



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102985424 B

(45) 授权公告日 2015.03.11

(21) 申请号 201180029128.5

(22) 申请日 2011.04.11

(30) 优先权数据

61/324,186 2010.04.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.12.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/031896 2011.04.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/130146 EN 2011.10.20

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

(72) 发明人 M.L. 博伊斯 L.E. 伯吉斯

R.D. 格朗伯格 D.M. 哈维 L. 黄

T. 克尔彻 C.F. 克拉塞 E. 莱尔德

E. 塔尔顿 赵千

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2007070514 A1, 2007.06.21, 全文.

CN 1439009 A, 2003.08.27, 全文.

US 20080312258 A1, 2008.12.18, 全文.

WO 2008064157 A1, 2008.05.29, 全文.

审查员 吴永英

权利要求书21页 说明书163页

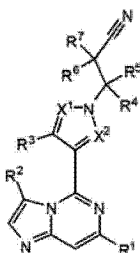
(54) 发明名称

5,7-取代的-咪唑并[1,2-c]嘧啶

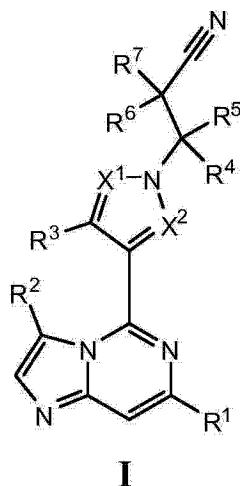
(57) 摘要

式 I 化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐和溶剂化物是一种或多种 JAK 激酶的抑制剂,并且用于治疗自身免疫疾病、炎性疾病、移植器官、组织和细胞的排斥、以及血液系统疾患和恶性疾病及它们的并发症,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、

R⁷、X¹和 X²具有说明书中给出的含义。



1. 通式 I 的化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐



其中：

X^1 是 N 或 CR^{3a} 且 X^2 是 N 或 CR^{3b} ；

R^{3a} 和 R^{3b} 是 H；

R^1 是 $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $C(=O)NR^{a,b}$ 、(3-6C) 环烷基或 N-(1-3C 烷基) 吡啶酮基；

$hetAr^1$ 是具有独立选自 N、O 和 S 的 1-3 个环杂原子并且任选地经一个取代基取代的 5 元杂芳基环，所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、 $hetCyc^a$ (1-2C) 烷基、 $hetAr^a$ (1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)；

$hetCyc^a$ 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子的 6 元杂环并任选地经 (1-6C) 烷基取代；

$hetAr^a$ 是具有 1-2 个环氮原子的 6 元杂芳基；

$hetAr^2$ 是任选地经选自 (1-6C) 烷基的一个取代基取代的 5, 6, 7, 8- 四氢咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪基环；

$hetAr^3$ 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基、 $hetCyc^b$ 和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基；

$hetCyc^b$ 是任选地经选自 (1-6C) 烷基的一个取代基取代的哌嗪基环；

Ar^1 是经选自 $hetCyc^c$ 、 $hetCyc^d$ 、 $hetAr^b$ 、三氟 (1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的取代基取代的苯基；

$hetCyc^c$ 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 6 元杂环；

$hetCyc^d$ 是 8- 氧杂 -3- 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷基环；

$hetAr^b$ 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环；

Ar^2 是与 6 元氮杂环稠合的苯并环并任选地经选自 (1-6C) 烷基的一个取代基取代；

R^a 是 H；

R^b 是 (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基或 hetAr^c ；

hetAr^c 是具有 1-2 个环 N 原子的 6 元杂芳基；

R^2 是氢、卤素或 CN；

R^3 是氢或 (1-6C) 烷基；

R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且

R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、任选地被一个或多个卤素取代的 (3-6C) 环烷基、 hetCyc^e 、 Ar^a 或 hetAr^d ，

或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4-6 元氮杂环, 所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基)、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')$ CF_3 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ ，

或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元氧杂环，

或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 (1-6C) 烷基取代的 3-6 元碳环，

或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 7-9 元双环螺碳环，

或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成具有选自 O 和 N 的环杂原子的 7-9 元双环螺杂环, 其中所述环氮原子存在时任选地经选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 的取代基取代；

hetCyc^e 是具有环 N 原子并且经选自 $\text{C}(=\text{O})$ (1-6C) 烷基的取代基取代的 5-6 元杂环；

Ar^a 是任选地经独立选自卤素、 CF_3 、(1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基；

hetAr^d 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自卤素、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基和 CF_3 的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基；

hetCyc^f 是 6 元氧杂环；

R' 和 R'' 独立地是氢或甲基, 或

R' 和 R'' 与它们所连接的碳原子一起形成环亚丙基环；

hetAr^e 是具有 1-2 个环氮原子的 6 元杂芳基环；

R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、任选地经 (1-6C) 烷基取代的 (3-6C) 环烷基或任选地经独立选自 (1-6C 烷基)、 CF_3 、 CF_3O - 和卤素的一个或多个基团取代的苯基；

R^6 是氢或甲基；且

R^7 是氢或 (1-6C) 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 hetAr^1 或 hetAr^2 。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 是 hetAr^1 。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 hetAr^1 是任选地经一个取代基取代的吡唑基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基或咪唑基, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基)(1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基)(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、 hetCyc^a (1-2C) 烷基和 hetAr^a (1-2C) 烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 hetAr^1 是任选地经一个取代基取代的吡唑-4-基、

噻唑-5-基、咪唑-1-基或1,3,4-噻二唑-2-基,所述取代基选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2,2,2-三氟乙基、(2-异丙氧基)乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基)乙基和吡啶-3-基甲基。

6. 根据权利要求5的化合物,其中hetAr¹是任选地经取代基取代的吡唑-4-基,所述取代基选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2,2,2-三氟乙基、(2-异丙氧基)乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基)乙基和吡啶-3-基甲基。

7. 根据权利要求1或2的化合物,其中R¹是hetAr²。

8. 根据权利要求1的化合物,其中R¹是hetAr³。

9. 根据权利要求1或8任一项的化合物,其中hetAr³是任选地经独立选自(1-6C)烷基或hetCyc^b的一个或多个取代基取代的吡啶基或嘧啶基。

10. 根据权利要求9的化合物,其中R¹是任选地经甲基或4-甲基哌嗪基取代的吡啶基。

11. 根据权利要求1的化合物,其中R¹选自Ar¹和Ar²。

12. 根据权利要求1或11的化合物,其中R¹是Ar¹。

13. 根据权利要求12的化合物,其中Ar¹是任选地经取代基取代的苯基,所述取代基选自(i)吗啉基,(ii)任选地经(1-6C)烷基取代的哌啶基,(iii)任选地经(1-6C)烷基取代的哌嗪基,(iv)氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷,和(v)任选地经(1-6C)烷基取代的吡唑基。

14. 根据权利要求13的化合物,其中Ar¹是经取代基取代的苯基,所述取代基选自吗啉-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌嗪-4-基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基和1-甲基-1H-吡唑基。

15. 根据权利要求1或11的化合物,其中R¹是Ar²。

16. 根据权利要求15的化合物,其中Ar²是任选地经选自(1-6C)烷基的一个取代基取代的1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基或1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基。

17. 根据权利要求16的化合物,其中Ar²是1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基、2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基或2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基。

18. 根据权利要求1的化合物,其中R¹是C(=O)NR^aR^b。

19. 根据权利要求1的化合物,其中R⁴是H或(1-6C)烷基,且R⁵是H、(1-6C)烷基、-CH₂CN、(3-6C)环烷基、hetCyc^e、Ar^a或hetAr^d。

20. 根据权利要求1的化合物,其中R⁴是H或(1-6C)烷基,且R⁵是H、甲基、叔丁基、2,2-二甲基丙基、氰基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、1-乙酰基哌啶-4-基、苯基、三氟甲基苯基、氯苯基、吡啶基、甲氧基吡啶基或溴吡啶基。

21. 根据权利要求20的化合物,其中R⁴是H或(1-6C)烷基,且R⁵是环丙基、环丁基或环戊基。

22. 根据权利要求21的化合物,其中R⁴是H。

23. 根据权利要求1的化合物,其中R⁴和R⁵与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的4元氮杂环,所述取代基选自(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、四氟(1-6C)烷基、五氟(1-6C)烷基、(3-4C)炔基、氰基(1-4C)烷基、苄

基、 $-\text{CH}_2(3-6\text{C 环烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')\text{CF}_3$ 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 。

24. 根据权利要求 23 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环,所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、 $-\text{CH}_2(3-6\text{C 环烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-hetCyc}^f$ 、(3-6C) 环烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 。

25. 根据权利要求 24 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环,所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基和五氟 (1-6C) 烷基。

26. 根据权利要求 25 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环,所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3- 氟丙基、2- 氟乙基、2, 2- 二氟乙基、2, 2, 3, 3- 四氟丙基、1, 3- 二氟丙 -2- 基、2, 2, 2- 三氟乙基、3, 3, 3- 三氟丙基和 2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基。

27. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')\text{CF}_3$ 取代的 4 元氮杂环。

28. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 hetAr^e 取代的 4 元氮杂环。

29. 根据权利要求 28 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经嘧啶 -2- 基取代的 4 元氮杂环。

30. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 取代的 4 元氮杂环。

31. 根据权利要求 30 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2$ - 环丙基、 $-\text{SO}_2$ - 环己基或 $-\text{SO}_2$ - 苯基取代的 4 元氮杂环。

32. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经取代基取代的 6 元氮杂环,所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2(3-6\text{C 环烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')\text{CF}_3$ 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 。

33. 根据权利要求 32 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 取代的哌嗪 -4- 基环。

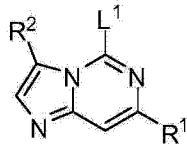
34. 权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 5 元氮杂环,所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2(3-6\text{C 环烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')\text{CF}_3$ 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 。

35. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元氧杂环。

36. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 3-6 元碳

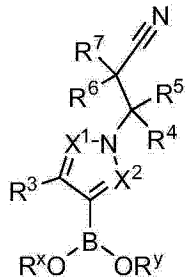
环。

37. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^7 是氢。
38. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^7 是 (1-6C) 烷基。
39. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^2 是 H。
40. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^2 是 Cl。
41. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^2 是 CN。
42. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^3 是氢。
43. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^3 是 (1-6C) 烷基。
44. 根据权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 N 且 X^2 是 CR^{3b} 。
45. 根据权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 CR^{3a} 且 X^2 是 N。
46. 根据权利要求 1 的化合物,其中 X^1 是 CR^{3a} 且 X^2 是 CR^{3b} 。
47. 一种药物组合物,其包含权利要求 1-46 任一项限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。
48. 权利要求 1 至 46 任一项限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物自身免疫疾病或炎性疾病的药物中的用途。
49. 权利要求 1 至 46 任一项限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中器官、组织或细胞移植排斥的药物中的用途。
50. 权利要求 1 至 46 任一项限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物恶性疾病的药物中的用途。
51. 如权利要求 1 至 46 任一项限定的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗。
52. 一种用于制备权利要求 1 的化合物的方法,该方法包括:
 - (a) 使具有式 II 的相应化合物或其经保护的衍生物与具有式 III 的相应化合物偶联,



II

其中 L^1 是离去原子,且 R^1 和 R^2 如针对式 I 所定义,

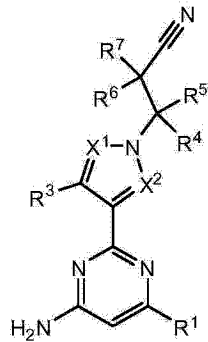


III

其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,且 R^x 和 R^y 是 H 或 (1-6C) 烷基,或 R^x 和 R^y 与它们所连接的原子一起形成任选地经选自 (1-3C 烷基) 的 1-4 个取代基取代的 5-6 元环,其中所述偶联在钯催化剂和碱存在下并任选地在配体存在下发生;或

- (b) 对于其中 R^2 是氢的式 I 化合物,使具有式 IV 的相应化合物或其经保护的衍生物与

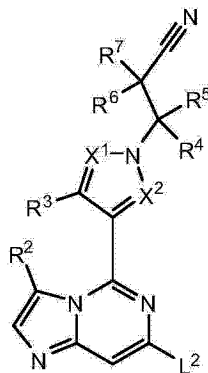
2-氯乙醛在碱存在下环化,



IV

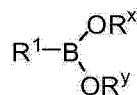
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,除了 R^1 不是 $C(=O)NR^aR^b$;或

(c) 对于其中 R^1 是 $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 Ar^1 或 Ar^2 且 R^2 是氢的式 I 化合物,使具有式 V 的相应化合物与具有式 VIA 的化合物偶联,



V

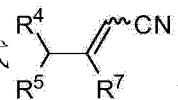
其中 R^2 是氢, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,并且 L^2 是离去原子,



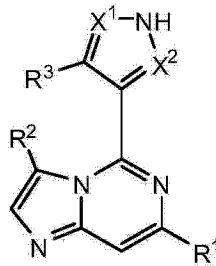
VIA

其中 R^1 如针对式 I 所定义, R^x 和 R^y 是 H 或 (1-6C) 烷基,或 R^x 和 R^y 与它们所连接的原子一起形成任选地经选自 (1-3C 烷基) 的 1-4 个取代基取代的 5-6 元环,其中所述偶联在钯催化剂和碱存在下并任选地在配体存在下发生;或

(d) 对于其中 R^2 是氢, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-CH_2CN$ 、(3-6C) 环烷基、 $hetCyc^e$ 、 Ar^a 或 $hetAr^d$ 的式 I 化合物,使具有式 VII 的相应化合物与具有式



的相应丙烯腈试剂在碱存在下偶联,

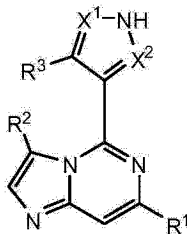


VII

其中 R^2 是氢, 且 R^1 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,

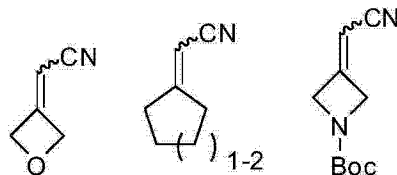
其中 R^7 如针对式 I 所定义, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、(3-6C) 环烷基、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d; 或

(e) 对于其中 R^2 是氢且 R^4 和 R^5 形成 4 元氧杂环、5-6 元碳环或未取代的 4 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 VII 的相应化合物分别与具有式 VIII-a、VIII-b 或 VIII-c 的化合物在碱存在下偶联,



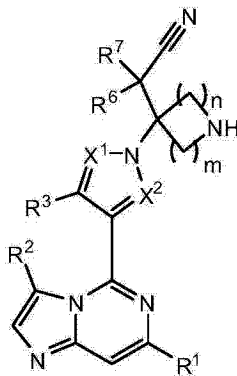
VII

其中 R^2 是氢, 且 R^1 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,



VIII-a VIII-b VIII-c; 或

(f) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基) 或 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX 的相应化合物与具有式 L^3 - R^{10} 的相应化合物在碱存在下偶联,

