合物56的合成

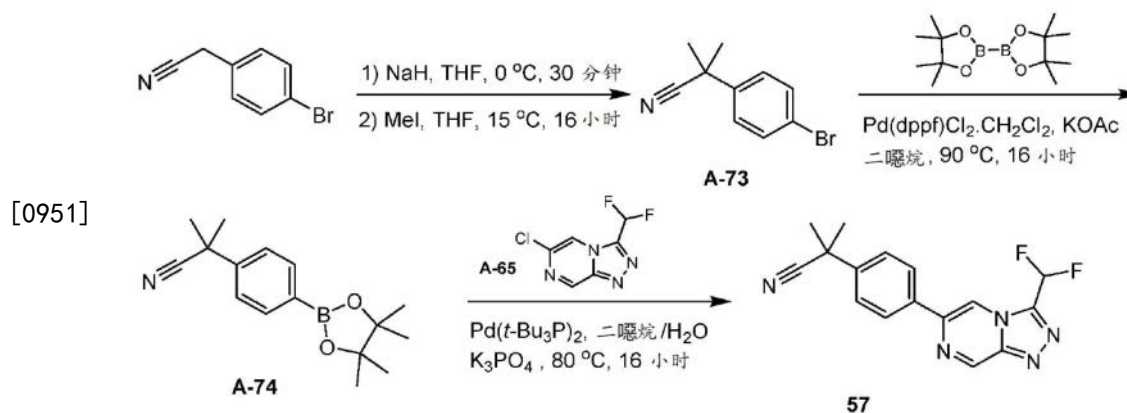


[0948] A-72的合成: 将A-64(1g, 6.92mmol) 和TFAA(1.06mL, 7.61mmol) 在甲苯(20mL) 中的混合物在110℃下搅拌72小时。将混合物冷却到室温, 浓缩, 并将残留物用饱和NaHCO₃碱化, 直到pH=7-8。将混合物用EtOAc(20mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水(10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法(DCM中MeOH=0%至5%至10%) 将其纯化, 得到A-72(150mg), 为固体。LCMS R_t=0.41分钟, 采用方法B, MS ESI C₆H₃ClF₃N₄[M+H]⁺的计算值223.0, 实测值222.8。

[0949] 化合物56的合成: 将A-72(100mg, 449.33 μ mol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(111.03mg, 539.19 μ mol)、Pd(t-Bu₃P)₂(34.44mg, 67.40 μ mol) 和K₃PO₄(190.76mg, 898.65 μ mol) 在二噁烷(3mL) 和H₂O(0.3mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温, 用EtOAc(5mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用EtOAc(10mL) 洗脱, 并将滤液浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5 μ m) A=H₂O(10mM NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经10

分钟50-80%B) 将其纯化,得到化合物54 (16.13mg),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 9.60$ (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.41 (d, 2H)。LCMS $R_{\text{t}} = 1.16$ 分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值349.0,实测值348.7。

[0950] 实施例53. 化合物57的合成

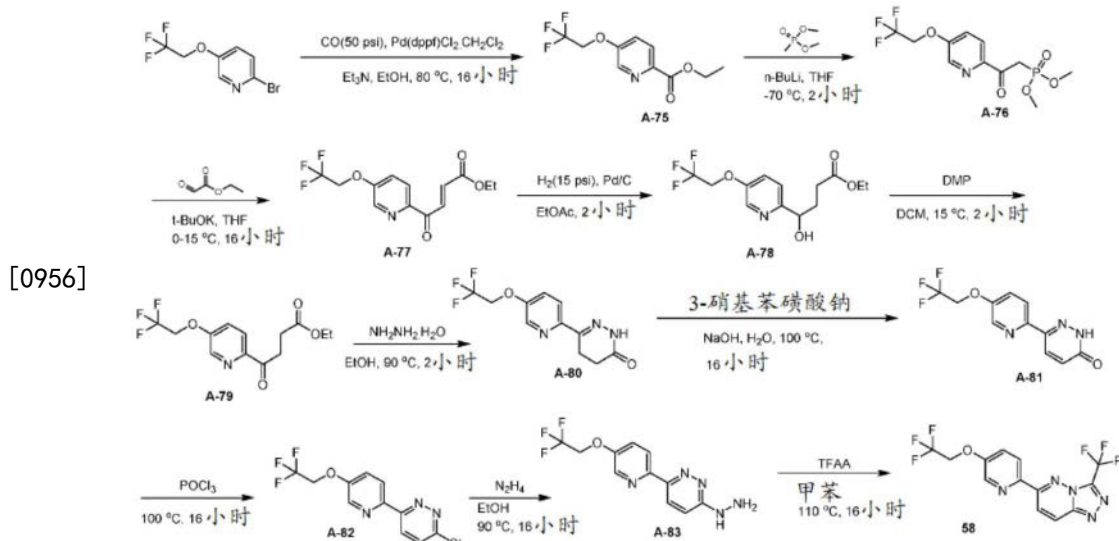


[0952] A-73的合成:在0℃下向2-(4-溴苯基)乙腈(2.00g, 10.20mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(1.22g, 30.60mmol, 60%纯度)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后将MeI(4.34g, 30.60mmol, 1.90mL, 3.00当量)添加到混合物中。将混合物在15℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NH₄Cl(50mL)猝灭,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE:EtOAc=20:1至10:1)将其纯化,得到A-73(400.00mg),为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.53$ (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 1.72 (s, 6H)。

[0953] A-74的合成:将A-73(400mg, 1.78mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(543.92mg, 2.14mmol)、KOAc(525.54mg, 5.35mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(218.65mg, 267.74μmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc(10mL)稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc(10mL)洗脱并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE:EtOAc=50:1至20:1至15:1)将其纯化,得到A-74(360mg),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.84$ (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.36 (s, 12H)。

[0954] 化合物57的合成:将A-74(0.1g, 488.84μmol)、A-70(159.07mg, 586.61μmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(49.96mg, 97.77μmol)和K₃PO₄(207.53mg, 977.68μmol)在二噁烷(3mL)和H₂O(0.3mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc(5mL)稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc(10mL)洗脱并浓缩,得到粗产物。通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN;经10分钟23-53%B)纯化粗产物,得到化合物57(15.48mg),为固体。 ^1H NMR (400MHz, MeOD-d₄) $\delta_{\text{H}} = 9.53$ (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.73 - 7.45 (m, 3H), 1.78 (s, 6H)。LCMS $R_{\text{t}} = 1.02$ 分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值314.1,实测值313.9。

[0955] 实施例54. 化合物58的合成



[0957] A-75的合成:将2-溴-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(2g,7.81mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(637.95mg,781.19μmol)和Et₃N(2.37g,23.44mmol,3.26mL)的混合物脱气,并用CO再填充。将反应混合物在CO(50psi)和80℃下搅拌16小时,此时通过LCMS观察到所需产物。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(20mL)洗脱并浓缩。通过硅胶快速色谱法(PE/EtOAc=5/1至2/1至1/1)纯化残留物,得到A-75(1.5g),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.48(d,1H),8.16(d,1H),7.34(dd,1H),4.55-4.38(m,4H),1.45(t,3H)。

[0958] A-76的合成:在N₂和-70℃下向[甲氧基(甲基)磷酰基]氧基甲烷(548.66mg,4.42mmol,472.99μL)在THF(15mL)中的溶液中滴加n-BuLi(2.5M,1.61mL),并在-70℃下搅拌反应物30分钟。添加A-75(500mg,2.01mmol),并在-70℃下搅拌反应物1.5。将反应物用饱和NH₄Cl(20mL)猝灭,并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法(PE/EtOAc=5/1至2/1至1/1)将其纯化,得到A-76(500mg,1.53mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.42(d,1H),8.13(d,1H),7.35(dd,1H),4.50(q,2H),3.99(d,2H),3.81(s,3H),3.78(s,3H)。

[0959] A-77的合成:在0℃下向A-76(460.52mg,1.41mmol)和2-氧代乙酸乙酯(574.75mg,2.81mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加t-BuOK(205.32mg,1.83mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌16小时。将反应物用饱和NH₄Cl(20mL)猝灭,用EtOAc(20mL x 3)萃取,并将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱法(PE/EtOAc=5/1至2/1)纯化残留物,得到A-77(350mg),为固体。LCMS R_t=0.84分钟,采用方法B,MS ESI C₁₃H₁₃F₃NO₄[M+H]⁺的计算值304.1,实测值304.0。

[0960] A-78的合成:将N₂中的A-77(350mg,1.15mmol,1当量)和Pd/C(100mg)的混合物脱气,并用H₂(15psi)再填充。将反应混合物在H₂(15psi)和15℃下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(10mL)洗脱。将滤液浓缩,得到A-78(300mg),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.29(t,1H),7.31(d,2H),4.85-4.76(m,1H),4.42(q,2H),4.13(q,2H),2.58-2.36(m,2H),2.25-2.13(m,1H),2.01-1.90(m,1H),1.26(t,3H)。

[0961] A-79的合成:向A-78(300mg,976.36μmol,1当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加戴

斯-马丁试剂 (621.17mg, 1.46mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和Na₂SO₃ (10mL) 处理,并用DCM (20mL x 3) 萃取。将合并的有机相用饱和NaHCO₃ (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶快速色谱法 (PE/EtOAc=20/1至10/1至5/1) 纯化残留物,得到A-79 (230mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.40 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.49 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.27 (t, 3H)。

[0962] A-80的合成:将A-79 (230mg, 753.48μmol) 和NH₂NH₂·H₂O (188.60mg, 3.77mmol) 在EtOH (5mL) 中的混合物加热到90℃并搅拌2小时。冷却后,将反应混合物浓缩,并将残留物用H₂O (10mL) 处理,并将混合物用EtOAc (10mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-80 (200mg),为固体。LCMS R_t=0.68分钟,采用方法B,MS ESI C₁₁H₁₁F₃N₃O₂[M+H]⁺的计算值274.1,实测值273.9。

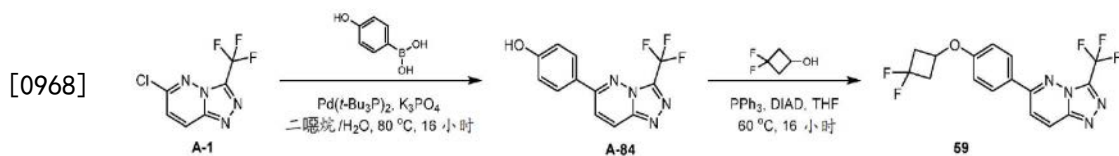
[0963] A-81的合成:向A-80 (150mg, 549.03μmol) 和3-硝基苯磺酸钠 (247.23mg, 1.10mmol) 在H₂O (10mL) 中的混合物中添加NaOH (87.84mg, 2.20mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。冷却后,用1M HCl溶液将反应混合物调节到pH=8,并然后将混合物用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-81 (80mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=11.29 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.48 (q, 2H)。

[0964] A-82的合成:将A-81 (80mg, 294.99μmol) 在POCl₃ (1mL) 中的混合物加热到100℃并搅拌16小时。冷却后,将反应混合物浓缩,并将残留物溶解在DCM (10mL) 中,然后用饱和NaHCO₃处理到pH=8。将混合物用DCM (10mL x 3) 萃取,并将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-82 (70mg, 241.68μmol),为固体。LCMS R_t=0.79分钟,采用方法B,MS ESI C₁₁H₈ClF₃N₃O[M+H]⁺的计算值290.0,实测值289.9。

[0965] A-83的合成:向A-82 (70mg, 241.68μmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中添加胼 (87.41μL, 2.42mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物浓缩,得到粗A-83 (70mg),为固体。LCMS R_t=0.64分钟,采用方法B,MS ESI C₁₁H₁₁F₃N₅O[M+H]⁺的计算值286.1,实测值285.9。

[0966] 化合物58的合成:向A-83 (65mg, 227.89μmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物中添加TFAA (34.87μL, 250.68μmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物浓缩,并将残留物通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (150mm x 25mm, 10μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN); 经9分钟45-70%B) 纯化,得到化合物58 (36.03mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.54-8.48 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.53 (q, 2H)。LCMS R_t=0.82分钟,采用方法B,MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O[M+H]⁺的计算值364.1,实测值364.0。

[0967] 实施例55. 化合物59的合成

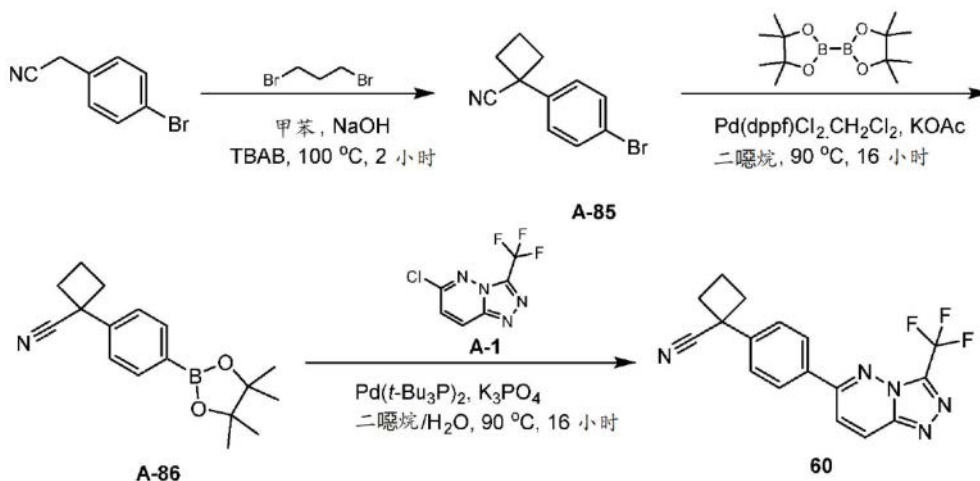


[0969] A-84的合成:在N₂下将A-1 (200mg, 0.90mmol)、(4-羟基苯基)硼酸 (185.92mg, 1.35mmol)、Pd (t-Bu₃P)₂ (68.88mg, 0.13mmol) 和K₃PO₄ (381.02mg, 1.8mmol) 在1,4-二噁烷

(10mL) 和水 (2mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩成残留物,将其用H₂O (30mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 5) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=20%至60%至100%) 将其纯化,得到A-84 (200mg),为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=10.26 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 6.98 (d, 2H)。LCMS R_t=0.72分钟,采用方法B, MS ESI C₁₂H₈F₃N₄O[M+H]⁺的计算值281.1,实测值280.9

[0970] 化合物59的合成:在N₂和60℃下向A-84 (40mg, 0.14mmol)、3,3-二氟环丁醇 (18.52mg, 0.17mmol) 和Ph₃P (74.89mg, 0.29mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加DIAD (57.73mg, 0.29mmol)。将混合物在60℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩成粗产物,通过制备型TLC (硅胶, DCM) 和制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟58-68%B) 将其纯化,得到化合物59 (7.80mg, 20.8 μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.26 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.81-4.70 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H)。LCMS R_t=1.29分钟,采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₂F₅N₄O[M+H]⁺的计算值371.1,实测值371.0。

[0971] 实施例56. 化合物60的合成



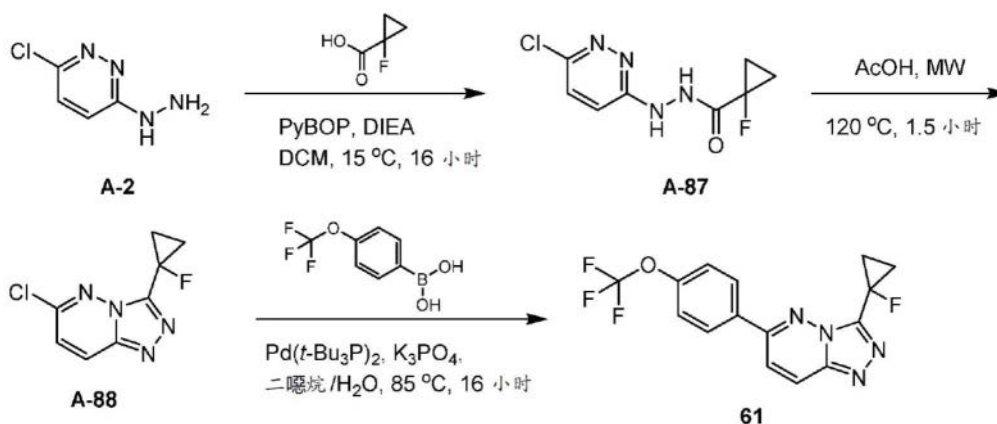
[0973] A-85的合成:向2-(4-溴苯基)乙腈 (5000mg, 25.5mmol) 和TBAB (328.88mg, 1.02mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中添加KOH (7155.43mg, 127.52mmol) (在H₂O中75%), 接着添加1,3-二溴丙烷 (10298.41mg, 51.01mmol), 并将混合物在100℃下搅拌2小时。然后将混合物倒入水 (50mL) 里,并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中的DCM=20%至40%至60%) 将其纯化,得到A-85 (1600mg),为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.64 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H)。

[0974] A-86的合成:将A-85 (1600mg, 6.78mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (5162.48mg, 20.33mmol)、K₂OAc (1330.09mg, 13.55mmol) 和Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (829.44mg, 1.02mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc (50mL x 2) 洗脱,浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=5%至15%至60%) 将其纯化。将不纯的产物从i-Pr₂O (20mL) 中研磨,并在烘箱中干燥,得到A-86 (1250mg, 4.41mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.85 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.70-

2.59 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.36 (s, 12H)。

[0975] 化合物60的合成:将A-86 (152.68mg, 0.54mmol)、A-1 (100mg, 0.45mmol)、 K_3PO_4 (181.52mg, 0.90mmol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (45.92mg, 0.09mmol) 在1,4-二噁烷 (7mL) 和水 (1mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=1:1)纯化,得到粗产物,将其从i-Pr₂O (10mL) 中研磨,并在烘箱中干燥,得到化合物60 (58.8mg, 0.17mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H =8.33 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H)。LCMS R_t =1.29分钟,采用方法A,MS ESI $C_{17}H_{13}F_3N_5[M+H]^+$ 的计算值344.1,实测值343.9。

[0976] 实施例57.化合物61的合成

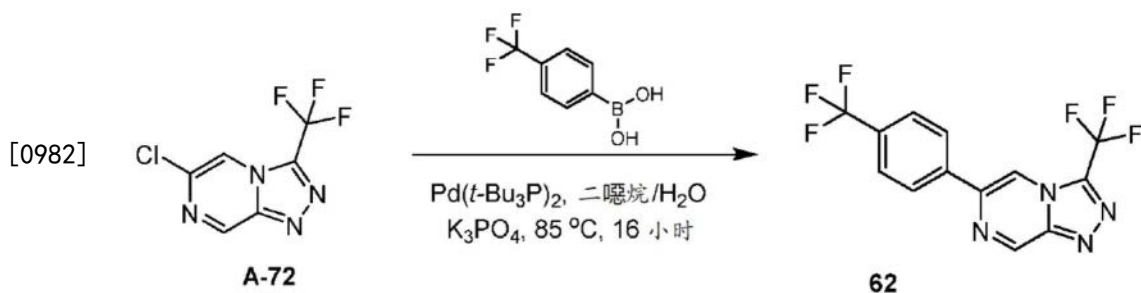


[0978] A-87的合成:向A-2 (300mg, 2.08mmol)、1-氟环丙烷羧酸 (237.59mg, 2.28mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物中添加PyBOP (1618.71mg, 3.11mmol) 和DIPEA (803.13mg, 6.23mmol), 并将混合物在15℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩,用NH₄Cl (50mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-87的粗产物 (2000mg, 8.68mmol),为油状物,其不经进一步纯化即用于下一步。

[0979] A-88的合成:将A-87 (2g, 8.67mmol) 在乙酸 (10mL) 中的溶液密封,并于微波反应器中在120℃下加热1.5小时。冷却到室温后,将反应混合物浓缩,然后用饱和NaHCO₃ (50mL) 稀释,并用DCM (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=5:1至1:1) 将其纯化,得到A-88 (250mg, 1.18mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H =8.12 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H)。

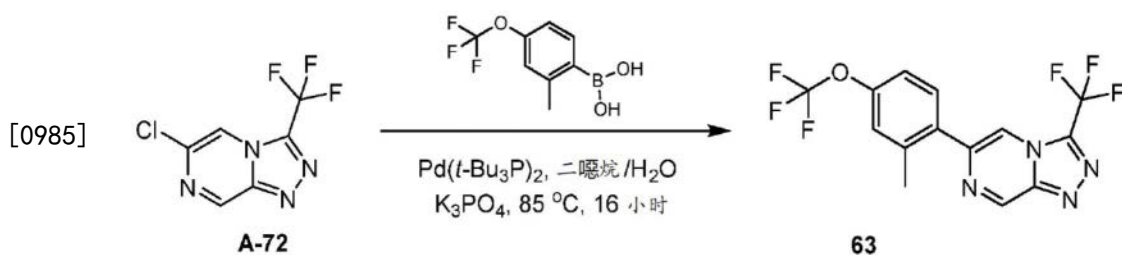
[0980] 化合物61的合成:将A-88 (100mg, 0.47mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (106.54mg, 0.5200mmol)、 $Pd(t-BuP_3)_2$ (36.05mg, 0.07mmol) 和 K_3PO_4 (129.82mg, 0.9400mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在85℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (5mL) 稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc (10mL) 洗脱并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μ m) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟50-80%B) 将其纯化,得到化合物61 (36.2mg, 0.11mmol) 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H =8.57 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H)。LCMS R_t =1.23分钟,采用方法A,MS ESI $C_{15}H_{11}F_4N_4O[M+H]^+$ 的计算值339.1,实测值338.9

[0981] 实施例58. 化合物62的合成



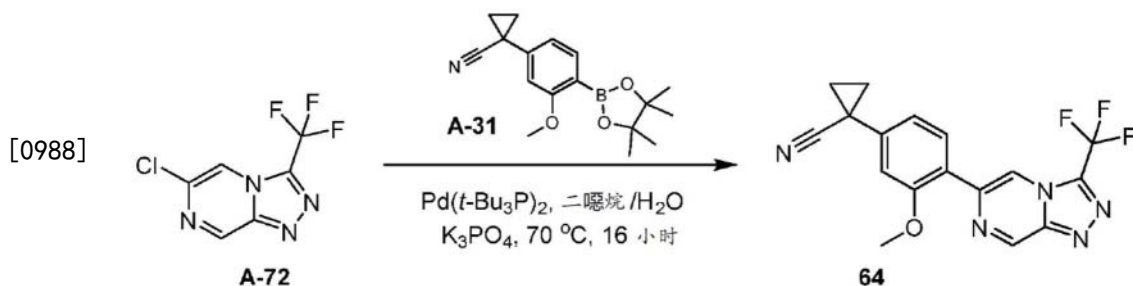
[0983] 向A-72 (200mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.20mL) 中的溶液中添加[4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (204.81mg, 1.08mmol)、Pd(*t*-Bu₃P)₂ (68.89mg, 0.13mmol) 和K₃PO₄ (381.56mg, 1.8mmol)。将所得混合物在85℃和N₂下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温, 通过硅藻土过滤, 并将滤液浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟50-80%B) 将其纯化, 得到化合物62 (38.43mg, 0.12mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.83 (d, 2H)。LCMS R_t=1.22分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₃H₇F₆N₄[M+H]⁺的计算值333.0, 实测值332.9。

[0984] 实施例59. 化合物63的合成



[0986] 向A-72 (150mg, 0.6700mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.30mL) 中的溶液中添加[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (177.89mg, 0.81mmol)、Pd(*t*-Bu₃P)₂ (51.67mg, 0.10mmol) 和K₃PO₄ (286.17mg, 1.35mmol)。将所得混合物在85℃和N₂下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温, 通过硅藻土过滤, 浓缩并通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟50-80%B) 纯化, 得到化合物63 (21.69mg, 0.06mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。LCMS R_t=1.26分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1, 实测值363.0。

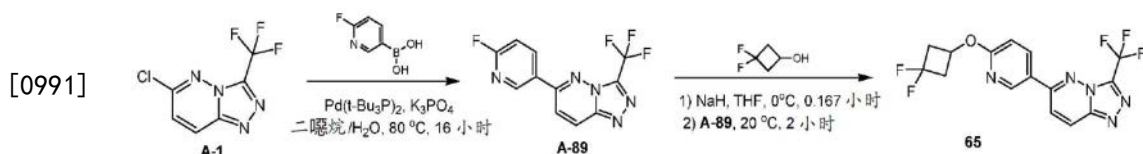
[0987] 实施例60. 化合物64的合成



[0989] 在N₂下将A-72 (200mg, 0.90mmol)、A-31 (349.5mg, 1.17mmol)、Pd(*t*-Bu₃P)₂ (68.88mg, 0.13mmol) 和K₃PO₄ (340mg, 1.6mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物

在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O (30mL) 稀释,并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶,DCM:MeOH=100:1) 纯化,从CH₃CN (0.5mL) 中研磨,并在烘箱中干燥,得到化合物64 (9.24mg,0.03mmol),为固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H=9.56 (s,1H),9.01 (s,1H),8.23 (d,1H),7.14 (s,1H),6.92 (dd,1H),4.04 (s,3H),1.87-1.81 (m,2H),1.54-1.49 (m,2H)。LCMS R_t=1.16分钟,采用方法A,MS ESI C₁₇H₁₃F₃N₅O[M+H]⁺的计算值360.1,实测值360.0。

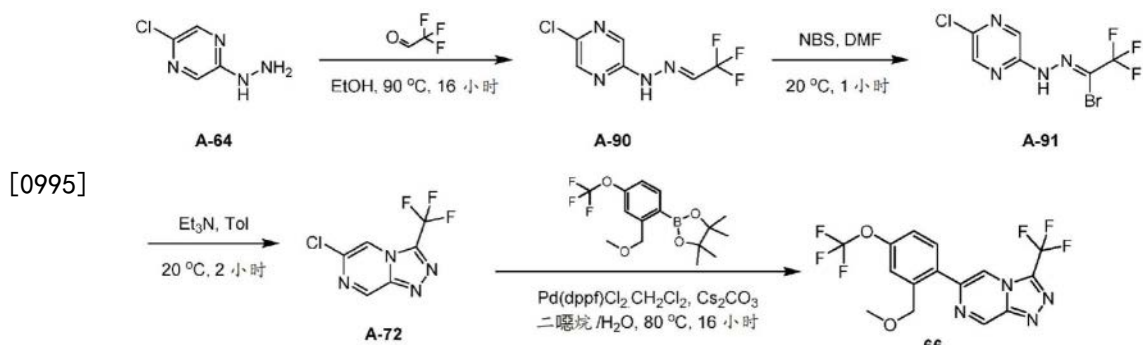
[0990] 实施例61. 化合物65的合成



[0992] A-89的合成:在N₂下将Pd (t-Bu₃P)₂ (68.88mg,0.13mmol)、K₃PO₄ (381.02mg,1.8mmol)、A-1 (200mg,0.90mmol) 和 (6-氟-3-吡啶基) 硼酸 (189.94mg,1.35mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,用H₂O (30mL) 稀释,并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=20%至60%至100%) 将其纯化,得到A-89 (140mg,0.49mmol),为固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H=8.87 (d,1H),8.53 (ddd,1H),8.39 (d,1H),7.77 (d,1H),7.20 (dd,1H)。

[0993] 化合物65的合成:向3,3-二氟环丁醇 (28mg,0.26mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加NaH (14mg,0.35mmol),并将混合物在0℃下搅拌10分钟。向混合物中添加A-89 (50mg,0.18mmol),并将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用饱和NH₄Cl (10mL) 猝灭,并用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型TLC (硅胶,PE:EtOAc=1:3) 将其纯化,得到化合物65 (54.57mg,0.15mmol),为固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H=8.79 (d,1H),8.36-8.28 (m,2H),7.74 (d,1H),6.97 (d,1H),5.30-5.19 (m,1H),3.25-3.12 (m,2H),2.86-2.70 (m,2H)。LCMS R_t=1.21分钟,采用方法A,MS ESI C₁₅H₁₁F₅N₅O[M+H]⁺的计算值372.1,实测值372.0。

[0994] 实施例62. 化合物66的合成



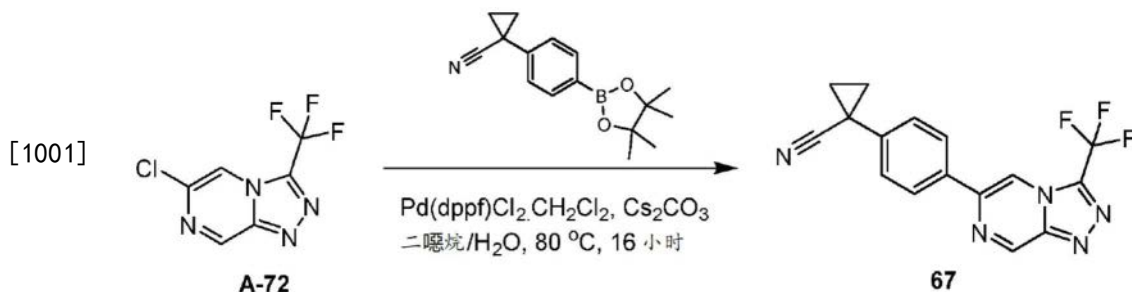
[0996] A-90的合成:将A-64 (5g,34.59mmol) 和2,2,2-三氟乙醛 (5.65g,43.23mmol) 在乙醇 (25mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,从正己烷 (20mL) 中研磨并干燥,得到A-90 (7500mg,33.34mmol),为固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_H=8.50 (br s,1H),8.49 (d,1H),8.15 (d,1H),7.16-7.11 (m,1H)。

[0997] A-91的合成:向A-90 (7500mg, 33.4mmol) 在DMF (30mL) 中的混合物中添加NBS (6241.93mg, 35.07mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用H₂O (200mL) 稀释,并用正己烷 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机相用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-91 (9500mg, 31.31mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.60 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.21 (d, 1H)。

[0998] A-72的合成:向A-91 (9.5g, 31.3mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混合物中添加Et₃N (6.32g, 62.61mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用H₂O (50mL) 稀释,并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至5%至10%) 将其纯化,得到A-72 (4100mg, 17.03mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.38 (d, 1H), 8.25 (s, 1H)。LCMS R_t=0.35分钟,采用方法B, MS ESI C₆H₃ClF₃N₄[M+H]⁺的计算值223.0, 实测值222.8。

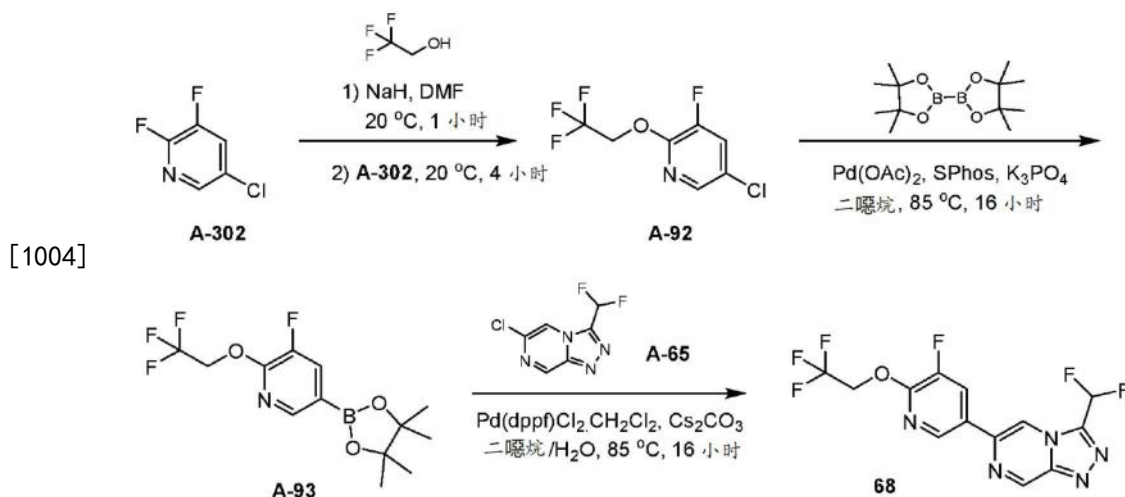
[0999] 化合物66的合成:将A-72 (100mg, 0.45mmol)、2-[2-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (179.07mg, 0.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55.04mg, 0.07mmol) 和Cs₂CO₃ (292.95mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (5mL) 稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc (5mL) 洗脱并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经10分钟42-72%B) 将其纯化,得到化合物66 (85.78mg, 0.22mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.59 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。LCMS R_t=1.24分钟,采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值393.1, 实测值393.0。

[1000] 实施例63. 化合物67的合成



[1002] 将1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丙烷甲腈 (199.54mg, 0.74mmol)、A-72 (150mg, 0.67mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (82.56mg, 0.10mmol) 和Cs₂CO₃ (439.43mg, 1.35mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.20mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (5mL) 稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc (5mL) 洗脱并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=5:1至1:1) 将其纯化,得到化合物67 (77.03mg, 0.24mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.76 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H)。LCMS R_t=1.11分钟,采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₁F₃N₅[M+H]⁺的计算值330.1, 实测值329.9

[1003] 实施例64. 化合物68的合成

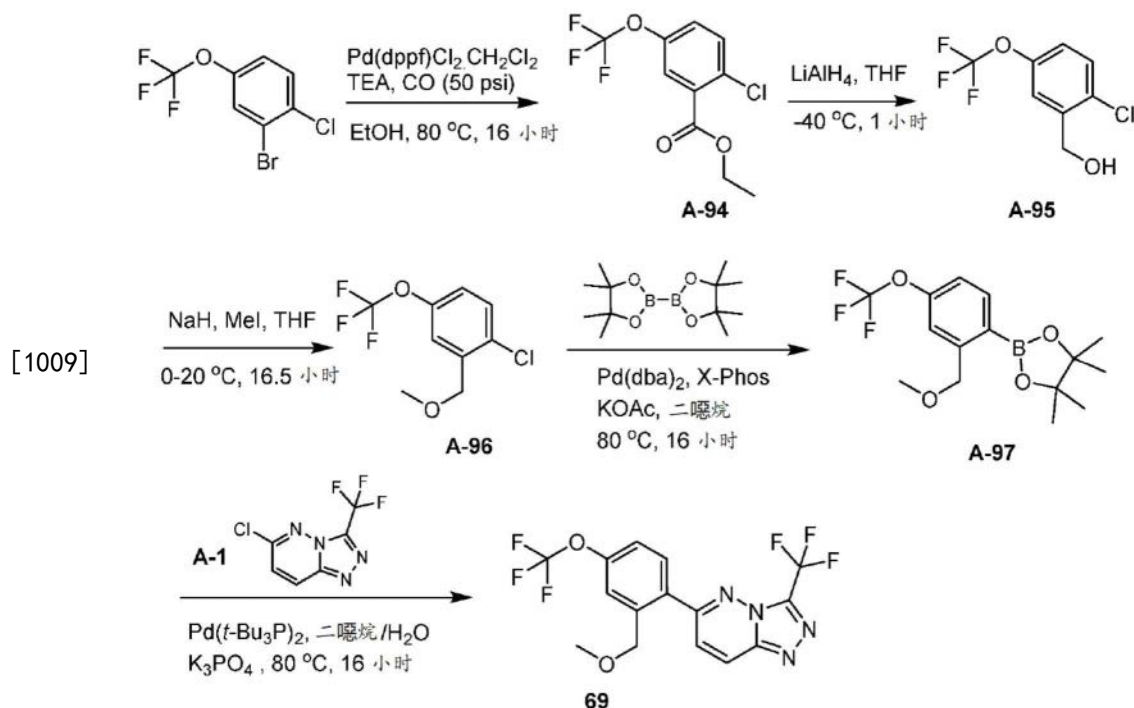


[1005] A-92的合成:在20℃下向NaH(2.94g,73.56mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中缓慢添加2,2,2-三氟乙醇(7.36g,73.56mmol),并将混合物搅拌1小时。然后添加5-氯-2,3-二氟-吡啶(10g,66.88mmol),并将混合物在20℃下再搅拌4小时。将混合物用饱和NH₄Cl(50mL)猝灭,并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-92(15000mg,65.34mmol),为油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=7.83(d,1H),7.38(dd,1H),4.73(q,2H)。

[1006] A-93的合成:将A-92(8g,34.85mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(26.55g,104.55mmol)、K₃PO₄(14.79g,69.7mmol)、SPhos(4.29g,10.45mmol)和Pd(OAc)₂(782.4mg,3.48mmol)在1,4-二噁烷(250mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc(50mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(200mL)稀释,用水(100mL x 2)和盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至10%至40%)将其纯化,得到A-93(3g,4.6021mmol),为油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.26(d,1H),7.72(dd,1H),4.87(q,2H),1.35(s,12H)。LCMS R_t=0.94分钟,采用方法B,MS ESI C₁₃H₁₇BF₄NO₃[M+H]⁺的计算值322.1,实测值322.3。

[1007] 化合物68的合成:将3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(163.24mg,0.51mmol)、A-65(80mg,0.39mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(39.97mg,0.08mmol)和Cs₂CO₃(254.83mg,0.78mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.50mL)中的混合物在85℃下16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc(20mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型TLC(PE:EtOAc=1:1)将其纯化,得到化合物68(29.36mg,0.0798mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.69(s,1H),9.29(s,1H),8.78(d,1H),8.53(dd,1H),7.81(t,1H),5.19(q,2H)。LCMS R_t=1.12分钟,采用方法A,MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O[M+H]⁺的计算值364.1,实测值363.9。

[1008] 实施例65.化合物69的合成



[1010] A-94的合成:将2-溴-1-氯-4-(三氟甲氧基)苯(5.00g,18.15mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.48g,1.82mmol)和 Et_3N (7.55mL,54.45mmol)在EtOH(30.00mL)中的混合物脱气,并用CO再填充。在80℃和CO(50psi)下搅拌反应物16小时。将反应混合物用EtOH(20mL)稀释,通过硅藻土过滤,浓缩并通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%~5%)纯化,得到A-94(2.40g,8.93mmol),为油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} =7.66-7.59(m,1H),7.42(d,1H),7.24-7.19(m,1H),4.36(q,2H),1.35(t,3H)。

[1011] A-95的合成:在-40℃下向A-94(2.40g,8.93mmol)在THF(30mL)中的溶液中缓慢添加 LiAlH_4 (406.67mg,10.72mmol)。在-40℃下搅拌反应物1小时。将反应物用饱和 NH_4Cl (0.4mL)猝灭,用EtOAc(30mL)稀释,并将形成的固体通过硅藻土过滤,并用EtOAc(30mL)洗脱。将滤液浓缩,并通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至10%至20%)纯化,得到A-95(1.50g,6.62mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} =7.45-7.42(m,1H),7.38(d,1H),7.13-7.08(m,1H),4.80(d,2H),2.04(t,1H)。

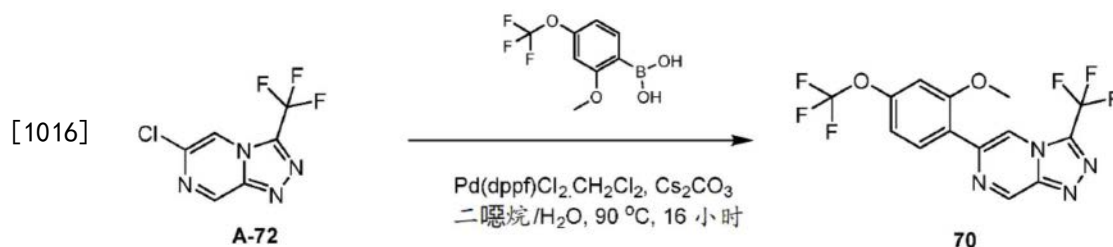
[1012] A-96的合成:在0℃下向A-96(1.50g,6.62mmol,1.00当量)在THF(20mL)中的溶液中缓慢添加NaH(317.76mg,7.94mmol,60%纯度)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加MeI(1.24mL,19.86mmol),并在20℃下搅拌反应物16小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl (50mL)猝灭,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并将残留物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至5%至10%)纯化,得到A-96(1.40g,5.82mmol),为油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} =7.43-7.32(m,2H),7.09(dd,1H),4.54(s,2H),3.50(s,3H)。