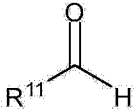


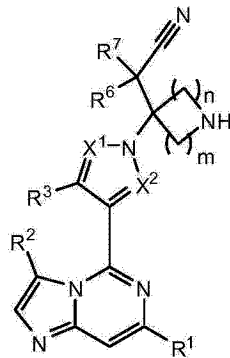
IX

其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,

其中 L^3 是离去基团或原子, 且 R^{10} 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基) 或 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$; 或

(g) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基) 或 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX

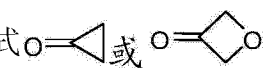
的相应化合物与具有式  的相应的醛在碱和还原剂存在下偶联,

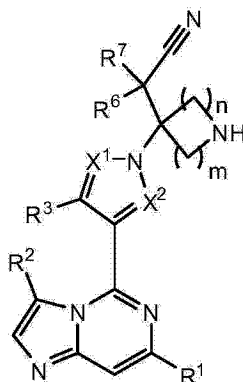


IX

其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,

其中 R^{11} 是 (1-5C) 烷基、氟 (1-5C) 烷基、二氟 (1-5C) 烷基、三氟 (1-5C) 烷基、四氟 (1-5C) 烷基、五氟 (1-5C) 烷基、(3C) 炔基、氰基 (1-3C) 烷基、苄基、 $-(3-6C \text{ 环烷基})$ 或 $-\text{hetCyc}^f$; 或

(h) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经环丙基或氧杂环丁烷基取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX 的相应化合物与分别具有式  的相应的酮或其缩醛衍生物在碱和还原剂存在下偶联,

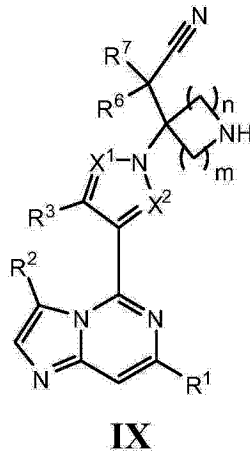


IX

其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定

义 ;或

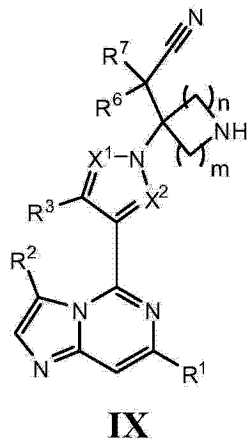
(i) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 $-C(=O)(1-6C \text{ 烷基})$ 或 $-C(=O)(CR'R'')CF_3$ 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物,使具有式 IX 的相应化合物与具有式 $R^{12}CO_2H$ 的相应化合物或其相应的酸酐在碱存在下并任选地在偶联试剂存在下偶联,



其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,

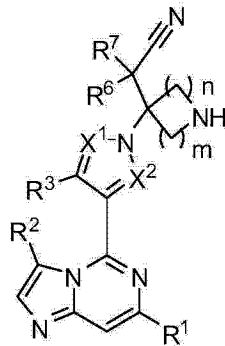
其中 R^{12} 是 $-(1-6C \text{ 烷基})$ 或 $-(CR'R'')CF_3$; 或

(j) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 SO_2CF_3 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物,使具有式 IX 的化合物与三氟甲磺酸酐在碱存在下反应,



其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ;或

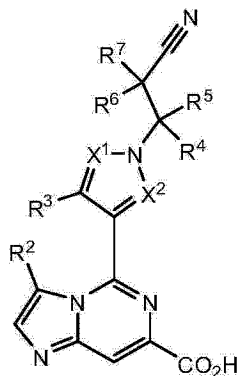
(k) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 SO_2R^c 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物,其中 R^c 如针对式 I 所定义,使具有式 IX 的相应化合物与具有式 $Cl-SO_2R^c$ 的相应化合物在碱存在下偶联,



IX

其中 m 和 n 为 1, 或 m 和 n 为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义; 或

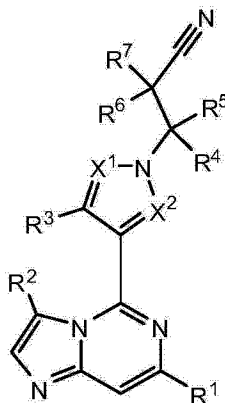
(1) 对于其中 R^1 是 $C(=O)NR^aR^b$ 的式 I 化合物, 使具有式 X 的相应化合物与具有式 HNR^aR^b 的相应化合物在碱和偶联剂存在下偶联,



X

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义; 或

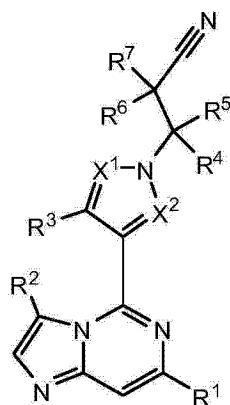
(m) 对于其中 R^2 是 Cl 的式 I 化合物, 使具有式 XI 的相应化合物与 1-氯吡咯烷-2, 5-二酮反应,



XI

其中 R^2 是氢, 且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义; 或

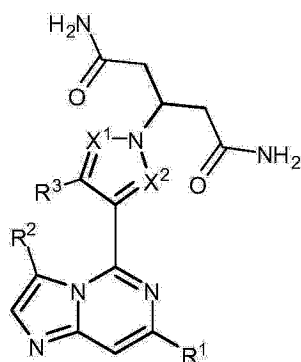
(n) 对于其中 R^2 是 CN 的式 I 化合物, 使具有式 XI 的相应化合物与 1-碘吡咯烷-2, 5-二酮反应, 并随后用 $CuCN$ 处理得到的 XI 的 3-碘-取代的衍生物,



XI

其中 R^2 是氢, 且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ; 或

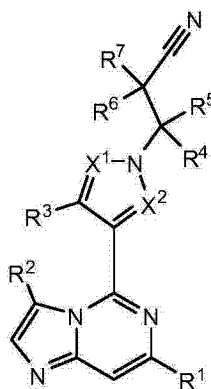
(o) 对于其中 R^4 是氢且 R^5 是 CH_2CN 的式 I 化合物, 使具有式 XII 的相应化合物与脱水剂反应,



XII

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ; 或

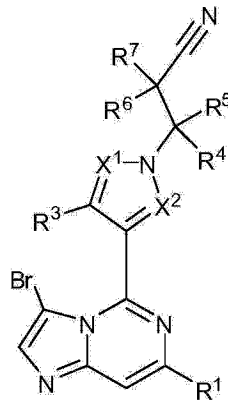
(p) 对于其中 R^2 是 F 的式 I 化合物, 使式 XI 的相应化合物与亲电氟化剂反应,



XI

其中 R^2 是氢, 且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ; 或

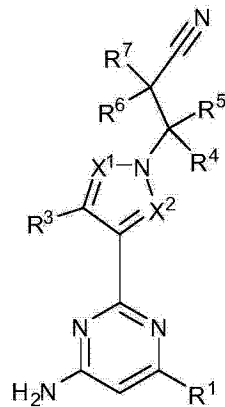
(q) 对于其中 R^2 是 F 的式 I 化合物, 使式 XIII 的相应化合物与烷基锂或烷基镁卤化物试剂反应, 随后用亲电氟化剂处理,



XIII

;或

(r) 对于其中 R² 是 F 的式 I 化合物, 使式 IV 的相应化合物与 2-氯-2-氟乙醛或 2-溴-2-氟乙醛反应,



IV

;

和

任选地去除任何保护基并任选地制备其盐。

53. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 1

3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 2

5,5-二甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)己腈;

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙腈

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)-3-(吡啶-3-基)丙腈

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(吡啶-4-基)丙腈

3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(5-溴吡啶-3-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-苯基丙腈

3-(2-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(3-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙腈

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-苯基丁腈

3-环戊基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

4,4-二甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊腈

3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丁基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

4-(氰基甲基)-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

2-(1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈

2-(1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环戊基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环氧丙烷-3-基)乙腈

3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-腈

3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

2-(1-甲基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

2-(1-乙基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基哌啶-4-基)乙腈

2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(噁唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环丙基-3-(4-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐

2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(1-(三氟甲基)环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环氧丙烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(2,2-d 二氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-乙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2,2'-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1,3-二基)二乙腈

2-(1-(3-氟丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(丁-2-炔基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(丙-2-炔基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(2-氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

3-(3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)丙腈

2-(1-(1,3-二氟丙-2-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3-四氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-异丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(环丙基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-异丁基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(1-(环丁基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(1-苄基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(1-(环己基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
2-(3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(5-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

2-(3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

3-环丙基-3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 1

3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 2

3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 1

3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 2

3-甲基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

3-环丙基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈

2-甲基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

3-环戊基-3-(3-甲基-4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

N-叔丁基-5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-环己基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-环丁基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-c]

嘧啶-7-羧酰胺

3-环丙基-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)丙腈

2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三氟乙酸盐

2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐

2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

3-环丙基-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)乙腈

2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙腈

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲氧基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(2-甲氧基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(3-(7-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(3-(7-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(3-(7-(1-甲基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

(S)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

(R)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

(S)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

(R)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

2-(6-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙腈

2-(3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氧杂螺[3.5]壬-2-基)乙腈

2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.5]壬-2-基)乙腈

3-环丙基-3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

2-(3-(4-(3-氯-7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-((三氟甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-((三氟甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)

螺 [3.3] 庚 -2- 基) 乙腈

2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)

螺 [3.4] 辛 -2- 基) 乙腈, 和

2-(2-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺 [3.3] 庚 -2- 基) 乙腈,

或它们药学上可接受的盐。

5, 7- 取代的 - 咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物, 含有所述化合物的药物组合物, 制备所述化合物的方法, 以及所述化合物在治疗中的用途。更具体地, 本发明涉及是 JAK 激酶抑制剂的某些 5, 7- 取代的 - 咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶化合物。特别地, 所述化合物是 Tyk2、JAK1、JAK2 和 / 或 JAK3 的抑制剂, 并且用于治疗自身免疫疾病、炎性疾病、器官、组织和细胞移植排斥、以及血液系统疾患和恶性疾病。

背景技术

[0002] 非受体的 Janus 激酶 (JAK) 家族成员细胞内酪氨酸激酶是细胞因子信号转导的组分。已经鉴定了四个家族成员: JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2。JAK 在经由 I 型和 II 型细胞因子受体介导的细胞内信号传导中起关键作用。特定的细胞因子受体链与特定的 JAK 激酶相关 (综述于 O' Sullivan 等, Mol. Immunol. 200744:2497; Murray J., Immunol. 2007178:2623)。在细胞因子与其受体结合时, JAK 被活化并磷酸化受体, 产生其他信号传导分子特别是信号转导物和转录激活物 (STAT) 家族成员的停靠位点。磷酸化时, STAT 二聚化, 移位至细胞核并激活参与多种细胞类型的发育、生长、分化和维持的基因的表达。细胞因子诱导的 JAK 激酶介导的应答在宿主防御中是重要的, 并且当失调时, 在免疫或炎性疾病、免疫缺陷和恶性疾病的病变中起作用 (O' Sullivan 等, Mol. Immunol. 2007, 44:2497)。利用 JAK/STAT 的细胞因子升高或降低的水平已经牵涉多种疾病状态。此外, 已经在许多疾病中报道了 I 型或 II 型细胞因子受体、JAK 激酶 STAT 蛋白和 JAK/STAT 调节蛋白例如磷酸酪氨酸磷酸酶、SOCS 蛋白、PIAS 蛋白的突变或多态性。当失调时, JAK 介导的应答可以正面或负面影响细胞, 分别导致过度激活和恶性疾病或免疫和造血缺陷, 并且表明使用 JAK 激酶抑制剂的效用。JAK/STAT 信号传导途径参与多种过度增殖和癌症相关过程, 包括细胞周期进程、凋亡、血管发生、侵入、转移和逃避免疫系统 (Haura 等, Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna 等, Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434)。此外, JAK/STAT 信号传导途径在造血细胞的产生和分化以及调节促炎和抗炎和免疫应答中是重要的 (O' Sullivan 等, Molecular Immunology 2007, 44:2497)。因为细胞因子利用不同的 JAK 激酶模式 (O' Sullivan 等, Mol. Immunol. 200744:2497; Murray J., Immunol. 2007178:2623), 具有不同的家族内选择性特征的 JAK 激酶拮抗剂可能用于与特定细胞因子相关的疾病或与 JAK/STAT 途径中的突变或多态性相关的疾病。

[0003] JAK3 缺陷小鼠表现出重症联合免疫缺陷综合征 (scid)。在其他健康动物中淋巴细胞发育失败支持了靶向 JAK3 对与淋巴细胞激活相关的疾病的效用。

[0004] 除了 JAK3 缺陷小鼠的 scid 表型, 经由 JAK3 相关的 α 公共链在炎性和免疫应答中传导信号的细胞因子的升高的表达表明, JAK3 抑制剂可以阻碍 T 细胞激活并且防止移植外科手术后的移植物排斥, 或者对罹患自身免疫或炎性疾病的患者提供治疗益处 (综述于 O' Sullivan 等, Mol. Immunol. 200744:2497; Murray J., Immunol. 2007178:2623)。

[0005] 已经描述了酪氨酸激酶 JAK3 的抑制剂用作免疫抑制剂 (参见例如美国专利 6,313,129 ;Borie 等, 2003Curr. Opin. Investigational Drugs 4:1297)。还已经显示 JAK3 在肥大细胞介导的变应性反应和炎性疾病中起作用。

[0006] JAK1- 和 JAK2- 缺陷动物是不可存活的。研究已经鉴定了获得性激活 JAK2 突变 (JAK2V617F) 在骨髓增生性疾病 (例如真性红细胞增多、特发性血小板增多和特发性骨髓纤维变性) 和较小程度在几种其他疾病中的高度流行。突变的 JAK2 蛋白能够在细胞因子刺激存在时激活下游信号传导, 导致自主生长和 / 或对细胞因子超敏, 据信在驱动这些疾病中起作用 (MJ Percy 和 McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93)。导致失调的 JAK2 功能的的其他突变或易位已经见于其他恶性疾病 (Ihle JN 和 Gilliland DG, Curr. Opin. Genet. Dev. 200717:8 ;Sayyah J 和 Sayeski PP 2009Curr. Oncol. Rep. 11:117)。JAK2 抑制剂已经被描述用于骨髓增生性疾病 (Santos 等, Blood 2010115:1131 ;Barosi G. 和 Rosti V., Curr. Opin. Hematol. 200916:129, Atallah E. 和 Versotvsek S., 2009Exp. Rev. Anticancer Ther. 9:663)。更少见地, JAK1 和 JAK3 的突变已经报告于血液系统恶性疾病 (Vainchecker 等, Semin. Cell Dev. Biol. 2008Aug. 1 ; 9(4):385-93)。JAK 家族激酶抑制剂可用于这些环境 (Sayyah J 和 Sayeski PP 2009Curr. Oncol. Rep. 11:117)。此外, 利用 JAK2 用于信号传导的细胞因子的过表达已经牵涉入疾病状态 (利用 JAK2 的细胞因子综述于 O' Sullivan 等, Mol. Immunol. 200744:2497 ;Murray J., Immunol. 2007178:2623)。

[0007] 已经报道 JAK1 与其他 JAK1 分子传导信号, 或者与 JAK2 或 JAK3 合作, 取决于细胞因子输入 (利用 JAK1 的细胞因子综述于 O' Sullivan 2007, Murray 2007)。经由 JAK1 传导信号的细胞因子升高的水平已经牵涉入许多免疫和炎性疾病。JAK1 或 JAK 家族激酶拮抗剂可用于调节或治疗此类疾病。

[0008] Tyk2 缺陷动物表现出对几种类型的病原体钝化的免疫应答, 并且对一些自身免疫疾病较不敏感。这种表型支持抑制 Tyk2 在特定疾病环境中的效用。特别地, 靶向 Tyk2 似乎是用于治疗 IL-12-、IL-23- 或 I 型 IFN 介导的疾病的更有前景的策略。这些包括但不限于类风湿性关节炎、多发性硬化、狼疮、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、葡萄膜炎和结节病 (Shaw, M. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 11594-11599 ; Ortmann, . R. A., 和 Shevach, E. M. Clin. Immunol., 2001, 98, 109-118 ;Watford 等, Immunol. Rev. 2004202:139)。

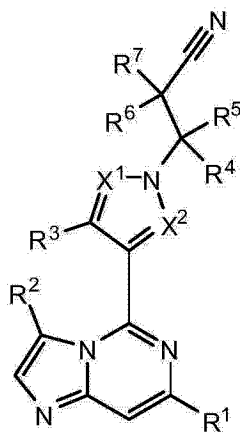
[0009] 依然存在用于治疗自身免疫疾病、炎性疾病、器官、组织和细胞移植排斥和血液系统疾患和恶性疾病的化合物和方法的需求。

[0010] 发明概述

[0011] 现在已经发现某些 5, 7- 取代的 - 咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶化合物是一种或多种 JAK 激酶的抑制剂, 并且用于治疗自身免疫疾病、炎性疾病、移植器官、组织和细胞的排斥、以及血液系统疾患和恶性疾病及其并发症。

[0012] 更具体地, 本发明的一个方面提供式 I 化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐和溶剂化物:

[0013]



[0014]

I

[0015] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如本文所定义。

[0016] 本发明另一方面提供用于治疗受一种或多种 JAK 激酶调节的疾病或病患的方法，该方法包括给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中，所述疾病或疾患选自自身免疫疾病、炎性疾病以及器官、组织和细胞移植排斥。在另一实施方案中，所述疾病或疾患选自血液系统疾病和恶性疾病。

[0017] 本发明另一方面提供包含本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

[0018] 本发明另一方面提供用于治疗的本发明化合物。

[0019] 本发明另一方面提供用于治疗选自自身免疫疾病、炎性疾病以及器官、组织和细胞移植排斥的疾病或疾患的本发明化合物。

[0020] 本发明另一方面提供用于治疗血液系统疾病和恶性疾病的本发明化合物。

[0021] 本发明另一方面提供本发明化合物制备用于治疗选自自身免疫疾病、炎性疾病以及器官、组织和细胞移植排斥的疾病或疾患的药物中的用途。

[0022] 本发明另一方面提供本发明化合物制备用于治疗血液系统疾病和恶性疾病的药物中的用途。

[0023] 本发明另一方面提供用于制备式 I 化合物的中间体。

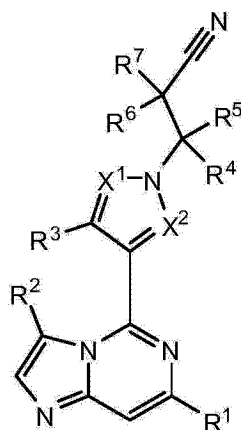
[0024] 本发明另一方面包括本发明化合物的制备方法、分离方法和纯化方法。

[0025] 发明详述

[0026] 本文提供了用于治疗选自自身免疫疾病、炎性疾病、器官、组织和细胞移植排斥以及血液系统疾患和恶性疾病的疾病和疾患的化合物及其药物组合物。

[0027] 因此，本发明的一个实施方案提供了通式 I 的化合物及其立体异构体和药学上可接受的盐和溶剂化物

[0028]



I

[0029] 其中：

[0030] X^1 是 N 或 CR^{3a} 且 X^2 是 N 或 CR^{3b} ；

[0031] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、(1-6C 烷基)、 CF_3 、F、Cl、CN 或 (3-6C) 环烷基；

[0032] R^1 是 $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、(3-6C) 环烷基或 N-(1-3C 烷基)吡啶酮基；

[0033] $hetAr^1$ 是具有独立选自 N、O 和 S 的 1-3 个环杂原子并且任选地经一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环，所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、 $hetCyc^a$ (1-2C) 烷基、 $hetAr^a$ (1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)；

[0034] $hetCyc^a$ 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子的 6 元杂环并任选地经 (1-6C) 烷基取代；

[0035] $hetAr^a$ 是具有 1-2 个环氮原子的 6 元杂芳基；

[0036] $hetAr^2$ 是具有 3 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 9 元双环部分饱和或完全不饱和的杂环；

[0037] $hetAr^3$ 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基、 $hetCyc^b$ 和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基；

[0038] $hetCyc^b$ 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 6 元杂环；

[0039] Ar^1 是经选自 $hetCyc^c$ 、 $hetCyc^d$ 、 $hetAr^b$ 、三氟 (1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的取代基取代的苯基；

[0040] $hetCyc^c$ 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 6 元杂环；

[0041] $hetCyc^d$ 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子的 8 元桥连杂环；

[0042] $hetAr^b$ 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环；

[0043] Ar^2 是与 5-6 元氮杂环稠合的苯并环并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代；

[0044] R^a 是 H；

- [0045] R^b 是 (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基或 hetAr^c ；
- [0046] hetAr^c 是具有 1-2 个环 N 原子的 6 元杂芳基；
- [0047] R^2 是氢、卤素、(1-4C) 烷基、 CF_3 、CN、(3-4C) 环烷基、氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基；
- [0048] R^3 是氢、(1-6C) 烷基、 CF_3 、F、Cl、CN 或 (3-6C) 环烷基；
- [0049] R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基，且
- [0050] R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、(3-6C) 环烷基（任选地被一个或多个卤素取代）、 hetCyc^e 、 Ar^a 或 hetAr^d ，
- [0051] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4-6 元氮杂环，所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基)、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')$ CF_3 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ ，
- [0052] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元氧杂环，
- [0053] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 (1-6C) 烷基取代的 3-6 元碳环，
- [0054] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 7-9 元双环螺碳环，
- [0055] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成具有选自 O 和 N 的环杂原子的 7-9 元双环螺杂环，其中所述环氮原子存在时经选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 的取代基取代；
- [0056] hetCyc^e 是具有环 N 原子并且经选自 $\text{C}(=\text{O})$ (1-6C) 烷基的取代基取代的 5-6 元杂环；
- [0057] Ar^a 是任选地经独立选自卤素、 CF_3 、(1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基；
- [0058] hetAr^d 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自卤素、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基和 CF_3 的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基；
- [0059] hetCyc^f 是 6 元氧杂环；
- [0060] R' 和 R'' 独立地是氢或甲基，或
- [0061] R' 和 R'' 与它们所连接的碳原子一起形成环亚丙基环；
- [0062] hetAr^e 是具有 1-2 个环氮原子的 6 元杂芳基环；
- [0063] R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基（任选地经 (1-6C) 烷基取代）或苯基（任选地经独立选自 (1-6C 烷基)、 CF_3 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 和卤素的一个或多个基团取代）；
- [0064] R^6 是氢或甲基；且
- [0065] R^7 是氢或 (1-6C) 烷基。
- [0066] 在式 I 的一个实施方案中，
- [0067] X^1 是 N 或 CR^{3a} 且 X^2 是 N 或 CR^{3b} ，其中 X^1 和 X^2 中仅一个可以是 N；
- [0068] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地是 H、(1-6C 烷基) 或 CF_3 ；

- [0069] R^1 是 hetAr^1 、 hetAr^2 、 hetAr^3 、 Ar^1 、 Ar^2 或 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ；
- [0070] hetAr^1 是具有独立选自 N、O 和 S 的 1-3 个环杂原子并且任选地经一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环，所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、 hetCyc^a (1-2C) 烷基和 hetAr^a (1-2C) 烷基；
- [0071] hetCyc^a 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子的 6 元杂环并且任选地经 (1-6C) 烷基取代；
- [0072] hetAr^a 是具有 1-2 个环氮原子的 6 元杂芳基；
- [0073] hetAr^2 是具有 3 个环氮原子并且任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 9 元双环部分不饱和或完全不饱和的杂环；
- [0074] hetAr^3 是具有 1-2 个环氮原子并且任选地经独立选自 (1-6C) 烷基和 hetCyc^b 的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基；
- [0075] hetCyc^b 是具有 1-2 个环氮原子并且任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 6 元杂环；
- [0076] Ar^1 是经选自 hetCyc^c 、 hetCyc^d 和 hetAr^b 的取代基取代的苯基；
- [0077] hetCyc^c 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子并且任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 6 元杂环；
- [0078] hetCyc^d 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子的 8 元桥连杂环；
- [0079] hetAr^b 是具有 1-2 个环氮原子并且任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环；
- [0080] Ar^2 是与 5-6 元氮杂环稠合的苯并环并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代；
- [0081] R^a 是 H；
- [0082] R^b 是 (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基或 hetAr^c ；
- [0083] hetAr^c 是具有 1-2 个环 N 原子的 6 元杂芳基；
- [0084] R^2 是氢、F、Cl 或 CN；
- [0085] R^3 是氢或 (1-6C) 烷基；
- [0086] R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基，且
- [0087] R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、(3-6C) 环烷基、 hetCyc^e 、 Ar^a 或 hetAr^d ，
- [0088] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环，所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基)、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')$ CF_3 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ ，
- [0089] 或 R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经取代基取代的 6 元氮杂环，所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ ((3-6C 环烷基)、 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (1-6C 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')$ CF_3 、 hetAr^e 、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ ，

- [0090] 或 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元氧杂环,
- [0091] 或 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成 3-6 元碳环;
- [0092] hetCyc^e 是具有环 N 原子并且经选自 C(=O) (1-6C) 烷基的取代基取代的 5-6 元杂环;
- [0093] Ar^a 是任选地经独立选自卤素、CF₃、(1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基;
- [0094] hetAr^d 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自卤素、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基和 CF₃ 的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基;
- [0095] hetCyc^f 是 6 元氧杂环;
- [0096] R' 和 R'' 独立地是氢或甲基, 或
- [0097] R' 和 R'' 与它们所连接的碳原子一起形成环亚丙基环;
- [0098] hetAr^e 是具有 1-2 个环氮原子的 6 元杂芳基环;
- [0099] R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基或苯基;
- [0100] R⁶ 是氢; 且
- [0101] R⁷ 是氢或 (1-6C) 烷基。
- [0102] 在式 I 的一个实施方案中, R¹ 是 hetAr¹, 其中 hetAr¹ 是具有独立选自 N、O 和 S 的 1-3 个环杂原子并且任选地经一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基、hetAr^a(1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)。
- [0103] 在式 I 的一个实施方案中, R¹ 是 hetAr¹, 其中 hetAr¹ 是具有独立选自 N、O 和 S 的 1-3 个环杂原子并且任选地经一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基和 hetAr^a(1-2C) 烷基。
- [0104] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、吡咯基或噻吩基, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基、hetAr^a(1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)。
- [0105] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、咪唑基、吡咯基或噻吩基, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基和 hetAr^a(1-2C) 烷基。
- [0106] 在一个实施方案中, hetAr¹ 经一个或两个所述取代基取代。在一个实施方案中, hetAr¹ 经一个所述取代基取代。
- [0107] hetAr¹ 的 (1-6C) 烷基取代基的特定实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁

基和叔丁基。

[0108] hetAr¹ 的氟 (1-6C) 烷基取代基的特定实例包括氟甲基和氟乙基。

[0109] hetAr¹ 的二氟 (1-6C) 烷基取代基的特定实例包括二氟甲基和二氟乙基。

[0110] hetAr¹ 的三氟 (1-6C) 烷基取代基的特定实例包括三氟甲基和 2, 2, 2- 三氟乙基。

[0111] hetAr¹ 的 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基取代基的特定实例包括甲氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基乙基和 (2- 异丙氧基) 乙基。

[0112] hetAr¹ 的三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基取代基的特定实例是三甲基甲硅烷基乙氧基甲基。

[0113] hetAr¹ 的 (3-6C) 环烷基取代基的特定实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0114] hetAr¹ 的 4-6 元氧杂环取代基的特定实例包括氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0115] hetAr¹ 的 hetCyc^a (1-2C) 烷基取代基的特定实例包括哌啶基甲基、哌啶基乙基、哌嗪基甲基、哌嗪基乙基和吗啉基甲基。一个特定实例是 (4- 甲基哌嗪基) 乙基。

[0116] hetAr¹ 的 hetCyc^a (1-2C) 烷基取代基的特定实例包括吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基和嘧啶基乙基。一个特定实例是吡啶 -3- 基甲基。

[0117] hetAr¹ 的 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基) 取代基的特定实例包括 CH₃SO₂ (1-6C 烷基), 例如 CH₃SO₂CH₂CH₂-。

[0118] 在一个实施方案中, hetAr¹ 任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代: 甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2- 三氟乙基、(2- 异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、4- 四氢 -2H- 吡喃基、(4- 甲基哌嗪基) 乙基、吡啶 -3- 基甲基和 CH₃SO₂CH₂CH₂-。

[0119] 在一个实施方案中, hetAr¹ 任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代: 甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2- 三氟乙基、(2- 异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、4- 四氢 -2H- 吡喃基、(4- 甲基哌嗪基) 乙基和吡啶 -3- 基甲基。

[0120] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶基、噻啶基、噁啶基、噻二啶基或咪啶基, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a (1-2C) 烷基、hetAr^a (1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)。

[0121] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶基、噻啶基、噁啶基、噻二啶基或咪啶基, 所述取代基独立选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a (1-2C) 烷基和 hetAr^a (1-2C) 烷基。

[0122] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶 -4- 基、噻啶 -5- 基、咪啶 -1- 基或 1, 3, 4- 噻二啶 -2- 基, 所述取代基独立地选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a (1-2C) 烷基、hetAr^a (1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)。

[0123] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶 -4- 基、噻啶 -5- 基、咪啶 -1- 基或 1, 3, 4- 噻二啶 -2- 基, 所述取代基独立地选自 (1-6C) 烷基、氟

(1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基和 hetAr^a(1-2C) 烷基。

[0124] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶-4-基、噁唑-5-基或咪唑-1-基, 所述取代基独立地选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基、hetAr^a(1-2C) 烷基和 (1-4C 烷基磺酰基) (1-6C 烷基)。

[0125] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶-4-基、噁唑-5-基或咪唑-1-基, 所述取代基独立地选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、(1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、三甲基甲硅烷基 (1-4C 烷氧基) (1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环、hetCyc^a(1-2C) 烷基和 hetAr^a(1-2C) 烷基。