[1013] A-97的合成:将A-96(400.00mg,1.66mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(505.85mg,1.99mmol)、KOAc(325.82mg,3.32mmol)、X-Phos(197.84mg,415.00 μmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (152.01mg,166.00 μmol)在二噁烷(6mL)中的混合物在 N_2 和80℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,浓缩,并将残留物通过硅胶快速色谱法(PE:EtOAc=1:0至50:1)纯化,得到A-97(300.00mg,903.29 μmol)。

mol), 为油状物。LCMS $R_t=0.99$ 分钟, 采用方法B, MS ESI $C_{15}H_{21}BF_3O_4 [M+H]^+$ 的计算值 333.1, 实测值 332.7。

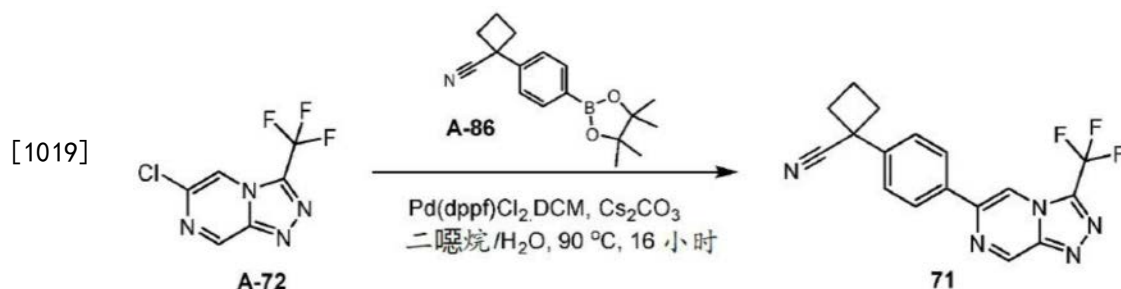
[1014] 化合物69的合成: 将A-97 (298.46mg, 898.64 μ mol)、A-1 (100.00mg, 449.32 μ mol)、 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (45.92mg, 89.86 μ mol) 和 K_3PO_4 (190.75mg, 898.64 μ mol) 的混合物在 N_2 和 80 $^\circ$ C 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 用 EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 用 EtOAc (5mL) 洗脱并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型 HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μ m) A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 8 分钟 53-63%B) 将其纯化, 得到化合物 69 (32.30mg, 81.58 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta_H=8.32$ (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.37 (s, 3H)。LCMS $R_t=0.87$ 分钟, 采用方法B, MS ESI $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2 [M+H]^+$ 的计算值 393.1, 实测值 392.9。

[1015] 实施例66. 化合物70的合成



[1017] 在 N_2 下将 [2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (127.22mg, 0.54mmol)、A-72 (100mg, 0.45mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (73.39mg, 0.09mmol) 和 Cs_2CO_3 (292.77mg, 0.90mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在 90 $^\circ$ C 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用 EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型 HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 8 分钟 63-73%B) 将其纯化, 得到化合物 70 (5.62mg), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta_H=9.57$ (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.24$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O_2 [M+H]^+$ 的计算值 379.1, 实测值 378.9

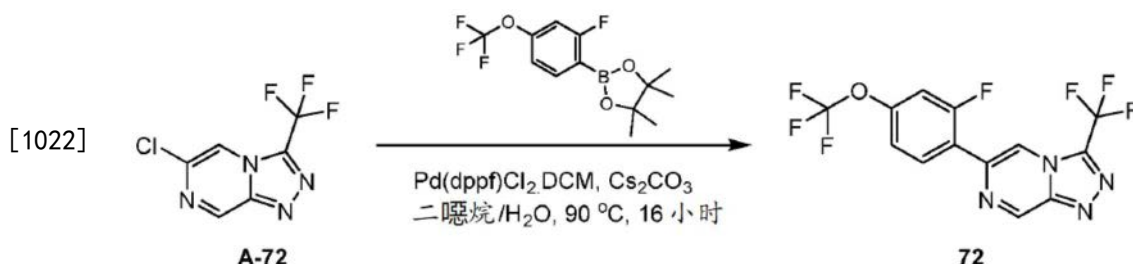
[1018] 实施例67. 化合物71的合成



[1020] 将 A-86 (152.68mg, 0.54mmol)、A-72 (100mg, 0.45mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (73.39mg, 0.09mmol) 和 Cs_2CO_3 (292.77mg, 0.90mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在 90 $^\circ$ C 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用 EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型 HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μ m); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 8 分钟 55-65%B) 将其纯化, 得到化合物 71 (29.77mg,

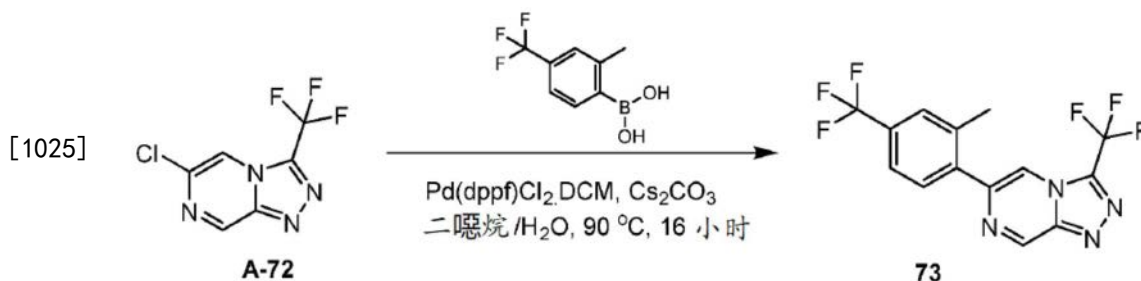
0.09mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.61$ (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H)。LCMS $R_t=1.12$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值344.1, 实测值344.0。

[1021] 实施例68. 化合物72的合成



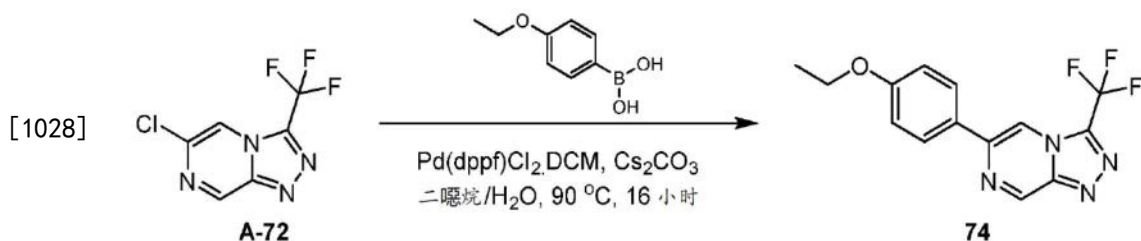
[1023] 将2-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (165.02mg, 0.5400mmol)、A-72 (100mg, 0.45mmol)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (73.39mg, 0.09mmol) 和 Cs_2CO_3 (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将有机相浓缩, 并用EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μm); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且B= CH_3CN ; 经8分钟61-71%B) 将其纯化, 得到化合物72 (36.18mg, 0.10mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.81$ (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (d, 1H)。LCMS $R_t=1.23$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值367.0, 实测值366.9。

[1024] 实施例69. 化合物73的合成



[1026] 将A-72 (100mg, 0.45mmol)、[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (109.97mg, 0.54mmol)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (73.39mg, 0.09mmol) 和 Cs_2CO_3 (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μm); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且B= CH_3CN ; 经8分钟63-73%B) 将其纯化, 得到化合物73 (69.69mg, 0.20mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.61$ (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 2.49 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.19$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值347.1, 实测值346.9

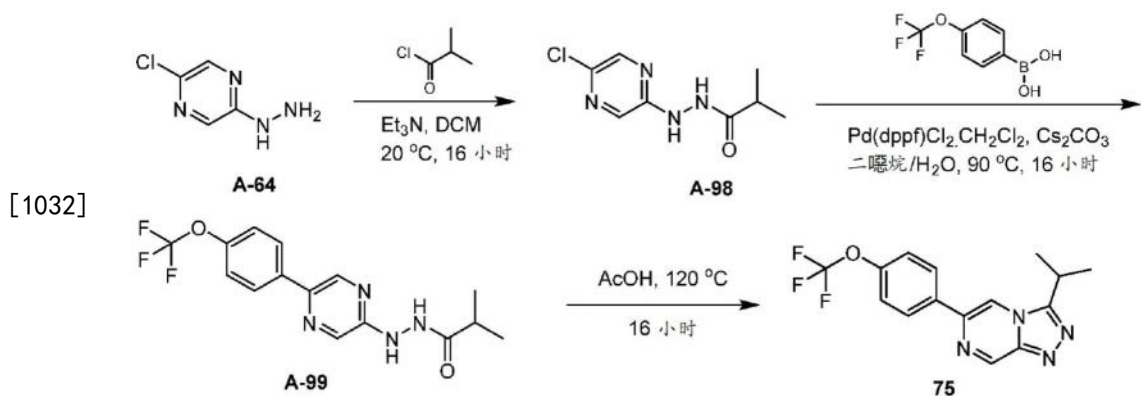
[1027] 实施例70. 化合物74的合成



[1029] 将A-72 (100mg, 0.45mmol)、(4-乙氧基苯基)硼酸 (89.49mg, 0.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (73.39mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (146.39mg, 0.45mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (30mL) 稀释,用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟58-68%B) 将其纯化,得到化合物74 (31.15mg, 0.10mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.56 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.48 (t, 3H)。

[1030] LCMS R_t=1.13分钟,采用方法A,MS ESI C₁₄H₁₂F₃N₄O[M+H]⁺的计算值309.1,实测值308.9。

[1031] 实施例71. 化合物75的合成



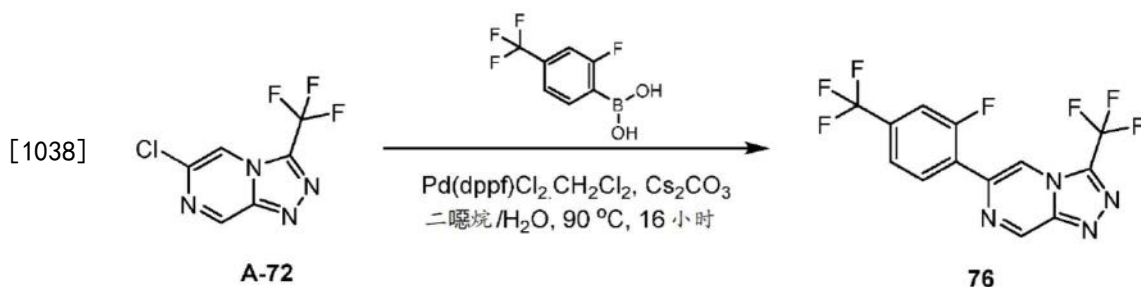
[1033] A-98的合成:向A-64 (1g, 6.92mmol) 和Et₃N (1.91mL, 13.84mmol) 在DCM (20mL) 中的混合物中添加2-甲基丙酰氯 (810.77mg, 7.61mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (50mL) 猝灭,并用DCM (30mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-98 (1500mg, 7.0mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.12 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)。

[1034] A-99的合成:将A-98 (500mg, 2.33mmol)、[4-(三氟甲氧基)-苯基]硼酸 (527.66mg, 2.56mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (190.23mg, 0.23mmol) 和Cs₂CO₃ (1.52g, 4.66mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的混合物在N₂和90℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释,通过硅藻土垫过滤,用EtOAc (10mL) 洗脱并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至20%至40%) 将其纯化,得到A-99 (250mg, 0.73mmol), 为固体。

[1035] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.53 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)。

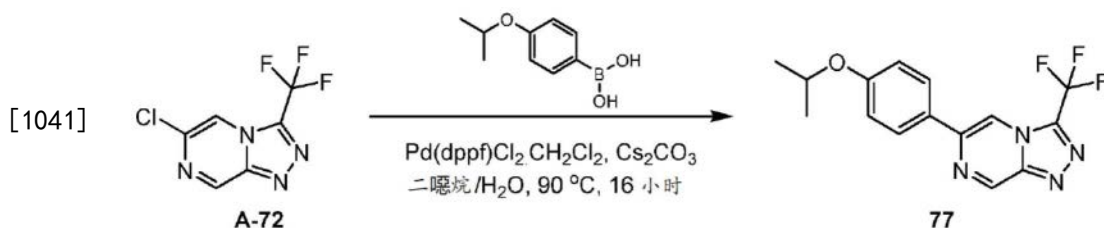
[1036] 化合物75的合成:将A-99 (150mg, 0.44mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物浓缩,并将混合物用饱和NaHCO₃ (30mL) 稀释,并用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至20%至40%) 将其纯化,得到化合物75 (90.4mg, 0.27mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.42 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 3.49 (spt, 1H), 1.61 (d, 6H)。LCMS R_t=1.15分钟,采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₄F₃N₄O[M+H]⁺的计算值323.1, 实测值322.9。

[1037] 实施例72. 化合物76的合成



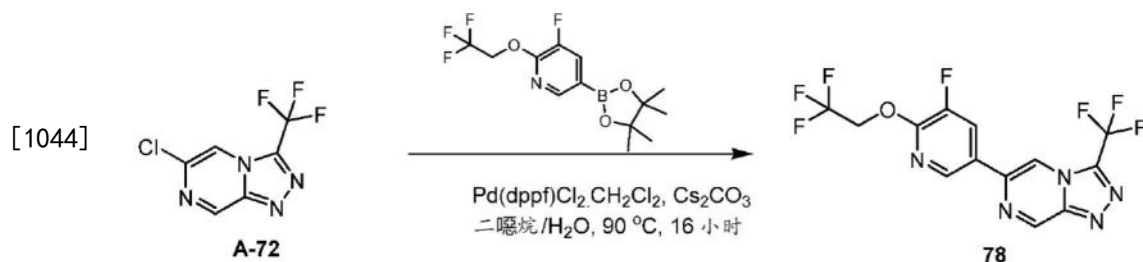
[1039] 在N₂下将A-72 (100mg, 0.45mmol)、[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (112.11mg, 0.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (30mL) 稀释,用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟58-68%B) 将其纯化,得到化合物76 (22.67mg, 0.06mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.63 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)。LCMS R_t=1.18分钟,采用方法A, MS ESI C₁₃H₆F₇N₄[M+H]⁺的计算值351.0, 实测值350.9。

[1040] 实施例73. 化合物77的合成



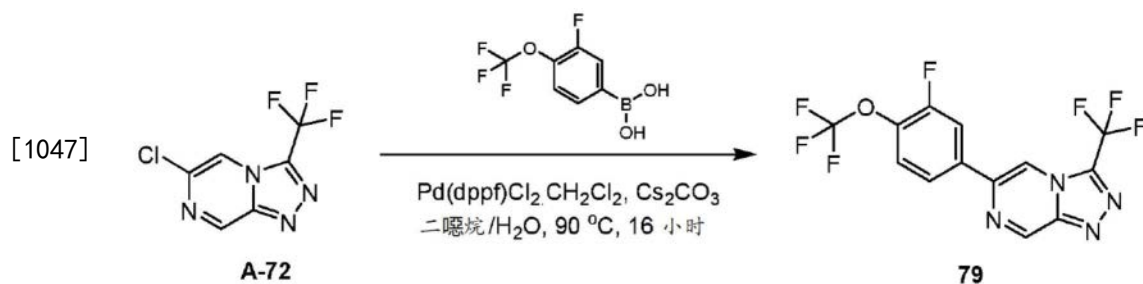
[1042] 在N₂下将A-72 (100mg, 0.45mmol)、(4-异丙氧基苯基)硼酸 (105.15mg, 0.58mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (30mL) 稀释,用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟63-73%B) 将其纯化,得到化合物77 (23.16mg, 0.07mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.56 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.66 (五重峰, 1H), 1.40 (d, 6H)。LCMS R_t=1.17分钟,采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₄F₃N₄O[M+H]⁺的计算值323.1, 实测值322.9。

[1043] 实施例74. 化合物78的合成



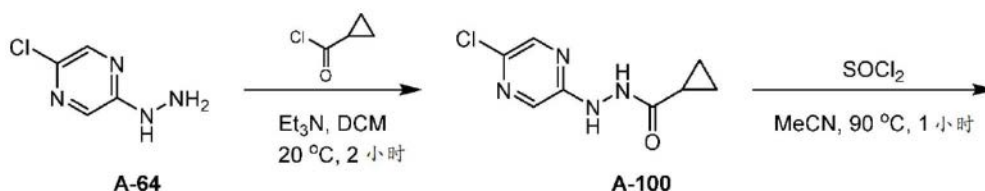
[1045] 在N₂下将3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (173.12mg, 0.54mmol)、A-72 (100mg, 0.45mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (73.39mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (30mL) 稀释,用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟58-68%B) 将其纯化,得到化合物78 (45.53mg, 0.12mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 4.94 (q, 2H)。LCMS R_t=1.16分钟,采用方法A, MS ESI C₁₃H₇F₇N₅O[M+H]⁺的计算值382.0,实测值381。

[1046] 实施例75. 化合物79的合成

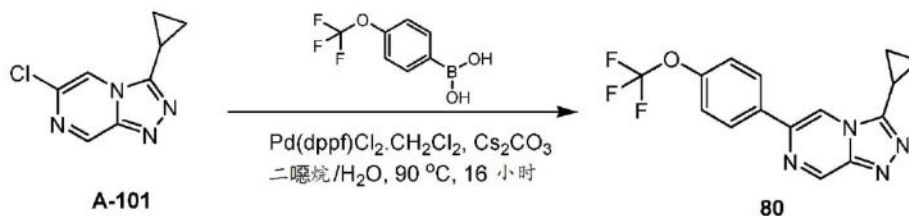


[1048] 将A-72 (100mg, 0.45mmol)、[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (120.73mg, 0.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (73.39mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (30mL) 稀释,用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟60-70%B) 将其纯化,得到化合物79 (27.15mg, 0.07mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H)。LCMS R_t=1.20分钟,采用方法A, MS ESI C₁₃H₆F₇N₄O[M+H]⁺的计算值367.0,实测值366.9。

[1049] 实施例76. 化合物80的合成



[1050]



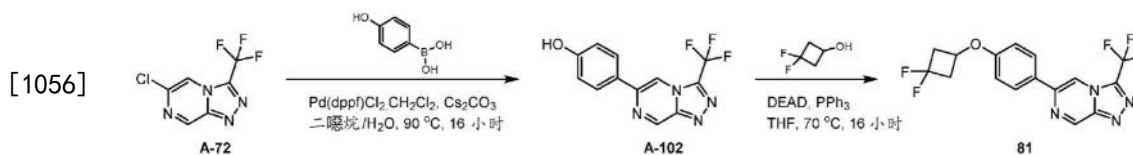
[1051] A-100的合成:向A-64 (500mg, 3.46mmol) 和 Et_3N (0.96mL, 6.92mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中滴加环丙烷碳酰氯 (433.85mg, 4.15mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (50mL) 猝灭,用DCM (30mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中 EtOAc =0%至20%至50%) 纯化,得到A-100 (500mg, 2.35mmol), 为固体。

[1052] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)。

[1053] A-101的合成:向N'-(5-氯吡嗪-2-基)环丙烷-碳酰肼 (350mg, 1.65mmol) 在MeCN (10mL) 中的混合物中添加 SOCl_2 (0.36mL, 4.94mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1小时。冷却后,将反应混合物浓缩,并将所得混合物用饱和 NaHCO_3 (20mL) 处理,并用 EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到残留物,通过硅胶快速色谱法 (PE中 EtOAc =0%至20%至50%) 将其纯化,得到A-101 (130mg, 0.67mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.14 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 4H)。

[1054] 化合物80的合成:在 N_2 下将A-101 (130mg, 0.67mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (165.07mg, 0.8mmol)、 Cs_2CO_3 (435.25mg, 1.34mmol) 和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (81.82mg, 0.1mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用 EtOAc (20mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用 EtOAc (20mL) 洗脱。将滤液浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm); A= H_2O (0.05% NH_4HCO_3) 且B= CH_3CN ; 经10分钟40-70%B) 将其纯化,得到化合物80 (74.19mg, 0.23mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 4H)。LCMS R_t =1.12分钟,采用方法A,ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值321.1,实测值320.9。

[1055] 实施例77. 化合物81的合成

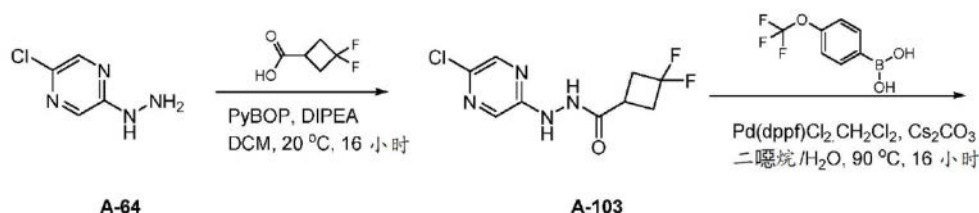


[1057] A-102的合成:将A-72 (300mg, 1.35mmol)、(4-羟苯基)硼酸 (241.7mg, 1.75mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (220.16mg, 0.27mmol) 和 Cs_2CO_3 (878.32mg, 2.7mmol) 在1,4-二噁烷

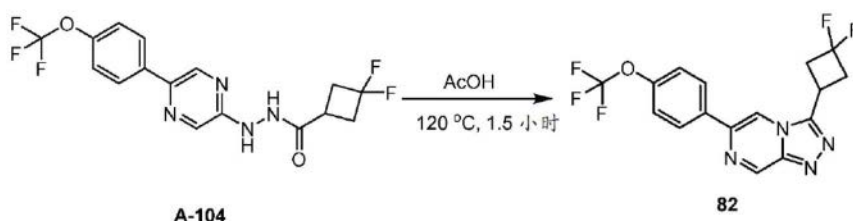
(15mL) 和水 (3mL) 中的混合物在 90℃ 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用 EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 0 至 30% 至 100%) 将其纯化, 得到 A-102 (180mg, 0.59mmol), 为固体。LCMS R_t = 0.69 分钟, 采用方法 B, MS ESI C₁₂H₈F₃N₄O [M+H]⁺ 的计算值 281.1, 实测值 280.9

[1058] 化合物 81 的合成: 在 0℃ 下向 A-102 (180mg, 0.61mmol)、3,3-二氟环丁醇 (98.5mg, 0.91mmol) 和 PPh₃ (286.81mg, 1.09mmol) 在 THF (3mL) 中的混合物中添加 DEAD (190.43mg, 1.09mmol)。使混合物升温, 然后在 70℃ 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 得到粗产物, 通过制备型 TLC (硅胶, PE:EtOAc = 3:1) 和制备型 HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10μm); A = H₂O (0.05% NH₄OH) 且 B = CH₃CN; 经 8 分钟 48-78%B) 将其纯化, 得到化合物 81 (5.08mg, 0.01mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H = 9.57 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 4.83-4.65 (m, 1H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 2H)。LCMS R_t = 1.19 分钟, 采用方法 A, MS ESI C₁₆H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺ 的计算值 371.1, 实测值 371.0。

[1059] 实施例 78. 化合物 82 的合成



[1060]



[1061] A-103 的合成: 向 A-64 (500mg, 3.46mmol)、3,3-二氟环丁烷羧酸 (517.81mg, 3.8mmol) 和 PyBOP (2.7g, 5.19mmol) 在 DCM (30mL) 中的混合物中添加 DIPEA (1.21mL, 6.92mmol)。将反应混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。将反应物用饱和 NH₄Cl (50mL) 猝灭, 并用 DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 20% 至 50%) 将其纯化, 得到 A-103 (600mg, 1.64mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 10.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.84-2.66 (m, 4H)。

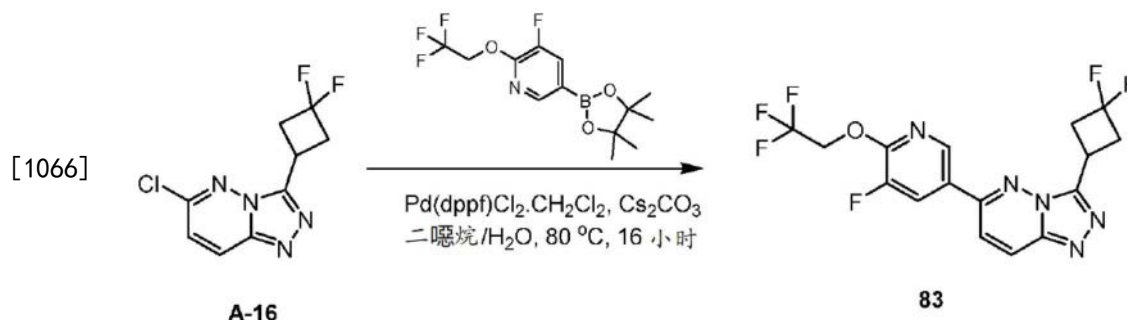
[1062] A-104 的合成: 在 N₂ 下将 A-103 (250mg, 0.95mmol)、[4-(三氟甲氧基)-苯基]硼酸 (294.03mg, 1.43mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (194.33mg, 0.24mmol) 和 Cs₂CO₃ (620.24mg, 1.9mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在 90℃ 下搅拌 16 小时。将混合物冷却到室温, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用 EtOAc (30mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 20% 至 50%) 将其纯化, 得到 A-104 (150mg, 0.39mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 10.12 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.11-8.06 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 4H)。

[1063] 化合物 82 的合成: 将于微波反应器中的 A-104 (150mg, 0.39mmol) 在乙酸 (2mL) 中的

混合物在120℃下搅拌1.5小时。将混合物冷却到室温并浓缩,并将残留物用1N NaHCO₃中和到pH=7-8,并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水(10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤,并将滤液浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经10分钟38-78%B) 将其纯化,得到化合物82 (44.06mg, 0.12mmol), 为固体。

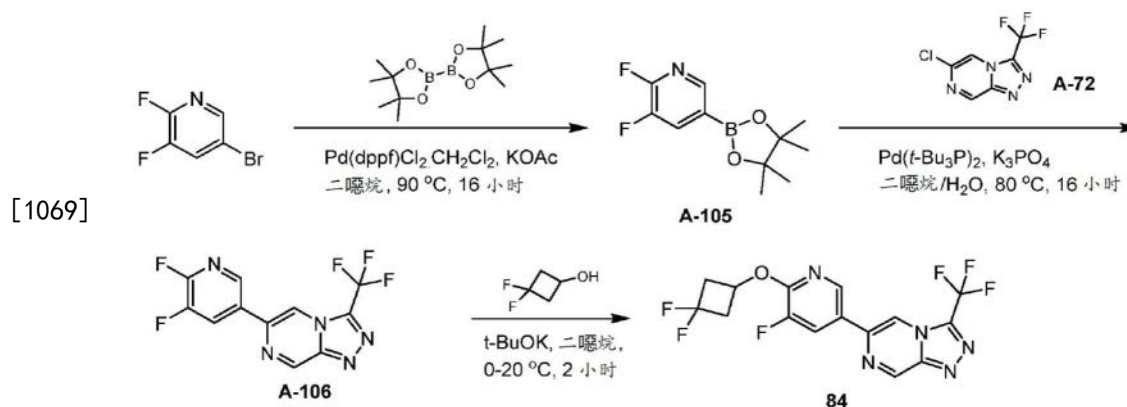
[1064] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.46 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.33-3.07 (m, 4H)。LCMS R_t=1.17分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺的计算值371.1, 实测值371.0

[1065] 实施例79. 化合物83的合成



[1067] 在N₂下将A-16 (100mg, 0.41mmol)、3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (196.88mg, 0.61mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (83.46mg, 0.1mmol) 和Cs₂CO₃ (266.36mg, 0.82mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (30mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (30mL) 洗脱。将滤液浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Xtimate C₁₈ (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经9.5分钟40-65%B) 将其纯化,得到化合物83 (61.78mg, 0.15mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.53 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.95 (q, 2H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.42-3.15 (m, 4H)。LCMS R_t=1.16分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₆H₁₂F₆N₅O [M+H]⁺的计算值404.1, 实测值404.0。

[1068] 实施例80. 化合物84的合成



[1070] A-105的合成: 将5-溴-2,3-二氟-吡啶 (2g, 10.31mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (3.4g, 13.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.26g, 1.55mmol) 和KOAc (2.02g, 20.62mmol) 在1,4-二噁烷 (100mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc (50mL x

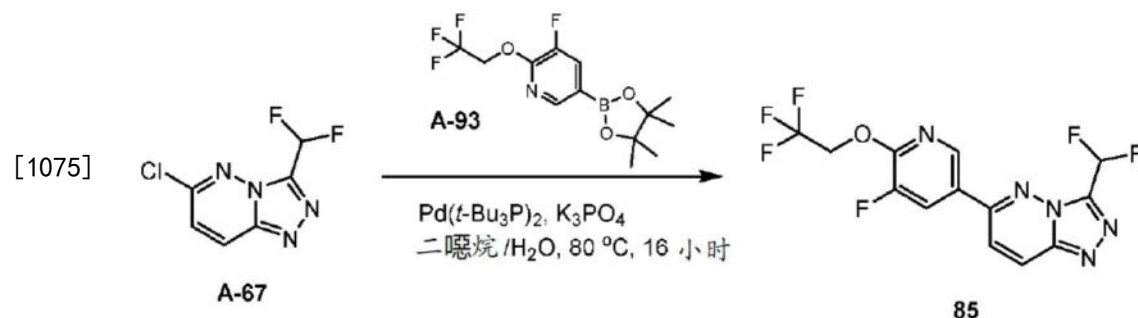
2) 洗脱。将混合物浓缩,并用EtOAc (150mL) 稀释,用水 (100mL x 2) 和盐水 (80mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至10%) 将其纯化,得到A-105 (2200mg, 2.32mmol), 为固体。LCMS $R_t=0.88$ 分钟,采用方法B, MS ESI $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{NO}_2[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 的计算值242.1, 实测值242.0

[1071] A-106的合成:在 N_2 下将A-105 (324.91mg, 1.35mmol)、A-72 (200mg, 0.90mmol)、Pd ($t\text{-Bu}_3\text{P}$)₂ (91.85mg, 0.18mmol) 和 K_3PO_4 (381.56mg, 1.8mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (2mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至30%) 将其纯化,得到A-106 (100mg, 0.32mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.62$ (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H)。LCMS $R_t=0.74$ 分钟,采用方法B, MS ESI $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值302.0, 实测值301.8。

[1072] 化合物84的合成:在0℃下向A-106 (50mg, 0.16mmol) 和3,3-二氟环丁醇 (34.06mg, 0.32mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物中添加 $t\text{-BuOK}$ (35.35mg, 0.32mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μm); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且B= CH_3CN ; 经8分钟50-80%B) 将其纯化,得到化合物84 (13.63mg, 0.04mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.59$ (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H)。

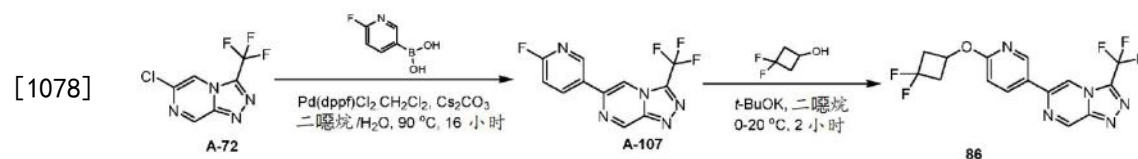
[1073] LCMS $R_t=1.18$ 分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值390.1, 实测值390.0。

[1074] 实施例81. 化合物85的合成



[1076] 将A-67 (99.02mg, 0.48mmol)、A-93 (202.05mg, 0.63mmol)、 K_3PO_4 (205.54mg, 0.97mmol) 和Pd ($t\text{-Bu}_3\text{P}$)₂ (37.11mg, 0.07mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μm); A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且B= CH_3CN ; 经8分钟40-70%B) 将其纯化,得到化合物85 (108.7mg, 0.30mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=8.86$ (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 5.22 (q, 2H)。LCMS $R_t=1.14$ 分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值364.1, 实测值364.0。

[1077] 实施例82. 化合物86的合成



[1079] A-107的合成:将A-72 (200mg, 0.90mmol)、(6-氟-3-吡啶基)硼酸 (151.95mg,

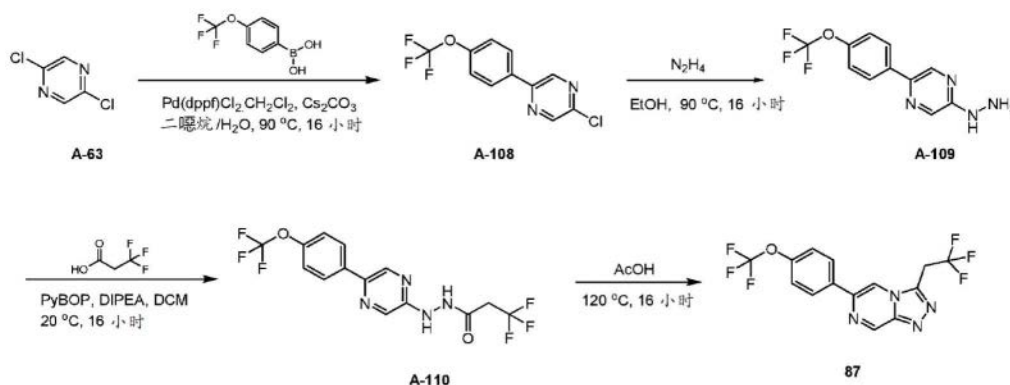
1.08mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (146.77mg, 0.18mmol) 和Cs₂CO₃ (585.55mg, 1.8mmol) 在1,4-二噁烷(15mL)和水(3mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc(20mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至30%至50%)将其纯化,得到A-107(140mg, 0.40mmol),为固体。

[1080] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.62 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.47-8.40 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H)。

[1081] LCMS R_t=0.69分钟,采用方法B,MS ESI C₁₁H₆F₄N₅[M+H]⁺的计算值284.0,实测值283.9。

[1082] 化合物86的合成:在20℃下向3,3-二氟环丁醇(25.19mg, 0.23mmol)和A-107(33mg, 0.12mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物中添加t-BuOK(26.15mg, 0.23mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用饱和NH₄Cl(10mL)猝灭,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=1:1)和制备型HPLC(Phenomenex Gemini(250mm x 50mm, 10μm); A=H₂O(0.05% NH₄OH)且B=CH₃CN; 经8分钟55-65%B)将其纯化,得到化合物86(1.72mg, 0.05mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.59 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H)。LCMS R_t=1.14分钟,采用方法A,MS ESI C₁₅H₁₁F₅N₅O[M+H]⁺的计算值372.1,实测值372.0。

[1083] 实施例83. 化合物87的合成



[1085] A-108的合成:在N₂下将A-63(1g, 6.71mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]-硼酸(1.52g, 7.38mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(822.23mg, 1.01mmol)和Cs₂CO₃(4373.74mg, 13.42mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(20mL)洗脱并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至3%至8%)纯化,得到A-108(250mg, 0.91mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.79 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.37 (d, 2H)。

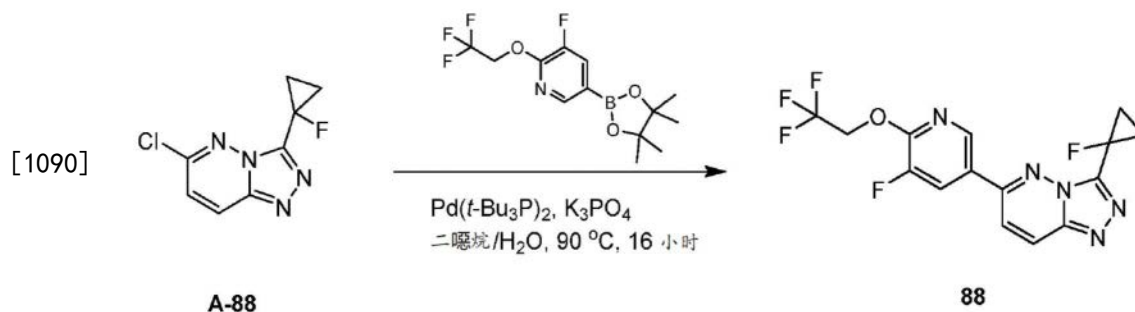
[1086] A-109的合成:将A-108(250mg, 0.91mmol)和肼(175.05mg, 5.46mmol)在乙醇(5mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物浓缩,并将残留物用饱和NaHCO₃(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-109(170mg, 0.63mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.60 (d, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.36 (s, 2H)。

[1087] A-110的合成:向A-109(80mg, 0.3mmol)、3,3,3-三氟丙酸(41.7mg, 0.33mmol)和

PyBOP (231.1mg, 0.44mmol) 在DCM (30mL) 中的混合物中添加DIPEA (0.1mL, 0.59mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应物用饱和NH₄Cl (50mL) 猝灭, 并用DCM (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到A-110 (200mg, 0.28mmol), 为油状物。LCMS R_t=0.81分钟, 采用方法B, MS ESI C₁₄H₁₁F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值381.1, 实测值381.0。

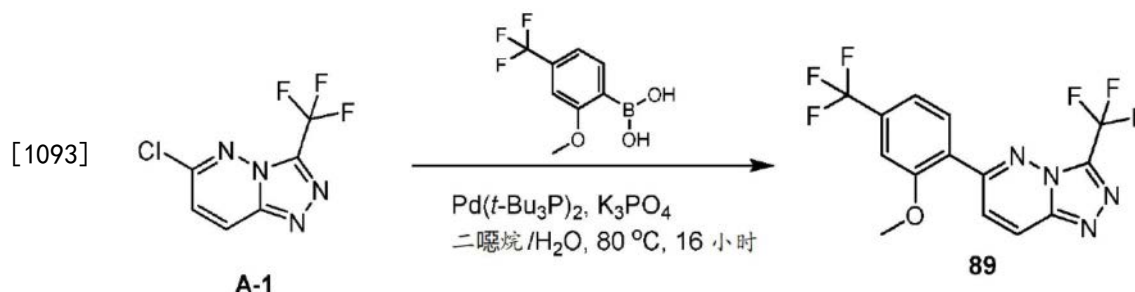
[1088] 化合物87的合成: 将A-110 (200mg, 0.53mmol) 在乙酸 (2mL) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温并浓缩, 并将残留物用1N NaHCO₃中和到pH=7-8, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经6分钟46-76%B) 将其纯化, 得到化合物87 (25.13mg, 0.07mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.57 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 4.61 (q, 2H)。LCMS R_t=1.16分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1, 实测值363.0。

[1089] 实施例84. 化合物88的合成



[1091] 在N₂下将A-88 (100mg, 0.47mmol)、K₃PO₄ (199.71mg, 0.94mmol)、3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (226.53mg, 0.71mmol) 和Pd (t-Bu₃P)₂ (36.06mg, 0.07mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温, 用EtOAc (20mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 并用EtOAc (20mL) 洗脱。将滤液浓缩, 得到粗产物, 通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5μm); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经10分钟40-80%B) 将其纯化, 得到化合物88 (61.29mg, 0.16mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.82 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 5.22 (q, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H)。LCMS R_t=1.14分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₅H₁₁F₅N₅O[M+H]⁺的计算值372.1, 实测值372.0。

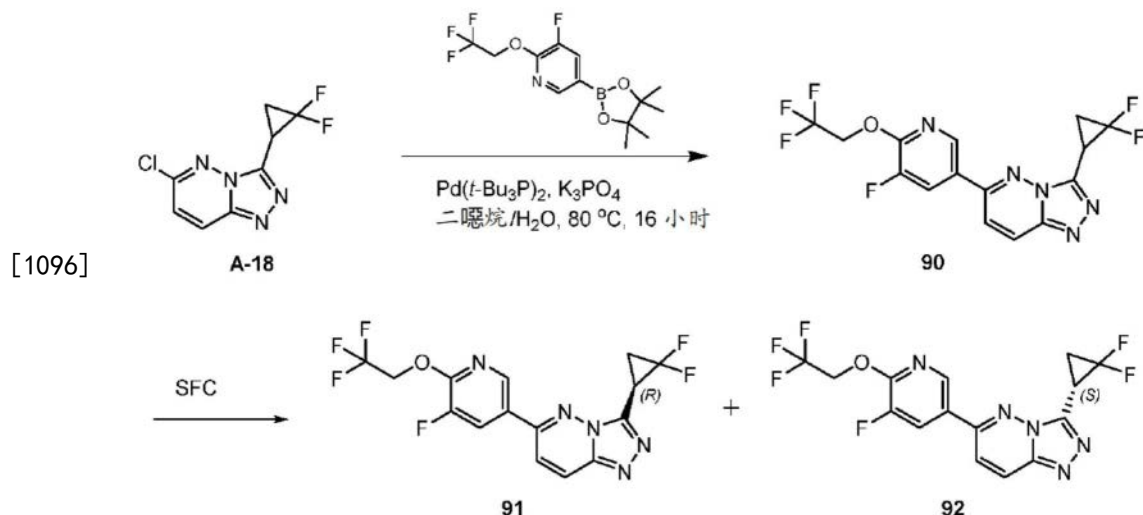
[1092] 实施例85. 化合物89的合成



[1094] 在N₂下将[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (118.59mg, 0.54mmol)、A-1 (100mg, 0.45mmol)、K₃PO₄ (190.78mg, 0.9mmol) 和Pd (t-Bu₃P)₂ (34.44mg, 0.07mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物通过硅胶过滤并浓缩成粗产

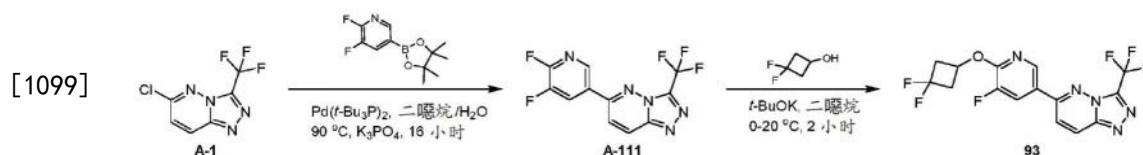
物,通过制备型HPLC(Xbridge(150mm x 25mm,5 μ m);A=H₂O(0.05%NH₄HCO₃)且B=CH₃CN;经6.5分钟52-72%B)将其纯化,得到化合物89(32.47mg,0.09mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{H} =8.62(d,1H),7.94(d,1H),7.80(d,1H),7.61-7.51(m,2H),3.97(s,3H)。LCMS R_{t} =1.22分钟,采用方法A,MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1,实测值363.0。

[1095] 实施例86.化合物90、91和92的合成



[1097] 将A-18(69.39mg,0.30mmol)、3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(125.61mg,0.39mmol)、K₃PO₄(127.77mg,0.60mmol)和Pd(t-Bu₃P)₂(23.07mg,0.05mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.50mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(50mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至10%至80%)将其纯化,得到化合物90(90mg)。将化合物90通过SFC(Chiralcel OJ(250mm x 30mm,5 μ m);A=CO₂且B=EtOH(0.1%NH₃H₂O);38℃;60mL/分钟;经6分钟15%B;多次注射)纯化,得到对映体1,随机指定为化合物91(R_{t} =4.5分钟),和对映体2,随机指定为化合物92(R_{t} =4.9分钟)。化合物91(25.85mg,0.07mmol)¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ_{H} =8.55(d,1H),8.23(d,1H),8.15(dd,1H),7.56(d,1H),4.95(q,2H),3.37-3.29(m,1H),2.70-2.60(m,1H),2.25-2.15(m,1H)。LCMS R_{t} =1.14分钟,采用方法A,MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O[M+H]⁺的计算值390.1,实测值390.0。化合物92(8.36mg,0.02mmol)¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{H} =8.55(d,1H),8.23(d,1H),8.15(dd,1H),7.56(d,1H),4.95(q,2H),3.36-3.28(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.25-2.15(m,1H)。LCMS R_{t} =1.16分钟,采用方法A,MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O[M+H]⁺的计算值390.1,实测值390.0

[1098] 实施例87.化合物93的合成

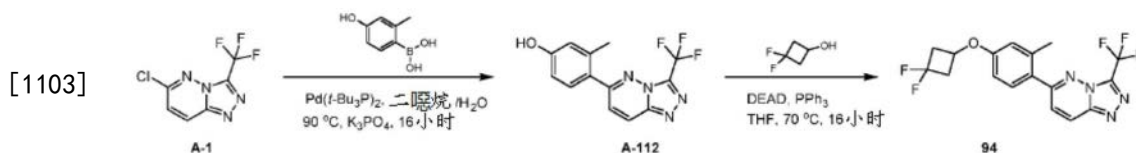


[1100] A-111的合成:在N₂下将A-1(200mg,0.90mmol)、2,3-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(281.59mg,1.17mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(91.85mg,0.18mmol)和K₃PO₄(381.56mg,1.8mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1.5mL)中的混合物在90℃下搅拌16

小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至50%至100%)将其纯化,得到A-111(250mg,0.83mmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.62 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (dt, 1H), 7.77 (d, 1H)。LCMS R_t = 0.76分钟,采用方法B, MS ESI $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值302.0,实测值301.9。

[1101] 化合物93的合成:在0℃下向A-111(50mg,0.17mmol)和3,3-二氟环丁醇(26.92mg,0.25mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物中添加t-BuOK(37.26mg,0.33mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟48-78%B)将其纯化,得到产物化合物93(8.04mg,0.02mmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.55 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 2H)。LCMS R_t = 1.22分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值390.1,实测值390.0。

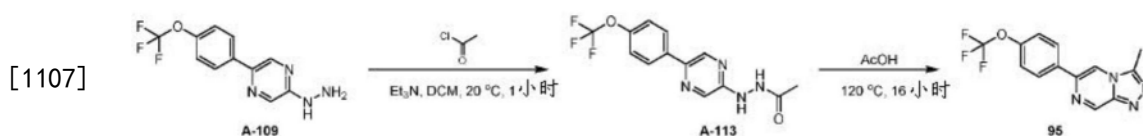
[1102] 实施例88. 化合物94的合成



[1104] A-112的合成:在N₂下将A-1(300mg,1.35mmol)、(4-羟基-2-甲基-苯基)硼酸(266.29mg,1.75mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(137.77mg,0.27mmol)和K₃PO₄(572.34mg,2.7mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1.5mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至100%)将其纯化,得到A-112(300mg,0.97mmol),为固体。LCMS R_t = 0.73分钟,采用方法B, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值295.1,实测值294.9

[1105] 化合物94的合成:在0℃和N₂下向A-112(100mg,0.34mmol)、3,3-二氟环丁醇(55.1mg,0.51mmol)和PPh₃(160.46mg,0.61mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加DEAD(106.54mg,0.61mmol)。使混合物升温,并在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, 10 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟55-85%B)将其纯化,得到化合物94(7.45mg,0.02mmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.25 (d, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。LCMS R_t = 1.21分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值385.1,实测值385.0。

[1106] 实施例89. 化合物95的合成

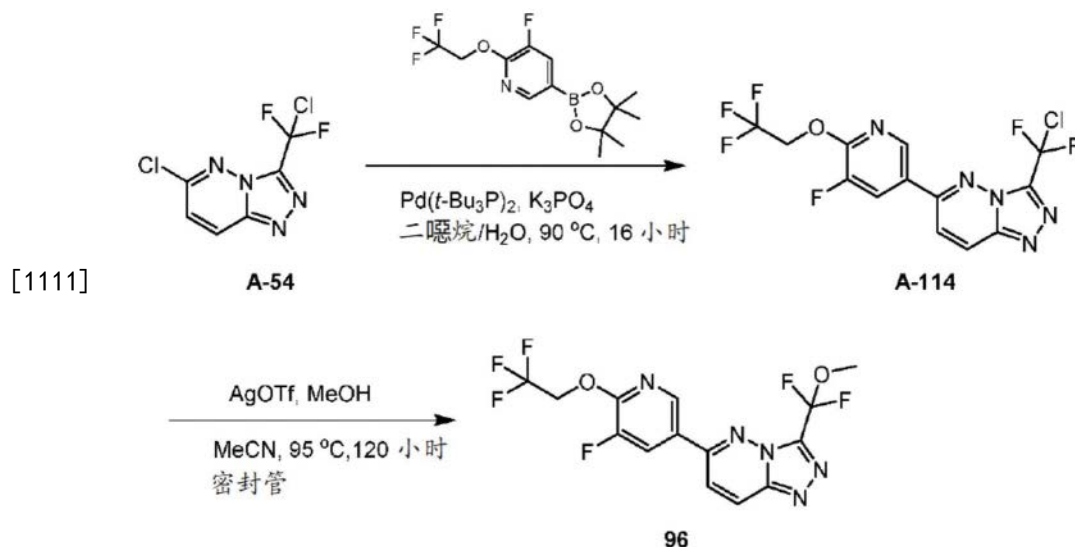


[1108] A-113的合成:向A-109(100mg,0.37mmol)和Et₃N(0.15mL,1.11mmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加乙酰氯(58.1mg,0.74mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,用饱和NaHCO₃(15mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到A-113(150mg,0.48mmol),为油状物。LCMS

$R_t=0.745$ 分钟,采用方法B,MS ESI $C_{13}H_{12}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值313.1,实测值312.9。

[1109] 化合物95的合成:将A-113 (150mg, 0.48mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物加热到120℃并搅拌16小时。将反应混合物浓缩,用饱和 $NaHCO_3$ (10mL) 稀释,并用EtOAc (15mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc, 0%至40%至100%) 纯化,得到化合物95 (59.99mg, 0.21mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta_H=9.45$ (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 2.81 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.09$ 分钟,采用方法A,MS ESI $C_{13}H_{10}F_3N_4O[M+H]^+$ 的计算值295.1,实测值294.9

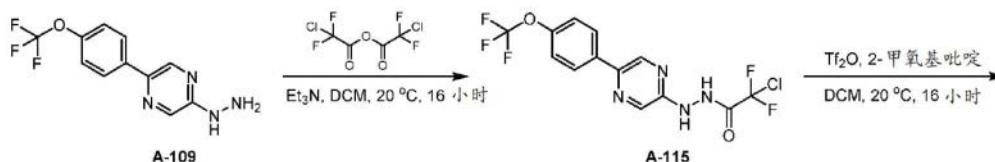
[1110] 实施例90. 化合物96的合成



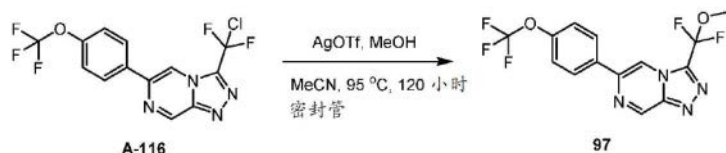
[1112] A-114的合成:将A-54 (150mg, 0.63mmol)、3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (302.26mg, 0.94mmol)、Pd($t-Bu_3P$) $_2$ (48.11mg, 0.09mmol) 和 K_3PO_4 (266.47mg, 1.26mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在 N_2 和90℃下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅藻土垫过滤,用EtOAc (10mL) 洗脱,浓缩并通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc, 0%至20%至40%) 纯化,得到A-114 (160mg, 0.4024mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz DMSO- d_6) $\delta_H=8.84$ (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 5.22 (q, 2H)。

[1113] 化合物96的合成:向A-114 (160mg, 0.4mmol) 在甲醇 (2mL) 和MeCN (2mL) 中的混合物中添加AgOTf (516.9mg, 2.01mmol), 然后将混合物密封,并在95℃下搅拌120小时MS。冷却后,将混合物用 H_2O (15mL) 稀释,并用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc, 0%至20%至40%) 纯化,得到化合物96 (26.07mg, 0.07mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta_H=8.56$ (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 4.95 (q, 2H), 3.94 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.15$ 分钟,采用方法A,MS ESI $C_{14}H_{10}F_6N_5O_2[M+H]^+$ 的计算值394.1,实测值394.0。

[1114] 实施例91. 化合物97的合成



[1115]

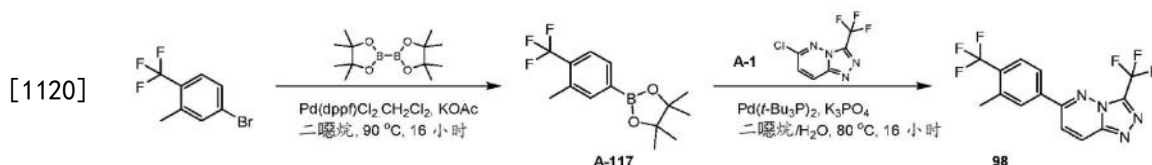


[1116] A-115的合成:向A-109 (200mg, 0.74mmol) 和 Et_3N (0.2mL, 1.48mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物中添加2-氯-2,2-二氟-乙酸 (2-氯-2,2-二氟-乙酰基) 酯 (197.8mg, 0.81mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩,用饱和 NaHCO_3 (20mL) 稀释,并用 EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到A-115 (300mg, 0.78mmol), 为油状物,其直接用于下一步。LCMS $R_t=0.83$ 分钟,采用方法B,MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值383.0,实测值382.9。

[1117] A-116的合成:向A-115 (300mg, 0.78mmol) 和2-甲氧基吡啶 (102.66mg, 0.94mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物中添加 Tf_2O (243.31mg, 0.86mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩,用饱和 NaHCO_3 (10mL) 稀释,用 EtOAc (15mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过硅胶快速色谱法 (PE中 EtOAc , 0%至10%至20%) 纯化,得到A-116 (30mg, 0.08mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.59$ (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.41 (d, 2H)。

[1118] 化合物97的合成:将A-116 (30mg, 0.08mmol) 和 AgOTf (211.38mg, 0.82mmol) 在MeCN (1mL) 和甲醇 (1mL) 中的混合物密封,并在95℃下搅拌120小时。冷却后,将混合物用 H_2O (15mL) 稀释,并用 EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过快速色谱法 (PE中 EtOAc , 0%至20%至40%) 纯化,得到化合物97 (11.95mg, 0.03mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=9.53$ (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 3.98 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.17$ 分钟,采用方法A,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值361.1,实测值361.0。

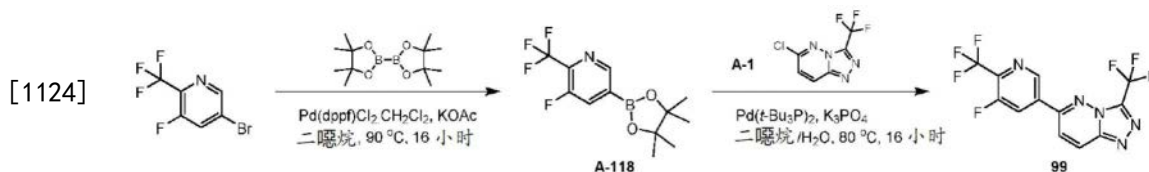
[1119] 实施例92. 化合物98的合成



[1121] A-117的合成:将4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯 (500mg, 2.09mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (690.55mg, 2.72mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (160.35mg, 0.31mmol) 和 KOAc (410.58mg, 4.18mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物通过硅胶过滤,用 EtOAc (10mL x 2) 洗脱,并将滤液浓缩成粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE: $\text{EtOAc}=10:1$) 将其纯化,得到A-117 (300mg, 1.05mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.71-7.59$ (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 2.41 (d, 3H), 1.28 (s, 12H)。

[1122] 化合物98的合成:将A-1 (150mg, 0.67mmol)、A-117 (250.67mg, 0.88mmol)、 K_3PO_4 (286.17mg, 1.35mmol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (51.67mg, 0.1mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将悬浮液用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc (20mL) 洗脱并浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Xbridge (150mm x 25mm, 5 μ m); A=H₂O (0.05% NH₄HCO₃) 且 B=CH₃CN; 经6分钟 58-65% B) 将其纯化,得到化合物98 (19.86mg, 0.06mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H =8.35 (d, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 2.64 (s, 3H) LCMS R_t =1.25分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄[M+H]⁺的计算值347.1, 实测值346.9。

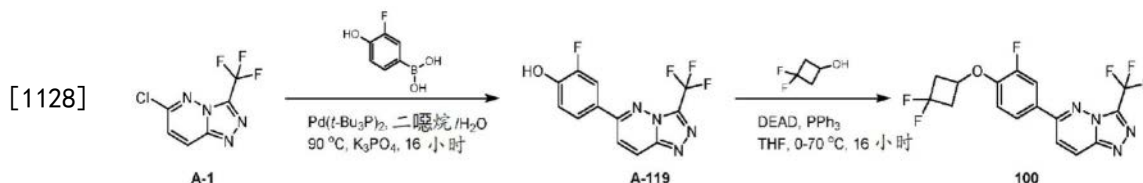
[1123] 实施例93. 化合物99的合成



[1125] A-118的合成:将5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶 (163.95mg, 0.82mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (270.61mg, 1.07mmol)、KOAc (160.9mg, 1.64mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (62.84mg, 0.12mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物在90℃和N₂下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL) 洗脱。将合并的滤液浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法 (PE:EtOAc=10:1) 将其纯化,得到A-118 (100mg, 0.34mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H =8.82-8.75 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 1.37 (s, 12H)。

[1126] 化合物99的合成:将A-1 (100mg, 0.45mmol)、A-118 (143.85mg, 0.49mmol)、 K_3PO_4 (190.78mg, 0.9mmol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (34.44mg, 0.07mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物在80℃和N₂下搅拌16小时。冷却到室温后,将悬浮液用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc (20mL) 洗脱并浓缩,得到粗产物,通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=1:1) 将其纯化,得到化合物99 (32.76mg, 0.09mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H =9.28 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.34 (d, 1H)。LCMS R_t =1.15分钟, 采用方法A, MS ESI C₁₂H₅F₇N₅[M+H]⁺的计算值352.0, 实测值351.9。

[1127] 实施例94. 化合物100的合成

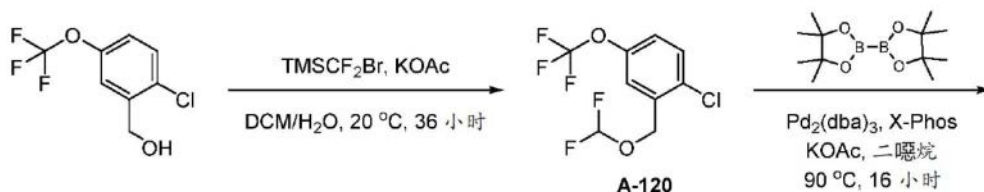


[1129] A-119的合成:将A-119 (300mg, 1.35mmol)、(3-氟-4-羟基-苯基)硼酸 (273.22mg, 1.75mmol)、 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (137.77mg, 0.27mmol) 和 K_3PO_4 (572.34mg, 2.7mmol) 在1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (3mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至100%) 纯化,得到A-119 (250mg, 0.83mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H =10.78 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.18 (t, 1H)。

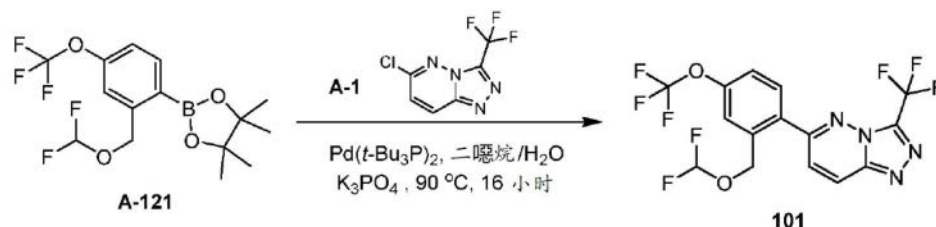
[1130] 化合物100的合成:在0℃和N₂下向A-119 (100mg, 0.34mmol)、3,3-二氟环丁醇

(54.37mg, 0.50mmol) 和 PPh_3 (158.32mg, 0.60mmol) 在 THF (3mL) 中的混合物中添加 DEAD (105.12mg, 0.60mmol)。将混合物加热并在 70°C 下搅拌 16 小时, 此时通过 LCMS 观察到所需产物。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 并通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 0 至 100%) 和制备型 HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, $10\mu\text{m}$); A = H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B = CH_3CN ; 经 8 分钟 50-80%B) 纯化, 得到化合物 100 (51.33mg, 0.13mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) δ_{H} = 8.29 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.87-4.24 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H)。LCMS R_t = 1.20 分钟, 采用方法 A, MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 389.1, 实测值 389.0。

[1131] 实施例 95. 化合物 101 的合成



[1132]



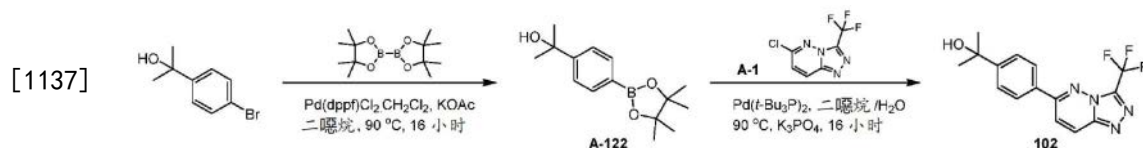
[1133] A-120 的合成: 向 [2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基] 甲醇 (200mg, 0.88mmol) 和 KOAc (519.76mg, 5.3mmol) 在 DCM (0.50mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物中添加 [溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷 (537.82mg, 2.65mmol), 然后将混合物在 20°C 下搅拌 36 小时。将混合物用 DCM (30mL) 稀释, 并将有机相用水 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 0% 至 2%) 将其纯化, 得到 A-120 (160mg, 0.58mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} = 7.67 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.03 (s, 2H)。

[1134] A-121 的合成: 将 A-120 (110mg, 0.40mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (302.98mg, 1.19mmol)、X-Phos (47.4mg, 0.10mmol)、KOAc (78.06mg, 0.80mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.42mg, 0.04mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 0 至 10%) 将其纯化, 得到 A-121 (50mg, 0.14mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 7.89 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.57-6.15 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.35 (s, 12H)。

[1135] 化合物 101 的合成: 在 N_2 下将 A-121 (50mg, 0.14mmol)、A-1 (30.23mg, 0.14mmol)、 $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (13.88mg, 0.03mmol) 和 K_3PO_4 (28.84mg, 0.14mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 用 EtOAc (20mL x 2) 洗脱, 浓缩, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 通过制备型 HPLC (Phenomenex Gemini (250mm x 50mm, $10\mu\text{m}$); A = H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B = CH_3CN ; 经 8 分钟 50-80%B) 将其纯化, 得到化合物 101 (9.08mg, 0.02mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.36 (br d, 1H), 7.66 (d, 1H),

7.59 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (br d, 1H), 6.48-6.08 (m, 1H), 5.20 (s, 2H)。LCMS $R_t = 1.23$ 分钟, 采用方法A, MS ESI $C_{15}H_9F_8N_4O_2 [M+H]^+$ 的计算值429.1, 实测值429.0。

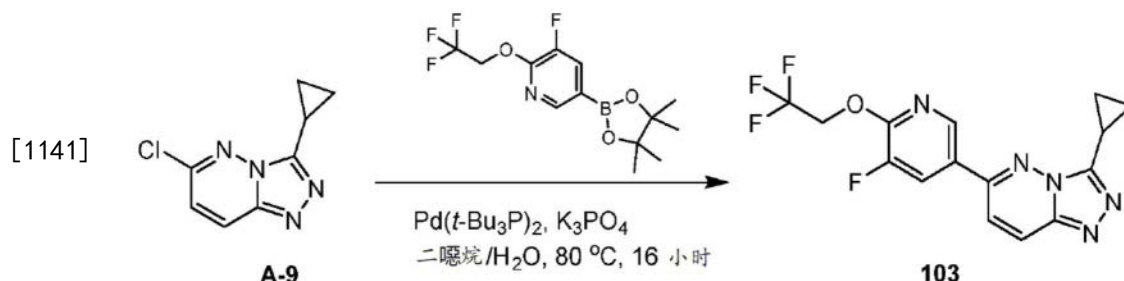
[1136] 实施例96. 化合物102的合成



[1138] A-122的合成: 在 N_2 下将2-(4-溴苯基)丙-2-醇(250mg, 1.16mmol)、A-122(885.47mg, 3.49mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(189.84mg, 0.23mmol)和KOAc(228.14mg, 2.32mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至50%)纯化,得到A-122(250mg, 0.95mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) $\delta_H = 7.61$ (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.05 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.28 (s, 12H)。

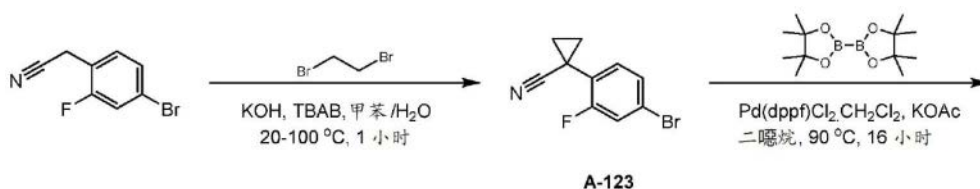
[1139] 化合物102的合成: 在 N_2 下将A-122(250mg, 0.95mmol)、A-1(200mg, 0.90mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(91.85mg, 0.18mmol)和K₃PO₄(381.56mg, 1.8mmol)在1,4-二噁烷(15mL)和水(2mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至70%)纯化,得到化合物102(19.98mg, 0.06mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) $\delta_H = 8.67$ (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 5.21 (s, 1H), 1.47 (s, 6H)。LCMS $R_t = 1.04$ 分钟,采用方法A, MS ESI $C_{15}H_{14}F_3N_4O [M+H]^+$ 的计算值323.1, 实测值323.0。

[1140] 实施例97. 化合物103的合成

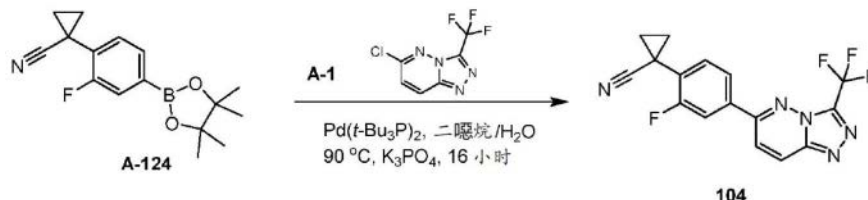


[1142] 化合物103的合成: 在 N_2 下将A-9(150mg, 0.77mmol)、3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(296.96mg, 0.92mmol)、K₃PO₄(327.25mg, 1.54mmol)和Pd(t-Bu₃P)₂(59.08mg, 0.12mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.50mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini(250mm x 50mm, 10 μ m); A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN; 经8分钟48-58%B)纯化,得到化合物103(40.99mg, 0.11mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) $\delta_H = 8.54$ (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 4.94 (q, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H)。LCMS $R_t = 1.13$ 分钟,采用方法A, MS ESI $C_{15}H_{12}F_4N_5O [M+H]^+$ 的计算值354.1, 实测值354.0

[1143] 实施例98. 化合物104的合成



[1144]

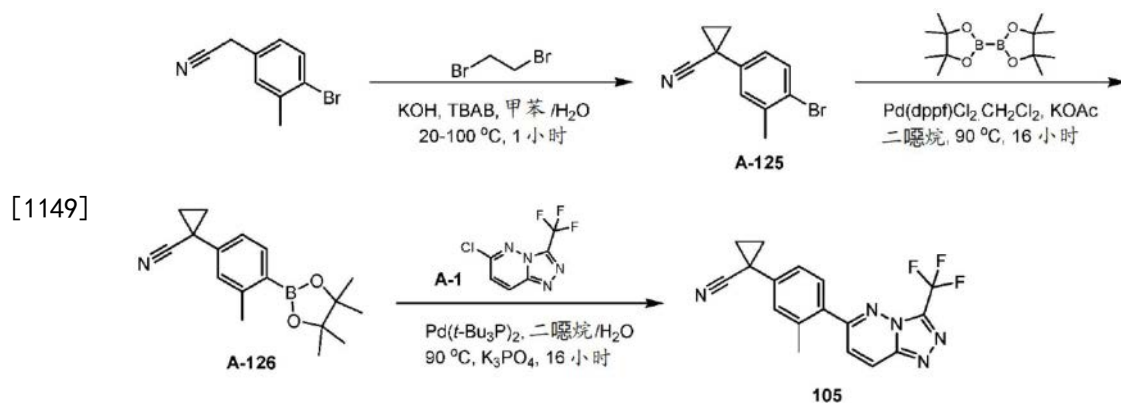


[1145] A-123的合成:在20℃下向2-(4-溴-2-氟-苯基)乙腈(1g,4.67mmol)、TBAB(60.25mg,0.19mmol)和KOH(2.62g,46.72mmol)在甲苯(40mL)和水(4mL)中的混合物中添加1,2-二溴乙烷(1.76g,9.34mmol),然后将混合物在100℃下搅拌1小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(40mL)稀释,并用EtOAc(80mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中的DCM=0至10%)将其纯化,得到A-123(587mg,2.34mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=7.32-7.28(m,2H),7.25-7.20(m,1H),1.73-1.69(m,2H),1.40-1.36(m,2H)。LCMS R_t=0.81分钟,采用方法B,MS ESI C₁₀H₇BrFN[M+H]⁺的计算值240.0,无实测值。

[1146] A-124的合成:在N₂下将A-123(587mg,2.45mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.86g,7.34mmol)、KOAc(479.93mg,4.89mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(187.44mg,0.37mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至10%)将其纯化,得到A-124(1420.7mg,2.66mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=7.55(dd,1H),7.50(d,1H),7.34(t,1H),1.73-1.67(m,2H),1.44-1.41(m,2H),1.34(s,12H)。

[1147] 化合物104的合成:在N₂下将A-124(322.54mg,1.12mmol)、A-1(100mg,0.45mmol)、K₃PO₄(190.78mg,0.90mmol)和Pd(t-Bu₃P)₂(34.44mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(0.90mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini(250mm x 50mm,10μm);A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经8分钟48-58%B)将其纯化,得到化合物104(10.01mg,0.03mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.37(d,1H),7.84-7.78(m,2H),7.75(d,1H),7.60(t,1H),1.84-1.79(m,2H),1.56-1.52(m,2H)。LCMS R_t=1.12分钟,采用方法A,MS ESI C₁₆H₁₀F₄N₅[M+H]⁺的计算值348.1,实测值348.0。

[1148] 实施例99.化合物105的合成

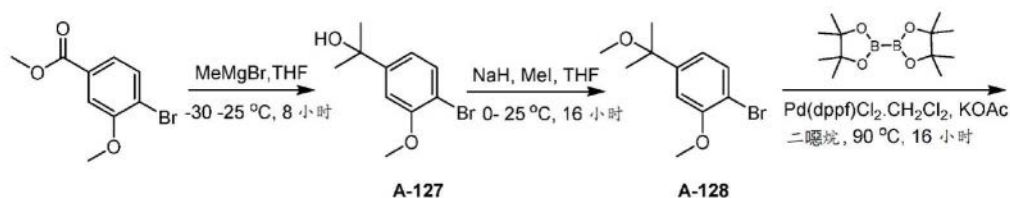


[1150] A-125的合成:在20℃下向2-(4-溴-3-甲基-苯基)乙腈(1g,4.76mmol)、TBAB(61.38mg,0.19mmol)和KOH(2.67g,47.6mmol)在甲苯(40mL)和水(4mL)中的混合物中添加1,2-二溴乙烷(1.79g,9.52mmol),然后将混合物在100℃下搅拌1小时。冷却到室温后,将混合物用 H_2O (40mL)稀释,并用EtOAc(70mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中的DCM=0至10%)将其纯化,得到A-125(643mg,1.0mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $+\text{CDCl}_3$) $\delta_{\text{H}}=7.50(\text{d}, 1\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 6.94(\text{dd}, 1\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 1.75-1.71(\text{m}, 2\text{H}), 1.40-1.36(\text{m}, 2\text{H})$ 。

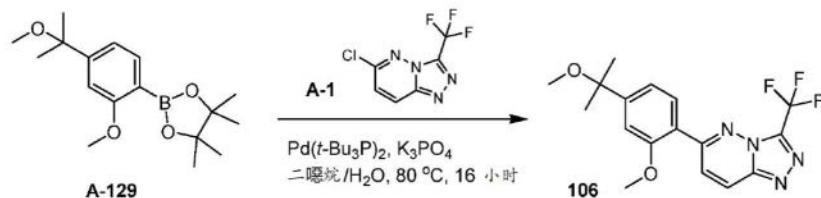
[1151] A-126的合成:在 N_2 下将A-125(643mg,2.72mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.07g,8.17mmol)、KOAc(534.53mg,5.45mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (208.76mg,0.41mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用 H_2O (20mL)稀释,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至10%)将其纯化,得到A-126(1309.8mg,4.43mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.73(\text{d}, 1\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H}), 7.03(\text{dd}, 1\text{H}), 2.54(\text{s}, 3\text{H}), 1.74-1.70(\text{m}, 2\text{H}), 1.44-1.41(\text{m}, 2\text{H}), 1.34(\text{s}, 12\text{H})$ 。

[1152] 化合物105的合成:在 N_2 下将A-126(381.7mg,1.35mmol)、A-1(100mg,0.45mmol)、 K_3PO_4 (190.78mg,0.90mmol)和 $\text{Pd(t-Bu}_3\text{P)}_2$ (34.44mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(0.90mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC(Phenomenex Gemini(250mm x 50mm,10 μm);A= H_2O (0.05% NH_4OH)且B= CH_3CN ;经8分钟50-60%B)将其纯化,得到化合物105(11.38mg,0.03mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=8.65(\text{d}, 1\text{H}), 7.83(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.40-7.33(\text{m}, 2\text{H}), 2.42(\text{s}, 3\text{H}), 1.85-1.80(\text{m}, 2\text{H}), 1.63-1.58(\text{m}, 2\text{H})$ 。LCMS $R_t=1.12$ 分钟,采用方法A,MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值344.1,实测值344.0。

[1153] 实施例100:化合物106的合成



[1154]



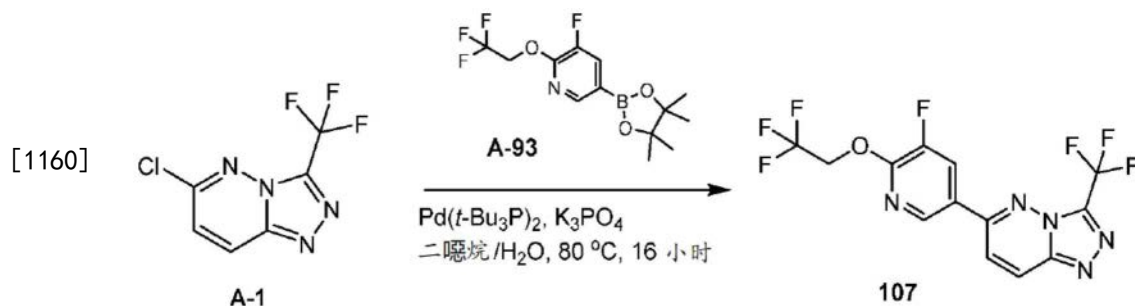
[1155] A-127的合成:在 -30°C 下向4-溴-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(1.00g, 4.08mmol)在THF(30mL)中的溶液中滴加MeMgBr(3M, 10.88mL)。使反应混合物升温到 25°C 并搅拌8小时。将混合物在 0°C 下用饱和 NH_4Cl (200mL)猝灭,并用EtOAc(200mL x 2)萃取。将有机层浓缩,得到A-127(960.00mg),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.19(\text{d}, 1\text{H}), 6.95(\text{dd}, 1\text{H}), 5.12(\text{s}, 1\text{H}), 3.84(\text{s}, 3\text{H}), 1.42(\text{s}, 6\text{H})$ 。

[1156] A-128的合成:在 0°C 下向A-127(960.00mg, 3.92mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加NaH(313.60mg, 7.84mmol, 60%纯度)和 CH_3I (1.11g, 7.84mmol),然后将混合物在 25°C 下搅拌16小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (50mL)猝灭,并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到A-128(950.00mg, 3.67mmol),为油状物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=7.51(\text{d}, 1\text{H}), 7.04(\text{d}, 1\text{H}), 6.89(\text{dd}, 1\text{H}), 3.85(\text{s}, 3\text{H}), 2.99(\text{s}, 3\text{H}), 1.44(\text{s}, 6\text{H})$ 。

[1157] A-129的合成:将A-128(500.00mg, 1.93mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.47g, 5.79mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (157.61mg, 193.00 μmol)和KOAc(378.82mg, 3.86mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在 90°C 下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过硅胶快速色谱法(EtOAc:PE=0至1:50至1:30至1:20至1:10)将其纯化,得到A-129(460.00mg),为固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.65(\text{d}, 1\text{H}), 6.97\text{--}6.92(\text{m}, 2\text{H}), 3.86(\text{s}, 3\text{H}), 3.08(\text{s}, 3\text{H}), 1.52(\text{s}, 6\text{H}), 1.36(\text{s}, 12\text{H})$ 。

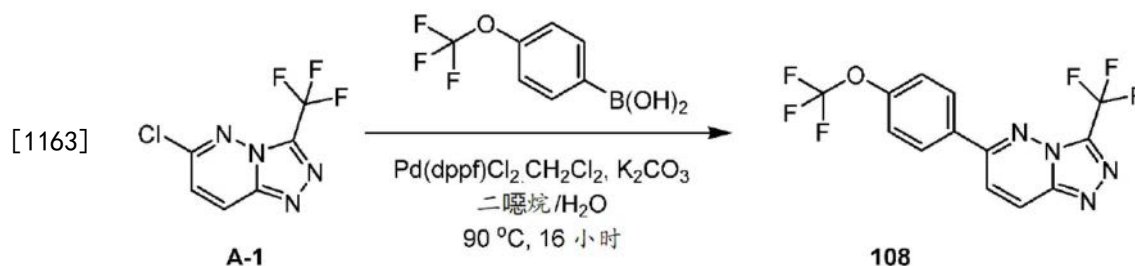
[1158] 化合物106的合成:将A-129(309.56mg, 1.01mmol)、A-1(150.00mg, 673.98 μmol)、Pd($t\text{-Bu}_3\text{P}$) $_2$ (68.89mg, 134.80 μmol)和 K_3PO_4 (286.13mg, 1.35mmol)在二噁烷(8mL)和 H_2O (1mL)中的混合物在 80°C 下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (10mM NH_4OH)且B= CH_3CN ;经10分钟45-75% B)纯化,得到化合物106(110.05mg, 297.94 μmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=8.55(\text{d}, 1\text{H}), 7.93(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.23\text{--}7.14(\text{m}, 2\text{H}), 3.90(\text{s}, 3\text{H}), 3.07(\text{s}, 3\text{H}), 1.50(\text{s}, 6\text{H})$ 。LCMS $R_t=1.16$ 分钟,采用方法A, MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值367.1,实测值367.0。

[1159] 实施例101:化合物107的合成



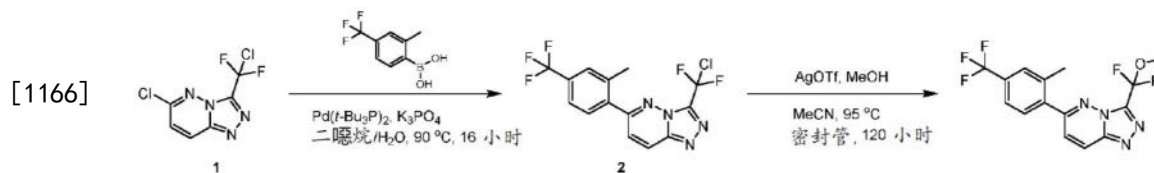
[1161] 化合物107的合成:将A-93 (250.00mg, 778.62 μ mol)、A-1 (115.53mg, 519.08 μ mol)、Pd(*t*-Bu₃P)₂ (26.53mg, 51.91 μ mol)和K₃PO₄ (220.37mg, 1.04mmol)的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物,通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μ m) A=H₂O (10mM NH₄OH) 且B=CH₃CN;经10分钟40-70%B)将其纯化,得到化合物107 (35.63mg, 92.96 μ mol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.58 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.95 (q, 2H)。LCMS R_t=1.30分钟, 2.0分钟色谱法, MS ESI C₁₃H₇F₇N₅O[M+H]⁺的计算值382.0, 实测值381.9。