[0126] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶-4-基、噁唑-5-基、咪唑-1-基或 1, 3, 4-噁二唑-2-基, 所述取代基独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2-三氟乙基、(2-异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基) 乙基、吡啶-3-基甲基和 CH₃SO₂CH₂CH₂-。

[0127] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶-4-基、噁唑-5-基、咪唑-1-基或 1, 3, 4-噁二唑-2-基, 所述取代基独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2-三氟乙基、(2-异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基) 乙基和吡啶-3-基甲基。

[0128] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经一个或多个取代基取代的吡啶-4-基、噁唑-5-基或咪唑-1-基, 所述取代基独立地选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2-三氟乙基、(2-异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基) 乙基和吡啶-3-基甲基。

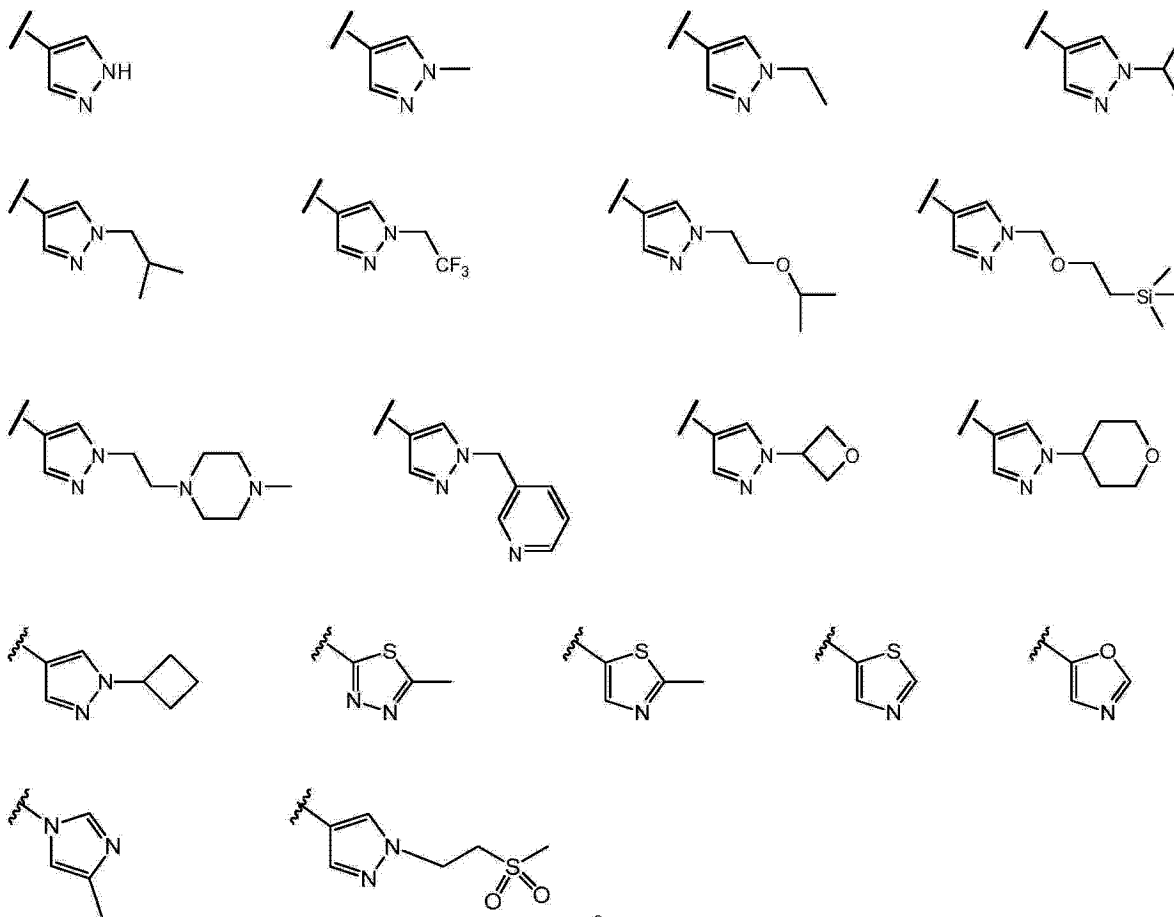
[0129] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经取代基取代的吡啶-4-基, 所述取代基选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2-三氟乙基、(2-异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基) 乙基、吡啶-3-基甲基和 CH₃SO₂CH₂CH₂-。

[0130] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经取代基取代的吡啶-4-基, 所述取代基选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、2, 2, 2-三氟乙基、(2-异丙氧基) 乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基) 乙基和吡啶-3-基甲基。

[0131] 在一个实施方案中, hetAr¹ 是任选地经取代基取代的吡啶-4-基, 所述取代基选自甲基、乙基、异丙基、异丁基和 2, 2, 2-三氟乙基。

[0132] R¹ 由 hetAr¹ 代表时的特定实例包括以下结构:

[0133]



[0134] 在一个实施方案中, R^1 是 hetAr^2 , 其中 hetAr^2 是具有 3 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 9 元双环部分饱和或完全不饱和的杂环。

[0135] 在一个实施方案中, hetAr^2 是任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 5, 6, 7, 8- 四氢咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪基, 所述取代基例如甲基或乙基。

[0136] R^1 由 hetAr^2 代表时的特定实例包括以下结构:

[0137]



[0138] 在一个实施方案中, R^1 是 hetAr^3 , 其中 hetAr^3 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基、 hetCyc^b 和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基。

[0139] 在一个实施方案中, R^1 是 hetAr^3 , 其中 hetAr^3 是具有 1-2 个环氮原子并且任选地经独立选自 (1-6C) 烷基和 hetCyc^b 的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基。

[0140] 在一个实施方案中, hetAr^3 是任选地经独立选自 (1-6C) 烷基、 hetCyc^b 和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的吡啶基或嘧啶基。

[0141] 在一个实施方案中, hetAr^3 是任选地经独立选自 (1-6C) 烷基和 hetCyc^b 的一个或多个取代基取代的吡啶基或嘧啶基。

[0142] hetAr^3 的 (1-6C) 烷基取代基的实例包括甲基和乙基。

[0143] hetAr³ 的 hetCyc^b 取代基的实例包括任选地经独立选自 (1-6C) 烷基例如甲基或乙基的一个或多个取代基取代的哌啶基和哌嗪基环。hetCyc^b 的特定实例包括 4- 甲基哌嗪基。

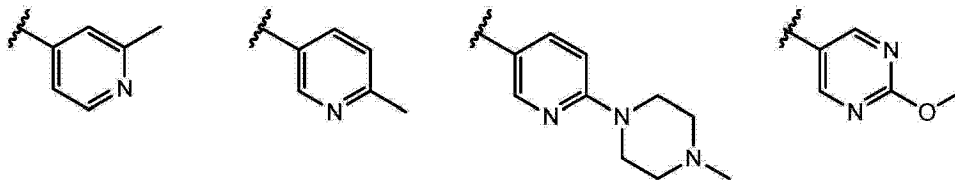
[0144] hetAr³ 的 (1-6C) 烷基取代基的实例包括甲氧基和乙氧基。

[0145] 在一个实施方案中, hetAr³ 是任选地经甲基、4- 甲基哌嗪基或甲氧基取代的吡啶基。

[0146] 在一个实施方案中, hetAr³ 是任选地经甲基或 4- 甲基哌嗪基取代的吡啶基。

[0147] R¹ 由 hetAr³ 代表时的特定实例包括以下结构:

[0148]



[0149] 在一个实施方案中, R¹ 是 Ar¹, 其中 Ar¹ 是经选自 hetCyc^c、hetCyc^d、hetAr^b、三氟 (1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的取代基取代的苯基。

[0150] 在一个实施方案中, R¹ 是 Ar¹, 其中 Ar¹ 是经选自 hetCyc^c、hetCyc^d 和 hetAr^b 的取代基取代的苯基。

[0151] 在一个实施方案中, Ar¹ 是经 hetCyc^c 取代的苯基, 其中 hetCyc^c 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 6 元杂环。hetCyc^c 的实例包括任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代的哌啶基、哌嗪基和吗啉基环: (1-6C) 烷基, 例如甲基和乙基。hetCyc^c 的特定实例包括 1- 甲基哌啶 -4- 基、1- 甲基哌嗪 -4- 基和吗啉基。

[0152] 在一个实施方案中, Ar¹ 是经 hetCyc^d 取代的苯基, 其中 hetCyc^d 是具有独立选自 N 和 O 的 1-2 个环杂原子的 8 元桥连杂环。hetCyc^d 的一个实例是 8- 氧杂 -3- 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷基。

[0153] 在一个实施方案中, Ar¹ 是经 hetCyc^b 取代的苯基, 其中 hetAr^b 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自 (1-6C) 烷基的一个或多个取代基取代的 5 元杂芳基环。hetAr^b 的实例包括任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代的吡咯基和吡唑基环: (1-6C) 烷基, 例如甲基和乙基。hetAr^b 的一个特定实例是 1- 甲基吡唑 -3- 基。

[0154] 在一个实施方案中, Ar¹ 是任选地经取代基取代的苯基, 所述取代基选自 (i) 吗啉基, (ii) 任选地经 (1-6C) 烷基取代的哌啶基, (iii) 任选地经 (1-6C) 烷基取代的哌嗪基, (iv) 氧杂 -3- 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷, (v) 任选地经 (1-6C) 烷基取代的吡唑基, (vi) 三氟 (1-6C) 烷基, 和 (vii) (1-6C) 烷氧基。

[0155] 在一个实施方案中, Ar¹ 是任选地经取代基取代的苯基, 所述取代基选自 (i) 吗啉基, (ii) 任选地经 (1-6C) 烷基取代的哌啶基, (iii) 任选地经 (1-6C) 烷基取代的哌嗪基, (iv) 氧杂 -3- 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷, 和 (v) 任选地经 (1-6C) 烷基取代的吡唑基。

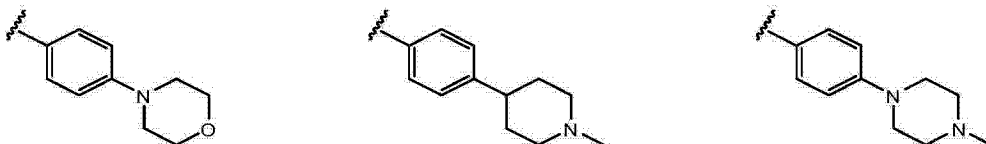
[0156] 在一个实施方案中, Ar¹ 是经取代基取代的苯基, 所述取代基选自吗啉 -4- 基、1- 甲基哌啶 -4- 基、1- 甲基哌嗪 -4- 基、8- 氧杂 -3- 氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷基、1- 甲基 -1H- 吡唑基、甲氧基或三氟甲基。

[0157] 在一个实施方案中, Ar¹ 是经取代基取代的苯基, 所述取代基选自吗啉-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌嗪-4-基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基和1-甲基-1H-吡唑基。

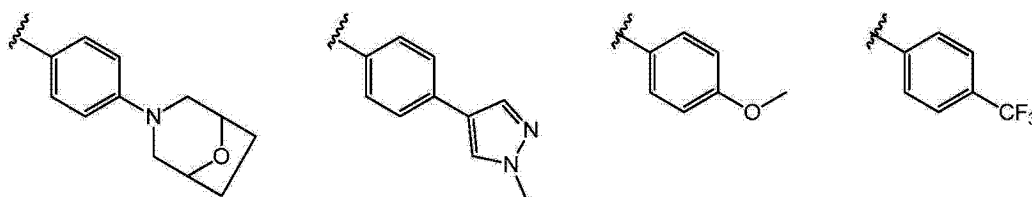
[0158] 在一个实施方案中, Ar¹ 是经三氟(1-6C)烷基或(1-6C)烷氧基取代的苯基。在一个实施方案中, Ar¹ 是经甲氧基或三氟甲基取代的苯基。

[0159] R¹ 由 Ar¹ 代表时的特定实例包括以下结构:

[0160]

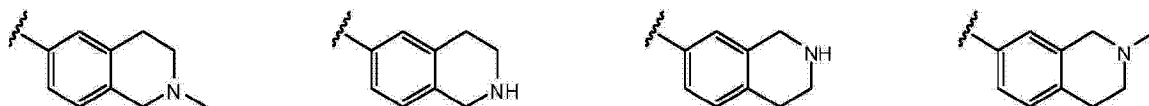


[0161]



[0162] 在一个实施方案中, R¹ 是 Ar², 其中 Ar² 是与 5-6 元氮杂环稠合的苯并环并任选地经独立选自(1-6C)烷基(例如甲基或乙基)的一个或多个取代基取代。在一个实施方案中, Ar² 是任选地经独立选自(1-6C)烷基的一个或多个取代基取代的 1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基或 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基。R¹ 由 Ar² 代表时的特定实例包括以下结构:

[0163]



[0164] 在一个实施方案中, R¹ 选自 hetAr¹、hetAr²、hetAr³、Ar¹ 和 Ar²。

[0165] 在一个实施方案中, R¹ 选自 hetAr¹ 和 hetAr²。

[0166] 在一个实施方案中, R¹ 选自 Ar¹ 和 Ar²。

[0167] 在一个实施方案中, R¹ 是 C(=O)NR^aR^b。

[0168] 在一个实施方案中, R^b 是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丁基、环己基或吡啶基。

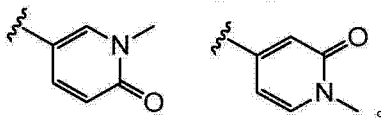
[0169] R¹ 由 C(=O)NR^aR^b 代表时的特定实例包括以下结构:

[0170]



[0171] 在一个实施方案中, R¹ 是 N-(1-3C 烷基)吡啶酮基。在一个实施方案中, R¹ 是 N-甲基吡啶酮基。在一个实施方案中, R¹ 是 1-甲基吡啶-2(1H)-酮-5-基或 1-二甲基吡啶-2(1H)-酮-4-基, 其可以分别由以下结构表示:

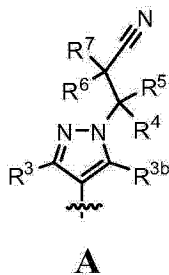
[0172]



[0173] 在一个实施方案中, R^1 是 (3-6C) 环烷基。在一个实施方案中, R^1 是环丙基。

[0174] 在一个实施方案中, X^1 是 N 且 X^2 是 CR^{3b} , 使得咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环 5- 位的残基具有结构 A 所示结构:

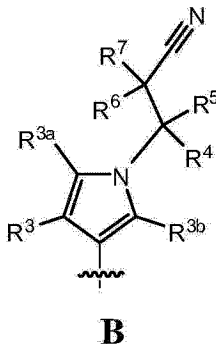
[0175]



[0176] 其中波形线指示与咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环的 5- 位的连接点, 并且 R^3 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如对式 I 所定义的。在结构 A 的一个实施方案中, R^3 和 R^{3b} 都是氢。