[1162] 实施例102:化合物108的合成



[1164] 将A-1 (100.00mg, 449.32 μ mol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (111.03mg, 539.18 μ mol)、K₂CO₃ (124.20mg, 898.64 μ mol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (55.04mg, 67.40 μ mol)在二噁烷 (6mL) 和水 (600 μ L) 中的混合物在N₂下加热到90 $^{\circ}$ C并搅拌16小时。用EtOAc (10mL) 稀释反应物,并将混合物过滤并浓缩。通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 10 μ m) A=H₂O (0.05%NH₄OH) 且B=CH₃CN;经8分钟42-72%B)纯化残留物,得到化合物108 (18.00mg),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.33 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)。LCMS R_t=1.16分钟,采用方法A, MS ESI C₁₃H₇F₆N₄O[M+H]⁺的计算值349.0, 实测值349.1

[1165] 实施例103:化合物111的合成

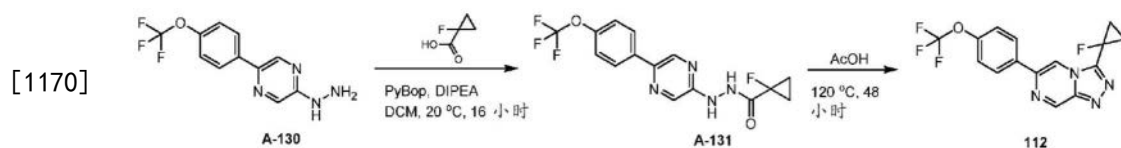


[1167] 将6-氯-3-[氯(二氟)甲基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶 (200mg, 0.84mmol)、[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (204.79mg, 1mmol)、Pd(*t*-Bu₃P)₂ (51.32mg, 0.1mmol)和K₃PO₄ (355.3mg, 1.67mmol)在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在N₂和90 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。冷却后,将反应混合物用EtOAc (10mL) 稀释,并通过硅藻土垫过滤,用EtOAc (10mL) 洗脱。将滤液浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至15%至30%) 纯化,得到产物 (200mg, 0.5514mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{H} =8.36 (d, 1H), 7.70-7.58 (m,

3H), 7.50 (d, 1H), 2.57 (s, 3H)。

[1168] 将3-[氯(二氟)甲基]-6-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(200mg, 0.55mmol)和AgOTf (1.42g, 5.51mmol)在MeCN (2mL)和甲醇(2mL)中的混合物密封,并在95℃下搅拌120。冷却后,将混合物用H₂O (15mL)稀释,并将混合物用EtOAc (30mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至20%至40%)纯化,得到产物(77.92mg, 0.2133mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.29 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。LCMS R_t=1.185分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O [M+H]⁺的计算值359.1, 实测值359.0。

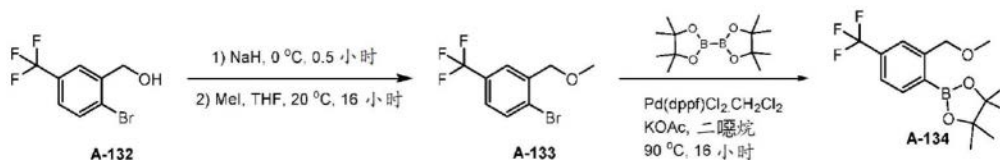
[1169] 实施例104: 化合物112的合成



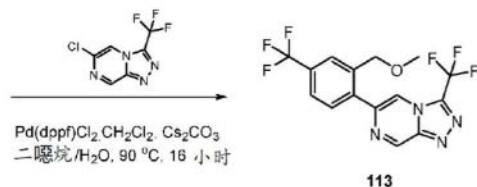
[1171] 向[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(150mg, 0.56mmol)、1-氟环丙烷羧酸(57.78mg, 0.5600mmol)和PyBop (433.32mg, 0.83mmol)在DCM (5mL)中的混合物中添加DIPEA (0.29mL, 1.67mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。将反应物用饱和NH₄Cl (10mL)猝灭,用EtOAc (10mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(300mg, 0.2878mmol),为油状物。LCMS R_t=0.790分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度34.18%, MS ESI C₁₅H₁₃F₄N₄O₂ [M+H]⁺的计算值357.1, 实测值356.9。

[1172] 将1-氟-N'-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]环丙烷碳酰肼(300mg, 0.84mmol)在乙酸(3mL)中的混合物在120℃下搅拌48小时。冷却后,将反应混合物浓缩以移除大部分AcOH,然后用饱和NaHCO₃ (10mL)稀释。将混合物用EtOAc (10mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10um; 流动相: [水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN]; B%: 48%-78%, 8分钟)纯化,得到产物(37.43mg, 0.1107mmol),为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.46 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H)。LCMS R_t=1.172分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₅H₁₁F₄N₄O [M+H]⁺的计算值339.1, 实测值338.9。

[1173] 实施例105化合物113的合成



[1174]

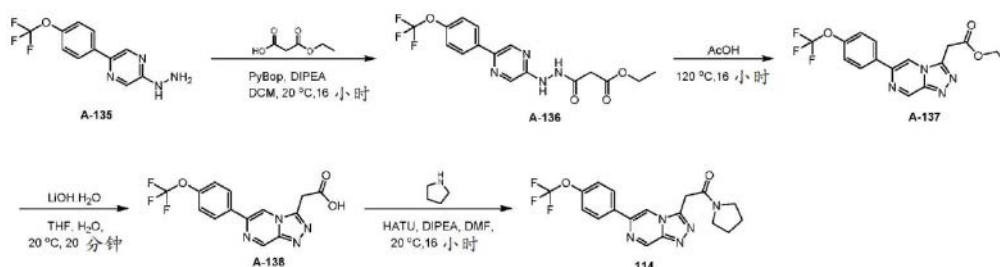


[1175] 在0℃下向[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲醇(2g, 7.84mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加NaH(470.53mg, 11.76mmol),并在0℃下搅拌0.5小时。向所得混合物中添加MeI(1.46mL, 23.53mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌16小时。将饱和NH₄Cl水溶液(100mL)和EtOAc(150mL)添加到反应混合物中。分离后,将有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至10%)纯化,得到产物(1500mg),为油状物。¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ_H=7.76(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.41(d, 1H), 4.55(s, 2H), 3.52(s, 3H)。

[1176] 将1-溴-2-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯(1.5g, 5.57mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.84g, 7.25mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(427.36mg, 0.84mmol)和KOAc(1094.25mg, 11.15mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的混合物在90℃和N₂下搅拌16小时。将混合物通过硅胶过滤,用EtOAc(20mL x 2)洗脱,并将滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE:EtOAc=100:1至10:1)纯化,得到产物(1100mg, 3.4797mmol),为油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.88(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.51(d, 1H), 4.73(s, 2H), 3.45(s, 3H), 1.37(s, 12H)。

[1177] 在N₂下将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg, 0.45mmol)、Cs₂CO₃(292.77mg, 0.9mmol)、2-[2-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(213.06mg, 0.67mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(55.04mg, 0.07mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.3mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc(20mL)稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc(20mL)洗脱。将滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE:EtOAc=5:1至3:1)纯化,得到产物(88.03mg, 0.2304mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.61(d, 1H), 8.77(s, 1H), 7.89-7.85(m, 2H), 7.81-7.75(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.47(s, 3H)。LCMS R_t=1.181分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度98.98%, MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O[M+H]⁺的计算值377.1, 实测值377.0。

[1178] 实施例106:化合物114的合成



[1180] 在20℃下持续16小时向[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(1g, 3.7mmol)、3-乙氧基-3-氧代-丙酸(488.92mg, 3.7mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加PyBOP(2.89g, 5.55mmol)和DIPEA(1.94mL, 11.1mmol)。将反应混合物浓缩以移除大部分DCM,用饱和NH₄Cl(30mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物(1200mg, 3.12mmol)。产物不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t=0.78分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度68.12%, MS ESI C₁₆H₁₆F₃N₄O₄[M+H]⁺的计算值385.1, 实测值385.0。

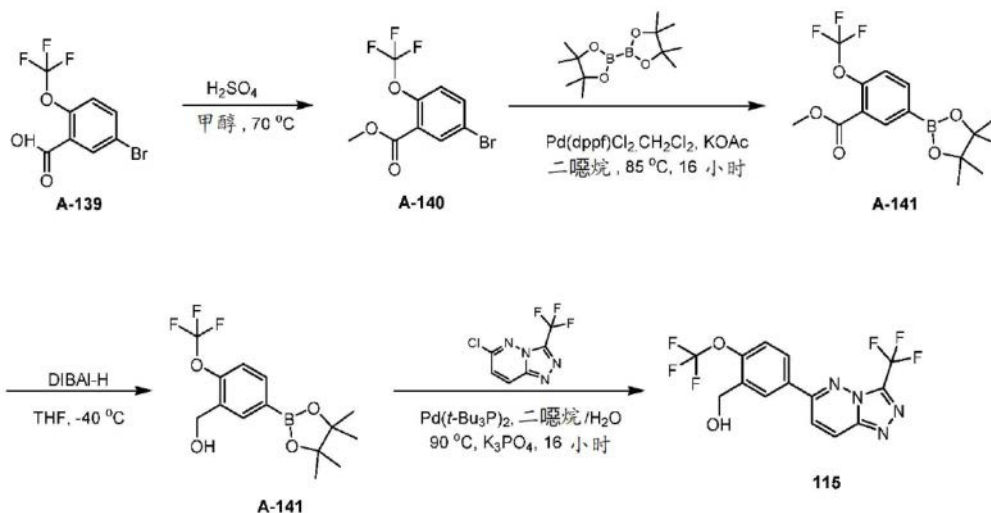
[1181] 将3-氧代-3-[2-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼基]丙酸乙酯(1.2g, 3.12mmol)在乙酸(10mL)中的溶液在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并

将残留物用饱和 NaHCO_3 中和到 $\text{pH}=8-10$,并用 EtOAc ($20\text{mL} \times 2$) 萃取。然后将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中 $\text{EtOAc}=20\%$ 至 70%) 纯化,得到产物 ($340\text{mg}, 0.93\text{mmol}$), 为固体。 ^1H NMR ($400\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) $\delta_{\text{H}}=9.44$ (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

[1182] 向2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基]乙酸乙酯 ($340\text{mg}, 0.93\text{mmol}$) 在THF (1mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($46.74\text{mg}, 1.11\text{mmol}$), 并将混合物在 20°C 下搅拌20分钟。将反应混合物用HCl酸化到 $\text{pH}=3$,并用 EtOAc ($10\text{mL} \times 2$) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物 ($150\text{mg}, 0.44\text{mmol}$), 为油状物,其不经任何纯化直接使用。LCMS $R_t=0.74$ 分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度 80.54% ,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 339.1 ,实测值 338.9 。

[1183] 向2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基]乙酸 ($150\text{mg}, 0.44\text{mmol}$)、吡咯烷 ($37.85\text{mg}, 0.53\text{mmol}$) 和HATU ($252.93\text{mg}, 0.67\text{mmol}$) 在DMF (5mL) 中的混合物中添加DIPEA ($0.15\text{mL}, 0.89\text{mmol}$), 并将混合物在 20°C 下搅拌16小时。将混合物用 NH_4Cl (20mL) 稀释,并用 EtOAc ($20\text{mL} \times 2$) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (柱:Waters Xbridge 150×25 5μ , 流动相:水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN, B%: $30\%-50\%$, 8分钟) 纯化,得到产物 ($30.28\text{mg}, 0.25\text{mmol}$), 为固体。 ^1H NMR ($400\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) $\delta_{\text{H}}=9.40$ (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), $2.07-2.00$ (m, 2H), $1.93-1.87$ (m, 2H)。LCMS $R_t=1.10$ 分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度 100% ,MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 392.1 ,实测值 392.1 。

[1184] 实施例107:化合物115的合成



[1186] 向5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸 ($1.22\text{g}, 4.28\text{mmol}$) 在甲醇 (5mL) 中的混合物中添加 H_2SO_4 ($0.68\text{mL}, 12.84\text{mmol}$)。将混合物在 70°C 下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,将残留物用 H_2O (50mL) 稀释,并用 EtOAc ($100\text{mL} \times 2$) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中 $\text{EtOAc}=0$ 至 20%) 纯化,得到产物 ($1250\text{mg}, 4.18\text{mmol}$), 为油状物。 ^1H NMR ($400\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) $\delta_{\text{H}}=8.10$ (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H)。

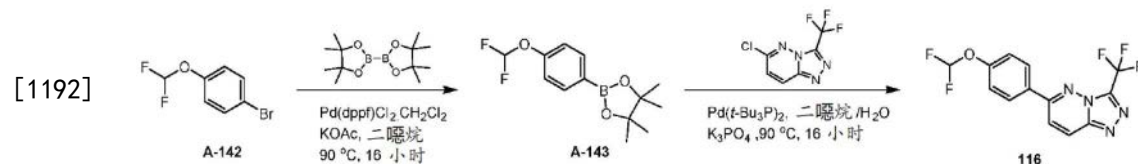
[1187] 在N₂下将5-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(1.1g, 3.68mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.8g, 11.04mmol)、KOAc(722mg, 7.36mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(300.4mg, 0.37mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至5%)纯化,得到产物(2000mg, 3.69mmol),为无色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.37(d, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.32(dd, 1H), 3.93(s, 3H), 1.36(s, 12H) LCMS R_t=0.93分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度63.86%, MS ESI C₁₅H₁₉BF₃O₅[M+H]⁺的计算值347.1, 实测值346.9。

[1188] 在-40℃和N₂下向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(1g, 2.89mmol)在THF(30mL)中的混合物中添加DiBAI-H(2.05g, 14.45mmol)并搅拌混合物,直到反应完成。升温到室温后,将反应物用Na₂SO₄·H₂O猝灭,通过硅藻土过滤,并用THF(10mL)洗脱。将滤液用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(810mg, 2.04mmol),为无色油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.95-7.92(m, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 5.39(t, 1H), 4.56(d, 2H), 1.30(s, 12H)。

[1189] 在N₂下将[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基]甲醇(400mg, 1.26mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶(215.28mg, 0.97mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(74.15mg, 0.15mmol)和K₃PO₄(410.71mg, 1.93mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至50%至80%)纯化,得到产物(160mg, 0.3718mmol),固体。

[1190] 将不纯的产物(50mg)通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150*25 5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:35%-60%, 9分钟)纯化,得到产物(17.18mg),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.72(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.16-8.11(m, 1H), 7.59(d, 1H), 5.59(t, 1H), 4.67(d, 2H)。LCMS R_t=1.08分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值379.1, 实测值379.0。

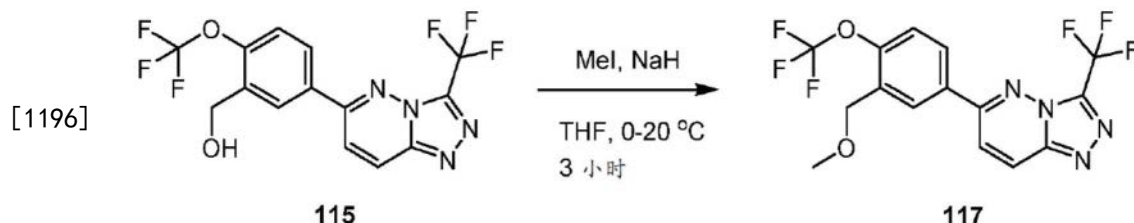
[1191] 实施例108:化合物116的合成



[1193] 在N₂下将1-溴-4-(二氟甲氧基)苯(200mg, 0.90mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(683.22mg, 2.69mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(146.48mg, 0.18mmol)和KOAc(176.03mg, 1.79mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE)纯化,得到产物(300mg, 1.11mmol),为无色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.82(d, 2H), 7.10(d, 2H), 6.55(t, 1H), 1.35(s, 12H)。

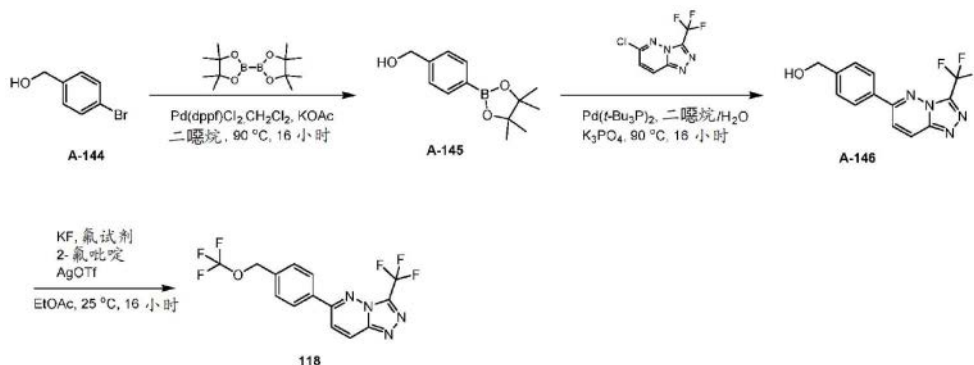
[1194] 在N₂下将2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(300mg,1.11mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(100mg,0.45mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(45.92mg,0.09mmol)和K₃PO₄(190.78mg,0.90mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1.5mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc(20mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini C18250*50 10um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:53%-63%,8分钟)纯化,得到产物(62.52mg,0.19mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.32(d,1H),8.06(d,2H),7.76(d,1H),7.33(d,2H),6.64(t,1H)。LCMS R_t=1.14分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100.00%,MS ESI C₁₃H₈F₅N₄O[M+H]⁺的计算值331.1,实测值330.9。

[1195] 实施例109:化合物117的合成



[1197] 在0℃下向[2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基]苯基]甲醇(110mg,0.29mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加NaH(10.47mg,0.44mmol),然后添加MeI(123.84mg,0.87mmol),然后将混合物在20℃下搅拌3小时。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=3:1)纯化,得到产物(28.15mg,0.07mmol),为固体。¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ_H=8.32(d,1H),8.16(s,1H),8.05(d,1H),7.80(d,1H),7.45(d,1H),4.64(s,2H),3.53(s,3H)。LCMS R_t=1.18分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100.00%,MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值393.1,实测值393.0。

[1198] 实施例110:化合物118的合成

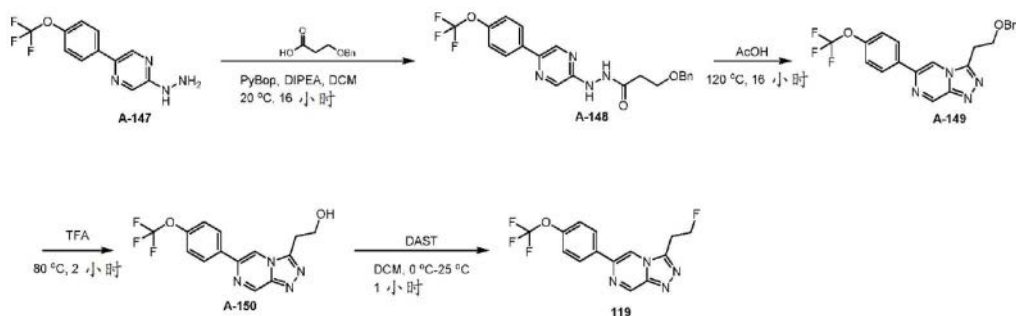


[1200] 将(4-溴苯基)甲醇(1g,5.35mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.07g,16.04mmol)、KOAc(1.05g,10.69mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(873.27mg,1.07mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至50%)纯化,得到产物(1500mg),为油状物。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ_H=7.63(d,2H),7.32(d,2H),5.23(t,1H),4.51(d,2H),1.29(s,12H)。

[1201] 将[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲醇(1.5g, 6.41mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(1g, 4.49mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(459.25mg, 0.90mmol)和K₃PO₄(1.91g, 8.99mmol)在1,4-二噁烷(60mL)和水(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至100%)纯化,得到产物(670mg, 2.28mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.67(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.11(d, 2H), 7.56(d, 2H), 5.39(t, 1H), 4.61(d, 2H)。

[1202] 在N₂下向AgOTf(1309.89mg, 5.1mmol)、KF(394.93mg, 6.8mmol)、氟试剂(Selectfluor)(903.02mg, 2.55mmol)和[4-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基]苯基]甲醇(100mg, 0.34mmol)在乙酸乙酯(6mL)中的混合物中添加2-氟吡啶(494.97mg, 5.1mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(483.26mg, 3.4mmol),然后将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5μm), A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN, 经8分钟47-67%B)纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=3:1)纯化,得到产物(20.13mg, 0.06mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.33(d, 1H), 8.07(d, 2H), 7.79(d, 1H), 7.59(d, 2H), 5.11(s, 2H)。LCMS R_t=1.38分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1, 实测值363.0。

[1203] 实施例111:化合物119的合成



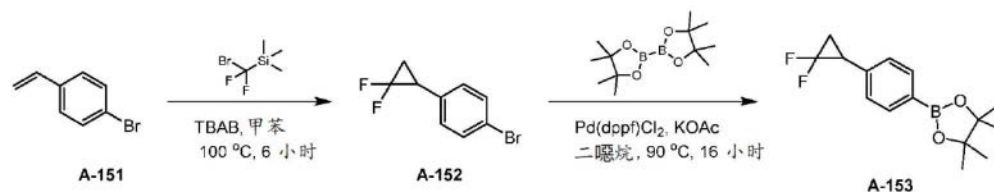
[1205] 向[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(1g, 3.7mmol)、3-苄氧基丙酸(733.58mg, 4.07mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加PyBOP(2.89g, 5.55mmol)和DIPEA(1.94mL, 11.1mmol),将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用NH₄Cl(40mL)稀释,用CH₂Cl₂(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(4000mg, 9.25mmol, 粗),为固体。粗产物不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t=0.84分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度13.49%, MS ESI C₂₁H₂₀F₃N₄O₃[M+H]⁺的计算值433.1, 实测值433.1。

[1206] 将3-苄氧基-N'-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]丙酰肼(4000mg, 9.25mmol)在乙酸(15mL)中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,将残留物用EtOAc(20mL)稀释,用饱和NaHCO₃中和到pH=9,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。然后将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至100%)纯化,得到产物(600mg, 1.45mmol),为固体。LCMS R_t=0.86分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度26.18%, MS ESI C₂₁H₁₈F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值414.1, 实测值415.1。

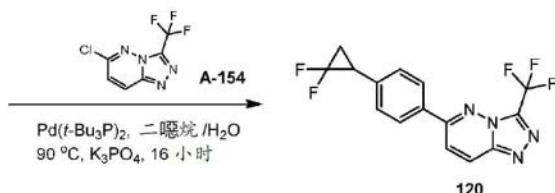
[1207] 将3-(2-苄氧基乙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(520mg, 1.25mmol)和TFA(10mL)的混合物在80℃下搅拌2小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,将残留物用EtOAc(30mL)稀释,用饱和NaHCO₃中和到pH=9,并用EtOAc(25mL x 2)萃取。然后将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(DCM中MeOH=10%至20%)纯化,得到产物(217mg, 0.67mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.40(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.37(d, 2H), 4.38-4.20(m, 2H), 3.50-3.30(m, 2H)。

[1208] 向2-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基]乙醇(100mg, 0.31mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加DAST(497.10mg, 3.08mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用H₂O(10mL)稀释,用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=50%至100%)纯化,得到产物(13.80mg, 0.04mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.50(d, 1H), 9.15(d, 1H), 8.25(d, 2H), 7.55(d, 2H), 5.14-4.74(m, 2H), 3.80-3.61(m, 2H)。LCMSR_t=1.12分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度98.74%, MS ESI C₁₄H₁₁F₄N₄O[M+H]⁺的计算值327.1, 实测值326.9。

[1209] 实施例112:化合物120的合成



[1210]



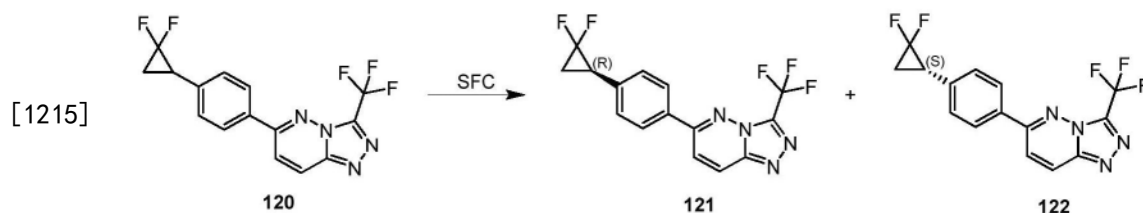
[1211] 将1-溴-4-乙烯基-苯(500mg, 2.73mmol)、[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(832.15mg, 4.1mmol)和TBAB(26.42mg, 0.08mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在110℃下搅拌6小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至50%)纯化,得到产物(400mg, 1.72mmol),为油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.31-7.27(m, 2H), 6.93(d, 2H), 2.53(dt, 1H), 1.91-1.77(m, 1H), 1.47-1.39(m, 1H)。

[1212] 在N₂下将1-溴-4-(2,2-二氟环丙基)苯(400mg, 1.72mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.31g, 5.15mmol)、Pd(dppf)Cl₂(251.17mg, 0.34mmol)和KOAc(336.89mg, 3.43mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩。将残留物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE)纯化,得到产物(450mg,

1.61mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.78$ (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 2.77 (dt, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.35 (s, 12H)。

[1213] 将2-[4-(2,2-二氟环丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(450mg, 1.61mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(300mg, 1.35mmol)、 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (137.77mg, 0.27mmol) 和 K_3PO_4 (572.34mg, 2.7mmol) 在1,4-二噁烷(20mL) 和水(3mL) 中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩成残留物。将残留物用 H_2O (50mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水(50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至50%至100%) 纯化, 得到不纯的产物(180mg)。将不纯的产物的一部分(40mg) 通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得到产物(9.2mg, 0.03mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.30$ (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 2.85 (dt, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H)。LCMS $R_t=1.21$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值341.1, 实测值340.8。

[1214] 实施例113: 化合物121和122的合成



[1216] 将不纯的产物6-[4-(2,2-二氟环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(140mg, 0.41mmol) 通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得到产物(40mg)。通过SFC分析产物, 显示两个峰(峰1: $R_t=3.16$ 分钟, 峰2: $R_t=3.32$ 分钟)。方法: Chiralpak AD-3 150x 4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A: CO_2 B: 甲醇(0.05%DEA) 梯度: 5分钟内5%至40%B, 并且保持40%持续2.5分钟, 然后5%B持续2.5分钟流速: 2.5mL/分钟柱温: 35℃。

[1217] 通过SFC(Chiralpak AD(250mm x 30mm, 5 μm); A= CO_2 且B=甲醇(0.05%DEA); 38℃; 50mL/分钟; 40%B; 10分钟运行; 21次注射, 峰1的 $R_t=7.5$ 分钟, 峰2的 $R_t=8.5$ 分钟) 纯化产物, 得到6-[4-[(1R)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(峰1, 在SFC中 $R_t=3.16$ 分钟), 为固体, 和6-[4-[(1S)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(峰2: 在SFC中 $R_t=3.32$ 分钟), 为固体。

[1218] 注意: 对映体是随机指定的。

[1219] 化合物121(峰1):

[1220] ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.30$ (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 2.85 (dt, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H)。

[1221] LCMS $R_t=1.27$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值341.1, 实测值341.1。

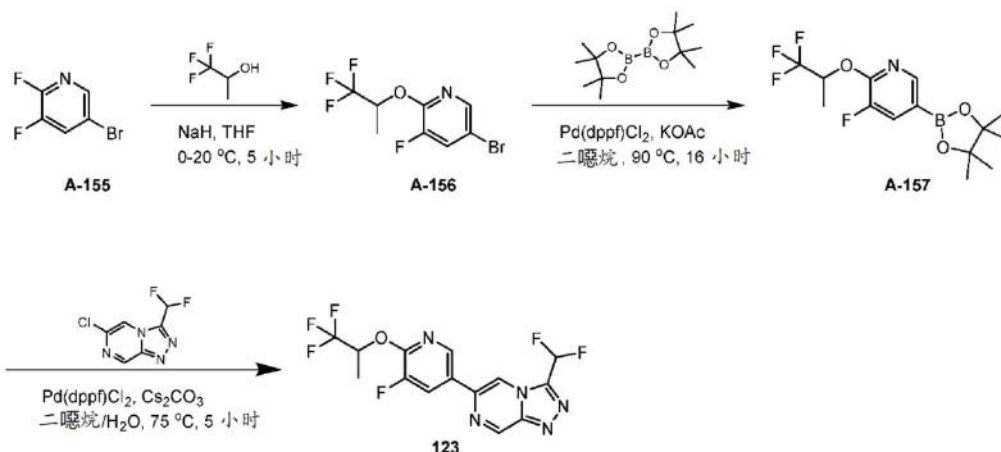
[1222] 化合物122(峰2):

[1223] ^1H NMR (400MHz CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.22$ (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 2.78 (dt, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H)。

[1224] LCMS $R_t=1.27$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度98.33%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

H⁺的计算值341.1,实测值341.0。

[1225] 实施例116化合物123的合成



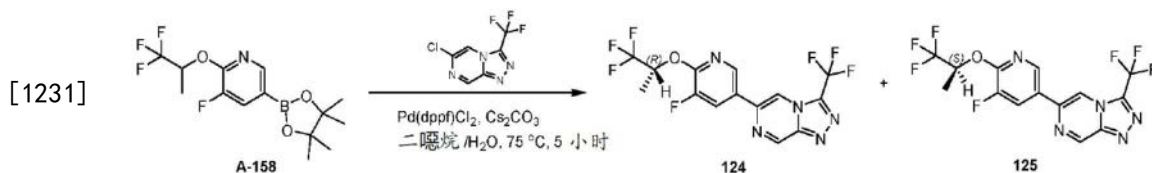
[1226]

[1227] 在0℃下向NaH(701.32mg,17.53mmol)在THF(100mL)中的悬浮液中添加1,1,1-三氟丙-2-醇(2g,17.53mmol),并将混合物在20℃下搅拌1小时。然后向混合物中添加5-溴-2,3-二氟-吡啶(3.09g,15.94mmol),并将混合物在20℃下再搅拌4小时。将反应物用饱和NH₄Cl(15mL)猝灭,并将混合物用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE)纯化,得到产物(4580mg,15.90mmol),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=7.99(d,1H),7.56(dd,1H),5.82-5.68(m,1H),1.54(d,3H)。

[1228] 在N₂下将5-溴-3-氟-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶(4.58g,15.9mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(8.08g,31.8mmol)、KOAc(3.12g,31.8mmol)和Pd(dppf)Cl₂(1.16g,1.59mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(80mL)稀释,并用EtOAc(160mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE)纯化,得到产物(3050mg,5.66mmol),为油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.25(d,1H),7.70(dd,1H),5.96-5.78(m,1H),1.54(d,3H),1.34(s,12H)。

[1229] 将3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶(425.92mg,1.27mmol)、6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(200mg,0.98mmol)、Pd(dppf)Cl₂(107.31mg,0.15mmol)和Cs₂CO₃(637.07mg,1.96mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的混合物在75℃下搅拌5小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(60mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至30%)纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x25mm,5μm),A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经8分钟45-75%B)纯化,得到产物(58.12mg,0.15mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.69(d,1H),9.28(d,1H),8.78(d,1H),8.52(dd,1H),7.80(t,1H),6.09-5.98(m,1H),1.55(d,3H)。LCMS R_t=1.26分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₄H₁₀F₆N₅O[M+H]⁺的计算值378.1,实测值378.0。

[1230] 实施例114:化合物124和125的合成



[1232] 将3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶(489.34mg,1.46mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(250mg,1.12mmol)、Pd(dppf)Cl₂(123.29mg,0.17mmol)和Cs₂CO₃(731.94mg,2.25mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的混合物在75℃下搅拌5小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至20%)纯化,得到产物。通过SFC分析产物,显示两个峰(峰1:R_t=1.90分钟,峰2:R_t=2.02分钟)。方法:柱:Chiralpak OJ-H 150×4.6mm I.D.,5μm流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA),梯度:5.5分钟内5%至40%B,并且保持40%持续3分钟,然后5%B持续1.5分钟流速:2.5mL/分钟柱温:40℃。

[1233] 通过SFC(OJ(250mm x 30mm,5μm);A=CO₂且B=EtOH(0.1%NH₃H₂O);38℃;50mL/分钟;15%B;8分钟运行;25次注射,峰1的R_t=6.48分钟,峰2的R_t=6.87分钟)分离产物,得到不纯的峰1(30mg)和不纯的峰2(50mg)。

[1234] 通过SFC(OJ(250mm x 30mm,5μm);A=CO₂且B=EtOH(0.1%NH₃H₂O);38℃;50mL/分钟;15%B;8分钟运行;12次注射,峰1的R_t=6.36分钟,峰2的R_t=6.72分钟)纯化不纯的峰1(30mg),得到6-[5-氟-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(12.71mg,0.03mmol)(峰1,在SFC中R_t=1.90分钟),为固体。

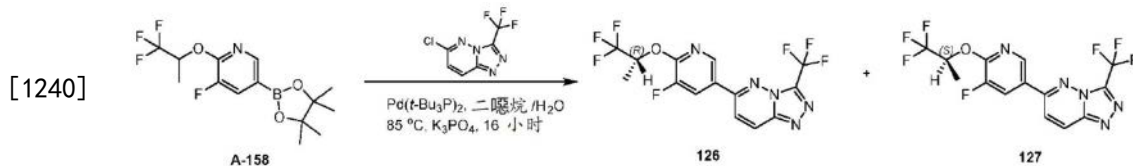
[1235] 通过SFC(OJ(250mm x 30mm,5μm);A=CO₂且B=EtOH(0.1%NH₃H₂O);38℃;50mL/分钟;15%B;8分钟运行;15次注射,峰1的R_t=6.32分钟,峰2的R_t=6.69分钟)纯化不纯的峰2(50mg),得到6-[5-氟-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(30.36mg,0.08mmol)(峰2:在SFC中R_t=2.02分钟),为固体。

[1236] 注意:对映体是随机指定的。

[1237] 化合物124(峰1):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.78(s,1H),9.16(s,1H),8.83(d,1H),8.63(dd,1H),6.09-5.98(m,1H),1.55(d,3H)。LCMS R_t=1.21分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₄H₉F₇N₅O[M+H]⁺的计算值396.1,实测值395.9。

[1238] 化合物125(峰2):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.78(s,1H),9.16(s,1H),8.82(d,1H),8.63(dd,1H),6.12-5.93(m,1H),1.55(d,3H)。LCMS R_t=1.21分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₄H₉F₇N₅O[M+H]⁺的计算值396.1,实测值396.0。

[1239] 实施例115:化合物126和127的合成



[1241] 将3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶(391.47mg,1.17mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶

嗪(200mg, 0.90mmol)、 K_3PO_4 (381.56mg, 1.8mmol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (68.89mg, 0.13mmol) 在 1, 4-二噁烷(10mL) 和水(2mL) 中的混合物在 85℃ 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (10mL) 稀释, 并用 EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水(10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μ m), A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且 B= CH_3CN ; 经 7 分钟 57-87%B) 纯化, 得到产物。通过 SFC 分析产物, 显示两个峰(峰 1: R_t =4.80 分钟, 峰 2: R_t =4.89 分钟)。方法: 柱: Chiralpak OD-H 150 $\times$ 4.6mm I.D., 5 μ m 流动相: A: CO_2 B: IPA (0.05% DEA), 梯度: 5.5 分钟内 5% 至 40%B, 并保持 40% 持续 3 分钟, 然后 5%B 持续 1.5 分钟 流速: 2.5mL/分钟 柱温: 40℃。

[1242] 通过 SFC (OD (250mm x 30mm, 5 μ m); A= CO_2 且 B=IPA (0.1% NH_3H_2O); 38℃; 60mL/分钟; 25%B; 12 分钟运行; 35 次注射, 峰 1 的 R_t =10.5 分钟, 峰 2 的 R_t =10.9 分钟) 纯化产物, 得到 6-[5-氟-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (23.12mg, 0.06mmol) (峰 1, 在 SFC 中 R_t =4.80 分钟), 为固体, 和不纯的峰 2 (30mg)。

[1243] 通过 SFC (OD (250mm x 30mm, 5 μ m); A= CO_2 且 B=IPA (0.1% NH_3H_2O); 38℃; 60mL/分钟; 20%B; 13 分钟运行; 10 次注射, 峰 1 的 R_t =10.7 分钟, 峰 2 的 R_t =11.0 分钟) 纯化不纯的峰 2 (30mg), 得到 6-[5-氟-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (13.73mg, 0.03mmol) (峰 2: 在 SFC 中 R_t =4.89 分钟), 为固体。

[1244] 注意: 对映体是随机指定的。

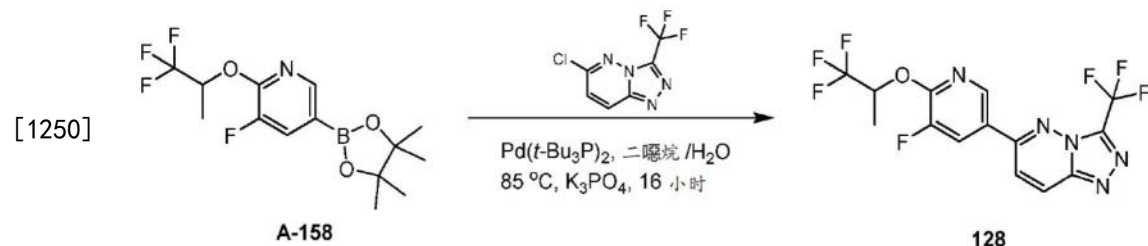
[1245] 化合物 126 (峰 1): ^1H NMR (400MHz $DMSO-d_6$) δ_H =8.74 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 6.07-5.98 (m, 1H), 1.53 (d, 3H)。

[1246] LCMS R_t =1.29 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 98.45%, MS ESI $C_{14}H_9F_7N_5O$ [M+H] $^+$ 的计算值 396.1, 实测值 395.8。

[1247] 化合物 127 (峰 2): ^1H NMR (400MHz $DMSO-d_6$) δ_H =8.82 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 6.14-6.03 (m, 1H), 1.56 (d, 3H)。

[1248] LCMS R_t =1.35 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 100%, MS ESI $C_{14}H_9F_7N_5O$ [M+H] $^+$ 的计算值 396.1, 实测值 396.0。

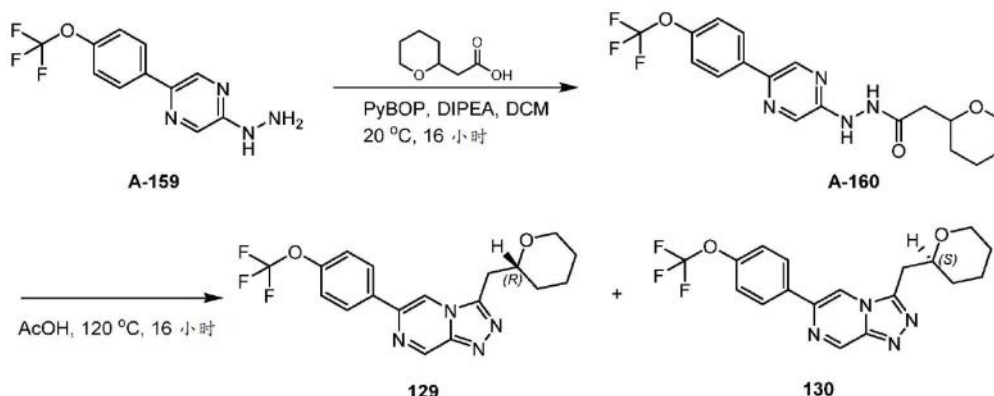
[1249] 实施例 116: 化合物 128 的合成



[1251] 将 3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶 (97.87mg, 0.29mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (50mg, 0.22mmol)、 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (17.22mg, 0.03mmol) 和 K_3PO_4 (95.39mg, 0.45mmol) 在 1, 4-二噁烷(4mL) 和水(1mL) 中的混合物在 85℃ 和 N_2 下搅拌 16 小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (10mL) 稀释, 并用 EtOAc (10mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水(10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5

μm) $\text{A}=\text{H}_2\text{O}$ (0.05% NH_4OH) 且 $\text{B}=\text{CH}_3\text{CN}$; 经7分钟55-85% B) 纯化, 得到产物 (36.45mg, 0.09mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=8.81$ (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 1.56 (d, 3H)。LCMS $R_t=1.20$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值396.1, 实测值396.0。

[1252] 实施例117: 化合物129和130的合成



[1254] 向2-四氢吡喃-2-基乙酸 (205.42mg, 1.42mmol)、DIPEA (0.68mL, 3.89mmol) 和 PyBOP (1.01g, 1.94mmol) 在DCM (20mL) 中的混合物中添加[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼 (350mg, 1.3mmol), 并将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (80mL) 稀释, 用DCM (80mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (40mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤。将滤液浓缩, 得到粗产物 (800mg)。粗产物不经任何纯化直接用于下一步。LCMS $R_t=0.84$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度43.38%, MS ESI $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值397.1, 实测值396.9。

[1255] 将2-四氢吡喃-2-基- N' -[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]乙酰肼 (800mg, 2.02mmol) 在乙酸 (6mL) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 用EtOAc (10mL) 稀释, 用1N NaHCO_3 碱化到 $\text{pH}=8\sim 9$, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中的EtOAc=20%至50%至100%) 纯化, 得到产物 (200mg, 0.53mmol), 为固体。通过SFC分析产物显示两个峰 (峰1: $R_t=3.40$ 分钟, 峰2: $R_t=3.48$ 分钟)。方法: (柱: Chiralcel OD-3 150mm x 4.6mm I.D., 3 μm 流动相: A: CO_2 :B:乙醇 (0.05% DEA), 梯度: 5分钟内5%至40%B, 并且保持40%持续2.5分钟, 然后5%B持续2.5分钟流速: 2.5mL/分钟柱温: 35℃)。

[1256] 通过SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm x 30mm, 5mm); $\text{A}=\text{CO}_2$ 且 $\text{B}=\text{EtOH}$ (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38℃; 60mL/分钟; 25%B; 8分钟运行; 6次注射, 峰1的 $R_t=5.40$ 分钟, 峰2的 $R_t=6.20$ 分钟) 纯化产物, 得到3-[[(2R)-四氢吡喃-2-基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (77.43mg, 0.20mmol) (峰1, 在SFC中 $R_t=3.40$ 分钟) 和3-[[(2S)-四氢吡喃-2-基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (86.11mg, 0.23mmol) (峰2, 在SFC中 $R_t=3.68$ 分钟)。

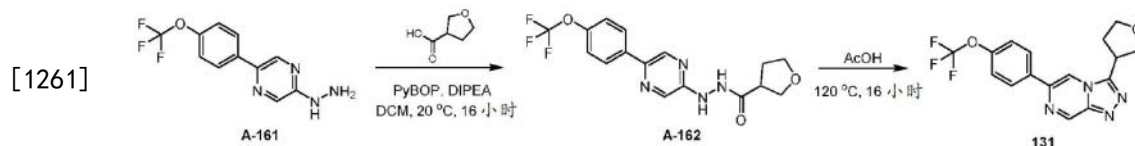
[1257] 注意: 对映体是随机指定的。

[1258] 化合物129 (峰1): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=9.39$ (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.51-1.26 (m, 4H)。LCMS $R_t=1.19$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS

ESI $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值379.1, 实测值379.1。

[1259] 化合物130 (峰2): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6+D_2O) $\delta_H=9.37$ (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.46-1.27 (m, 4H)。LCMS $R_t=1.17$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值379.1, 实测值379.1。

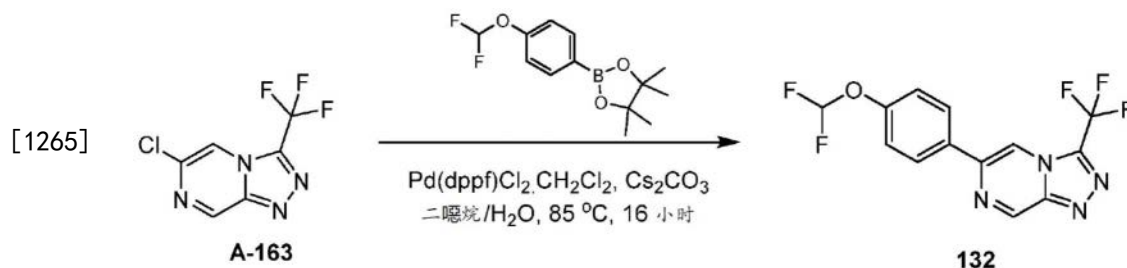
[1260] 实施例118: 化合物131的合成



[1262] 将[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(200mg, 0.74mmol)、PyBOP(0.58g, 1.11mmol)、四氢呋喃-2-羧酸(103.14mg, 0.89mmol)和DIPEA(0.39mL, 2.22mmol)在DCM(10mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时, 得到棕色混合物。将混合物用 H_2O (10mL)稀释, 并用DCM(10mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物(300mg, 0.78mmol), 为油状物。LCMS $R_t=0.75$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度42.43%, MS ESI $C_{16}H_{16}F_3N_4O_3[M+H]^+$ 的计算值369.1, 实测值369.0。

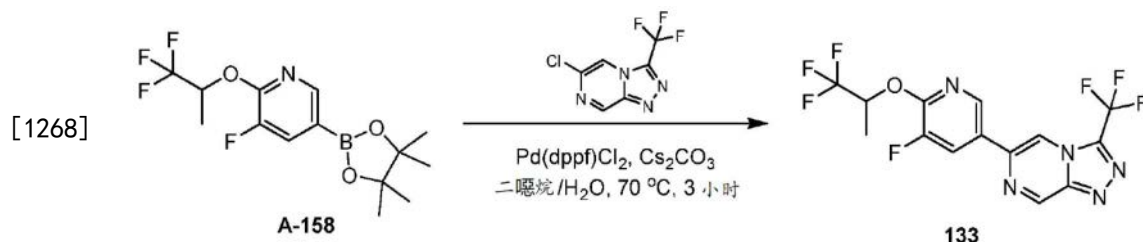
[1263] 将N'-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]四氢呋喃-3-碳酰肼(250mg, 0.68mmol)在乙酸(10mL)中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 用饱和 $NaHCO_3$ (10mL)猝灭反应物, 并将混合物用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0至70%至100%)纯化, 得到产物(22.57mg, 62.7 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta_H=9.43$ (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.15-3.97 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H)。LCMS $R_t=1.05$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $C_{16}H_{14}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值351.1, 实测值351.0。

[1264] 实施例119: 化合物132的合成



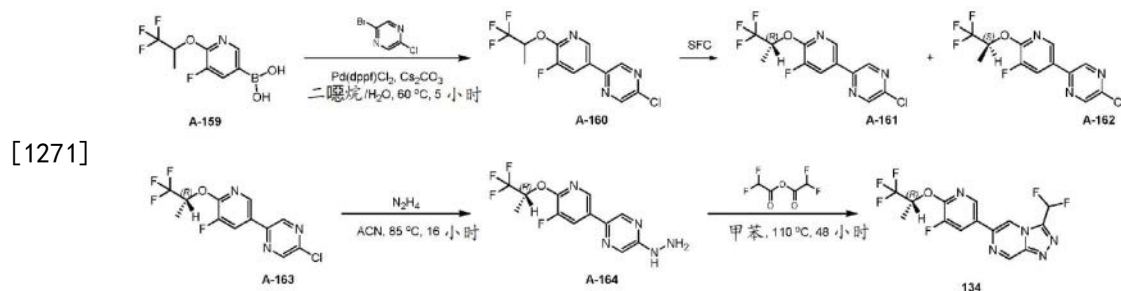
[1266] 将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg, 0.45mmol)、2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(133.49mg, 0.49mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (49.31mg, 0.07mmol)和 Cs_2CO_3 (292.77mg, 0.9mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 用 H_2O (10mL)稀释, 并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至15%至25%至50%)纯化, 得到产物(36.9mg, 0.11mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta_H=9.76$ (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.57-7.16 (m, 3H)。LCMS $R_t=1.09$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $C_{13}H_8F_5N_4O[M+H]^+$ 的计算值331.1, 实测值330.9。

[1267] 实施例120:化合物133的合成



[1269] 在N₂下将3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)吡啶(180.68mg, 0.54mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(80mg, 0.36mmol)、Pd(dppf)Cl₂(39.45mg, 0.05mmol)和Cs₂CO₃(234.22mg, 0.72mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的混合物在70℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=4:1)纯化,得到产物(47.38mg, 0.12mmol)。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) δ_H=9.78(d, 1H), 9.17(s, 1H), 8.83(d, 1H), 8.64(dd, 1H), 6.10-5.92(m, 1H), 1.55(d, 3H)。LCMS R_t=1.20分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₄H₉F₇N₅O[M+H]⁺的计算值396.1, 实测值396.0。

[1270] 实施例121:化合物134的合成



[1272] 在N₂下将2-溴-5-氯-吡啶(229.4mg, 1.19mmol)、[5-氟-6-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-3-吡啶基]硼酸(300mg, 1.19mmol)、Pd(dppf)Cl₂(130.16mg, 0.18mmol)和Cs₂CO₃(772.77mg, 2.37mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在60℃下搅拌5小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(30mL)稀释,并将混合物用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至1%至3%)纯化,得到产物(210mg, 0.64mmol),为固体。

[1273] 通过SFC分析产物显示两个峰(峰1:R_t=2.02分钟,峰2:R_t=2.28分钟)。

[1274] 方法:柱:Chiralpak AD-3 150x 4.6mm I.D, 3μm流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05% DEA),梯度:5分钟内5%至40%B,并且保持40%持续2.5分钟,然后5%B持续2.5分钟流速:2.5mL/分钟柱温:35℃。

[1275] ¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ_H=8.77(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 1.63-1.48(m, 3H)。LCMS R_t=0.92分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度98.54%, MS ESI C₁₂H₉ClF₄N₃O[M+H]⁺的计算值322.0, 实测值321.9

[1276] 通过SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm x 30mm, 5μm); A=CO₂且B=EtOH(0.1% NH₃H₂O); 38℃; 50mL/分钟; 15%B; 8.8分钟运行; 15次注射, 峰1的R_t=6.27分钟, 峰2的R_t=

7.28分钟)纯化2-氯-5-[5-氟-6-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-3-吡啶基]吡嗪(150mg, 0.46mmol),得到2-氯-5-[5-氟-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]吡嗪(70mg, 0.21mmol)(峰1,在SFC中 $R_t=2.02$ 分钟),为固体,和2-氯-5-[5-氟-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]吡嗪(70mg, 0.22mmol)(峰2,在SFC中 $R_t=2.28$ 分钟),为固体。

[1277] 注意:对映体是随机指定的。

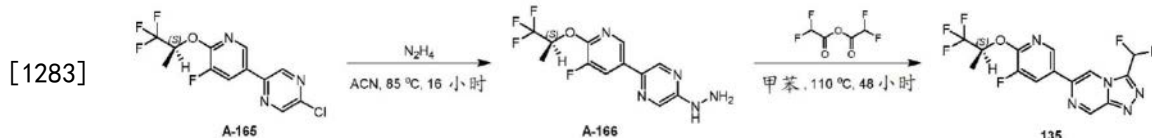
[1278] LCMS $R_t=1.27$ 分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度98.05%,MS ESI $C_{12}H_9ClF_4N_3O$ $[M+H]^+$ 的计算值322.0,实测值321.9。

[1279] LCMS $R_t=1.25$ 分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{12}H_9ClF_4N_3O$ $[M+H]^+$ 的计算值322.0,实测值321.9。

[1280] 将2-氯-5-[5-氟-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]吡嗪(70mg, 0.22mmol)和肼(139.5mg, 4.35mmol)在MeCN(5mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物(65mg, 0.20mmol),为固体,其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS $R_t=0.72$ 分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度67.77%,MS ESI $C_{12}H_{12}F_4N_5O$ $[M+H]^+$ 的计算值318.1,实测值317.9。

[1281] 向[5-[5-氟-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]吡嗪-2-基]肼(65mg, 0.20mmol)在甲苯(3mL)中的混合物中添加2,2-二氟乙酸(2,2-二氟乙酰基)酯(71.32mg, 0.41mmol),然后将混合物在110℃下搅拌48小时。冷却到室温后,将混合物用 H_2O (20mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(10mL)和盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=4:1)纯化,得到产物(46mg, 0.12mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) $\delta_H=9.69$ (d, 1H), 9.28(d, 1H), 8.78(d, 1H), 8.52(dd, 1H), 7.80(t, 1H), 6.10-5.95(m, 1H), 1.55(d, 3H)。LCMS $R_t=1.21$ 分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{14}H_{10}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 的计算值378.1,实测值377.9。

[1282] 实施例122:化合物135的合成

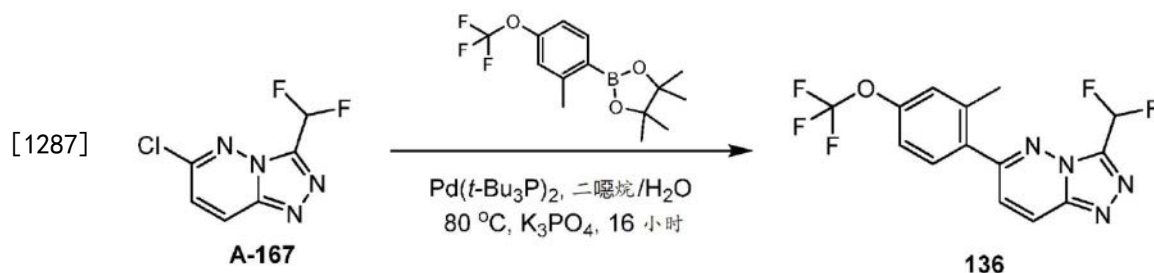


[1284] 将2-氯-5-[5-氟-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]吡嗪(70mg, 0.22mmol)和肼(139.5mg, 4.35mmol)在MeCN(5mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物(65mg, 0.20mmol),为固体,其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS $R_t=0.71$ 分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度75.34%,MS ESI $C_{12}H_{12}F_4N_5O$ $[M+H]^+$ 的计算值318.1,实测值317.9。

[1285] 向[5-[5-氟-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]吡嗪-2-基]肼(65mg, 0.20mmol)在甲苯(3mL)中的混合物中添加2,2-二氟乙酸(2,2-二氟乙酰基)酯(71.32mg, 0.41mmol),然后将混合物在110℃下搅拌48小时。冷却到室温后,将混合物用 H_2O (20mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(10mL)和盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=4:1)纯化,得到产物(48mg, 0.13mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) $\delta_H=9.69$

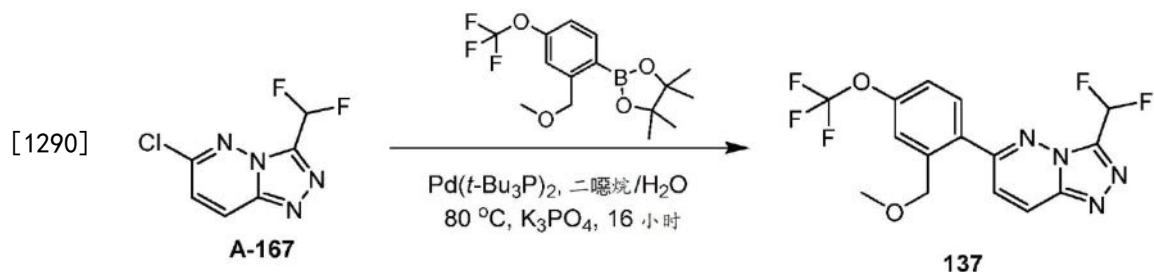
(d, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 6.10-5.94 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。LCMS $R_t=1.20$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 100%, MS ESI $C_{14}H_{10}F_6N_5O[M+H]^+$ 的计算值 378.1, 实测值 378.0。

[1286] 实施例 123: 化合物 136 的合成



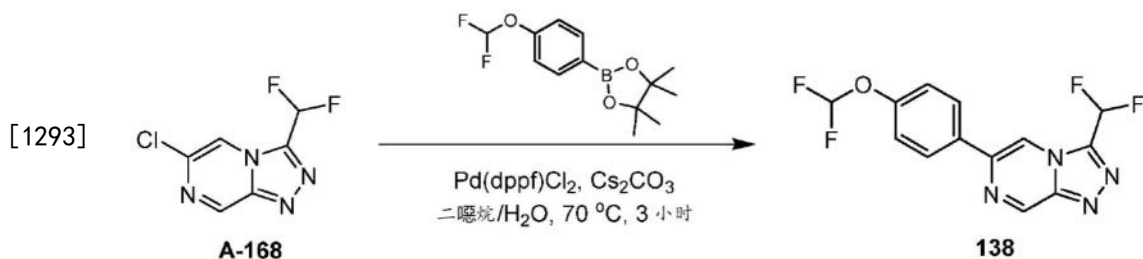
[1288] 将 6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶 (100mg, 0.49mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (177.22mg, 0.59mmol)、 K_3PO_4 (207.57mg, 0.98mmol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (37.47mg, 0.07mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在 80°C 和 N_2 下搅拌 16 小时, 得到悬浮液。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到残留物。将残留物重新溶解在 EtOAc (20mL) 中, 用水 (10mL x 2)、盐水 (10mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 10% 至 30% 至 50%) 纯化, 得到产物 (87.09mg, 0.25mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) $\delta_H=8.41$ (d, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.61-7.29 (m, 3H), 2.51 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.13$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 98.84%, MS ESI $C_{14}H_{10}F_5N_4O[M+H]^+$ 的计算值 345.1, 实测值 344.9。

[1289] 实施例 124: 化合物 137 的合成



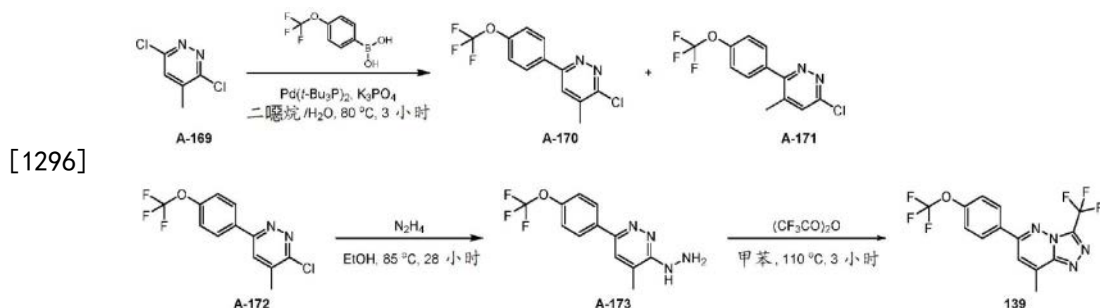
[1291] 将 6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶 (100mg, 0.49mmol)、2-[2-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (194.83mg, 0.59mmol)、 K_3PO_4 (207.57mg, 0.98mmol) 和 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (37.47mg, 0.07mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在 80°C 和 N_2 下搅拌 16 小时, 得到悬浮液。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到残留物。将残留物重新溶解在 EtOAc (20mL) 中, 用水 (10mL x 2)、盐水 (10mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE 中 EtOAc = 10% 至 30% 至 50%) 纯化, 得到产物 (22.42mg, 59.9 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) $\delta_H=8.62$ (d, 1H), 7.88-7.51 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.12$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 100%, MS ESI $C_{15}H_{12}F_5N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值 375.1, 实测值 375.1。

[1292] 实施例 125: 化合物 138 的合成



[1294] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg, 0.49mmol)、2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(158.44mg, 0.59mmol)、 Cs_2CO_3 (318.54mg, 0.98mmol)和 Pd(dppf)Cl_2 (53.65mg, 0.07mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(0.50mL)中的混合物在 N_2 和70℃下搅拌3小时,得到悬浮液。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到残留物。将残留物溶解在EtOAc(20mL)中,用水(10mL x 2)、盐水(10mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=10%至30%至50%)纯化,得到产物(90.42mg, 0.29mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.67(s, 1H), 9.18(d, 1H), 8.19(d, 2H), 7.85(t, 1H), 7.58-7.16(m, 3H)。LCMS R_t =1.02分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值313.1, 实测值312.9。

[1295] 实施例126: 化合物139的合成



[1297] 在 N_2 下将3,6-二氯-4-甲基-哒嗪(1.4g, 8.59mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(1.65g, 8.01mmol)、 $\text{Pd(t-Bu}_3\text{P)}_2$ (265mg, 0.52mmol)和 K_3PO_4 (3.1g, 14.6mmol)在1,4-二噁烷(80mL)和水(15mL)中的混合物在80℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物浓缩。将残留物用 H_2O (50mL)稀释,并将混合物用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至4%至8%)纯化,得到不纯的3-氯-4-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪(1400mg, 2.23mmol),为固体,和6-氯-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪(600mg, 1.87mmol),为固体。

[1298] 3-氯-4-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪LCMS R_t =2.68分钟, 4.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度46.02%, MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值289.0, 实测值288.9。

[1299] 6-氯-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.62(d, 2H), 8.46(s, 1H), 8.37(d, 2H), 2.40(s, 3H)。LCMS R_t =2.54分钟, 4.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度89.88%, MS ESI $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值289.0, 实测值288.9。

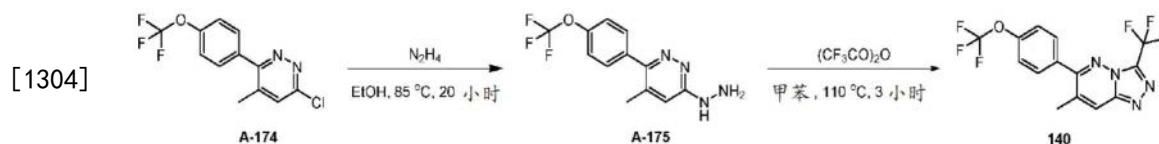
[1300] 向3-氯-4-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪(700mg, 2.43mmol)在乙醇(20mL)中的混合物中添加肼(2.33g, 72.75mmol),然后将混合物在85℃下搅拌28小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物(680mg, 2.39mmol, 为固体, 其不经任何进一步纯化直接使

用。LCMSRt=0.71分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度21.62%,MS ESI $C_{12}H_{12}F_3N_4O[M+H]^+$ 的计算值285.1,实测值284.9。

[1301] 向[4-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪-3-基]肼(680mg,2.39mmol)在甲苯(15mL)中的混合物中添加2,2,2-三氟乙酸(2,2,2-三氟乙酰基)酯(1.0g,4.78mmol),然后将混合物在110℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(20mL)和饱和Na₂CO₃(10mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至25%至50%)纯化,得到不纯的产物(310mg,0.43mmol),为固体。

[1302] 将不纯的产物(80mg,0.22mmol)通过制备型HPLC[Waters Xbridge(150mm x 25mm,5μm) A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经7分钟55-85%B]纯化,得到产物(27.05mg,74.7μmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.07(d,2H),7.52(d,1H),7.42(d,2H),2.88(d,3H)。LCMS R_t=1.23分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O[M+H]^+$ 的计算值363.1,实测值363.0。

[1303] 实施例127:化合物140的合成

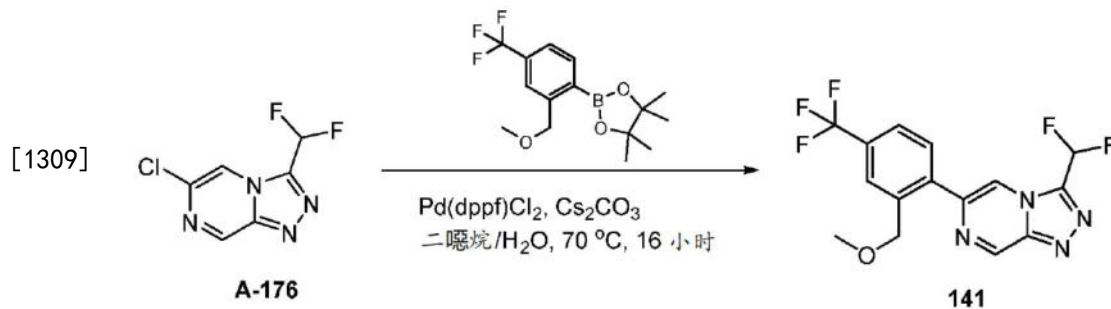


[1305] 向6-氯-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪(300mg,1.04mmol)在乙醇(10mL)中的混合物中添加肼(666.2mg,20.79mmol),然后将混合物在85℃下搅拌20小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物(290mg,0.73mmol),为固体。LCMS R_t=0.70分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度71.37%,MS ESI $C_{12}H_{12}F_3N_4O[M+H]^+$ 的计算值285.1,实测值284.9。

[1306] 向[5-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪-3-基]肼(290mg,1.02mmol)在甲苯(10mL)中的混合物中添加2,2,2-三氟乙酸(2,2,2-三氟乙酰基)酯(428.57mg,2.04mmol),然后将混合物在110℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(20mL)和饱和Na₂CO₃(10mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至25%至50%)纯化,得到产物(220mg,0.59mmol),为固体。

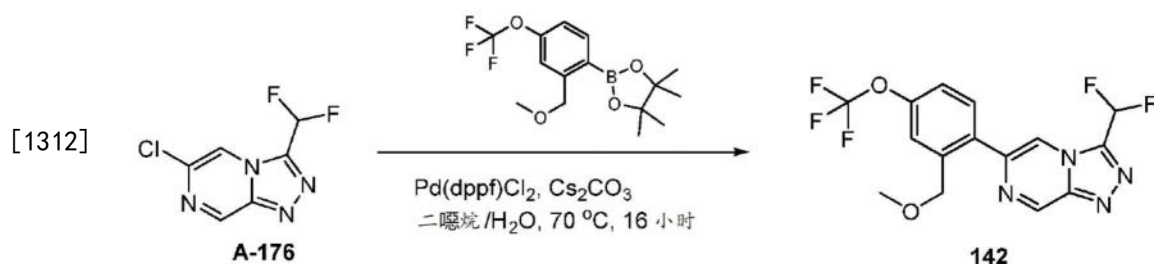
[1307] 将不纯的产物(50mg,0.14mmol)从i-Pr₂O(2mL)中研磨,并在烘箱中干燥,得到纯产物(32.72mg,90.3μmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.09(d,1H),7.61(d,2H),7.42(d,2H),2.46(d,3H)。LCMSR_t=1.25分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{14}H_9F_6N_4O[M+H]^+$ 的计算值363.1,实测值363.1。

[1308] 实施例128:化合物141的合成



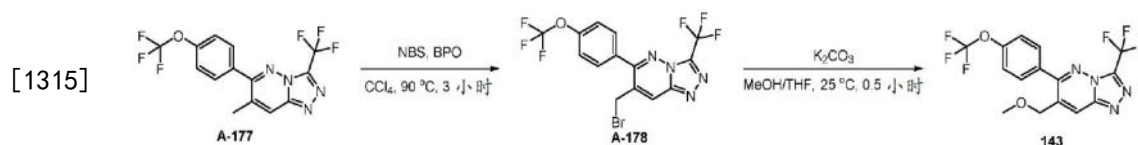
[1310] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg,0.49mmol)、2-[2-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(185.44mg,0.59mmol)、 Cs_2CO_3 (318.54mg,0.98mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53.65mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.50mL)中的混合物在70℃和 N_2 下搅拌16小时。冷却到室温后,将悬浮液用EtOAc(10mL)稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc(20mL)洗脱。将合并的滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=70%至100%)纯化,得到产物(88.81mg,0.25mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ_{H} =9.65(d,1H),8.88(d,1H),7.95-7.65(m,4H),4.57(s,2H),3.30(s,3H)。LCMS R_t =1.08分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值359.1,实测值359.0。

[1311] 实施例129:化合物142的合成



[1313] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg,0.49mmol)、2-[2-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(194.83mg,0.59mmol)、 Cs_2CO_3 (318.54mg,0.98mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53.65mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.50mL)中的混合物在70℃和 N_2 下搅拌16小时。冷却到室温后,将悬浮液用EtOAc(10mL)稀释,通过硅胶过滤,用EtOAc(20mL)洗脱。将合并的滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=70%至100%)纯化,得到产物(48.50mg,0.13mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ_{H} =9.52(s,1H),8.72(s,1H),7.81-7.52(m,2H),7.50-7.38(m,2H),4.45(s,2H),3.24(s,3H)。LCMS R_t =1.10分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值375.1,实测值375.0。

[1314] 实施例130:化合物143的合成

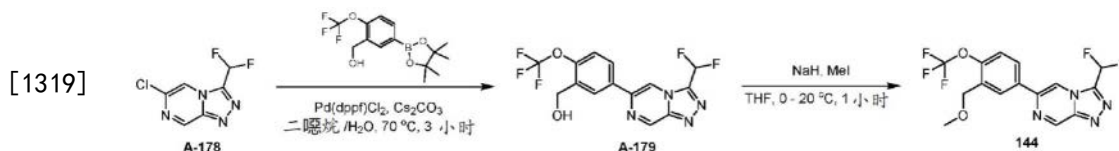


[1316] 在90℃下向7-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(150mg,0.41mmol)和NBS(110.55mg,0.62mmol)在四氯化碳(5mL)中的混合物中添加BPO(100.31mg,0.41mmol),然后将混合物在90℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物用 H_2O (20mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=2:1)纯化,得到不纯的产物(85mg,0.17mmol),为固体。LCMS R_t =1.28分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度90.79%,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 的计算值443.0,实测值443.1。

[1317] 将7-(溴甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(80mg,0.18mmol)和 K_2CO_3 (50.13mg,0.36mmol)在THF(3mL)和甲醇(3mL)中的混合物在

25℃下搅拌0.5小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (10mL) 猝灭,并用 EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, $\text{PE}:\text{EtOAc}=2:1$) 纯化,得到产物 (29.75mg, 75.8 μmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.42$ (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 3.49 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.17$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值393.1, 实测值393.0。

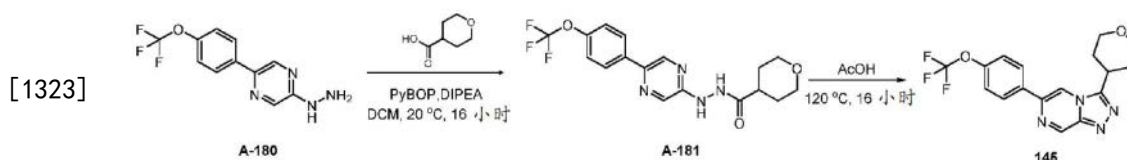
[1318] 实施例131: 化合物144的合成



[1320] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (100mg, 0.49mmol)、[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 (233.26mg, 0.73mmol)、 Cs_2CO_3 (318.54mg, 0.98mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53.65mg, 0.07mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在70℃和 N_2 下搅拌3小时, 得到悬浮液。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到残留物。将残留物重新溶解在 EtOAc (20mL) 中, 用水 (10mL x 2)、盐水 (10mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE 中 $\text{EtOAc}=10\%$ 至30%至50%) 纯化, 得到产物 (90mg, 0.24mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.69$ (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.51 (dd, 1H), 5.54 (t, 1H), 4.66 (d, 2H)。LCMS $R_t=0.76$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度97.04%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值361.1, 实测值361.0。

[1321] 在0℃下向[5-[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]-2-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 (80mg, 0.22mmol) 在THF (3mL) 中的混合物中添加 NaH (13.32mg, 0.33mmol)。向混合物中添加碘甲烷 (94.56mg, 0.67mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时。向反应混合物中添加饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL)。将所得混合物用 EtOAc (20mL x 2) 萃取。分离后, 将合并的有机相用水 (20mL x 2)、盐水 (20mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE 中 $\text{EtOAc}=0\%$ 至10%至20%) 纯化, 得到产物 (42.34mg, 113.1 μmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.69$ (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.12$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值375.1, 实测值375.0。

[1322] 实施例132: 化合物145的合成

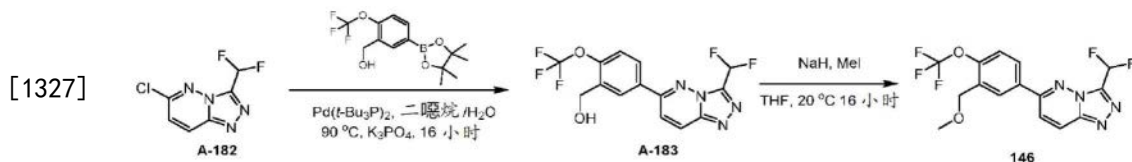


[1324] 向[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼 (100mg, 0.37mmol)、PyBOP (0.29g, 0.56mmol) 在DCM (3mL) 中的混合物中添加四氢吡喃-4-羧酸 (48.16mg, 0.37mmol) 和DIPEA (0.19mL, 1.11mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用 NH_4Cl (15mL x 2) 稀释, 并用 CH_2Cl_2 (20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓

缩,得到粗产物(290mg,0.55mmol)。粗产物不经任何纯化直接使用。LCMS $R_t=0.76$ 分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度72.15%,MS ESI $C_{17}H_{18}F_3N_4O_3[M+H]^+$ 的计算值383.1,实测值383.0。

[1325] 将N'-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]四氢吡喃-4-碳酰肼(290mg,0.76mmol)在乙酸(8mL)中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,将残留物用EtOAc(20mL)稀释,用饱和NaHCO₃中和到pH=9,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。然后将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=50%至100%)纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EA=1:7)纯化,得到产物(28.60mg,0.08mmol),为固体。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) $\delta_H=9.48$ (d,1H),9.14(d,1H),8.26(d,2H),7.54(d,2H),4.04-3.99(m,2H),3.81-3.70(m,1H),3.63-3.54(m,2H),2.03-1.87(m,4H)。LCMS $R_t=1.08$ 分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度96.37%,MS ESI $C_{17}H_{16}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值365.1,实测值365.1。

[1326] 实施例133:化合物146的合成

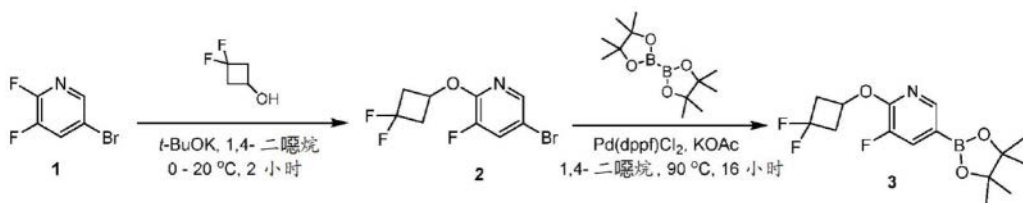


[1328] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(100mg,0.49mmol)、[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基]甲醇(155.50mg,0.49mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(37.47mg,0.07mmol)和K₃PO₄(207.57mg,0.98mmol)在水(0.2mL)和1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将悬浮液用EtOAc(10mL)稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc(20mL)洗脱。将合并的滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至70%至100%)纯化,得到产物(55mg,0.15mmol),为固体。¹H NMR(400MHz DMSO-d₆) $\delta_H=8.63$ (d,1H),8.33(d,1H),8.18-8.09(m,2H),7.77(t,1H),7.62-7.55(m,1H),5.59(t,1H),4.67(d,2H)。

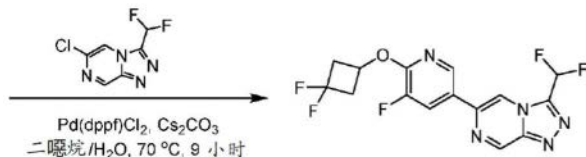
[1329] 在0℃下向[5-[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基]-2-(三氟甲氧基)苯基]甲醇(45mg,0.12mmol)在THF(2mL)中的混合物中添加NaH(6mg,0.15mmol),并将混合物搅拌30分钟。然后添加碘甲烷(53.19mg,0.37mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时,得到棕色混合物。将混合物浓缩,将残留物用EtOAc(20mL)稀释,用HCl中和到pH=3,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。然后将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物从i-Pr₂O(5mL)中研磨,得到产物(20.93mg,0.05mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) $\delta_H=8.57$ (d,1H),8.24(d,1H),8.20-8.15(m,1H),8.11(d,1H),7.91-7.58(m,2H),4.56(s,2H),3.37(s,3H)。

[1330] LCMS $R_t=1.13$ 分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{15}H_{12}F_5N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值375.1,实测值375.0。

[1331] 实施例134:化合物147的合成



[1332]

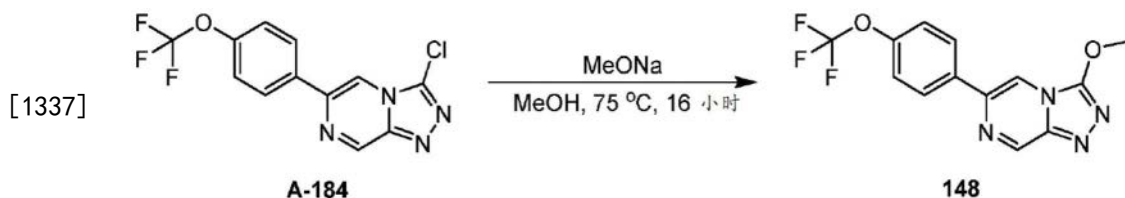


[1333] 在0℃下向5-溴-2,3-二氟-吡啶(750mg,3.87mmol)和3,3-二氟环丁醇(501.5mg,4.64mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加 t -BuOK(867.69mg,7.73mmol)。然后将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应物用饱和 NH_4Cl (10mL)猝灭,并将混合物用EtOAc(20mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE)纯化,得到产物(930mg,3.29mmol),为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} =7.98(d,1H),7.57-7.47(m,1H),5.21-5.09(m,1H),3.24-3.05(m,2H),2.88-2.70(m,2H)。

[1334] 将5-溴-2-(3,3-二氟环丁氧基)-3-氟-吡啶(930mg,3.3mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.5g,9.89mmol)、KOAc(647.17mg,6.59mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (361.88mg,0.49mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃和 N_2 下搅拌16小时,得到悬浮液。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到残留物。将残留物重新溶解在EtOAc(50mL)中,用水(30mL x 2)、盐水(30mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至3%)纯化,得到产物(1000mg,3.03mmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.25(s,1H),7.66(dd,1H),5.32-5.16(m,1H),3.23-3.07(m,2H),2.88-2.71(m,2H),1.34(s,12H)。

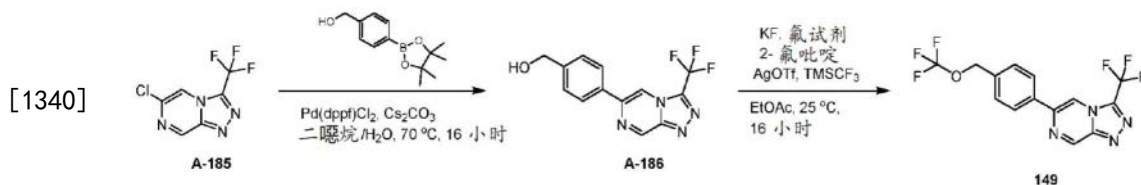
[1335] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg,0.49mmol)、2-(3,3-二氟环丁氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(241.34mg,0.73mmol)、 Cs_2CO_3 (318.54mg,0.98mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (53.65mg,0.07mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(0.50mL)中的混合物在70℃和 N_2 下搅拌9小时,得到悬浮液。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到残留物。将残留物重新溶解在EtOAc(20mL)中,用水(10mL x 2)和盐水(10mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=10%至30%至50%)纯化,得到不纯的产物。通过制备型HPLC[Waters Xbridge(150mm x 25mm,5 μm) A= H_2O (10mM NH_4HCO_3)且B= CH_3CN ;经6分钟40-70%B]再次纯化不纯的产物,得到产物(108.25mg,291.6 μmol),为固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.68(s,1H),9.25(d,1H),8.74(s,1H),8.44(dd,1H),7.80(t,1H),5.35-5.20(m,1H),3.29-3.15(m,2H),2.92-2.79(m,2H)。LCMS R_t =1.16分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度98.90%,MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值372.1,实测值372.1。

[1336] 实施例135:化合物148的合成



[1338] 将甲醇钠(15.45mg, 0.29mmol)和3-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(30mg, 0.10mmol)在甲醇(3mL)中的混合物在75℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,将残留物用EtOAc(10mL)和饱和NH₄Cl(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 2)萃取。然后将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O(0.05% NH₄OH)且B=CH₃CN; 经6分钟41-65%B)纯化,得到产物(3.16mg, 0.01mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.31(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.22(d, 2H), 7.48(d, 2H), 4.32(s, 3H)。LCMS R_t=1.07分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₁₀F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值311.1, 实测值310.9。