[0177] 在一个实施方案中, X^1 是 CR^{3a} 且 X^2 是 CR^{3b} , 使得咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环 5- 位的基团具有结构 B 所示结构:

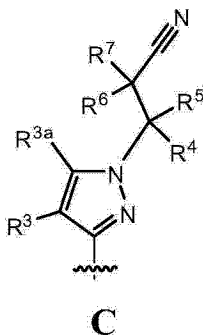
[0178]



[0179] 其中波形线指示与咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环的 5- 位的连接点, 并且 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如对式 I 所定义的。在结构 B 的一个实施方案中, R^3 、 R^{3a} 和 R^{3b} 每个都是氢。

[0180] 在一个实施方案中, X^1 是 CR^{3a} 且 X^2 是 N, 使得咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环 5- 位的基团具有结构 C 所示结构:

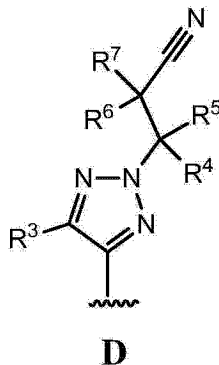
[0181]



[0182] 其中波形线指示与咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环的 5- 位的连接点, 并且 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如对式 I 所定义的。在结构 C 的一个实施方案中, R^3 和 R^{3a} 都是氢。

[0183] 在一个实施方案中, X^1 是 N 且 X^2 是 N, 使得咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环 5- 位的残基具有结构 D 所示结构:

[0184]



[0185] 其中波形线指示与咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环的 5- 位的连接点, 并且 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如对式 I 所定义的。在结构 D 的一个实施方案中, R^3 是氢。

[0186] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-CH_2CN$ 、(3-6C) 环烷基 (任选地被一个或多个卤素取代)、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d。在一个实施方案中, R^4 是 H。在一个实施方案中, R^4 是 (1-6C) 烷基, 例如 (1-4C) 烷基, 例如甲基或乙基。

[0187] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-CH_2CN$ 、(3-6C) 环烷基、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d。在一个实施方案中, R^4 是 H。在一个实施方案中, R^4 是 (1-6C) 烷基, 例如 (1-4C) 烷基, 例如甲基或乙基。

[0188] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是氢。在一个实施方案中, R^4 是 H 或甲基和 R^5 是氢。

[0189] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是 (1-6C) 烷基。 R^4 是 H 或甲基且 R^5 是甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基或 2, 2- 二甲基丙基。

[0190] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是 $-CH_2CN$ 。

[0191] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是任选地经一个或多个卤素取代的 (3-6C) 环烷基。在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是任选地经一个或多个氟取代的 (3-6C) 环烷基。在一个实施方案中, R^4 是 H 或甲基且 R^5 是环丙基、2, 2- 二氟环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0192] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是 (3-6C) 环烷基。在一个实施方案中, R^4 是 H 或甲基且 R^5 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0193] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是 hetCyc^e, 其中是具有环 N 原子并且经选自 C(=O) (1-6C) 烷基的取代基取代的 5-6 元杂环。hetCyc^e 的实例包括经选自 C(=O) (1-6C) 烷基的取代基取代的吡咯烷基和哌啶基环。C(=O) (1-6C) 烷基取代基的实例包括 C(=O)Me 和 C(=O)Et。hetCyc^e 的一个特定实例是 1- 乙酰基哌啶 -4- 基。

[0194] 在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R^5 是 Ar^a, 其中 Ar^a 是任选地经独立选自卤素、CF₃、(1-6C) 烷基和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基。在一个实施方案中, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R^5 是 Ar^a 是任选地经独立选自卤素和 CF₃ 的一个或多个

取代基取代的苯基。Ar^a 的实例包括任选地经独立选自 Cl 和 CF₃ 的一个或多个取代基取代的苯基。在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或甲基, 且 R⁵ 是 Ar^a, 其中 Ar^a 是苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基或 3-(三氟甲基) 苯基。

[0195] 在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R⁵ 是 hetAr^d, 其中 hetAr^d 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自卤素、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷基和 CF₃ 的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基。在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R⁵ 是 hetAr^d, 其中 hetAr^d 是具有 1-2 个环氮原子并任选地经独立选自卤素和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基取代的 6 元杂芳基。hetAr^d 的实例包括任选地经独立选自卤素和 (1-6C) 烷氧基的一个或多个取代基, 例如独立选自甲氧基和溴的一个或多个取代基取代的吡啶基和嘧啶基。在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或甲基且 R⁵ 是 hetAr^d, 其中 hetAr^d 是吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基、5- 甲氧基吡啶 -3- 基和 5- 溴吡啶 -3- 基。

[0196] 在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R⁵ 是 H、甲基、叔丁基、2, 2- 二甲基丙基、氰基甲基、环丙基、2, 2- 二氟环丙基、环丁基、环戊基、1- 乙酰基哌啶 -4- 基、苯基、三氟甲基苯基、氯苯基、吡啶基、甲氧基吡啶基或溴吡啶基。在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或甲基。在一个实施方案中, R⁴ 是氢。

[0197] 在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R⁵ 是 H、甲基、叔丁基、2, 2- 二甲基丙基、氰基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、1- 乙酰基哌啶 -4- 基、苯基、三氟甲基苯基、氯苯基、吡啶基、甲氧基吡啶基或溴吡啶基。在一个实施方案中, R⁴ 是 H 或甲基。在一个实施方案中, R⁴ 是氢。

[0198] 在一个实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4-6 元氮杂环, 所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、-CH₂(3-6C 环烷基)、-CH₂hetCyc^f、-C(=O)O(1-6C 烷基)、-C(=O)(1-6C 烷基)、-C(=O)(CR' R'')CF₃、hetAr^e、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 -SO₂R^c。

[0199] 在一个实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、-CH₂(3-6C 环烷基)、-CH₂hetCyc^f、-C(=O)O(1-6C 烷基)、-C(=O)(1-6C 烷基)、-C(=O)(CR' R'')CF₃、hetAr^e、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 -SO₂R^c。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷 -3- 基。

[0200] 在一个实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、-CH₂(3-6C 环烷基)、-CH₂-hetCyc^f、(3-6C) 环烷基和 -SO₂R^c。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷 -3- 基。

[0201] 在一个实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3- 氟丙基、2- 氟

乙基、2, 2- 二氟乙基、2, 2, 3, 3- 四氟丙基、1, 3- 二氟丙 -2- 基、2, 2, 2- 三氟乙基、3, 3, 3- 三氟丙基、2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基、丙 -2- 炔基、丁 -2- 炔基、氰基甲基、2- 氰基乙基、苄基、环丙基甲基、环丁基甲基、(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基) 甲基、环丙基、 SO_2CH_3 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 SO_2CF_3 、 $\text{SO}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 SO_2 (环丙基)、 SO_2 (环己基) 和 SO_2 (苯基)。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷 -3- 基。

[0202] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基和五氟 (1-6C) 烷基。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷 -3- 基。

[0203] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3- 氟丙基、2- 氟乙基、2, 2- 二氟乙基、2, 2, 3, 3- 四氟丙基、1, 3- 二氟丙 -2- 基、2, 2, 2- 三氟乙基、3, 3, 3- 三氟丙基和 2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基。

[0204] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和异丁基。

[0205] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自氟甲基、3- 氟丙基、2- 氟乙基、2, 2- 二氟乙基、2, 2, 3, 3- 四氟丙基、1, 3- 二氟丙 -2- 基、2, 2, 2- 三氟乙基、3, 3, 3- 三氟丙基和 2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基。

[0206] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自 2, 2, 2- 三氟乙基和 2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基。

[0207] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 4-6 元氧杂环取代的 4 元氮杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经环氧丙烷 -3- 基取代的 4 元氮杂环。

[0208] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经取代基取代的 4 元氮杂环, 所述取代基选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(1-6\text{C 烷基})$ 和 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}'\text{R}'')\text{CF}_3$ 。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷 -3- 基。

[0209] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})(\text{亚环丙基})\text{CF}_3$ 的取代基取代的 4 元氮杂环。

[0210] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 hetAr° 取代的 4 元氮杂环。 hetAr° 的实例包括吡啶基和嘧啶基。 hetAr° 的一个实例是嘧啶 -2- 基。在一个实施方案中, 在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经 hetAr° 取代的氮杂环丁烷 -3- 基。

[0211] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经嘧啶基环取代的 4 元氮杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经嘧啶基环取

代的氮杂环丁烷-3-基。

[0212] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-SO_2R^c$ 取代的 4 元氮杂环。在一个实施方案中, SO_2R^c 基团与氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经 SO_2R^c 取代的氮杂环丁烷-3-基。在一个实施方案中, R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基 (任选地经 (1-6C) 烷基取代) 或苯基 (任选地经独立选自 (1-6C 烷基)、 CF_3 、 CF_3O- 和卤素的一个或多个基团取代)。在一个实施方案中, R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基或苯基。

[0213] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2CF_3$ 、 $-SO_2-$ 环丙基、 $-SO_2-$ 环己基或 $-SO_2-$ 苯基取代的 4 元氮杂环。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 4 元氮杂环的氮原子偶联。

[0214] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-CH_2$ (3-6C 环烷基)、 $-CH_2$ hetCyc^f、 $-C(=O)O$ (1-6C 烷基)、 $-C(=O)$ (1-6C 烷基)、 $-C(=O)(CR^rR^s)$ 、 CF_3 、hetAr^e、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-SO_2R^c$ 。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的吡咯烷-3-基。

[0215] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、 $-CH_2$ (3-6C 环烷基)、 $-CH_2$ -hetCyc^f、(3-6C) 环烷基和 $-SO_2R^c$ 。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的吡咯烷-3-基。

[0216] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: 甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 3, 3-四氟丙基、1, 3-二氟丙-2-基、2, 2, 2-三氟乙基、3, 3, 3-三氟丙基、2, 2, 3, 3, 3-五氟丙基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、氰基甲基、2-氰基乙基、苄基、环丙基甲基、环丁基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基、环丙基、 SO_2CH_3 、 $SO_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $SO_2CH_2CH_2CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2CF_2CF_3$ 、 SO_2 (环丙基)、 SO_2 (环己基) 和 SO_2 (苯基)。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的吡咯烷-3-基。

[0217] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基和五氟 (1-6C) 烷基。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的吡咯烷-3-基。

[0218] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: 甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 3, 3-四氟丙基、1, 3-二氟丙-2-基、2, 2, 2-三氟乙基、3, 3, 3-三氟丙基和 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙基。

[0219] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: 甲基、乙基、丙基、异丙基和异丁基。

[0220] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: 氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 3, 3-四氟丙基、1, 3-二氟丙-2-基、2, 2, 2-三氟乙基、3, 3, 3-三氟丙基和 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙基。

[0221] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: 2, 2, 2-三氟乙基和 2, 2, 3, 3, 3-五氟丙基。

[0222] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 4-6 元氧杂环取代的 5 元氮杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经环氧丙烷-3-基取代的 5 元氮杂环。

[0223] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 5 元氮杂环: $-C(=O)O(1-6C \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(1-6C \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)(CR'R'')CF_3$ 。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷-3-基。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 $-C(=O)CH_3$ 取代的 5 元氮杂环。

[0224] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)CH_2CF_3$ 和 $C(=O)(\text{亚环丙基})CF_3$ 取代的 5 元氮杂环。

[0225] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 hetAr^e 取代的 5 元氮杂环。 hetAr^e 的实例包括吡啶基和嘧啶基。 hetAr^e 的一个实例是嘧啶-2-基。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经 hetAr^e 取代的吡咯烷-3-基。

[0226] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经嘧啶基环取代的 5 元氮杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经嘧啶基环取代的吡咯烷-3-基。

[0227] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-SO_2R^c$ 取代的 5 元氮杂环。在一个实施方案中, SO_2R^c 基团与氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经 SO_2R^c 取代的吡咯烷-3-基。在一个实施方案中, R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基 (任选地经 (1-6C) 烷基取代) 或苯基 (任选地经独立选自 (1-6C) 烷基)、 CF_3 、 CF_3O- 和卤素的一个或多个基团取代)。在一个实施方案中, R^c (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基或苯基。

[0228] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2CF_3$ 、 $-SO_2-$ 环丙基、 $-SO_2-$ 环己基

或 $-SO_2-$ 苯基取代的 5 元氮杂环。在一个实施方案中,所述取代基与所述 5 元氮杂环的氮原子偶联。

[0229] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:(1-6C) 烷基、氟(1-6C) 烷基、二氟(1-6C) 烷基、三氟(1-6C) 烷基、四氟(1-6C) 烷基、五氟(1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基(1-4C) 烷基、苄基、 $-CH_2$ (3-6C 环烷基)、 $-CH_2$ -hetCyc^f、 $-C(=O)O$ (1-6C 烷基)、 $-C(=O)$ (1-6C 烷基)、 $-C(=O)(CR'R'')$ CF_3 、hetAr^e、(3-6C) 环烷基、4-6 元氧杂环和 $-SO_2R^c$ 。在一个实施方案中,所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的哌啶-4-基。

[0230] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:(1-6C) 烷基、氟(1-6C) 烷基、二氟(1-6C) 烷基、三氟(1-6C) 烷基、四氟(1-6C) 烷基、五氟(1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基(1-4C) 烷基、 $-CH_2$ (3-6C 环烷基)、 $-CH_2$ -hetCyc^f、(3-6C) 环烷基和 $-SO_2R^c$ 。在一个实施方案中,所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的哌啶-4-基。

[0231] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、1,3-二氟丙-2-基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、氰基甲基、2-氰基乙基、苄基、环丙基甲基、环丁基甲基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、环丙基、 SO_2CH_3 、 $SO_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $SO_2CH_2CH_2CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2CF_2CF_3$ 、 SO_2 (环丙基)、 SO_2 (环己基)和 SO_2 (苯基)。在一个实施方案中,所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的哌啶-4-基。

[0232] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:(1-6C) 烷基、氟(1-6C) 烷基、二氟(1-6C) 烷基、三氟(1-6C) 烷基、四氟(1-6C) 烷基和五氟(1-6C) 烷基。在一个实施方案中,所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的哌啶-4-基。

[0233] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、1,3-二氟丙-2-基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基和 2,2,3,3,3-五氟丙基。

[0234] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:甲基、乙基、丙基、异丙基和异丁基。

[0235] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、1,3-二氟丙-2-基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基和 2,2,3,3,3-五氟丙基。

[0236] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环:2,2,2-三氟乙基和 2,2,3,3,3-五氟丙基。

[0237] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 4-6 元氧杂环取代的 6 元氮杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经环氧丙烷 -3- 基取代的 6 元氮杂环。

[0238] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 6 元氮杂环: $-C(=O)O(1-6C \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(1-6C \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)(CR'R'')CF_3$ 。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经所述取代基的任何一个取代的氮杂环丁烷 -3- 基。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 $-C(=O)CH_3$ 取代的 6 元氮杂环。

[0239] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)CH_2CF_3$ 和 $C(=O)(\text{亚环丙基})CF_3$ 取代的 6 元氮杂环。