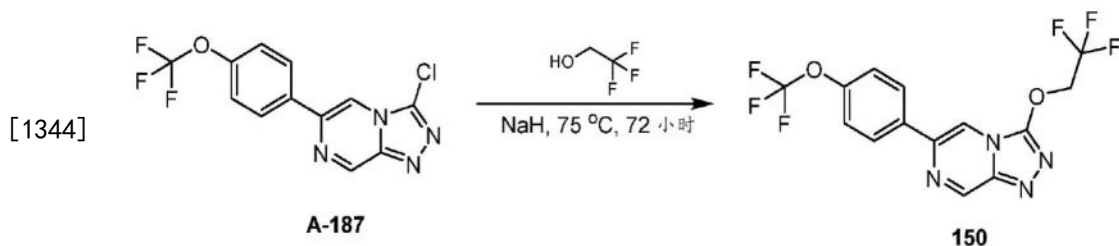
[1339] 实施例136: 化合物149的合成



[1341] 将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg, 0.45mmol)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲醇(210.37mg, 0.90mmol)、Pd(dppf)Cl₂(32.88mg, 0.04mmol)和Cs₂CO₃(292.77mg, 0.90mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.15mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc(10mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(10mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=30%至80%)纯化,得到产物(29mg, 0.10mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.76(d, 1H), 8.96(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.49(d, 2H), 5.31(t, 1H), 4.58(d, 2H)。LCMS R_t=0.68分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₁₀F₃N₄O[M+H]⁺的计算值295.1, 实测值294.9。

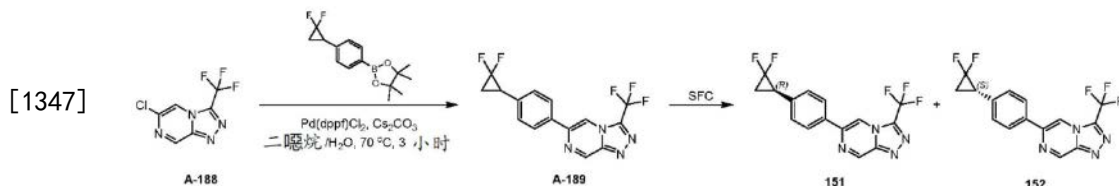
[1342] 在N₂下向AgOTf(558.89mg, 2.18mmol)、KF(157.97mg, 2.72mmol)、氟试剂(385.29mg, 1.09mmol)和[4-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯基]甲醇(80mg, 0.27mmol)在乙酸乙酯(6mL)中的混合物中添加2-氟吡啶(211.19mg, 2.18mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(193.3mg, 1.36mmol),然后将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(30mL x 2)洗脱,将滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至50%)纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN; 经7分钟42-72%B)纯化,得到产物(3.34mg, 9.2μmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.61(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.03(d, 2H), 7.56(d, 2H), 5.09(s, 2H)。LCMS R_t=1.18分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1, 实测值363.0。

[1343] 实施例137: 化合物150的合成



[1345] 在0℃下向2,2,2-三氟乙醇(0.8mL,0.50mmol)在THF(0.50mL)中的溶液中添加NaH(59.98mg,1.50mmol)。然后添加3-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(50mg,0.16mmol)。将混合物在75℃下搅拌72小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,将残留物用EtOAc(15mL)和NH₄Cl(15mL)稀释,并用EtOAc(15mL x 2)萃取。然后将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm,5μm) A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经6分钟47-67%B)纯化,得到产物(21.12mg,55.80μmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=9.38(d,1H),8.79(d,1H),8.26(d,2H),7.49(br d,2H),5.41(q,2H)。LCMS R_t=1.18分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值379.1,实测值379.0。

[1346] 实施例138:化合物151和152的合成



[1348] 将2-[4-(2,2-二氟环丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(453.11mg,1.62mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(300mg,1.35mmol)、Pd(dppf)Cl₂(197.26mg,0.27mmol)和Cs₂CO₃(878.32mg,2.7mmol)在1,4-二噁烷(15mL)和水(3mL)中的混合物在70℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物浓缩成残留物。将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至30%)纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过TLC(硅胶,PE:EtOAc=3:1)纯化,得到产物(50mg)。通过SFC分析产物,显示两个峰(峰1:R_t=2.96分钟,峰2:R_t=3.30分钟)。

[1349] 方法:柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.,3μm流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA)梯度:5分钟内5%至40%B,并且保持40%持续2.5分钟,然后5%B持续2.5分钟流速:2.5mL/分钟柱温:35℃。

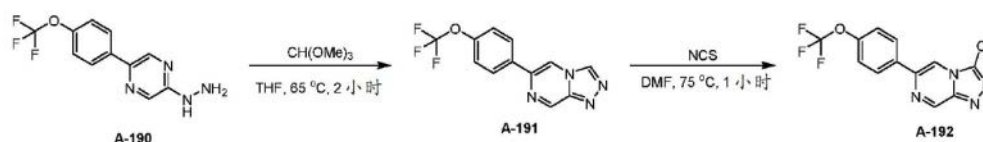
[1350] 通过SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm x 30mm,5μm);A=CO₂且B=甲醇(0.1%NH₃H₂O MeOH);38℃;50mL/分钟;30%B;12分钟运行;15次注射,峰1的R_t=8.47分钟,峰2的R_t=10.63分钟)分离产物,得到产物6-[4-[(1R)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(10.35mg,0.03mmol,20.7%产率,100%纯度)(峰1,在SFC中R_t=2.96分钟),为固体,和6-[4-[(1S)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(7.36mg,0.02mmol,14.56%产率,98.94%纯度)(峰2:在SFC中R_t=3.30分钟),为固体。

[1351] 化合物151(峰1):¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ_H=9.60(d,1H),8.41(s,1H),7.95(d,

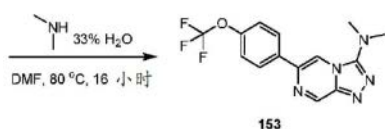
2H), 7.41 (d, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H)。LCMS $R_t=1.12$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $C_{15}H_{10}F_5N_4[M+H]^+$ 的计算值341.1, 实测值341.0。

[1352] 化合物152 (峰2): ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta_H=9.60$ (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H)。LCMS $R_t=1.13$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $C_{15}H_{10}F_5N_4[M+H]^+$ 的计算值341.1, 实测值341.0。

[1353] 实施例139: 化合物153的合成



[1354]

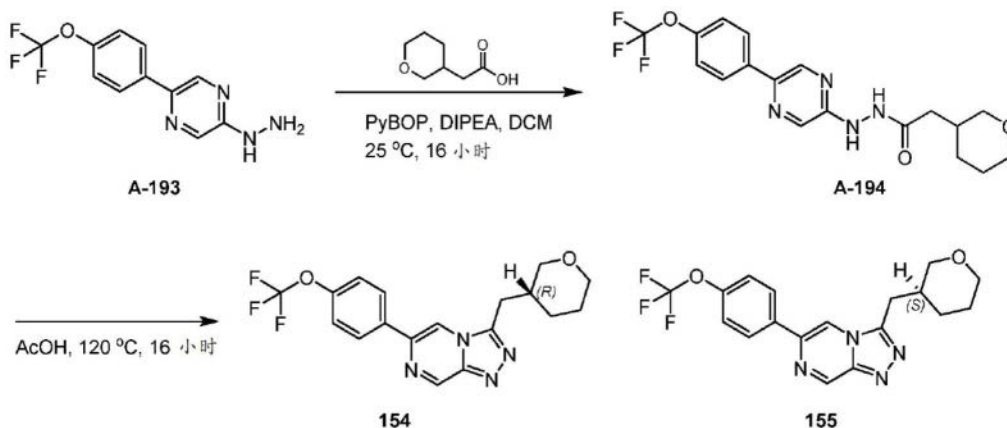


[1355] 向[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼 (2g, 7.40mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加三甲氧基甲烷 (3.93g, 37.01mmol) 和TFA (0.55mL, 7.40mmol)。将反应混合物在65°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 将反应混合物浓缩以移除大部分THF, 然后用饱和 $NaHCO_3$ (30mL) 稀释。将混合物用EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到产物 (1600mg, 5.71mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz $DMSO-d_6$) $\delta_H=9.54$ (d, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.54 (d, 2H)。

[1356] 将6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (1g, 3.57mmol) 和NCS (619.50mg, 4.64mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物在75°C下搅拌1小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (20mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至10%至30%) 纯化, 得到产物 (105mg, 0.33mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) $\delta_H=9.57$ (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 7.53 (d, 2H)。

[1357] 向3-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (60mg, 0.19mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加N-甲基甲胺 (1mL, 0.19mmol, 在 H_2O 中33%)。将混合物在80°C下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 将残留物用EtOAc (15mL) 和 NH_4Cl (15mL) 稀释, 然后用EtOAc (15mL x 2) 萃取。然后将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μ m) A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且B= CH_3CN ; 经6分钟47-57%B) 纯化, 得到产物 (7.29mg, 22.60 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) $\delta_H=9.50$ (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 3.11 (s, 6H)。LCMS $R_t=1.18$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $C_{14}H_{13}F_3N_5O[M+H]^+$ 的计算值324.1, 实测值324.0

[1358] 实施例140: 化合物154和155的合成



[1360] 向[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(200mg, 0.74mmol)和PyBOP(0.58g, 1.11mmol)在DCM(20mL)中的混合物中添加2-四氢吡喃-3-基乙酸(117.38mg, 0.81mmol)和DIPEA(0.39mL, 2.22mmol),并将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NH₄Cl(80mL)稀释,用DCM(80mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩,得到粗产物(460mg, 0.70mmol),为油状物,其不经任何纯化直接用于下一步。LCMS R_t=0.84分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度60.12%,MS ESI C₁₈H₂₀F₃N₄O₃[M+H]⁺的计算值397.1,实测值397.3。

[1361] 将2-四氢吡喃-3-基-N'-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]乙酰肼(460mg, 1.16mmol)在乙酸(20mL)中的混合物在120℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温并浓缩,得到粗产物。将粗产物用EtOAc(10mL)稀释,然后用饱和NaHCO₃碱化到pH=8-9,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge150mm x 25mm, 5μm, A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN;经6分钟40-70%B)纯化,得到产物(90mg, 0.24mmol),为固体。通过SFC分析产物,显示两个峰(峰1R_t=3.67分钟,峰2R_t=4.25分钟)。

[1362] 方法:柱:Chiralcel OJ-H 150mm x 4.6mm I.D., 5μm, 流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA),梯度:保持5%持续0.5分钟,然后3.5分钟内5%至40%B,并保持40%持续2.5分钟,然后5%B持续1.5分钟,流速:3mL/分钟柱温:40℃。

[1363] 通过SFC(DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm x 30mm, 5μm); A=CO₂且B=EtOH(0.1% NH₃H₂O); 35℃; 60mL/分钟; 40%B; 9分钟运行; 14次注射,峰1的R_t=4.80分钟,峰2的R_t=7.10分钟)分离产物,得到产物3-[[(3R)-四氢吡喃-3-基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(44.32mg, 0.12mmol)(峰1,在SFC中R_t=3.67分钟),为固体,和3-[[(3S)-四氢吡喃-3-基]甲基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(32.91mg, 86.6μmol)(峰2,在SFC中R_t=4.25分钟),为固体。

[1364] 注意:对映体是随机指定的。

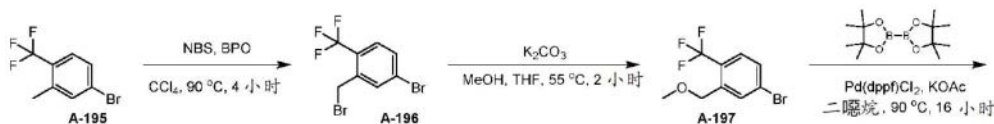
[1365] 化合物154(峰1):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ_H=9.35(d, 1H), 8.86(d, 1H), 8.13(d, 2H), 7.45(d, 2H), 3.83-3.76(m, 1H), 3.72-3.65(m, 1H), 3.36-3.28(m, 1H), 3.23-3.16(m, 1H), 3.14-3.01(m, 2H), 2.18-2.08(m, 1H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.60-1.52(m, 1H), 1.48-1.38(m, 1H), 1.34-1.24(m, 1H)。

[1366] LCMS R_t=1.10分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₈H₁₈F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值379.1,实测值379.1。

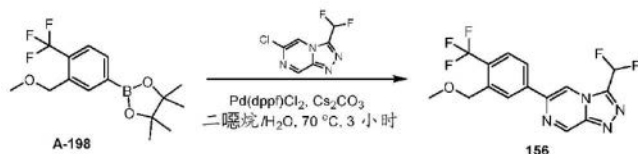
[1367] 化合物155 (峰2): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+D_2O$) $\delta_H=9.37$ (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。

[1368] LCMS $R_t=1.10$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值379.1, 实测值379.0。

[1369] 实施例141: 化合物156的合成



[1370]



[1371] 将4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯 (3g, 12.55mmol)、NBS (2.23g, 12.55mmol) 和BPO (152.01mg, 0.63mmol) 在四氯化碳 (40mL) 中的混合物在90°C下搅拌4小时。冷却到0°C后, 将混合物通过硅藻土过滤, 并用 CH_2Cl_2 (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过快速色谱法 (PE) 纯化, 得到产物 (3400mg, 10.69mmol), 为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_H=7.76$ (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 4.58 (s, 2H)。

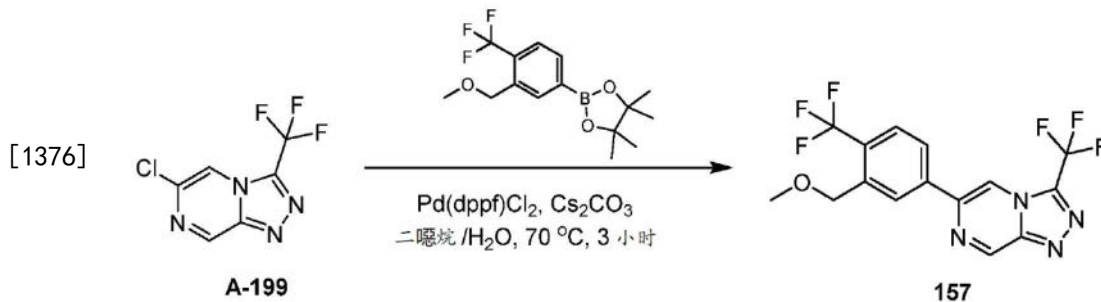
[1372] 将 K_2CO_3 (2.61g, 18.87mmol) 和4-溴-2-(溴甲基)-1-(三氟甲基)苯 (3g, 9.44mmol) 在THF (60mL) 和甲醇 (60mL) 中的混合物在55°C下搅拌2小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩成残留物。将残留物用 H_2O (50mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE) 纯化, 得到产物 (1500mg, 5.57mmol), 为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_H=7.87$ (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

[1373] 将4-溴-2-(甲氧基甲基)-1-(三氟甲基)苯 (1500mg, 5.57mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4247.12mg, 16.72mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (815.84mg, 1.11mmol) 和KOAc (1094.25mg, 11.15mmol) 在1,4-二噁烷 (50mL) 中的混合物在90°C下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩成残留物。将残留物用 H_2O (100mL) 稀释, 并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至2%) 纯化, 得到产物 (800mg, 2.5307mmol), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_H=8.00$ (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)。

[1374] 在 N_2 下将2-[3-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (154.54mg, 0.49mmol)、6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (100mg, 0.49mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (71.54mg, 0.10mmol) 和 Cs_2CO_3 (318.54mg, 0.98mmol) 在水 (0.50mL) 和1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物在70°C下搅拌3小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用EtOAc (5mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (10mL x

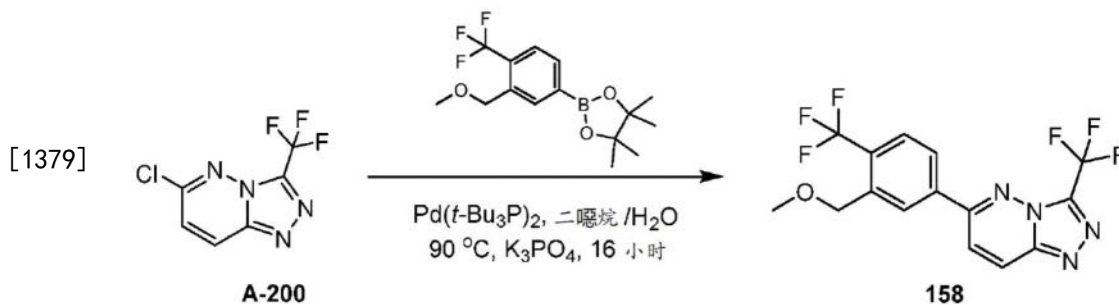
2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC [Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) 且 B= CH_3CN ; 经7分钟47-77% B] 纯化, 得到产物 (35.94mg, 0.10mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.72 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br d, 1H), 8.03-7.73 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)。LCMS R_t =1.09分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值359.1, 实测值359.0。

[1375] 实施例142: 化合物157的合成



[1377] 将2-[3-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (142.04mg, 0.45mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (100mg, 0.45mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (65.75mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (292.77mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在70°C下搅拌3小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用EtOAc (5mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC [Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) 且 B= CH_3CN ; 经7分钟50-80% B] 纯化, 得到产物 (48.22mg, 0.12mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.63 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.55 (s, 3H)。LCMS R_t =1.14分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度98.25%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值377.1, 实测值377.0。

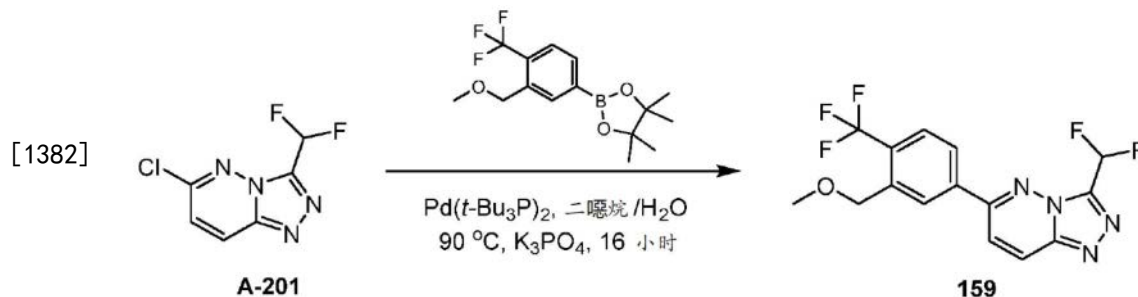
[1378] 实施例143: 化合物158的合成



[1380] 将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (100mg, 0.45mmol)、2-[3-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (142.04mg, 0.45mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (45.92mg, 0.09mmol) 和K₃PO₄ (190.78mg, 0.90mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.50mL) 中的混合物在90°C下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用EtOAc (5mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC [Xtimate C18 (150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3) 且 B= CH_3CN ; 经8.5分钟43-

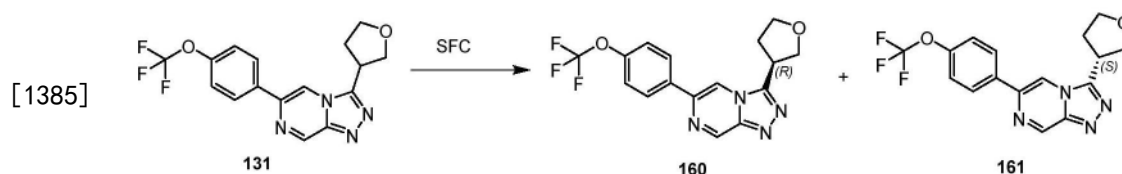
73%B]纯化,得到产物(64.83mg,0.17mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=8.36(d, 1H),8.31(s,1H),8.08(d,1H),7.88-7.80(m,2H),4.76(s,2H),3.55(s,3H)。LCMS R_t=1.16分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100.00%,MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O[M+H]⁺的计算值377.1,实测值377.1。

[1381] 实施例144:化合物159的合成



[1383] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶(100mg,0.49mmol)、2-[3-(甲氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(154.54mg,0.49mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(49.97mg,0.10mmol)和K₃PO₄(207.57mg,0.98mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.50mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc(5mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(20mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC[Xtimate C18(150mm x 25mm,5μm)A=H₂O(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN;经8.5分钟35-65%B]纯化,得到产物(58.03mg,0.16mmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=8.67(d, 1H),8.38(s,1H),8.25(br d,1H),8.19(d,1H),7.99(d,1H),7.80(t,1H),4.69(s,2H),3.42(s,3H)。LCMS R_t=1.09分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100.00%,MS ESI C₁₅H₁₂F₅N₄O[M+H]⁺的计算值359.1,实测值359.0。

[1384] 实施例145:化合物160和161的合成



[1386] 通过SFC分析产物3-四氢呋喃-3-基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(110mg,0.31mmol),其显示两个峰(峰1:R_t=3.96分钟,峰2:R_t=5.29分钟)。

[1387] (方法:柱:Chiralpak AD-3,150×4.6mm I.D.,3μm;流动相:在CO₂中40%的EtOH(0.05%DEA),流速:2.5mL/分钟柱温:35℃)。

[1388] 将产物通过SFC(YMC CHIRAL(250mm×30mm I.D.,5μm);A=CO₂且B=EtOH(0.1%NH₃H₂O);38℃;60mL/分钟;35%B;8分钟运行;7次注射,峰1的R_t=3.9分钟,峰2的R_t=6.4分钟)纯化,得到产物3-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(26.81mg,0.08mmol)(峰1,在SFC中R_t=3.96分钟),为固体,和3-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(39.04mg,0.11mmol)(峰2:在SFC中R_t=5.29分钟),为固体。

[1389] 注意:对映体是随机指定的。

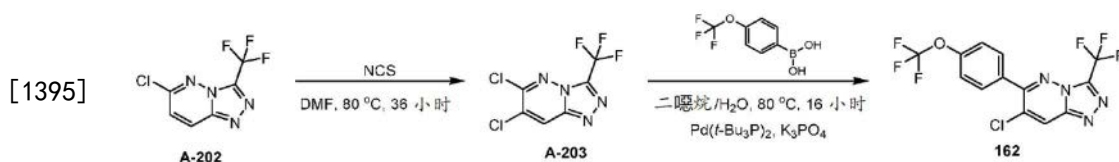
[1390] 化合物160(峰1): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.42 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.31-4.23 (m, 3H), 4.14-3.95 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 1H)。

[1391] LCMS R_t =1.05分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值351.1, 实测值351.0。

[1392] 化合物161(峰2): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.43 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.15-3.97 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 1H)。

[1393] LCMS R_t =1.06分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值351.1, 实测值351.0。

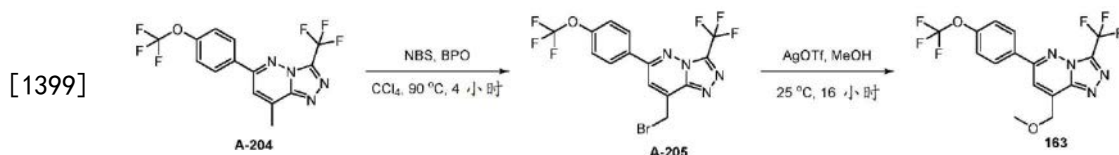
[1394] 实施例146: 化合物162的合成



[1396] 向6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (3g, 13.48mmol) 在DMF (45mL) 中的混合物中添加NCS (14.4g, 107.84mmol), 然后将混合物在80℃下搅拌36小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (100mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至10%至20%) 纯化, 得到产物 (480mg, 1.83mmol), 为固体。LCMS R_t =0.72分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度98.13%, MS ESI $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值257.0, 实测值256.9。

[1397] 将6,7-二氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (200mg, 0.78mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (144.23mg, 0.70mmol)、 K_3PO_4 (330.43mg, 1.56mmol) 和 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (59.66mg, 0.12mmol) 在1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (1.5mL) 中的混合物在80℃和 N_2 下搅拌16小时, 得到悬浮液。冷却到室温后, 将混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 得到残留物。将残留物用水 (20mL) 稀释, 用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (10mL x 2)、盐水 (15mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得到产物 (43.58mg, 112.9 μmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.39 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.42 (d, 2H)。LCMS R_t =1.19分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值383.0, 实测值383.0。

[1398] 实施例147: 化合物163的合成

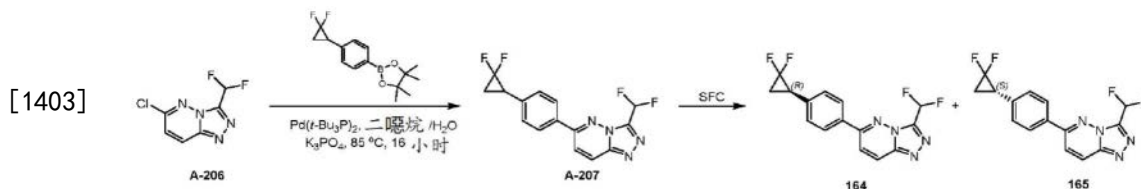


[1400] 向8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (420mg, 1.16mmol) 在四氯化碳 (10mL) 中的混合物中添加NBS (309.55mg, 1.74mmol) 和BPO (280.86mg, 1.16mmol), 然后将混合物在90℃下搅拌4小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (30mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水

(20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE: EtOAc=2:1) 纯化, 得到不纯的产物 (160mg, 0.33mmol), 为固体。LCMS $R_t=0.89$ 分钟, 1.5 分钟色谱法, 5-95AB, 纯度92.18%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}+2]^+$ 的计算值443.0, 实测值442.8。

[1401] 将8-(溴甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (65mg, 0.15mmol) 和AgOTf (567.9mg, 2.21mmol) 在甲醇 (6mL) 中的混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤, 用EtOAc (10mL x 2) 洗脱, 将有机相用饱和 NaHCO_3 (20mL)、水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE: EtOAc=2:1) 纯化, 得到产物 (40.89mg, 104.2 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=8.12$ (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 5.08 (d, 2H), 3.66 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.32$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值393.1, 实测值392.9。

[1402] 实施例148: 化合物164和165的合成



[1404] 在 N_2 下将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (200mg, 0.98mmol)、2-[4-(2,2-二氟环丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (328.65mg, 1.17mmol)、 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (74.95mg, 0.15mmol) 和 K_3PO_4 (415.13mg, 1.96mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (0.4mL) 中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 并用 H_2O (10mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至35%至70%至100%) 纯化, 得到产物 (90mg, 0.27mmol), 为固体。通过SFC分析产物, 显示两个峰 (峰1: $R_t=7.65$ 分钟, 峰2: $R_t=8.6$ 分钟)。

[1405] 方法: Chiralcel AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.05% DEA), 流速: 2.5mL/分钟柱温: 35℃。

[1406] LCMS $R_t=1.07$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度95.93%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值323.1, 实测值323.0。

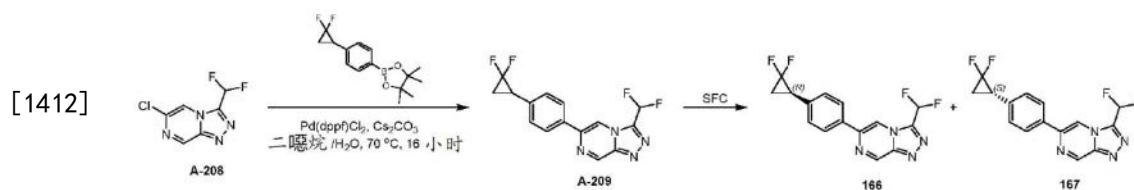
[1407] 通过SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5 μ m); A= CO_2 且B=MeOH (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38℃; 50mL/分钟; 30%B; 10分钟运行; 24次注射, 峰1的 $R_t=7.65$ 分钟, 峰2的 $R_t=8.6$ 分钟) 分离产物, 得到6-[4-[(1R)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (22.39mg, 0.07mmol) (峰1, 在SFC中 $R_t=3.90$ 分钟), 为固体, 和6-[4-[(1S)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (29.99mg, 0.09mmol) (峰2: 在SFC中 $R_t=4.17$ 分钟), 为固体。

[1408] 注意: 对映体是随机指定的。

[1409] 化合物164 (峰1): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=8.60$ (d, 1H), 8.20-8.07 (m, 3H), 7.78 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 3.23-3.06 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H)。LCMS $R_t=1.07$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值323.1, 实测值322.9。

[1410] 化合物165 (峰2): ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=8.61$ (d, 1H), 8.19-8.06 (m, 3H), 7.78 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H)。LCMS $R_t=1.06$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值323.1, 实测值323.0。

[1411] 实施例149: 化合物166和167的合成



[1413] 在 N_2 下将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (200mg, 0.98mmol)、2-[4-(2,2-二氟环丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (301.26mg, 1.08mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (107.31mg, 0.15mmol) 和 Cs_2CO_3 (637.07mg, 1.96mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (0.4mL) 中的混合物在70°C下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 并用 H_2O (10mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (0.05% NH_4OH) 且B= CH_3CN ; 经7分钟35-75%B) 纯化, 得到产物 (90mg, 0.28mmol), 为固体, 其通过LCMS得到确认。通过SFC分析产物, 显示两个峰 (峰1: $R_t=3.35$ 分钟, 峰2: $R_t=3.73$ 分钟)。

[1414] 方法: Chiralcel AD-3 250 x 30mm I.D., 5 μm , 流动相: A: CO_2 B: 乙醇 (0.05% DEA), 流速: 2.5mL/分钟柱温: 35°C。

[1415] LCMS $R_t=0.78$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值323.1, 实测值322.9。

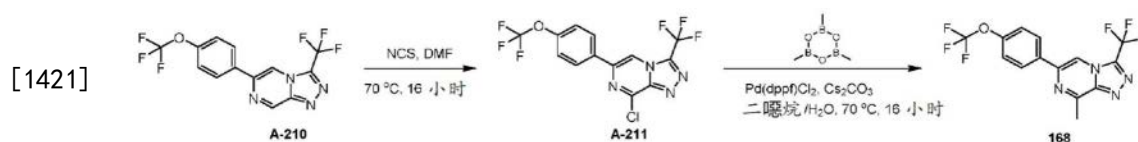
[1416] 通过SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm x 30mm, 5 μm); A= CO_2 且B=EtOH (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 38°C; 50mL/分钟; 25%B; 11分钟运行; 13次注射, 峰1的 $R_t=7.7$ 分钟, 峰2的 $R_t=9.28$ 分钟) 分离产物, 得到6-[4-[(1R)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (21.72mg, 0.07mmol,) (峰1, 在SFC中 $R_t=3.35$ 分钟), 为固体, 和6-[4-[(1S)-2,2-二氟环丙基]苯基]-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (23.15mg, 0.07mmol) (峰2: 在SFC中 $R_t=3.73$ 分钟), 为固体。

[1417] 注意: 对映体是随机指定的。

[1418] 化合物166 (峰1): ^1H NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.66$ (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H)。LCMS $R_t=1.07$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值323.1, 实测值322.9。

[1419] 化合物167 (峰2): ^1H NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) $\delta_{\text{H}}=9.67$ (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H)。LCMS $R_t=1.08$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值323.1, 实测值322.9。

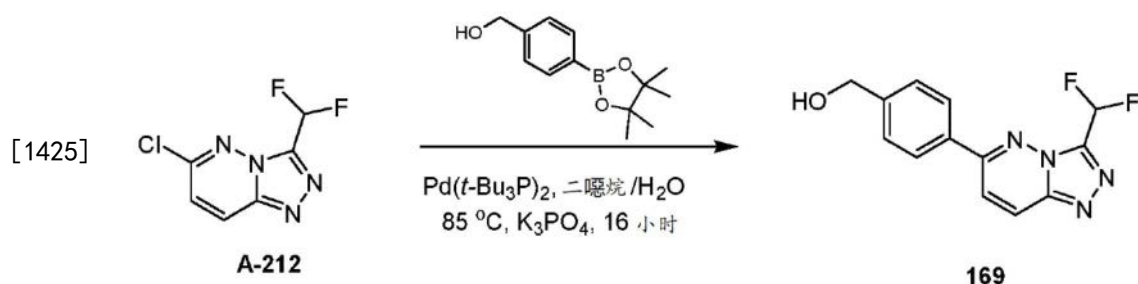
[1420] 实施例150: 化合物168的合成



[1422] 将6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (200mg, 0.57mmol) 和NCS (92.04mg, 0.69mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O (15mL) 稀释,并将混合物用EtOAc (15mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至10%至30%) 纯化,得到产物 (97mg, 0.25mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.15 (s, 1H), 8.32-8.22 (m, 2H), 7.56 (d, 2H)。

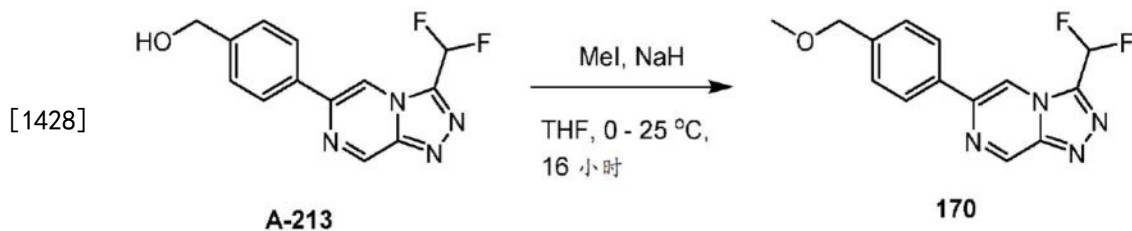
[1423] 将8-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (150mg, 0.39mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷 (54.13mg, 0.43mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (57.37mg, 0.08mmol) 和Cs₂CO₃ (255.43mg, 0.78mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并用H₂O (10mL) 稀释,并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至20%至50%) 纯化,得到产物 (17.42mg, 0.05mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.94 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 2.98 (s, 3H)。LCMS R_t=1.21分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度99.05%, MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1, 实测值363.0。

[1424] 实施例151:化合物169的合成



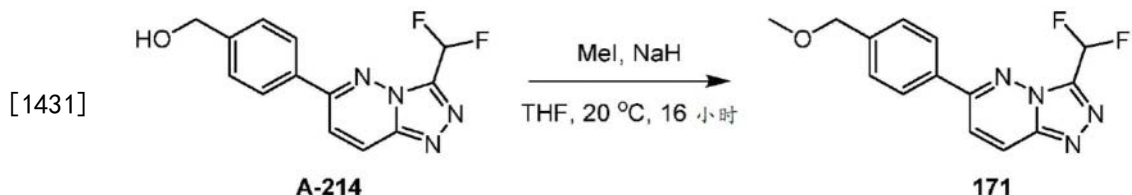
[1426] 在N₂下将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (200mg, 0.98mmol)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲醇 (686.64mg, 2.93mmol)、K₃PO₄ (415.13mg, 1.96mmol) 和Pd(t-Bu₃P)₂ (99.93mg, 0.2mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (0.4mL) 中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并用H₂O (10mL) 稀释,并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O (0.05%NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经8分钟13-43%B) 纯化,得到产物 (21.79mg, 0.08mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=8.59 (d, 1H), 8.18-8.07 (m, 3H), 7.77 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 5.39 (t, 1H), 4.61 (d, 2H)。LCMS R_t=1.07分钟, 2分钟色谱法, 0-60AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₁₁F₂N₄O[M+H]⁺的计算值277.1, 实测值276.9。

[1427] 实施例152:化合物170的合成



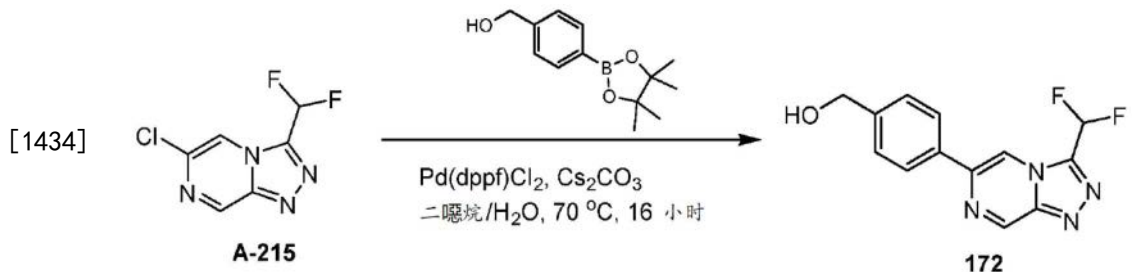
[1429] 在0℃下向[4-[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯基]甲醇(100mg,0.36mmol)在THF(2mL)中的混合物中添加NaH(17.38mg,0.43mmol),并将混合物搅拌30分钟。然后添加碘甲烷(154.15mg,1.09mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm,5μm),A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN;经6分钟30-60%B)纯化,得到产物(27.6mg,95.1μmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ_H=9.60(d,1H),9.05(d,1H),8.06(d,2H),7.78(t,1H),7.47(d,2H),4.46(s,2H),3.31(s,3H)。LCMS R_t=0.96分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₄H₁₃F₂N₄O[M+H]⁺的计算值291.1,实测值290.9。

[1430] 实施例153:化合物171的合成



[1432] 将[4-[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基]苯基]甲醇(50mg,0.18mmol)、NaH(14.48mg,0.36mmol)和MeI(102.77mg,0.72mmol)在THF(2mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,并用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Kromasil(150mm x 25mm,5μm)A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经7分钟30-60%B)纯化,得到产物(3.54mg,10μmol),为固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+D₂O) δ_H=8.53(d,1H),8.13-8.07(m,3H),7.74(t,1H),7.54(d,2H),4.51(s,2H),3.32(s,3H)。LCMS R_t=0.98分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI C₁₄H₁₃F₂N₄O[M+H]⁺的计算值291.1,实测值290.9。

[1433] 实施例154:化合物172的合成

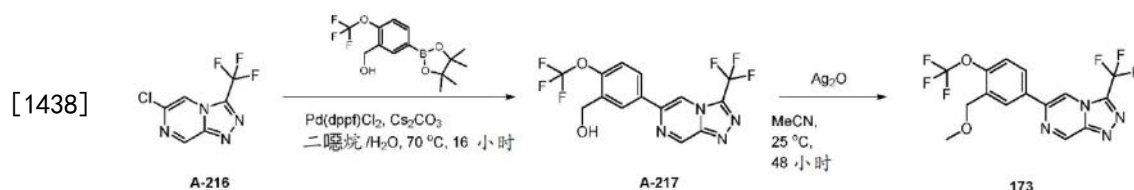


[1435] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(300mg,1.47mmol)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲醇(1.03g,4.40mmol)、Cs₂CO₃(955.61mg,2.93mmol)和Pd(dppf)Cl₂(160.96mg,0.22mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水

(0.50mL) 中的混合物在70℃和N₂下搅拌。将混合物冷却到室温并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到残留物。将残留物在EtOAc (20mL) 中稀释,用水 (20mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=30%至80%) 纯化,得到产物 (~330mg)。

[1436] 将不纯的产物 (100mg) 通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O (10mM NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经6分钟20-40%B) 纯化,得到产物 (29.12mg, 0.11mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ_H=9.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 4.58 (d, 2H)。LCMS R_t=1.04分钟, 2.0分钟色谱法, 0-60AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₁₁F₂N₄O [M+H]⁺的计算值277.1, 实测值276.9。

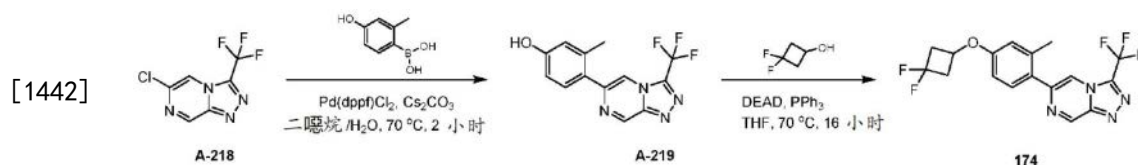
[1437] 实施例155: 化合物173的合成



[1439] 将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (150mg, 0.67mmol)、[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基]甲醇 (321.59mg, 1.01mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (73.97mg, 0.10mmol) 和Cs₂CO₃ (439.16mg, 1.35mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 和水 (2mL) 中的混合物在70℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅胶过滤,并用EtOAc (20mL) 洗脱。将滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=20%至50%) 纯化,得到产物 (70mg, 0.19mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.79 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.52 (t, 1H), 4.65 (d, 2H)。