[0240] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 hetAr° 取代的 6 元氮杂环。 hetAr° 的实例包括吡啶基和嘧啶基。 hetAr° 的一个实例是嘧啶 -2- 基。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经 hetAr° 取代的哌啶 -4- 基。

[0241] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经嘧啶基环取代的 6 元氮杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经嘧啶基环取代的哌啶 -4- 基。

[0242] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-SO_2R^c$ 取代的 6 元氮杂环。在一个实施方案中, SO_2R^c 基团与氮杂环的氮原子偶联。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成任选地经 SO_2R^c 取代的哌啶 -4- 基。在一个实施方案中, R^c 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基 (任选地经 (1-6C) 烷基取代) 或苯基 (任选地经独立选自 (1-6C 烷基)、 CF_3 、 CF_3O- 和卤素的一个或多个基团取代)。在一个实施方案中, R^c (1-6C) 烷基、氟 (1-3C) 烷基、二氟 (1-3C) 烷基、三氟 (1-3C) 烷基、四氟 (1-3C) 烷基、五氟 (1-3C) 烷基、(3-6C) 环烷基或苯基。

[0243] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2CF_3$ 、 $-SO_2-$ 环丙基、 $-SO_2-$ 环己基或 $-SO_2-$ 苯基取代的 6 元氮杂环。在一个实施方案中, 所述取代基与所述 6 元氮杂环的氮原子偶联。

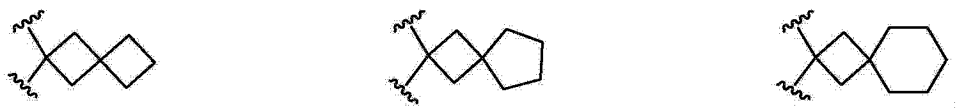
[0244] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 4 元氧杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成环氧丙烷 -3- 基。

[0245] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经 (1-6C) 烷基取代的 3-6 元碳环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成经甲基、乙基或丙基取代的 3-6 元碳环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成未取代的 3-6 元碳环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成未取代的 5-6 元碳环。

[0246] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成 7-9 元双环螺碳环。本文使用的术语 "双环螺碳环" 指与另一碳环体系在同一原子键合的碳环体系。在一个实

实施方案中,杂环体系与碳环体系在同一原子键合。双环螺碳环的实例包括以下结构:

[0247]



[0248] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成4,4-双环螺碳环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成4,5-双环螺碳环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成4,6-双环螺碳环。

[0249] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成具有选自O和N的环杂原子的7-9元双环螺杂环,其中所述环氮原子存在时任选地经选自(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、四氟(1-6C)烷基、五氟(1-6C)烷基和 $-SO_2R^c$ 的取代基取代。本文使用的术语“双环螺杂环”指与另一环体系在同一原子键合的至少一个杂环体系。在一个实施方案中,杂环体系与碳环体系在同一原子键合。双环螺杂环的实例包括氧杂-和氮杂双环螺杂环,结构例如:

[0250]



[0251] 其中氮杂双环螺杂环的氮原子任选地经选自以下的取代基取代:(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、四氟(1-6C)烷基、五氟(1-6C)烷基和 $-SO_2R^c$ 。

[0252] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成具有环氧原子的4,4-双环螺杂环。在一个实施方案中, R^4 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成具有环氧原子的4,6-双环螺杂环。在一个实施方案中,双环螺杂环未经取代。

[0253] 在一个实施方案中, R^6 是氢。

[0254] 在一个实施方案中, R^6 是甲基。

[0255] 在一个实施方案中, R^7 是氢。

[0256] 在一个实施方案中, R^7 是(1-6C)烷基。一个特定实例是甲基。

[0257] 在一个实施方案中, R^3 是氢。

[0258] 在一个实施方案中, R^3 是(1-6C)烷基。一个特定实例是甲基。

[0259] 在一个实施方案中, R^3 是 CF_3 。

[0260] 在一个实施方案中, R^3 是F。

[0261] 在一个实施方案中, R^3 是Cl。

[0262] 在一个实施方案中, R^3 是CN。

[0263] 在一个实施方案中, R^3 是(3-6C)环烷基。在一个实施方案中, R^3 是环丙基。

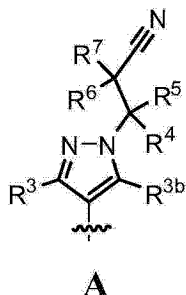
[0264] 在一个实施方案中, R^3 是H或甲基。

[0265] 在一个实施方案中, R^3 选自氢、(1-6C)烷基、 CF_3 、F和Cl。在一个实施方案中, R^3 选自氢、甲基、F和Cl。

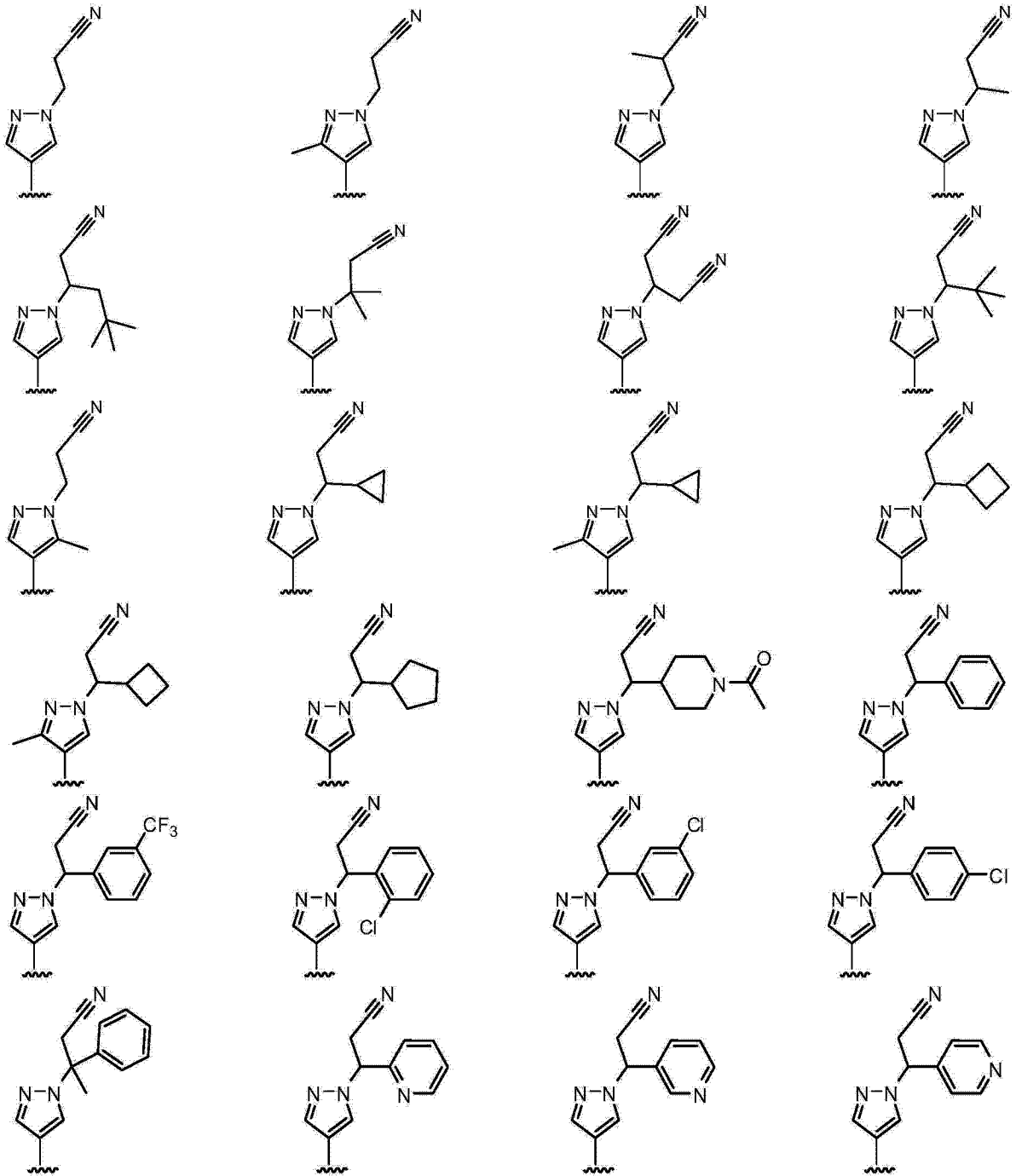
[0266] 在一个实施方案中, R^{3a} 是氢。

[0267] 在一个实施方案中, R^{3a} 是(1-6C)烷基。一个特定实例是甲基。

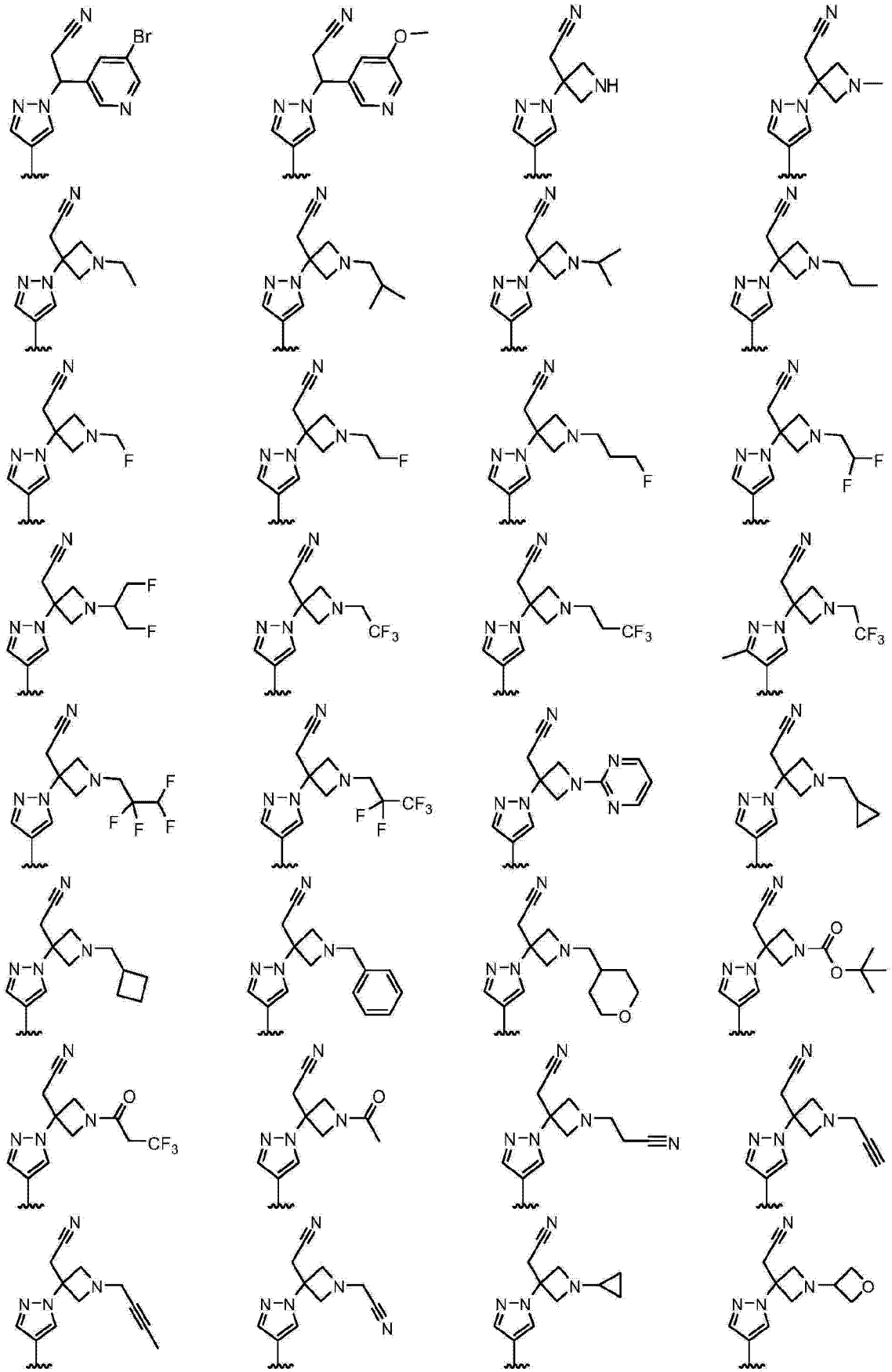
- [0268] 在一个实施方案中, R^{3a} 是 CF_3 。
- [0269] 在一个实施方案中, R^{3a} 是 F。
- [0270] 在一个实施方案中, R^{3a} 是 Cl。
- [0271] 在一个实施方案中, R^{3a} 是 CN。
- [0272] 在一个实施方案中, R^{3a} 是 (3-6C) 环烷基。在一个实施方案中, R^{3a} 是环丙基。
- [0273] 在一个实施方案中, R^{3b} 是氢。
- [0274] 在一个实施方案中, R^{3b} 是 (1-6C) 烷基。一个特定实例是甲基。
- [0275] 在一个实施方案中, R^{3b} 是 CF_3 。
- [0276] 在一个实施方案中, R^{3b} 是 F。
- [0277] 在一个实施方案中, R^{3b} 是 Cl。
- [0278] 在一个实施方案中, R^{3b} 是 CN。
- [0279] 在一个实施方案中, R^{3b} 是 (3-6C) 环烷基。在一个实施方案中, R^{3b} 是环丙基。
- [0280] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立选自 H、(1-6C 烷基)、 CF_3 、F 和 Cl。在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立选自 H、F、Cl、 CF_3 和甲基。在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立选自 H 和 (1-6C 烷基)。在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立选自 H 和甲基。
- [0281] 当由结构 A 表示时, 咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶环 5- 位的残基的特定实例
- [0282]