[1440] 向[2-(三氟甲氧基)-5-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯基]甲醇 (70mg, 0.19mmol) 在MeCN (2mL) 中的混合物中添加Ag₂O (214.44mg, 0.93mmol), 接着添加碘甲烷 (131.35mg, 0.93mmol), 并将混合物避开光并在25℃下搅拌48小时。将混合物用MeCN (10mL) 稀释,通过硅藻土过滤,用MeCN (20mL) 洗脱,并将滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5μm), A=H₂O (10mM NH₄HCO₃) 且B=CH₃CN; 经7分钟48-68%B) 纯化,得到产物 (12mg, 30.6μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) δ_H= (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.38 (s, 3H)。LCMS R_t=1.16分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₅H₁₁F₆N₄O₂ [M+H]⁺的计算值393.1, 实测值393.0。

[1441] 实施例156: 化合物174的合成



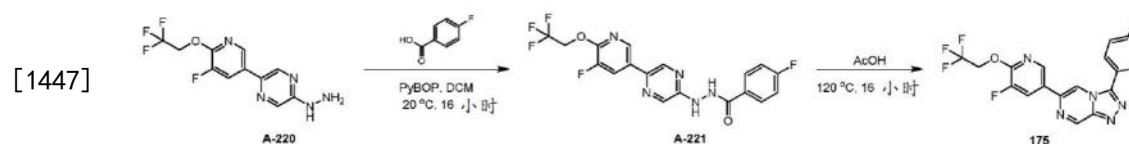
[1443] 将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (200mg, 0.9mmol)、(4-羟基-2-甲基-苯基)硼酸 (204.83mg, 1.35mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (98.63mg, 0.13mmol) 和Cs₂CO₃ (585.55mg, 1.8mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (0.4mL) 中的混合物在70℃下搅拌2小时。将

混合物冷却到室温,用EtOAc (10mL) 稀释,用硅胶过滤,用EtOAc (20mL) 洗脱并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱 (PE中EtOAc=20%至40%至60%) 纯化,得到产物 (150mg,0.51mmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} =9.75-9.60 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.81-6.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

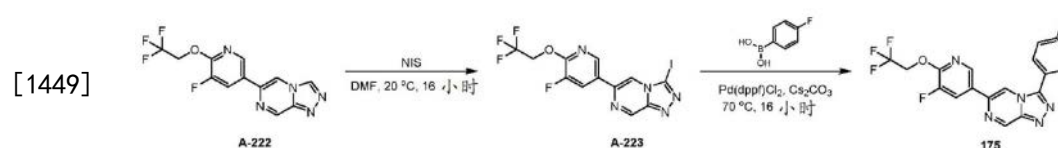
[1444] 在0℃和在 N_2 下向3-甲基-4-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯酚 (80mg,0.27mmol)、3,3-二氟环丁醇 (88.17mg,0.82mmol) 和 Ph_3P (142.64mg,0.54mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中添加DEAD (94.7mg,0.54mmol)。然后将混合物在70℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (10mM NH_4HCO_3) 且B= CH_3CN ; 经6分钟43-73%B) 纯化,得到产物 (4.22mg, 11.0 μmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =9.57 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。LCMS R_t =1.16分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值385.1,实测值385.1。

[1445] 实施例157:化合物175的合成

[1446] 路线I



[1448] 路线II



[1450] 将6-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (200mg,0.64mmol) 和NIS (158.03mg,0.7mmol) 在THF (2mL) 中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用 H_2O (20mL) 稀释,并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至30%至70%) 纯化,得到产物 (105mg,0.24mmol),为固体。 ^1H NMR (400MHz DMSO- d_6) δ_{H} =9.48 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 5.18 (q, 2H)。

[1451] 将6-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]-3-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (100mg,0.23mmol)、(4-氟苯基)硼酸 (35.05mg,0.25mmol)、 Cs_2CO_3 (148.39mg,0.46mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24.99mg,0.03mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后将混合物浓缩,并用 H_2O (10mL) 稀释,并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至30%至60%至100%) 纯化,得到不纯的产物 (~35mg)。将不纯的产物通过制备型TLC (硅胶,PE:EtOAc=1:1) 纯化,得到产物 (10mg,24.6 μmol),为固体。

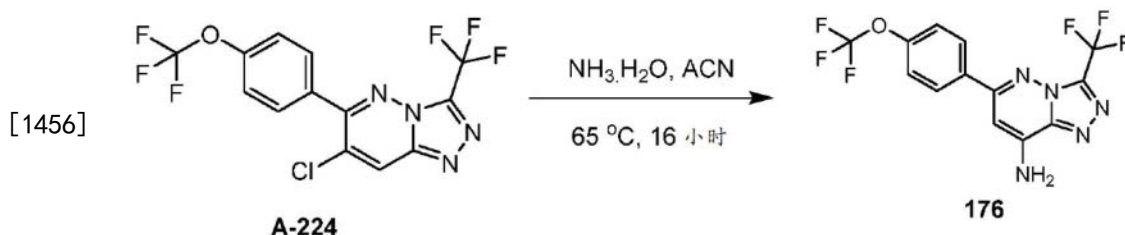
[1452] 向4-氟苯甲酸 (157.11mg,1.12mmol) 和PyBOP (875.27mg,1.68mmol) 在DCM (15mL) 中的混合物中添加[5-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]吡嗪-2-基]肼 (170mg,

0.56mmol) 和DIPEA (0.49mL, 2.8mmol), 并在20℃下搅拌16小时。将混合物用H₂O (10mL) 稀释, 并用DCM (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至50%至100%) 纯化, 得到产物 (155mg, 0.09mmol), 为固体。LCMS R_t = 0.80分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度26.03%, MS ESI C₁₈H₁₃F₅N₅O₂[M+H]⁺的计算值426.1, 实测值426.0。

[1453] 将4-氟-N'-[5-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]吡嗪-2-基]苯甲酰胺 (150mg, 0.35mmol) 在乙酸 (15mL) 中的混合物在120℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将反应物浓缩, 并用饱和NaHCO₃ (15mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (Kromasil (150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经7分钟47-62%B) 纯化, 得到产物 (~5mg, 100%纯度), 为固体。

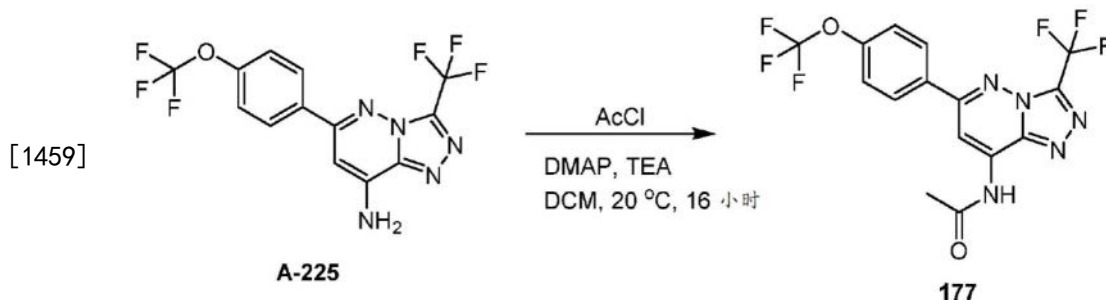
[1454] 将上述2批产物合并, 并从DCM/己烷 (0.5mL/3mL) 中研磨, 得到产物 (8.57mg, 0.02mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.50 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.90 (dd, 2H), 7.39 (t, 2H), 4.91 (q, 2H)。LCMS R_t = 1.15分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₈H₁₁F₅N₅O[M+H]⁺的计算值408.1, 实测值408.0。

[1455] 实施例158: 化合物176的合成



[1457] 将7-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪 (500mg, 1.31mmol) 在NH₃·H₂O (100mL) 和MeCN (40mL) 中的混合物在65℃下搅拌24小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩。将残留物用H₂O (30mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过TLC (硅胶, PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得到产物 (10.26mg, 28.2μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.11-7.96 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 6.78 (s, 1H)。LCMS R_t = 1.19分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O[M+H]⁺的计算值364.1, 实测值364.0。

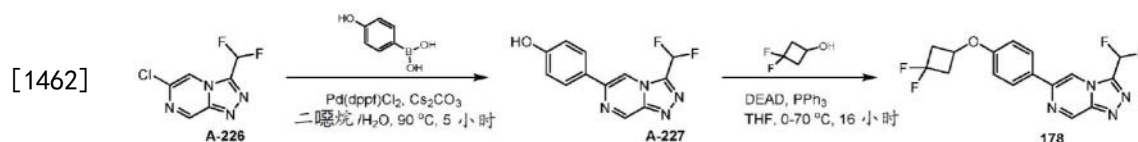
[1458] 实施例159: 化合物177的合成



[1460] 向6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-8-胺 (50mg, 0.14mmol)、DMAP (33.64mg, 0.28mmol) 和TEA (41.79mg, 0.41mmol) 在DCM (5mL) 中的混

合物中添加乙酰氯 (21.61mg, 0.28mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用DCM (10mL) 稀释, 用水 (5mL x 2) 和盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过TLC (硅胶, PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得到产物 (17.32mg, 41.9μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.99 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 2.44 (s, 3H)。LCMS R_t=1.21分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度97.61%, MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O₂[M+H]⁺的计算值406.1, 实测值406.0。

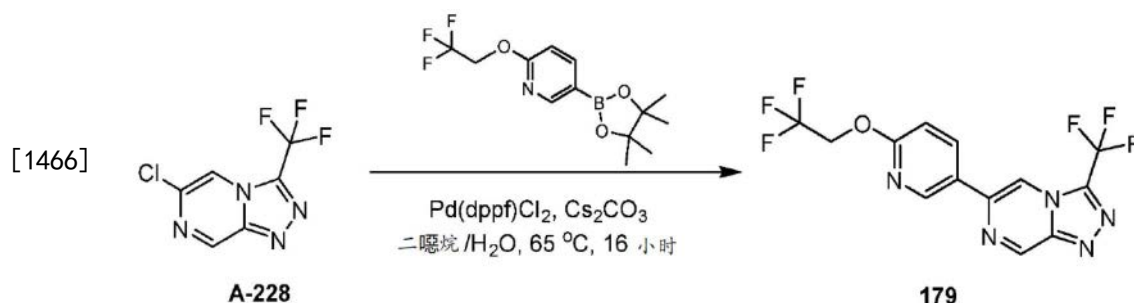
[1461] 实施例160: 化合物178的合成



[1463] 将6-氯-3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (300mg, 1.47mmol)、(4-羟苯基) 硼酸 (262.97mg, 1.91mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (214.62mg, 0.29mmol) 和Cs₂CO₃ (955.61mg, 2.93mmol) 在1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (3mL) 中的混合物在90℃下搅拌5小时。冷却到室温后, 将混合物通过硅胶过滤, 并用EtOAc (20mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 并用EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱 (PE中EtOAc=0至100%) 纯化, 得到产物 (100mg, 0.25mmol), 为固体。LCMS R_t=0.65分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度65.75%, MS ESI C₁₂H₉F₂N₄O[M+H]⁺的计算值263.1, 实测值262.9。

[1464] 在0℃下向4-[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯酚 (100mg, 0.38mmol)、3,3-二氟环丁醇 (82.45mg, 0.76mmol) 和PPh₃ (180.05mg, 0.69mmol) 在THF (3mL) 中的混合物中添加DEAD (119.55mg, 0.69mmol)。然后使混合物升温, 并在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩, 得到粗产物。将产物通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=3:1) 纯化, 得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型HPLC (Waters Xbridge 150mm x 25mm, 5μm; A=H₂O (0.05% NH₄OH) 且B=CH₃CN; 经7分钟52-82%B) 纯化, 得到产物 (3.2mg, 9.1μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.64 (d, H), 9.07 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 4.92-4.81 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H)。LCMS R_t=1.11分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI C₁₆H₁₃F₄N₄O[M+H]⁺的计算值353.1, 实测值353.0。

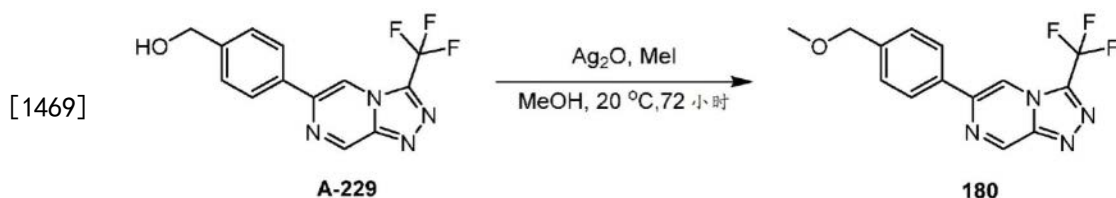
[1465] 实施例161: 化合物179的合成



[1467] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (149.8mg, 0.49mmol)、6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (100mg, 0.45mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (65.75mg, 0.09mmol) 和Cs₂CO₃ (292.77mg, 0.9mmol) 在1,4-二噁烷

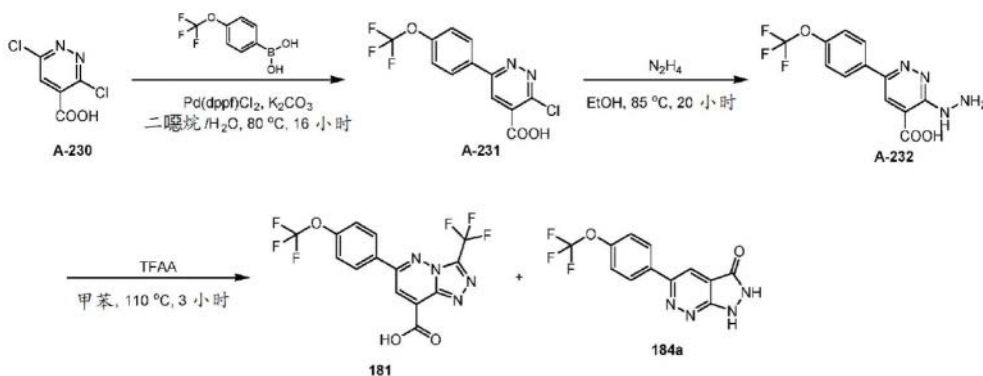
(3mL) 和水 (0.3mL) 中的混合物在65℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,并用H₂O (10mL) 稀释,并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0至10%至30%至60%至100%) 纯化,得到产物 (23.24mg, 0.06mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.87 (q, 2H)。LCMS R_t=1.21分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O[M+H]⁺的计算值364.1, 实测值363.9。

[1468] 实施例162: 化合物180的合成



[1470] 将[4-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯基]甲醇 (50mg, 0.17mmol)、Ag₂O (196.90mg, 0.85mmol) 和CH₃I (0.05mL, 0.85mmol) 在MeCN (3mL) 中的混合物避开光并在20℃下搅拌72小时。将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc (15mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (20mL) 稀释,用水 (15mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=2:1) 纯化,得到产物 (18.97mg, 0.06mmol)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。LCMS R_t=1.02分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₄H₁₂F₃N₄O[M+H]⁺的计算值309.1, 实测值308.9。

[1471] 实施例163: 化合物181的合成



[1473] 在N₂下将3,6-二氯吡嗪-4-羧酸 (2g, 10.36mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (1.99g, 9.67mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (758.28mg, 1.04mmol) 和K₂CO₃ (2.86g, 20.73mmol) 在1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (10mL) 中的混合物在80℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩。将残留物用H₂O (50mL) 稀释,并用1N HCl酸化到pH~2。将混合物用EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物 (3300mg, 3.46mmol), 为固体。粗产物不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t=0.79分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度33.38%, MS ESI C₁₂H₇ClF₃N₂O₃[M+H]⁺的计算值319.0, 实测值318.9。

[1474] 向3-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-4-羧酸 (3.3g, 4.77mmol) 在乙醇 (50mL) 中的混合物中添加胍 (3.06g, 95.32mmol), 然后将混合物在85℃下搅拌20小时。冷却到室温

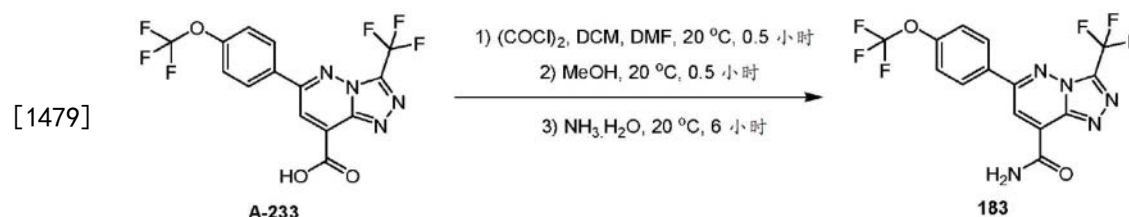
后,将混合物浓缩,得到粗产物(3000mg,9.55mmol),为固体,其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t =0.68分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度28.33%,MS ESI $C_{12}H_{10}F_3N_4O_3$ [M+H]⁺的计算值315.1,实测值314.9。

[1475] 向3-胍基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]哒嗪-4-羧酸(3g,9.55mmol)在甲苯(30mL)中的混合物中添加TFAA(4.01g,19.09mmol),然后将混合物在110℃下搅拌3小时。冷却到室温后,将混合物浓缩。将残留物倒入水(50mL)里,用NaOH(固体)碱化到pH~9,并用EtOAc(50mL x 2)洗涤。将水层用1N HCl溶液酸化到pH=2,然后将混合物用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至50%至100%)纯化,得到不纯的产物,将其从EtOAc(5mL)中研磨,得到副产物5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,2-二氢吡唑并[3,4-c]哒嗪-3-酮(75.11mg,0.25mmol),为固体。

[1476] 同时,将粗产物通过硅胶快速色谱法(EtOAc中MeOH=0%至5%至10%)纯化,得到不纯的产物,将其通过制备型HPLC[Kromasil(150mm x 25mm,10μm) A=H₂O(0.05%NH₄OH)且B=CH₃CN;经8分钟50-80%B]进一步纯化,得到产物6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-羧酸(45.79mg),为固体。

[1477] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_H=8.34-8.17(m,3H),7.62(d,2H)。LCMS R_t =1.14分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{14}H_7F_6N_4O_3$ [M+H]⁺的计算值393.0,实测值393.0。

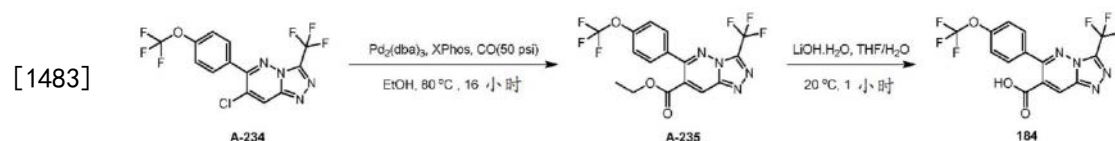
[1478] 实施例164:化合物183的合成



[1480] 向6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-8-羧酸(25mg,0.06mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加(COCl)₂(16.18mg,0.13mmol)和DMF(2.33mg,0.03mmol),然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。向混合物中添加甲醇(1mL),然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩。在0℃下向NH₃·H₂O(10mL)中添加残留物在甲醇(1mL)中的溶液,然后将混合物在20℃下搅拌6小时。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物从i-Pr₂O/己烷(1mL/2mL)中研磨,并在烘箱中干燥,得到产物(14.17mg,36.2μmol),为固体。

[1481] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_H=9.04(brs,1H),8.58(s,1H),8.18(d,2H),7.45(d,2H),6.27(brs,1H)。LCMS R_t =1.17分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $C_{14}H_8F_6N_5O_2$ [M+H]⁺的计算值392.1,实测值392.0。

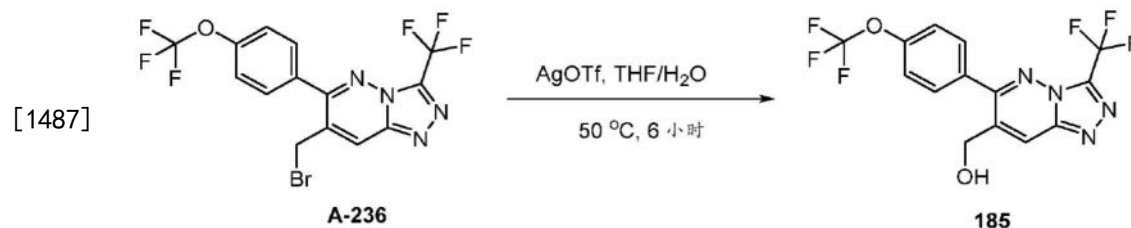
[1482] 实施例165:化合物184的合成



[1484] 将7-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(100mg, 0.26mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47.82mg, 0.05mmol)、XPhos (49.79mg, 0.10mmol) 和 Et_3N (0.11mL, 0.78mmol) 在乙醇(20mL)中的混合物在80℃和CO (50psi) 下搅拌16小时。将反应混合物浓缩, 得到残留物。将残留物用水(20mL)稀释, 用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水(10mL x 2) 和盐水(10mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至15%至30%)纯化, 得到产物(80mg, 164.8 μmol) 为固体。LCMS R_t =0.87分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度86.56%, MS ESI $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值421.1, 实测值421.0。

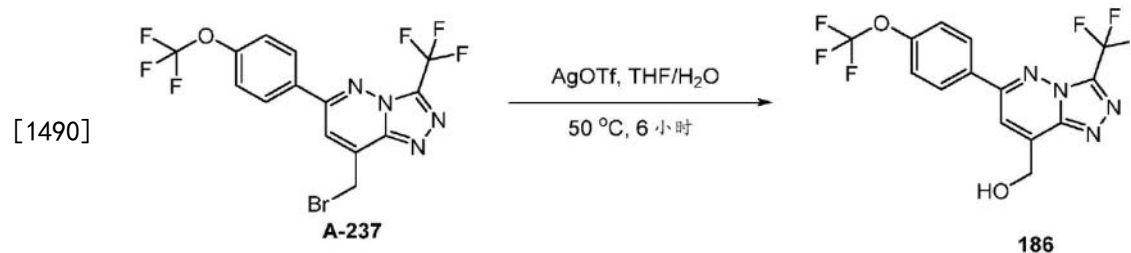
[1485] 向6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-羧酸乙酯(80mg, 0.19mmol) 在THF (1mL) 和水(1mL) 中的混合物中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (23.96mg, 0.57mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时。向混合物中添加1N HCl水溶液(4mL) 以调节pH=2。然后将混合物用EtOAc (5mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水(5mL x 2)、盐水(5mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物(40mg)。通过从正己烷(1mL) 和 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ (1mL) 中研磨来纯化粗产物(40mg), 得到产物(26.44mg, 66.1 μmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.00 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.56 (d, 2H)。LCMS R_t =1.16分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度97.85%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值393.0, 实测值392.9。

[1486] 实施例166: 化合物185的合成



[1488] 向8-(溴甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(155mg, 0.32mmol) 在THF (15mL) 和水(15mL) 中的混合物中添加AgOTf (1.55g, 6.03mmol), 然后将混合物在50℃下搅拌6小时。向混合物中添加饱和NaCl水溶液(20mL), 并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC[Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm) A= H_2O (10mM NH_4HCO_3) 且B= CH_3CN ; 经6分钟46-66%B]纯化, 得到产物(7.06mg, 18.7 μmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.55 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H)。LCMS R_t =1.10分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值379.1, 实测值379.0。

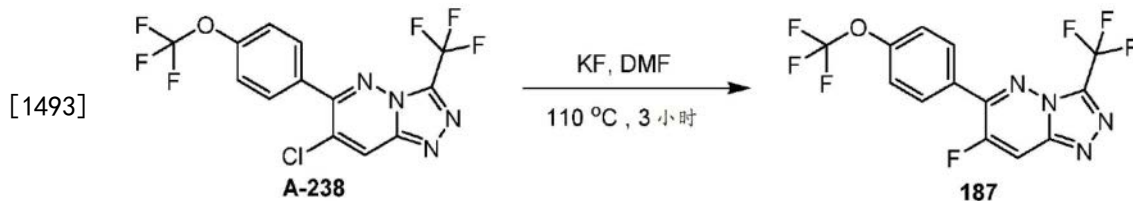
[1489] 实施例167: 化合物186的合成



[1491] 向8-(溴甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]

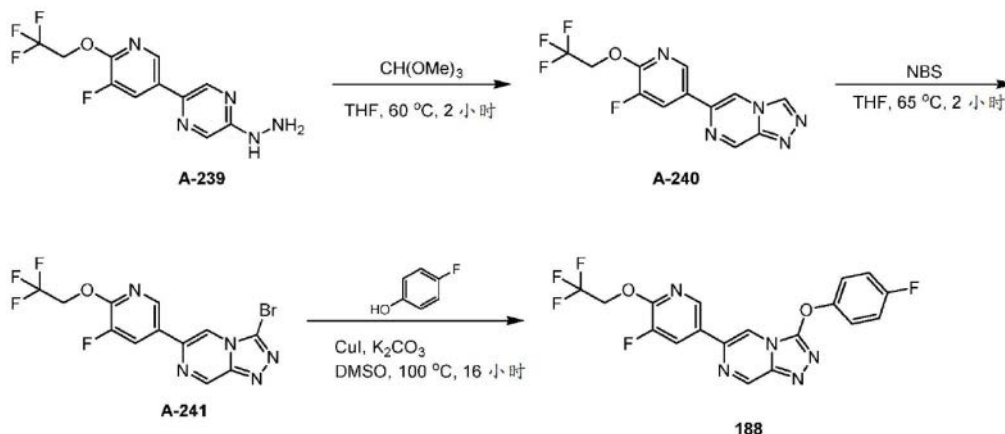
哒嗪 (80mg, 0.17mmol) 在 THF (15mL) 和水 (15mL) 中的混合物中添加 AgOTf (800mg, 3.11mmol), 然后将混合物在 50℃ 下搅拌 6 小时。向混合物中添加饱和 NaCl 水溶液 (20mL), 并将混合物用 EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 HPLC [Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm) A=H₂O (10mM NH_4HCO_3) 且 B=CH₃CN; 经 6 分钟 50-70%B] 纯化, 得到产物 (18.67mg, 49.2 μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{H} =8.12 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 5.34 (d, 2H), 2.76 (t, 1H)。LCMS R_t =1.14 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 100.00%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ [M+H]⁺ 的计算值 379.1, 实测值 379.0。

[1492] 实施例 168: 化合物 187 的合成

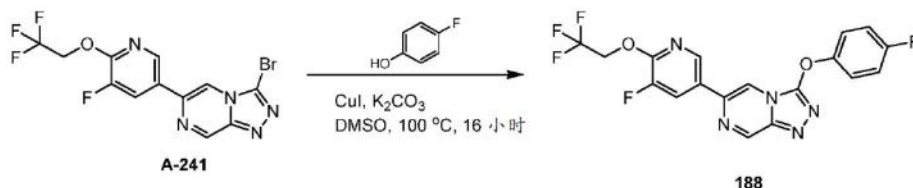


[1494] 向 7-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (45mg, 0.12mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物中添加 KF (68.33mg, 1.18mmol), 然后将混合物在 110℃ 和 N_2 下搅拌 3 小时。冷却到室温后, 将混合物用 H₂O (10mL) 稀释, 并将混合物用 EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 TLC (硅胶, PE:EtOAc=3:1) 纯化, 得到产物 (13.64mg, 37.1 μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =8.83 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.66 (d, 2H)。LCMS R_t =1.19 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 100%, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ [M+H]⁺ 的计算值 367.0, 实测值 367.0。

[1495] 实施例 169: 化合物 188 的合成



[1496]

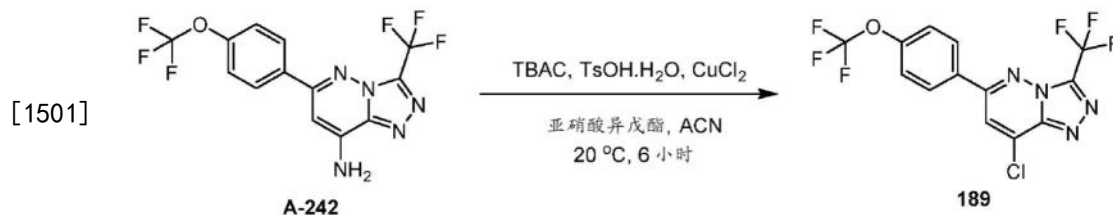


[1497] 向 [5-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]吡嗪-2-基]肼 (1g, 3.3mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中添加三甲氧基甲烷 (1.75g, 16.49mmol) 和 TFA (0.24mL, 3.3mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时。冷却到室温后, 将反应混合物浓缩以移除大部分 THF, 并用饱和 NaHCO_3 (30mL) 稀释。将混合物用 EtOAc (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到产物 (980mg, 3.13mmol), 为固体。¹H NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.56 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 5.18 (q, 2H)。

[1498] 将6-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(600mg, 1.92mmol)和NBS(375.04mg, 2.11mmol)在THF(20mL)中的混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并将混合物用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=0%至30%至70%)纯化,得到产物(280mg, 0.71mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.55(d, 1H), 9.01(d, 1H), 8.82(d, 1H), 8.62(dd, 1H), 5.18(q, 2H)。

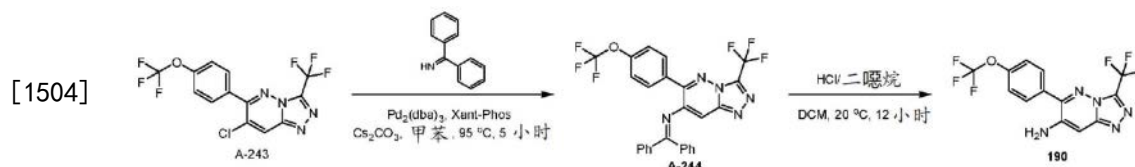
[1499] 将3-溴-6-[5-氟-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(100mg, 0.26mmol)、4-氟苯酚(42.88mg, 0.38mmol)、K₂CO₃(140.99mg, 1.02mmol)和CuI(29.14mg, 0.15mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在N₂和100℃下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,用EtOAc(10mL)稀释,通过硅藻土过滤,并用EtOAc(20mL x 2)洗脱,然后将滤液用H₂O(20mL)和盐水(10mL)洗涤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(Waters Xbridge(150mm x 25mm, 5μm), A=H₂O(10mM NH₄HCO₃)且B=CH₃CN; 经6分钟45-75%B)纯化,得到产物(6.2mg, 14.6μmol, 为固体)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.43(d, 1H), 9.09(d, 1H), 8.80(d, 1H), 8.54(dd, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.39-7.33(m, 2H), 5.17(q, 2H)。LCMS R_t=1.20分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度96.20%, MS ESI C₁₈H₁₁F₅N₅O₂[M+H]⁺的计算值424.1, 实测值424.0。

[1500] 实施例170:化合物189的合成



[1502] 向6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-8-胺(60mg, 0.17mmol)、TBAC(137.14mg, 0.49mmol)和TsOH·H₂O(47.14mg, 0.25mmol)在MeCN(6mL)中的混合物中添加亚硝酸异戊酯(29.14mg, 0.25mmol)和CuCl₂(4.29mg, 0.03mmol),然后将混合物在20℃下搅拌6小时。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并将混合物用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=3:1)纯化,得到产物(7.24mg, 18.8μmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=8.06(d, 2H), 7.82(s, 1H), 7.44(d, 2H)。LCMS R_t=1.24分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度99.16%, MS ESI C₁₃H₆ClF₆N₄O[M+H]⁺的计算值383.0, 实测值382.9。

[1503] 实施例171:化合物190的合成

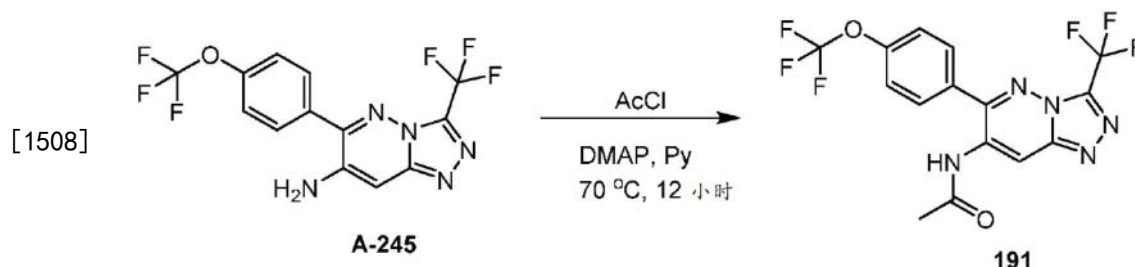


[1505] 在N₂下将7-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪(250mg, 0.65mmol)、二苯基甲亚胺(355.21mg, 1.96mmol)、Pd₂(dba)₃(89.74mg, 0.10mmol)、XantPhos(132.31mg, 0.23mmol)和Cs₂CO₃(532.14mg, 1.63mmol)在甲苯(8mL)中

的混合物在95℃下搅拌5小时。冷却到室温后,将混合物浓缩。将残留物用H₂O (30mL) 稀释,并将混合物用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至10%至20%) 纯化,得到产物 (380mg, 0.62mmol), 为固体。LCMS Rt=0.96分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度85.69%, MS ESI C₂₆H₁₆F₆N₅O[M+H]⁺的计算值528.1, 实测值528.1。

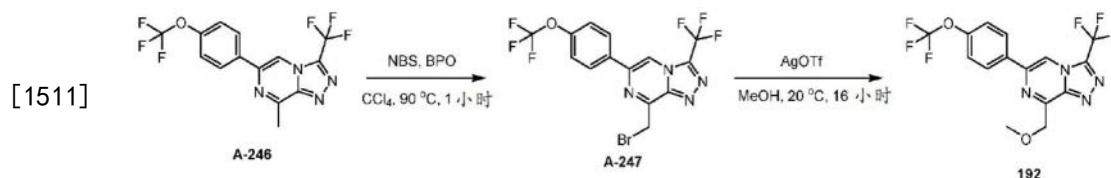
[1506] 向1,1-二苯基-N-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基]甲亚胺 (80mg, 0.15mmol) 在DCM (2mL) 中的混合物中添加HCl/二噁烷 (0.15mL, 0.61mmol), 然后将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物用水 (5mL) 稀释, 用Na₂CO₃ (固体) 碱化到pH~8, 然后用DCM (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至50%至100%) 纯化, 得到产物 (38.97mg, 107.3μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=7.79 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.37 (br s, 2H)。LCMS Rt=1.18分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O[M+H]⁺的计算值364.1, 实测值364.1。

[1507] 实施例172: 化合物191的合成



[1509] 向6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-胺 (70mg, 0.19mmol) 在吡啶 (1mL) 中的混合物中添加乙酰氯 (45.39mg, 0.58mmol) 和DMAP (23.54mg, 0.19mmol), 然后将混合物在70℃下搅拌12小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到残留物。将残留物用H₂O (10mL) 稀释,并将混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=1:5) 纯化,得到产物 (17.05mg, 42.1μmol), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_H=9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 2.05 (s, 3H)。LCMS Rt=1.13分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₅H₁₀F₆N₅O₂[M+H]⁺的计算值406.1, 实测值406.0。

[1510] 实施例173: 化合物192的合成

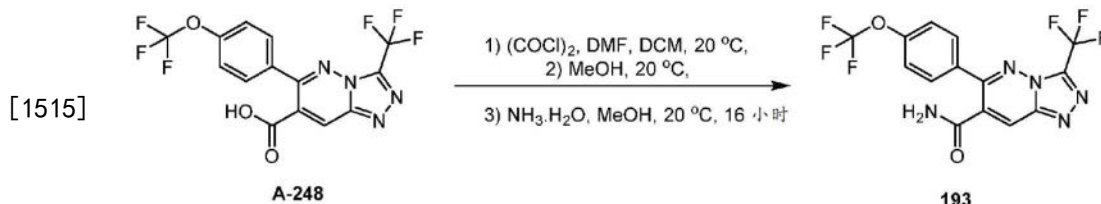


[1512] 向8-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (120mg, 0.33mmol) 和NBS (76.65mg, 0.43mmol) 在四氯化碳 (2mL) 中的混合物中添加BPO (80.25mg, 0.33mmol), 然后将混合物在90℃和N₂下搅拌1小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O (20mL) 稀释,并将混合物用EtOAc (10mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE:

EtOAc=5:1) 纯化, 得到不纯的产物 (45mg, 49.9 μ mol), 为固体。LCMS $R_t=0.89$ 分钟, 1.5 分钟色谱法, 5-95AB, 纯度 48.87%, MS ESI $C_{14}H_8BrF_6N_4O[M+H+2]^+$ 的计算值 443.0, 实测值 442.9。

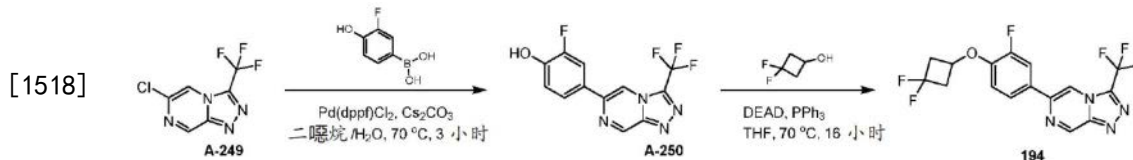
[1513] 将 8-(溴甲基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (40mg, 0.08mmol) 和 AgOTf (192.77mg, 0.75mmol) 在甲醇 (5mL) 中的混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。将反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 并用盐水 (20mL) 处理。将有机相分离并浓缩。将残留物通过制备型 TLC (硅胶, PE:EA=3:1) 纯化, 得到产物 (4.93mg, 12.5 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta_H=9.04$ (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。LCMS $R_t=1.17$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 98.51%, MS ESI $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值 393.1, 实测值 393.0。

[1514] 实施例 174: 化合物 193 的合成



[1516] 向 6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-7-羧酸 (37mg, 0.09mmol) 在 DCM (5mL) 中的混合物中添加 $(COCl)_2$ (23.95mg, 0.19mmol) 和 DMF (3.45mg, 0.05mmol), 然后将混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 0.5 小时。向混合物中添加甲醇 (2mL), 然后将混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 0.5 小时。将混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到残留物。在 0 $^{\circ}$ C 下向 $NH_3 \cdot H_2O$ (10mL, 0.29mmol) 中添加残留物在 THF (2mL) 中的溶液, 然后将混合物在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。向混合物中添加水 (15mL), 并用 EtOAc (15mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型 TLC (硅胶, PE:EtOAc=1:3) 纯化, 得到产物 (5.67mg, 14.5 μ mol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta_H=8.80$ (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.58 (d, 2H)。LCMS $R_t=1.14$ 分钟, 2.0 分钟色谱法, 10-80AB, 纯度 100.00%, MS ESI $C_{14}H_8F_6N_5O_2[M+H]^+$ 的计算值 392.1, 实测值 391.9。

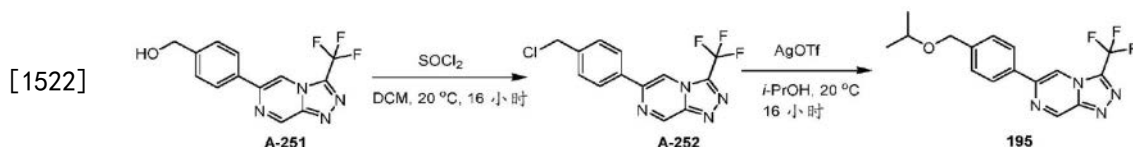
[1517] 实施例 175: 化合物 194 的合成



[1519] 将 6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (150mg, 0.67mmol)、(3-氟-4-羟基-苯基)硼酸 (157.63mg, 1.01mmol)、Pd(dppf)Cl $_2$ (73.97mg, 0.10mmol) 和 Cs_2CO_3 (439.16mg, 1.35mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (0.40mL) 中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。冷却到室温后, 将混合物用 EtOAc (10mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用 EtOAc (20mL) 洗脱并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱 (PE 中 EtOAc=0% 至 40%) 纯化, 得到产物 (40mg, 0.12mmol), 为固体。LCMS $R_t=0.70$ 分钟, 1.5 分钟色谱法, 5-95AB, 纯度 93.52%, MS ESI $C_{12}H_7F_4N_4O[M+H]^+$ 的计算值 299.0, 实测值 298.9。