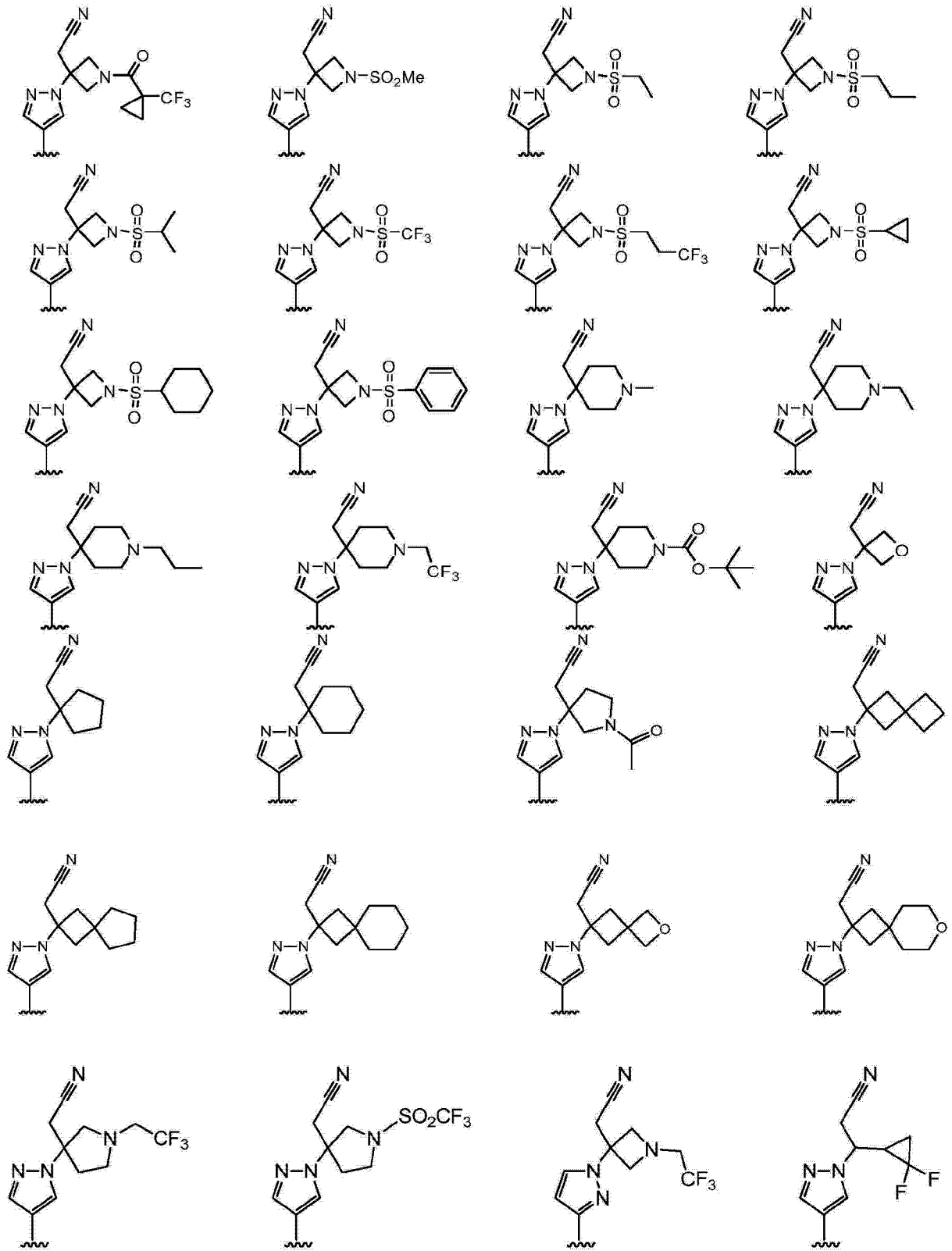
- [0283] 包括如下结构：
- [0284]



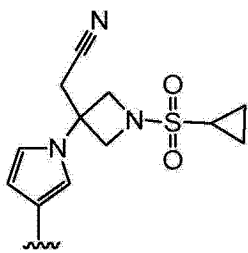
[0285]



[0286]



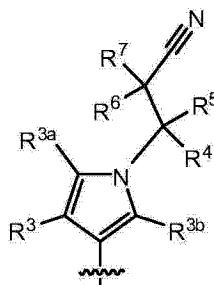
[0287]



[0288] 包括其对映异构体。

[0289] 当由结构 B 表示时,咪唑并 [1,2-c] 嘧啶环 5- 位的残基的特定实例

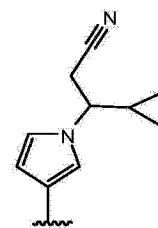
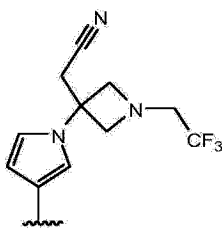
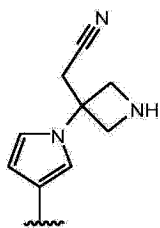
[0290]



B

[0291] 包括如下结构：

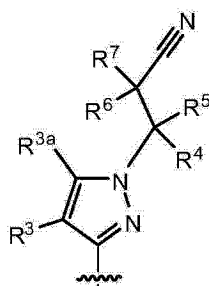
[0292]



[0293] 包括其对映异构体。

[0294] 当由结构 C 表示时,咪唑并 [1,2-c] 嘧啶环 5- 位的残基的特定实例

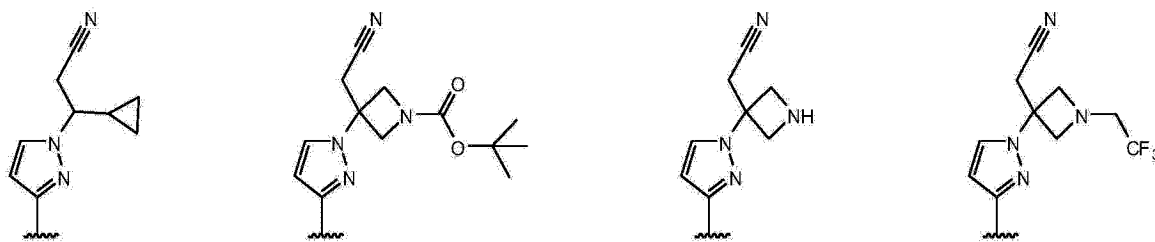
[0295]



C

[0296] 包括如下结构：

[0297]



[0298] 包括其对映异构体。

[0299] 在一个实施方案中, R^2 是卤素。在一个实施方案中, R^2 是 F、Cl 或 Br。在一个实施方案中, R^2 是 F 或 Cl。在一个实施方案中, R^2 是 F。在一个实施方案中, R^2 是 Cl。

[0300] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 (1-4C) 烷基。在一个实施方案中, R^2 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基。在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 (1-3C) 烷基。在一个实施方案中, R^2 是甲基。

[0301] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 CF_3 。

[0302] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 H、F、Cl、Br、甲基或 CN。

[0303] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 H、F、Cl 或 CN。

[0304] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是氢、Cl 或 CN。

[0305] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 H。

[0306] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 CN。

[0307] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是 (3-4C) 环烷基。在式 I 的一个实施方案中, R^2 是环丙基。

[0308] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是氮杂环丁烷基。在式 I 的一个实施方案中, R^2 是氮杂环丁烷-3-基。

[0309] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 是氧杂环丁烷基。在式 I 的一个实施方案中, R^2 是环氧丙烷-3-基。

[0310] 在式 I 的一个实施方案中, R^2 选自氢、卤素、(1-4C) 烷基、 CF_3 和 CN。在式 I 的一个实施方案中, R^2 选自氢、F、Cl、甲基、 CF_3 和 CN。

[0311] 在一个实施方案中, 式 I 不包括如下化合物: 3-环丙基-3-(4-(7-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈; 3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈; 3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈; 和 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-异丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺。

[0312] 在式 I 的一个实施方案中, R^1 选自 $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 Ar^1 和 Ar^2 ; R^2 是 H; R^3 是 H; R^4 是 H; R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-CH_2CN$ 、(3-6C) 环烷基 (任选地用一个或多个卤素取代)、 $hetCyc^e$ 、 Ar^a 或 $hetAr^d$; R^6 是 H; 且 R^7 是 H。

[0313] 在式 I 的一个实施方案中, R^1 选自 $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 Ar^1 和 Ar^2 ; R^2 是 H; R^3 是 H; R^4 是 H; R^5 是 H、甲基、叔丁基、2,2-二甲基丙基、氰基甲基、环丙基、2,2-二氟环丙基、环丁基、环戊基、1-乙酰基哌啶-4-基、苯基、三氟甲基苯基、氯苯基、吡啶基、甲氧基吡啶基或溴吡啶基; R^6 是 H; 且 R^7 是 H。

[0314] 在式 I 的一个实施方案中, X^1 是 N 或 CR^{3a} ; X^2 是 N 或 CR^{3b} ; R^{3a} 和 R^{3b} 是 H; R^1 选自

hetAr¹、hetAr²、hetAr³、Ar¹ 和 Ar²;R² 是 H;R³ 是 H;R⁴ 是 H;R⁵ 是 H、(1-6C) 烷基、-CH₂CN、(3-6C) 环烷基、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H。在一个实施方案中,X¹ 是 N 且 X² 是 CH。

[0315] 在式 I 的一个实施方案中,X¹ 是 N 或 CR^{3a};X² 是 N 或 CR^{3b};R^{3a} 和 R^{3b} 是 H;R¹ 选自 hetAr¹ 和 hetAr²、R² 是 H;R³ 是 H;R⁴ 是 H;R⁵ 是 H、(1-6C) 烷基、-CH₂CN、(3-6C) 环烷基、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H。在一个实施方案中,X¹ 是 N 和 X² 是 CH。

[0316] 在式 I 的一个实施方案中,X¹ 是 N 或 CR^{3a};X² 是 N 或 CR^{3b};R^{3a} 和 R^{3b} 是 H;R¹ 是 hetAr¹;R² 是 H;R³ 是 H;R⁴ 是 H;R⁵ 是 H、(1-6C) 烷基、-CH₂CN、(3-6C) 环烷基、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H;其中 Cyc^e、Ar^a 或 hetAr^d 如对式 I 所定义的。在一个实施方案中,X¹ 是 N 且 X² 是 CH。

[0317] 在式 I 的一个实施方案中,X¹ 是 N 或 CR^{3a};X² 是 N 或 CR^{3b};R^{3a} 和 R^{3b} 是 H;R¹ 是任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代的吡唑-4-基、噁唑-5-基、咪唑-1-基或 1,3,4-噁二唑-2-基;甲基、乙基、异丙基、异丁基、2,2,2-三氟乙基、(2-异丙氧基)乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基)乙基和吡啶-3-基甲基;R² 是 H;R³ 是 H;R⁴ 是 H;R⁵ 是 (3-6C) 环烷基;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H。在一个实施方案中,X¹ 是 N 且 X² 是 CH。

[0318] 在式 I 的一个实施方案中,X¹ 是 N 或 CR^{3a};X² 是 N 或 CR^{3b};R^{3a} 和 R^{3b} 是 H;R¹ 是 hetAr¹;R² 是 H;R³ 是 H;R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 4 元氮杂环:(1-6C) 烷基、氟(1-6C) 烷基、二氟(1-6C) 烷基、三氟(1-6C) 烷基、四氟(1-6C) 烷基、五氟(1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基(1-4C) 烷基、-CH₂(3-6C 环烷基)、-CH₂-hetCyc^f、(3-6C) 环烷基和 -SO₂R^c;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H。在一个实施方案中,X¹ 是 N 且 X² 是 CH。

[0319] 在式 I 的一个实施方案中,X¹ 是 N 或 CR^{3a};X² 是 N 或 CR^{3b};R^{3a} 和 R^{3b} 是 H;R¹ 是任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代的吡唑-4-基、噁唑-5-基、咪唑-1-基或 1,3,4-噁二唑-2-基;甲基、乙基、异丙基、异丁基、2,2,2-三氟乙基、(2-异丙氧基)乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基)乙基和吡啶-3-基甲基;R² 是 H;R³ 是 H;R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的碳原子一起形成任选地经选自以下的取代基取代的 4 元氮杂环:甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、氟甲基、3-氟丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、1,3-二氟丙-2-基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、和 2,2,3,3,3-五氟丙基;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H。在一个实施方案中,X¹ 是 N 和 X² 是 CH。

[0320] 在式 I 的一个实施方案中,X¹ 是 N 或 CR^{3a};X² 是 N 或 CR^{3b};R^{3a} 和 R^{3b} 是 H;R¹ 是任选地经独立选自以下的一个或多个取代基取代的吡唑-4-基、噁唑-5-基、咪唑-1-基或 1,3,4-噁二唑-2-基;甲基、乙基、异丙基、异丁基、2,2,2-三氟乙基、(2-异丙氧基)乙基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、环丁基、氧杂环丁烷基、4-四氢-2H-吡喃基、(4-甲基哌嗪基)乙基和吡啶-3-基甲基;R² 是 H;R³ 是 H;形成经 -SO₂CH₃、-SO₂CH₂CH₃、-SO₂CH₂CH₂CH₃、-SO₂CH(C H₃)₂、-SO₂CH₂CH₂CF₃、-SO₂CF₃、-SO₂CF₂CF₃、-SO₂-环丙基、-SO₂-环己基或 -SO₂-苯基取代的 4 元氮杂环;R⁶ 是 H;且 R⁷ 是 H。在一个实施方案中,X¹ 是 N 且 X² 是 CH。

[0321] 应该理解,根据本发明的某些化合物可以含有一个或多个不对称中心,因此可以作为异构体混合物制备并分离,所述异构体例如外消旋混合物或非对映体混合物,或者以

对映体纯或非对映体纯的形式制备和分离。预期本发明化合物的所有立体异构体形式构成本发明的部分,所述立体异构体形式包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物。

[0322] 在本文所示的结构中,当未规定任何特定手性原子的立体化学时,本发明化合物涵盖并包括所有立体异构体。当由代表特定构型的实心楔形或虚线规定立体化学时,则立体异构体是如此规定和确定的。

[0323] 本文使用的术语“(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价烃自由基。实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基-2-丙基、戊基和己基。

[0324] 本文使用的术语“(1-4C)烷氧基”和“(1-6C)烷氧基”分别指1至4个碳原子或1至6个碳原子的饱和直链或支链单价烷氧基自由基,其中自由基在氧原子上。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0325] 本文使用的术语“氟(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中1个氢原子被氟替代。实例包括氟甲基、3-氟丙基和2-氟乙基。

[0326] 本文使用的术语“二氟(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中2个氢原子被氟替代。实例包括二氟甲基、2,2-二氟乙基和1,3-二氟丙-2-基。

[0327] 本文使用的术语“三氟(1-6C)烷基”和“三氟(1-3C)烷基”分别指1至6个碳原子和1至3个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中3个氢原子被氟替代。实例包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基和3,3,3-三氟丙基。

[0328] 本文使用的术语“四氟(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中4个氢原子被氟替代。实例是1,1,2,2-四氟丙烷。

[0329] 本文使用的术语“五氟(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中5个氢原子被氟替代。实例是2,2,3,3,3-五氟丙基。

[0330] 本文使用的术语“(1-4C烷氧基)(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中1个氢原子被本文定义的(1-4C烷氧基)基团替代。实例包括甲氧基甲基(CH_3OCH_2-)和甲氧基乙基($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)。

[0331] 本文使用的术语“三甲基甲硅烷基(1-4C烷氧基)(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价自由基,其中1个氢原子被三甲基甲硅烷基(1-4C烷氧基)替代。实例包括三甲基甲硅烷基乙氧基甲基($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$)。

[0332] 本文使用的术语“三甲基甲硅烷基(1-4C烷氧基)”指1至4个碳原子的饱和直链或支链单价烷氧基自由基,其中自由基在氧原子上,其中1个氢原子被三甲基甲硅烷基基团替代。

[0333] 本文使用的术语“(1-4C烷基磺酰基)(1-6C)烷基”指1至6个碳原子的饱和直链或支链单价烷氧基自由基,其中1个氢原子被(1-4C烷基)磺酰基基团(即,(1-4C) SO_2- 基团)替代。