[1520] 在0℃下向2-氟-4-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯酚(40mg, 0.13mmol)、3,3-二氟环丁醇(43.5mg, 0.40mmol)和PPh₃(63.33mg, 0.24mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加DEAD(42.05mg, 0.24mmol)。然后使混合物升温到70℃并搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将产物通过制备型TLC(PE:EtOAc=3:1)纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型HPLC[Xtimate C18(150mm x 25mm, 5μm) A=H₂O(0.05%氢氧化氨)且B=CH₃CN;经8分钟43-73%B]纯化,得到产物(1.78mg, 4.5μmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.57(d, 1H), 8.34(s, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.73-7.69(m, 1H), 6.95(t, 1H), 4.84-4.73(m, 1H), 3.22-3.09(m, 2H), 2.96-2.81(m, 2H)。LCMS R_t=1.18分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100.00%, MS ESI C₁₆H₁₁F₆N₄O[M+H]⁺的计算值389.1, 实测值389.1。

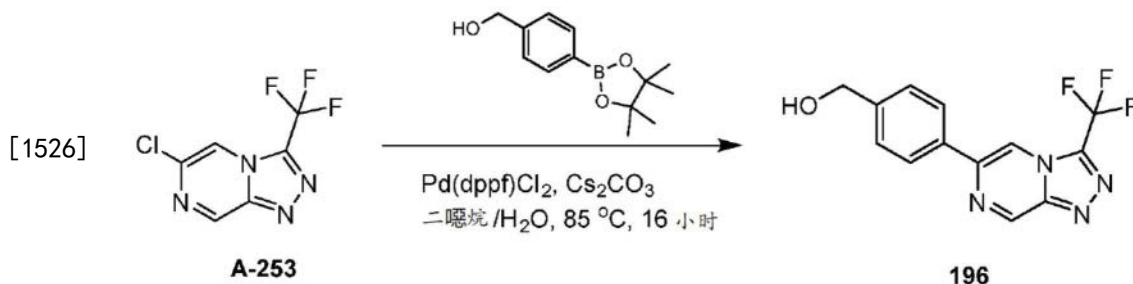
[1521] 实施例176:化合物195的合成



[1523] 将[4-[3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯基]甲醇(50mg, 0.17mmol)和SOCl₂(0.06mL, 0.85mmol)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用饱和NaHCO₃(20mL)猝灭,并将混合物用DCM(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(30mg, 0.06mmol),为油状物。粗产物不经任何纯化直接用于下一步。LCMS R_t=0.84分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度64.26%, MS ESI C₁₃H₉ClF₃N₄[M+H]⁺的计算值313.0, 实测值312.9。

[1524] 向6-[4-(氯甲基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(50mg, 0.16mmol)在IPA(3mL)中的溶液中添加AgOTf(410.87mg, 1.60mmol),并将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc(15mL x 2)洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc(20mL)稀释,用水(15mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=3:1)纯化,得到产物(24.73mg, 0.07mmol),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=9.60(d, 1H), 8.41(s, 1H), 7.96(d, 2H), 7.54(d, 2H), 4.61(s, 2H), 3.80-3.66(m, 1H), 1.26(d, 6H)。LCMS R_t=1.22分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₆H₁₆F₃N₄O[M+H]⁺的计算值337.1, 实测值336.9。

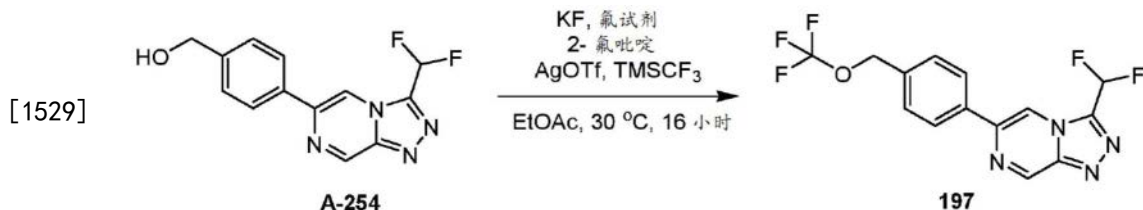
[1525] 实施例177:化合物196的合成



[1527] 将6-氯-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(300mg, 1.35mmol)、[4-(羟甲基)苯基]硼酸(307.25mg, 2.02mmol)、Pd(dppf)Cl₂(147.94mg, 0.20mmol)和Cs₂CO₃(878.32mg, 2.7mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在85℃下搅拌16小时。冷

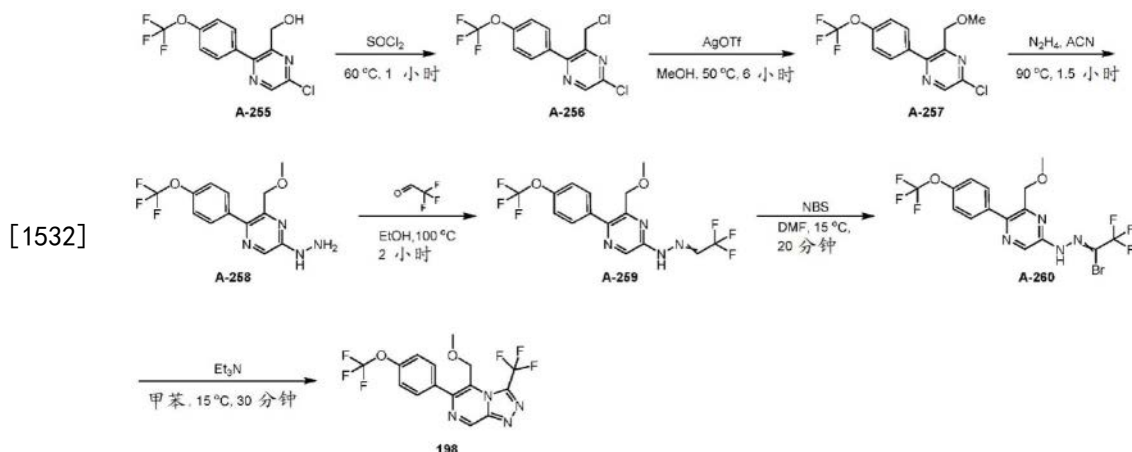
却到室温后,将混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc (10mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩,并用EtOAc (10mL) 稀释,用水 (10mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=30%至80%) 纯化,得到不纯的产物。将不纯的产物通过制备型HPLC (Waters Xbridge (150mm x 25mm, 5 μm), A=水 (10mM NH_4HCO_3) 且B= CH_3CN ; 经6分钟18-48%B) 纯化,得到产物 (21.13mg, 0.07mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.76 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 5.32 (t, 1H), 4.59 (d, 2H)。LCMS R_t =0.83分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值295.1, 实测值294.9。

[1528] 实施例178: 化合物197的合成



[1530] 在 N_2 下向AgOTf (781.31mg, 3.04mmol)、KF (235.56mg, 4.05mmol)、氟试剂 (538.62mg, 1.52mmol) 和[4-[3-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基]苯基]甲醇 (140mg, 0.51mmol) 在乙酸乙酯 (6mL) 中的混合物中添加2-氟吡啶 (295.23mg, 3.04mmol) 和三甲基(三氟甲基)硅烷 (432.38mg, 3.04mmol), 并将混合物在30°C下搅拌16小时。将混合物用饱和 NH_4Cl (10mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并用EtOAc (30mL x 2) 洗脱。将滤液浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=3:1) 纯化, 得到产物 (8.36mg, 24.3 μmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} =9.68 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 5.26 (s, 2H)。LCMS R_t =1.19分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值345.1, 实测值344.9。

[1531] 实施例179: 化合物198的合成



[1533] 将[6-氯-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲醇 (500mg, 1.64mmol) 和 SOCl_2 (5mL) 的混合物在60°C下搅拌1小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩。将残留物倒入饱和 Na_2CO_3 (20mL) 里, 并将混合物用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物 (600mg, 1.86mmol, 粗), 为油状物, 其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t =0.97分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度47.74%, MS ESI

$C_{12}H_8Cl_2F_3N_2O[M+H]^+$ 的计算值323.0, 实测值323.0。

[1534] 将5-氯-3-(氯甲基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪(600mg, 1.86mmol)和AgOTf(4771.4mg, 18.57mmol)在甲醇(15mL)中的混合物在50℃下搅拌6小时。冷却到室温后, 将混合物用饱和 NH_4Cl (20mL)猝灭, 并将混合物通过硅藻土过滤, 并用EtOAc(30mL x 2)洗脱。将滤液浓缩, 得到粗产物(700mg, 1.41mmol), 为油状物。粗产物不经任何进一步纯化直接使用。LCMS $R_t=0.88$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度64.30%, MS ESI $C_{13}H_{11}ClF_3N_2O_2[M+H]^+$ 的计算值319.0, 实测值318.9。

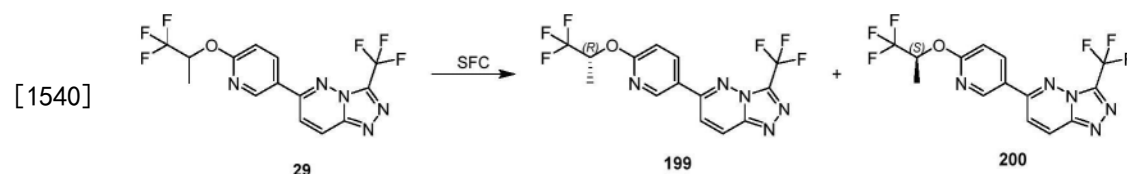
[1535] 将5-氯-3-(甲氧基甲基)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪(700mg, 2.2mmol)和 N_2H_4 (2.11g, 65.9mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在90℃下搅拌1小时。将混合物在90℃下再搅拌30分钟。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (20mL)稀释, 并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机相用 H_2O (20mL)和盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物(350mg, 0.57mmol, 粗), 为固体。粗产物不经任何进一步纯化直接使用。LCMS $R_t=0.94$ 分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度50.92%, MS ESI $C_{13}H_{14}F_3N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值315.1, 实测值315.1。

[1536] 将[6-(甲氧基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(350mg, 1.11mmol)和2,2,2-三氟乙醛(582.23mg, 4.45mmol)在乙醇(1mL)中的混合物在100℃下搅拌2小时。冷却到室温后, 将混合物用 H_2O (20mL)稀释, 并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物(400mg, 1.01mmol, 粗), 为油状物, 其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS $R_t=0.89$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度52.48%, MS ESI $C_{15}H_{13}F_6N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值395.1, 实测值395.4。

[1537] 向6-(甲氧基甲基)-N-(2,2,2-三氟亚乙基氨基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺(400mg, 1.01mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NBS(180.57mg, 1.01mmol), 并将混合物在15℃下搅拌20分钟。将混合物用 H_2O (20mL)稀释, 并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用 H_2O (30mL)和盐水(30mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物(500mg, 1.06mmol, 粗), 为油状物, 其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS $R_t=0.99$ 分钟, 1.5分钟色谱法, 5-95AB, 纯度17.37%, MS ESI $C_{15}H_{12}BrF_6N_4O_2[M+H+2]^+$ 的计算值475.0, 实测值475.0。

[1538] 向2,2,2-三氟-N-[6-(甲氧基甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]乙烷脞酰溴(500mg, 1.06mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加 Et_3N (0.73mL, 5.28mmol), 并将混合物在15℃下搅拌30分钟。将混合物用 H_2O (10mL)稀释, 并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至40%至60%)纯化, 得到不纯的产物(~100mg)。将不纯的产物通过制备型TLC(硅胶, PE:EtOAc=2:1)纯化, 得到产物(24.86mg, 0.06mmol), 为固体。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) $\delta_H=9.54$ (s, 1H), 7.77(d, 2H), 7.40(d, 2H), 4.68(s, 2H), 3.44(s, 3H)。LCMS $R_t=1.17$ 分钟, 2分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2[M+H]^+$ 的计算值393.1, 实测值393.0。

[1539] 实施例180: 化合物199和200的合成



[1541] 通过SFC分析样品,显示两个峰(峰1: $R_t=2.35$ 分钟,峰2: $R_t=2.49$ 分钟)。

[1542] 方法:柱:ChiralCel 0J-H 150x 4.6mm I.D., $5\mu\text{m}$ 流动相:A: CO_2 B:IPA (0.05% DEA) 梯度:5.5分钟内5%至40%B,并保持40%持续3分钟,然后5%B持续1.5分钟流速:2.5mL/分钟柱温:40℃。

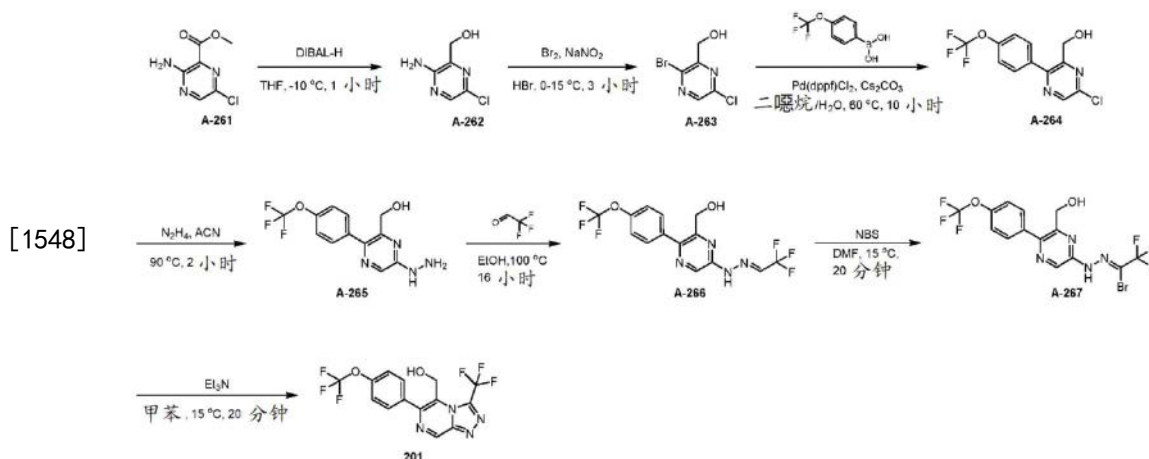
[1543] 通过SFC (DAICEL CHIRALCEL 0J-H (250mm x 30mm, $5\mu\text{m}$)) ; A= CO_2 且B=IPA (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) ; 35℃ ; 50mL/分钟 ; 15%B ; 10分钟运行 ; 20次注射,峰1的 $R_t=7.33$ 分钟,峰2的 $R_t=8.3$ 分钟) 分离产物,得到3-(三氟甲基)-6-[6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (6.76mg, 17.9 μmol) (峰1,在SFC中 $R_t=2.35$ 分钟),为固体,和3-(三氟甲基)-6-[6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基]-3-吡啶基]-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (16.41mg, 43.5 μmol) (峰2:在SFC中 $R_t=2.49$ 分钟),为固体。

[1544] 注意:对映体是随机指定的。

[1545] 化合物201 (峰1): ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=8.79$ (d, 1H) , 8.36-8.31 (m, 2H) , 7.74 (d, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 5.95-5.82 (m, 1H) , 1.56 (d, 3H) LCMS $R_t=1.20$ 分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值378.1,实测值378.0。

[1546] 化合物202 (峰2): ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) $\delta_{\text{H}}=8.79$ (d, 1H) , 8.37-8.31 (m, 2H) , 7.74 (d, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 5.96-5.81 (m, 1H) , 1.56 (d, 3H) 。LCMS $R_t=1.18$ 分钟,2分钟色谱法,10-80AB,纯度100%,MS ESI $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值378.1,实测值378.0。

[1547] 实施例181:化合物201的合成



[1549] 在-40℃下向3-氨基-6-氯-吡啶-2-羧酸甲酯 (3g, 15.99mmol) 在THF (150mL) 中的溶液中添加DIBAL-H (63.97mL, 63.97mmol), 使混合物升温到-10℃并搅拌1小时。向混合物中缓慢添加酒石酸钾钠(饱和水溶液, ~100mL), 并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用EtOAc (150mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物 (2400mg, 15.04mmol), 为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}}=7.98$ (s, 1H) , 5.00 (br s, 2H) , 4.72 (s, 2H) , 2.73 (br s, 1H) 。

[1550] 在0℃下向 (3-氨基-6-氯-吡啶-2-基) 甲醇 (2.4g, 15.04mmol) 在HBr (20mL) 中的混合物中添加 Br_2 (2.31mL, 45.12mmol), 接着添加在水 (5mL) 中的 NaNO_2 (2.59g, 37.6mmol), 并将混合物在15℃下搅拌3小时。将混合物用 H_2O (20mL) 稀释, 并通过 NaHSO_3 (固体, ~5g) 猝灭。将混合物用EtOAc (100mL x 2) 萃取, 并将合并的有机相用饱和 Na_2CO_3 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=

5%至10%至15%至20%至30%)纯化,得到产物(1100mg,4.92mmol),为无色油状物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_{H} =8.34 (s,1H),4.82 (dd,2H),3.32 (t,1H)。

[1551] 将(3-溴-6-氯-吡嗪-2-基)甲醇(1.1g,4.92mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(1.06g,5.17mmol)、Cs₂CO₃(3.21g,9.85mmol)和Pd(dppf)Cl₂(360.19mg,0.49mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(2mL)中的混合物在60℃下搅拌10小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至40%至50%)纯化,得到纯产物(600mg,1.97mmol),为无色油状物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ_{H} =8.63 (s,1H),7.65 (d,2H),7.37 (d,2H),4.80 (d,2H),3.40 (t,1H)。

[1552] 将[6-氯-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲醇(600mg,1.97mmol)和N₂H₄(1890.69mg,59.08mmol)在MeCN(20mL)中的混合物在90℃下搅拌2小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用H₂O(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(460mg,1.53mmol),为固体,其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_{t} =0.67分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度59.13%,MS ESI C₁₂H₁₂F₃N₄O₂[M+H]⁺的计算值301.1,实测值301.0。

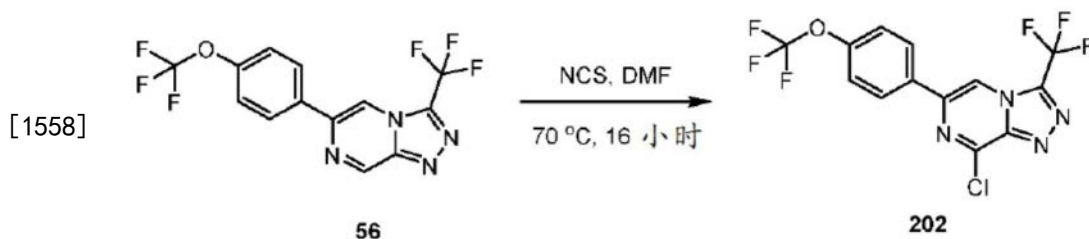
[1553] 将[6-胍基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲醇(460mg,1.53mmol)和2,2,2-三氟乙醛(250.3mg,1.92mmol)在乙醇(2mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(600mg,1.58mmol,粗),为油状物。粗产物不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_{t} =0.85分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度35.73%,MS ESI C₁₄H₁₁F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值381.1,实测值381.0。

[1554] 向[6-[2-(2,2,2-三氟亚乙基)胍基]-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]甲醇(600mg,1.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NBS(294.88mg,1.66mmol),并将混合物在15℃下搅拌20分钟。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用H₂O(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(800mg,1.74mmol),为油状物,其不经任何进一步纯化直接用于下一步。LCMS R_{t} =0.91分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,MS ESI C₁₄H₁₀BrF₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值459.0,实测值459.0。

[1555] 将2,2,2-三氟-N-[6-(羟甲基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]乙烷脲酰溴(800mg,1.74mmol)和Et₃N(0.72mL,5.23mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在15℃下搅拌20分钟。将混合物用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至40%至60%)纯化,得到不纯的产物(~400mg)。

[1556] 通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=1:1)将不纯的产物的一部分(~30mg)纯化,得到产物(12.8mg,33.8 μ mol),为固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ_{H} =9.55 (s,1H),7.82 (d,2H),7.40 (d,2H),5.06 (d,2H),2.43-2.31 (m,1H)。LCMS R_{t} =1.04分钟,2.0分钟色谱法,10-80AB,纯度100.00%,MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O₂[M+H]⁺的计算值379.1,实测值379.0。

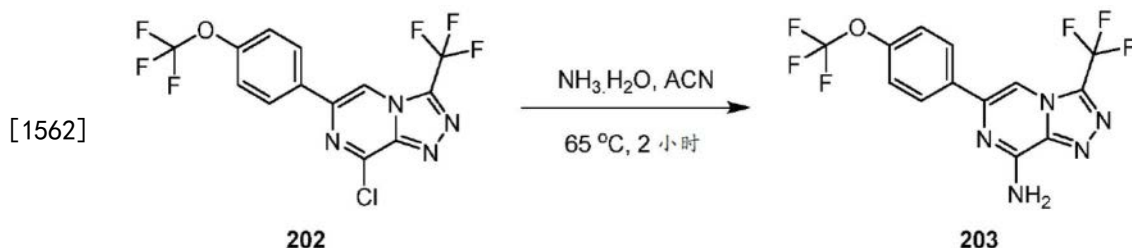
[1557] 实施例182:化合物202的合成



[1559] 将6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (920mg, 2.64mmol) 和NCS (529.21mg, 3.96mmol) 在DMF (30mL) 中的混合物在70℃下搅拌16小时, 得到棕色混合物。冷却到室温后, 将混合物用H₂O (50mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过硅胶快速色谱法 (PE中EtOAc=0%至10%至20%) 纯化, 得到不纯的产物 (580mg), 为固体。

[1560] 将不纯的产物的一部分 (30mg) 从己烷 (1mL) 中研磨, 并在烘箱中干燥, 得到产物 (11mg), 为灰白色固体¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=8.37 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.41 (dd, 2H)。LCMS R_t=1.21分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₆ClF₆N₄O[M+H]⁺的计算值383.0, 实测值382.9。

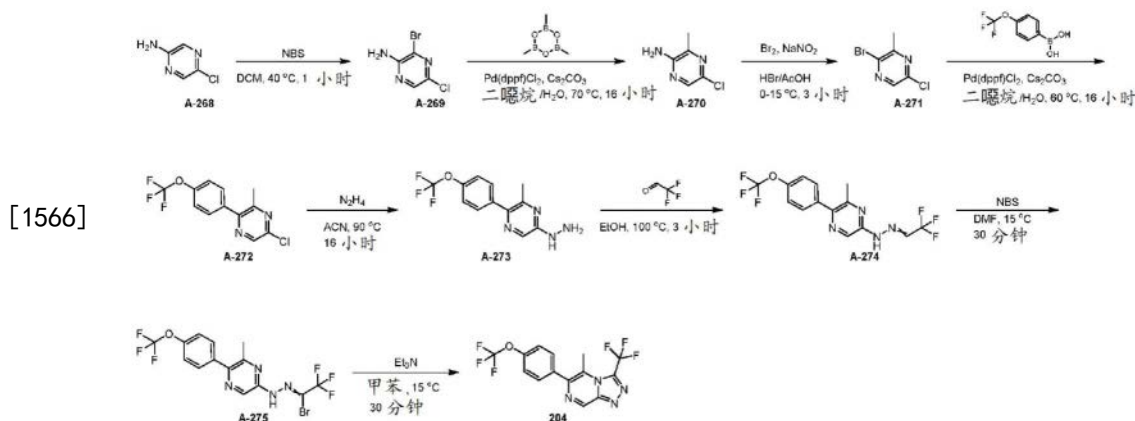
[1561] 实施例183: 化合物203的合成



[1563] 将8-氯-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (480mg, 1.25mmol) 在NH₃·H₂O (100mL) 和MeCN (50mL) 中的混合物在65℃下搅拌2小时。冷却到室温后, 将混合物浓缩。将残留物用H₂O (30mL) 稀释, 并将混合物用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物 (430mg, 94%产率), 为固体。

[1564] 将粗产物的一部分 (30mg) 通过制备型TLC (硅胶, PE:EtOAc=2:1) 纯化, 得到6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺 (17.28mg), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_H=7.92 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.04 (br s, 2H)。LCMS R_t=1.23分钟, 2.0分钟色谱法, 10-80AB, 纯度100%, MS ESI C₁₃H₈F₆N₅O[M+H]⁺的计算值364.1, 实测值363.9。

[1565] 实施例184: 化合物204的合成



[1567] 向5-氯吡嗪-2-胺(500mg, 3.86mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加NBS(686.92mg, 3.86mmol),并将棕色混合物在40℃下搅拌1小时。冷却到室温后,将混合物通过硅胶过滤,并用EtOAc(20mL x3)洗脱,并将滤液浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至40%至50%)纯化,得到产物(600mg),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.98(s, 1H), 5.05(br s, 2H)。

[1568] 将3-溴-5-氯-吡嗪-2-胺(600mg, 2.88mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(397.48mg, 3.17mmol)、Cs₂CO₃(1.88g, 5.76mmol)和Pd(dppf)Cl₂(210.62mg, 0.29mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(0.50mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=20%至40%至60%至80%)纯化,得到产物(200mg),为固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ_H=7.90(s, 1H), 4.55(br s, 2H), 2.40(s, 3H)。

[1569] 在0℃下向5-氯-3-甲基-吡嗪-2-胺(200mg, 1.39mmol)在乙酸(3mL)和HBr(3mL)中的混合物中添加Br₂(0.18mL, 3.48mmol),接着添加在水(0.5mL)中的NaNO₂(288.34mg, 4.18mmol),并将混合物在15℃下搅拌3小时。将混合物用NaHSO₃(固体, ~3g)猝灭,并将混合物用Na₂CO₃(固体)碱化到pH~8。将混合物用EtOAc(40mL x 2)萃取,并将合并的有机相用饱和Na₂CO₃(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(40mg),为油状物。LCMS R_t=0.72分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,纯度94.05%。

[1570] 将2-溴-5-氯-3-甲基-吡嗪(40mg, 0.19mmol)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(43.68mg, 0.21mmol)、Cs₂CO₃(125.63mg, 0.39mmol)和Pd(dppf)Cl₂(14.11mg, 0.02mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在60℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶快速色谱法(PE中EtOAc=10%至20%至40%至50%)纯化,得到产物(40mg),为油状物。LCMS R_t=0.89分钟,1.5分钟色谱法,MS ESI C₁₂H₉ClF₃N₂O [M+H]⁺的计算值289.0,实测值288.9。

[1571] 将5-氯-3-甲基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪(40mg, 0.14mmol)和N₂H₄(88.69mg, 2.77mmol)在MeCN(2mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却到室温后,将混合物用EtOAc(40mL)稀释,用H₂O(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(40mg),为固体。LCMS R_t=0.70分钟,1.5分钟色谱法,MS ESI C₁₂H₁₂F₃N₄O [M+H]⁺的计算值285.1,实测值284.9。

[1572] 将[6-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]肼(40mg, 0.14mmol)和2,2,2-三氟乙醛(18.39mg, 0.14mmol, 在H₂O中75%)在乙醇(1mL)中的混合物在100℃下搅拌3小时。

冷却到室温后,将混合物用EtOAc (20mL) 稀释,并用H₂O (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗品 (40mg),为油状物,其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t=0.91分钟,1.5分钟色谱法,MS ESI C₁₄H₁₁F₆N₄O[M+H]⁺的计算值365.1,实测值365.0。

[1573] 向6-甲基-N-(2,2,2-三氟亚乙基氨基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-胺 (40mg,0.11mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加NBS (21.5mg,0.12mmol),并将混合物在15℃下搅拌30分钟。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,用H₂O (10mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗品 (50mg),为油状物,其不经任何进一步纯化直接使用。LCMS R_t=0.97分钟,1.5分钟色谱法,5-95AB,MS ESI C₁₄H₁₀BrF₆N₄O[M+H+2]⁺的计算值445.0,实测值444.9。

[1574] 向2,2,2-三氟-N-[6-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡嗪-2-基]乙烷脲酰溴 (50mg,0.11mmol) 在甲苯 (2mL) 中的溶液中添加Et₃N (0.08mL,0.56mmol),并将溶液在15℃下搅拌30分钟。将混合物用EtOAc (40mL) 稀释,用H₂O (10mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(硅胶,PE:EtOAc=3:1) 纯化,得到产物 (8.8mg),为固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃), δ_H=9.47 (s,1H), 7.62 (d,2H), 7.40 (d,2H), 2.84 (d,3H)。LCMS R_t=1.15分钟,2.0分钟色谱法,MS ESI C₁₄H₉F₆N₄O[M+H]⁺的计算值363.1,实测值363.0。

[1575] 实施例185:示例性化合物在延迟(持续)钠电流(INaL)的调节中的功效

[1576] 使用PatchXpressTM高通量电生理学平台(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)完成调节由NaV1.6电压门控钠通道表达的INaL的示例性化合物的功能表征。在DMEM/高葡萄糖杜氏改良型、10%FBS、2mM丙酮酸钠、10mM HEPES和400μg/mL G418中生长表达重组人NaV1.6(hNaV1.6)的HEK-293细胞。在收获之前使细胞生长到50%-80%汇合。洗涤胰蛋白酶化细胞,使其恢复1小时,然后以1x 10⁶个细胞/ml的浓度重悬在细胞外记录溶液中。使用PatchXpress的机载液体处理设备来分配细胞和施加测试化合物。通过施加300nM ATX-II诱发Na_v延迟电流。通过在0.1Hz的频率下从非失活保持电位(例如,-120mV)将脉冲去极化至0mV持续200ms诱发INaL。通过分析测试脉冲的最后20ms内的平均电流振幅来确定INaL振幅和稳定性。在用示例性化合物(例如,如本文所述)进行稳态阻滞之后,添加含有非通透性阳离子的无Na⁺溶液(例如,胆碱或NDMG)以确认钠电流的身份。INaL的稳态抑制百分比计算为:[(INaL_化合物)/(INaL_对照)]*100,其中INaL_化合物和INaL_对照分别表示在化合物存在或不存在下记录的INaL。

[1577] 此测定涉及在hNaV1.5下的INaL的抑制百分比的结果(采用与上述类似的程序测量,但使用1μM的表达重组人NaV1.5(hNaV1.5)的HEK-293细胞)汇总于下表1中。在此表中,“A”表示在小于0%至50%之间的抑制,且“B”表示大于50%的抑制。

[1578] 表1

[1579]	化合物	INaL v1.5 (1 μM, 抑制%)
	1	B
	2	B
	3	B
	6	B
	7	A

[1580]

8	B
9	B
10	A
11	A
12	B
13	B
14	B
15	B
16	B
17	A
18	A
19	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B

[1581] 此测定涉及1 μ M时在hNaV1.6下的INaL的抑制百分比的结果汇总于下表2中。在此表中，“A”表示小于30%的抑制；“B”表示在约30%至约70%之间的抑制；且“C”表示大于70%的抑制。

[1582] 表2

[1583]

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
1	C
2	C
3	C
4	A
5	C
6	B
7	B
8	B
9	B
10	B
11	A
12	C
13	C
14	C
15	C
16	C
17	B
18	A
19	A
20	A
21	A
22	C
23	C
24	C
25	B
26	C
27	C
28	C
29	C
30	C

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
31	C
32	B
33	C
34	C
35	A
36	A
37	C
38	B
39	A
40	A
41	C
42	B
43	B
44	C
45	A
46	C
47	B
48	A
49	C
50	B
51	A
52	B
54	A
55	A
56	C
57	A
58	B
59	B
60	B
61	C

[1584]

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
62	B
63	C
64	A
65	C
66	C
67	A
68	B
69	B
70	B
71	B
72	A
73	B
74	A
75	A
76	B
77	C
78	B
79	C
80	B
81	B
82	B
83	B
84	C
85	A
86	B
87	A
88	B
89	C
91	B
92	A

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
93	C
94	B
95	A
96	C
97	C
98	C
99	A
100	B
101	B
102	A
103	B
104	A
105	B
106	C
107	C
108	C
111	C
112	B
113	C
114	B
115	B
116	C
117	C
118	C
119	A
120	C
121	C
122	C
123	C
124	C

[1585]

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
125	C
126	C
127	C
128	C
129	A
130	B
131	A
132	A
133	C
134	C
135	C
136	C
137	B
138	A
139	A
140	B
141	B
142	C
143	A
144	A
145	A
146	B
147	C
148	A
149	C
150	A
151	B
152	C
153	A
154	A

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
155	A
156	A
157	B
158	B
159	B
160	A
161	A
162	C
163	A
164	B
165	C
166	B
167	B
168	B
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	B
175	C
176	A
177	A
178	B
179	B
180	A
181	A
183	A
184	A
185	A

[1586]

化合物	INaL v1.6 (1 μ M, 抑制 %)
186	A
187	C
188	B
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	B
195	A
196	A
197	B
198	B
199	C
200	C
201	A

[1587] 实施例186:PK大鼠清除实验

[1588] 在给药当天新鲜地制备IV给药溶液。在例如由5%DMSO/5% solutol/90%水组成的媒介物中制备测试品(0.5mg/kg)。通过HPLC/UV确定在所有给药溶液中的测试品浓度。本研究中使用三只雄性Sprague-Dawley大鼠。在分配于研究之前确认动物是健康的。给予每只动物唯一的识别号码,其标记在尾巴或耳朵上,并写在笼卡上。所有动物在给药前禁食过夜,并在给药后4小时恢复食物。在禁食期间随意对所有动物供水。在给药当天,在剂量施用之前将动物称重以计算实际剂量体积。对于雄性,体重在212g至223g范围内。所有动物通过以0.5mg/kg单次静脉内推注施用接受测试品。在每个时间点经由颈静脉从每只研究动物中收集大约0.2mL血。记录每个样品收集的实际时间(0.0833、0.250、0.500、1.00、2.00、4.00、8.00、12.0、24.0小时)。将所有血样转移到预标记塑料微量离心管当中,并与预加载的抗凝血剂K2EDTA(5 μ L,0.5M)混合。然后通过离心血样制备血浆样品。然后将所有血浆样品在干冰上快速冷冻并保持在-60℃或更低温度下,直到进行LC/MS/MS分析。通过采用定量生物分析LC/MS/MS方法确定血浆中的测试品浓度。血浆中的测试品的定量下限(LLQ)为1ng/mL,且血浆中的定量上限(ULOQ)为3000ng/mL。通过使用Phoenix WinNonlin软件(版本6.3,Pharsight,Mountain View,CA)对大鼠中的测试品血浆浓度进行非隔室药代动力学分析。应用线性/对数梯形法则获得PK参数。结果汇总于表3中。

[1589] 表3:大鼠清除率和半衰期数据

	化合物编号	清除率 (mL/ 分钟/kg)	T _{1/2} (h)
[1590]	23	1.4	21.9
	61	1.6	15.2
	31	2	15.4
	46	4.7	4.5
	12	5.1	1.4
	3	6	6.7
	49	7.6	8.1
	63	8.8	10.2
	6	9.2	3.2
	134	10.9	2.6
	107	13.9	1.9
	68	15.8	1.5
	124	15.9	6.5
	22	16.6	0.6
	84	21.9	2.1
	69	28.3	2.5
	30	29	0.36
	65	31	0.55
	14	32.8	1.4
	59	39.8	0.8
[1591]	16	52.3	0.49
	27	88.1	0.7
	26	89.2	0.7

[1592] 实施例187:人肝微粒体中的CYP1A2抑制

[1593] 在各种浓度 (0.05、0.15、0.5、1.5、5、15、50 μ M) 的测试化合物存在下,将合并的人肝微粒体与单独的CYP、CYP1A2、同工酶特异性标记底物 (非那西汀) 一起温育。用LC/MS/MS测量特异性标记代谢物。确定剩余的酶促活性和抑制效力IC₅₀。

[1594] 程序:

[1595] 将微粒体从-80℃的冰箱中取出以在冰上解冻,并将20 μ L底物溶液添加到相应的孔中。然后将20 μ L PB添加到空白孔中,并将2 μ L测试化合物和阳性对照工作溶液添加到相应的孔中。将2 μ L溶剂添加到无抑制剂孔和空白孔中。然后将158 μ L HLM工作溶液添加到温育板的所有孔中。使用37℃水浴将板预温热约10分钟。然后将20 μ L NADPH辅因子溶液添加到所有温育孔中,混合并在37℃水浴下温育10分钟。通过添加400 μ L冷终止溶液 (在ACN中200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL拉贝洛尔) 终止反应。将样品以4000rpm离心20分钟以沉淀蛋白质。最后将200 μ L上清液转移到100 μ L HPLC水中,摇动10分钟并通过LC/MS/MS分析。

[1596] 数据分析

[1597] SigmaPlot (V.11) 用于以%对照活性对测试化合物浓度作图,并用于数据的非线性回归分析。使用3参数逻辑斯谛方程确定IC₅₀值。当最高浓度 (50 μ M) 下的抑制%小于50%时,将IC₅₀值报告为“>50 μ M”。三参数逻辑斯谛S形曲线的方程:

[1598]
$$y = \frac{\text{最大值}}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{\text{曲线斜率}}}$$

[1599] 此测定的结果汇总于下表4中。在此表中，“A”表示小于1μM的抑制；“B”表示约1μM至约15μM的抑制；“C”表示约15μM至约30μM之间的抑制；且“D”表示大于30μM的抑制。

[1600] 表4: 人肝微粒体中的CYP1A2抑制

[1601]

化合物编号	CYP1A2 IC ₅₀ 平均值
62	A
98	A
1	A
76	A
48	A
70	A
116	A
79	A
97	A
122	A
41	A
118	A
56	A
47	A
112	B
46	B
52	B
108	B
113	B
73	B
72	B
6	B
3	B
12	B

[1602]

66	B
77	B
84	B
136	B
117	C
49	C
63	C
105	C
30	C
134	D
126	D
125	D
124	D
96	D
78	D
42	D
107	D
127	D
135	D
65	D
43	D
59	D
68	D

[1603] 等效方案及范围

[1604] 在权利要求中,除上下文有相反或另有明显的指示外,冠词如“一个(种)”和“该(所述)”可表示一个(种)或多于一个(种)。除上下文有相反或另有明显的指示外,如果一个、多于一个或所有组成员在给定的产物或方法中存在、使用或以其它方式相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述是满足的。本发明包括其中该组的恰好一个成员在给定的产物或方法中存在、使用或以其它方式相关的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有组成员在给定的产物或方法中存在、使用或以其他方式相关的实施方案。

[1605] 此外,本发明涵盖其中将一项或多项所列权利要求中的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语引入另一权利要求中的所有变化、组合及置换。例如,可修改从属于另一权

利要求的任何权利要求以包括见于任何其它权利要求的从属于同一基础权利要求的一个或多个限制。在要素以列表的形式呈现的情况下,例如呈马库什组格式,要素的每个子组也被公开,并且可以从该组中移除任何要素。应当理解的是,一般来说,在本发明或本发明的诸方面被称为包括特定要素和/或特征的情况下,本发明或本发明的诸方面的某些实施方案由或者基本上由这类要素和/或特征组成。为了简单起见,在本文中并没有具体阐述这些实施方案。还要注意的,术语“包含”和“含有”旨在是开放性的,并且允许包含另外的要素或步骤。在给出范围的情况下,端点被包括。此外,除另指出或由上下文显而易见且本领域普通技术人员理解外,表示为范围的值在本发明的不同实施方案中的取值可以为所述范围内的任何具体值或子范围,精确到该范围下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定。

[1606] 本申请涉及各种已授权的专利、公开的专利申请、期刊文章及其它出版物,所有这些以引用的方式并入本文。如果任何并入的参考文献与本说明书之间有冲突,则以本说明书为准。此外,可以从任何一项或多项权利要求中明确地排除本发明的属于现有技术范围内的任何特定实施方案。因为这类实施方案被视为是本领域普通技术人员已知的,所以即使在本文中并没有明确阐述排除,它们也可以被排除在外。无论是否与现有技术存在有关,可出于任何原因从任何权利要求中排除任何特定的实施方案。

[1607] 本领域技术人员将会认识到或者能够用不超出常规的实验确定出本文所述的具体实施方案的许多等同方案。本文所述的本发明实施方案的范围并不旨在限于上面的描述,而是如所附权利要求中给出。本领域普通技术人员将会理解的是,在不偏离如以下权利要求中限定的本发明的实质或范围的情况下,可以对本说明书进行各种变动和修改。