[0334] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0335] 在其中使用术语“杂环”的情况下,该术语预期指饱和或部分不饱和的杂环。在其中使用术语“杂环”的情况下,该术语预期指饱和杂环。

[0336] 还要理解,某些式I化合物课用作制备其他式I化合物的中间体。

[0337] 式 I 化合物包括其盐。在某些实施方案中,所述盐是药学上可接受的盐。此外,式 I 化合物包括此类化合物的其他盐,不一定是药学上可接受的盐,并且可以用作制备和 / 或纯化式 I 化合物和 / 或分离式 I 化合物的对映异构体。特定盐的实例包括盐酸盐和三氟乙酸盐。

[0338] 术语“药学上可接受的”表示物质或组合物是与构成制剂的其他成分和 / 或用其治疗的哺乳动物在化学和 / 或毒理学上相容的。

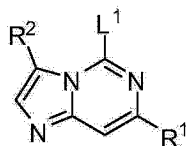
[0339] 还要理解,式 I 化合物及其盐可以溶剂化物分离,因此,任何此类溶剂化物包括在本发明范围内。

[0340] 本发明化合物还含有构成此类化合物的原子的一个或多个处非天然比例的原子同位素。即,特别是当相对于根据式 I 的化合物提到时,原子包括该原子的天然存在或合成产生的、天然丰度或同位素富集形式的所有同位素和同位素混合物。例如,当提到氢时,要理解是指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物;当提到碳时,要理解是指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物;当提到氮时,要理解是指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物;当提到氧时,要理解是指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物;当提到氟时,要理解是指 ^{18}F 、 ^{19}F 或其混合物。因此,根据本发明的化合物还包括具有一个或多个原子的一个或多个同位素的化合物及其混合物,包括放射性化合物,其中一个或多个非放射性原子已经被其放射性富集同位素之一所替代。放射性标记的化合物用作治疗剂、研究试剂例如测定试剂和诊断试剂例如体内成像剂。本发明化合物的所有同位素变化,不论是否是放射性的,都预期包括在本发明范围内。

[0341] 本发明还提供了用于制备本文定义的式 I 化合物或其盐的方法,该方法包括:

[0342] (a) 使具有式 II 的相应化合物或其经保护的衍生物与具有式 III 的相应化合物偶联

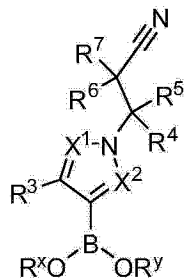
[0343]



II

[0344] 其中 L^1 是离去原子,且 R^1 和 R^2 如针对式 I 所定义,

[0345]

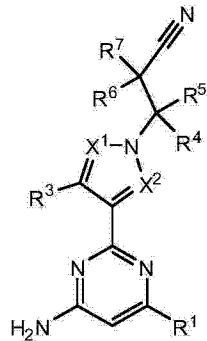


III

[0346] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,且 R_x 和 R_y 是 H 或 (1-6C) 烷基,或 R_x 和 R_y 与它们所连接的原子一起形成任选地经选自 (1-3C 烷基) 的 1-4 个取代基取代的 5-6 元环,其中所述偶联在钯催化剂和碱存在下并任选地在配体存在下发生;或

[0347] (b) 对于其中 R^2 是氢的式 I 化合物,使具有式 IV 的相应化合物或其经保护的衍生物与 2-氯乙醛在碱存在下环化

[0348]

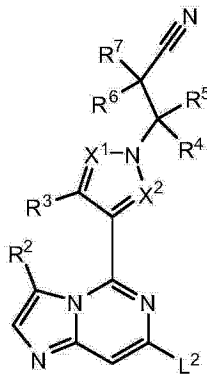


IV

[0349] 其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 (除了 R^1 不是 $C(=O)NR^aR^b$); 或

[0350] (c) 对于其中 R^1 是 $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetAr^3$ 、 Ar^1 或 Ar^2 且 R^2 是氢的式 I 化合物,使具有式 V 的相应化合物或其经保护的衍生物与具有式 VIA 或 VIB 的化合物偶联

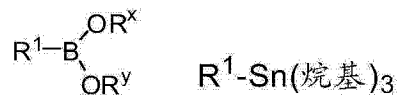
[0351]



V

[0352] 其中 R^2 是氢, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,并且 L^2 是离去原子,

[0353]

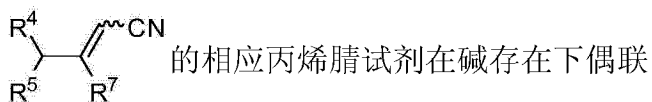


VIA

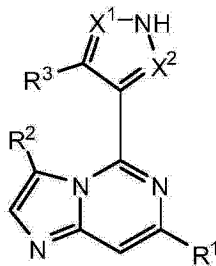
VIB

[0354] 其中 R^1 如针对式 I 所定义, R^x 和 R^y 是 H 或 (1-6C) 烷基,或 R^x 和 R^y 与它们所连接的原子一起形成任选地经选自 (1-3C 烷基) 的 1-4 个取代基取代的 5-6 元环,其中所述偶联在钯催化剂和碱存在下并任选地在配体存在下发生;或

[0355] (d) 对于其中 R^2 是氢, R^4 是 H 或 (1-6C) 烷基且 R^5 是 H、(1-6C) 烷基、 $-CH_2CN$ 、(3-6C) 环烷基、 $hetCyc^e$ 、 Ar^a 或 $hetAr^d$ 的式 I 化合物,使具有式 VII 的相应化合物与具有式



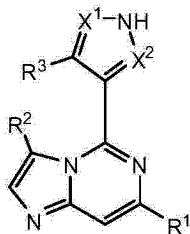
[0356]



VII

[0357] 其中 R² 是氢, 且 R¹、R³、X¹ 和 X² 如针对式 I 所定义,[0358] 其中 R⁷ 如针对式 I 所定义, R⁴ 是 H 或 (1-6C) 烷基, 且 R⁵ 是 H、(1-6C) 烷基、-CH₂CN、(3-6C) 环烷基、hetCyc^e、Ar^a 或 hetAr^d; 或[0359] (e) 对于其中 R² 是氢且 R⁴ 和 R⁵ 形成 4 元氧杂环、5-6 元碳环或未取代的 4 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 VII 的相应化合物分别与具有式 VIII-a、VIII-b 或 VIII-c 的化合物在碱存在下偶联

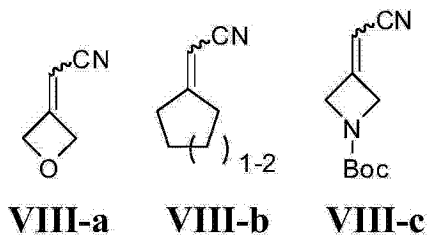
[0360]



VII

[0361] 其中 R² 是氢, 且 R¹、R³、X¹ 和 X² 如针对式 I 所定义,

[0362]



VIII-a

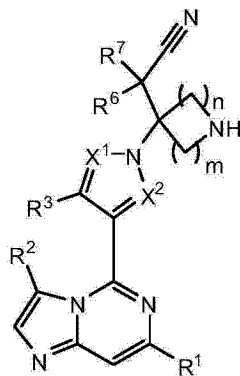
VIII-b

VIII-c

[0363] ; 或

[0364] (f) 对于其中 R⁴ 和 R⁵ 形成经 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、-CH₂(3-6C 环烷基) 或 -CH₂hetCyc^f 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX 的相应化合物与具有式 L³-R¹⁰ 的相应化合物在碱存在下偶联

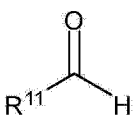
[0365]



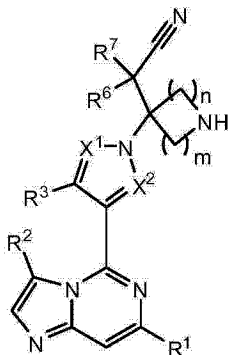
IX

[0366] 其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义, 其中 L^3 是离去基团或原子, 且 R^{10} 是 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基) 或 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$; 或

[0367] (g) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 (1-6C) 烷基、氟 (1-6C) 烷基、二氟 (1-6C) 烷基、三氟 (1-6C) 烷基、四氟 (1-6C) 烷基、五氟 (1-6C) 烷基、(3-4C) 炔基、氰基 (1-4C) 烷基、苄基、 $-\text{CH}_2$ (3-6C 环烷基) 或 $-\text{CH}_2\text{hetCyc}^f$ 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX

的相应化合物与具有式  的相应的醛在碱和还原剂存在下偶联



[0368]



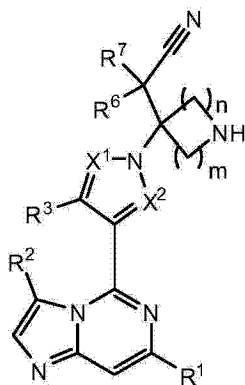
IX

[0369] 其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,

[0370] 其中 R^{11} 是 (1-5C) 烷基、氟 (1-5C) 烷基、二氟 (1-5C) 烷基、三氟 (1-5C) 烷基、四氟 (1-5C) 烷基、五氟 (1-5C) 烷基、(3C) 炔基、氰基 (1-3C) 烷基、苄基、 $-(3-6C \text{ 环烷基})$ 或 $-\text{hetCyc}^f$; 或

[0371] (h) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经环丙基或氧杂环丁烷基取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX 的相应化合物与分别具有式  或  的相应的酮或其缩醛衍生物在碱和还原剂存在下偶联

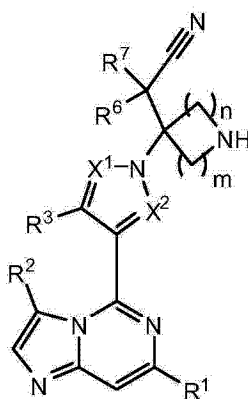
[0372]

**IX**

[0373] 其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义; 或

[0374] (i) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 $-C(=O)(1-6C \text{ 烷基})$ 或 $-C(=O)(CR'R'')CF_3$ 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX 的相应化合物与具有式 $R^{12}CO_2H$ 的相应化合物或其相应的酸酐在碱存在下并任选地在偶联试剂存在下偶联

[0375]

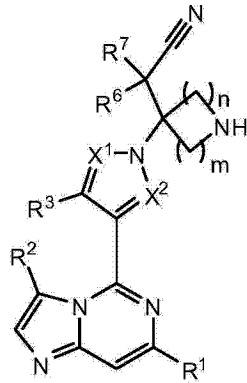
**IX**

[0376] 其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义,

[0377] 其中 R^{12} 是 $-(1-6C \text{ 烷基})$ 或 $-(CR'R'')CF_3$; 或

[0378] (j) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 SO_2CF_3 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 使具有式 IX 的化合物与三氟甲磺酸酐在碱存在下反应

[0379]

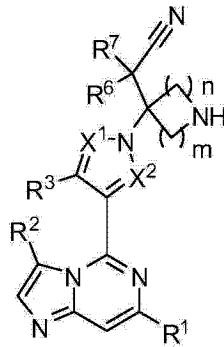


IX

[0380] 其中 m 和 n 各自为 1, 或 m 和 n 各自为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ; 或

[0381] (k) 对于其中 R^4 和 R^5 形成经 SO_2R^c 取代的 4 或 6 元氮杂环的式 I 化合物, 其中 R^c 如针对式 I 所定义, 使具有式 IX 的相应化合物与具有式 $\text{Cl-SO}_2\text{R}^c$ 的相应化合物在碱存在下偶联

[0382]

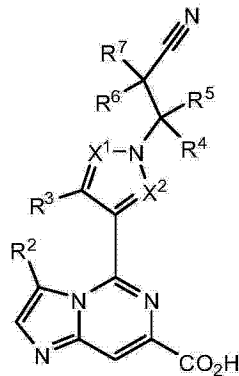


IX

[0383] 其中 m 和 n 为 1, 或 m 和 n 为 2, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ; 或

[0384] (1) 对于其中 R^1 是 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 的式 I 化合物, 使具有式 X 的相应化合物与具有式 HNR^aR^b 的相应化合物在碱和偶联剂存在下偶联

[0385]



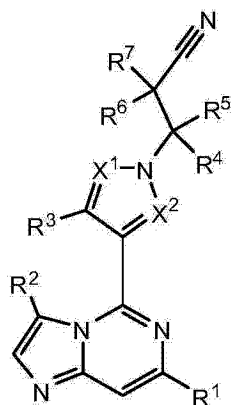
X

[0386] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义 ; 或

[0387] (m) 对于其中 R^2 是 Cl 的式 I 化合物, 使具有式 XI 的相应化合物与 1- 氯吡咯

烷-2,5-二酮反应

[0388]

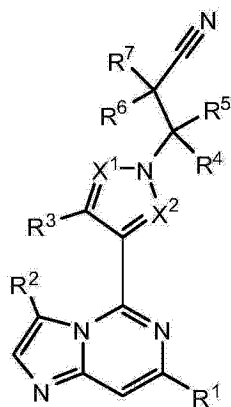


XI

[0389] 其中 R² 是氢, 且 R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X¹ 和 X² 如针对式 I 所定义; 或

[0390] (n) 对于其中 R² 是 CN 的式 I 化合物, 使具有式 XI 的相应化合物与 1-碘吡咯烷-2,5-二酮反应, 并随后用 CuCN 处理得到的 XI 的 3-碘-取代的衍生物

[0391]

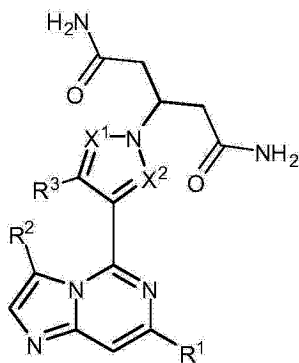


XI

[0392] 其中 R² 是氢, 且 R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X¹ 和 X² 如针对式 I 所定义; 或

[0393] (o) 对于其中 R⁴ 是氢且 R⁵ 是 CH₂CN 的式 I 化合物, 使具有式 XII 的相应化合物与脱水剂反应

[0394]

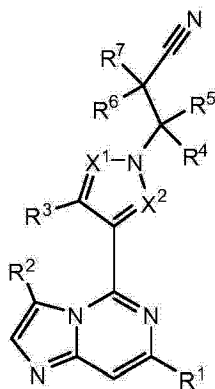


XII

[0395] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义；或

[0396] (p) 对于其中 R^2 是 F 的式 I 化合物，使式 XI 的相应化合物与亲电氟化剂反应，

[0397]



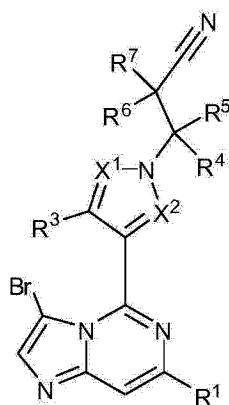
[0398]

XI

[0399] 其中 R^2 是氢，且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^1 和 X^2 如针对式 I 所定义；或

[0400] (q) 对于其中 R^2 是 F 的式 I 化合物，使式 XIII 的相应化合物与烷基锂或烷基镁卤化物试剂反应，随后用亲电氟化剂处理

[0401]

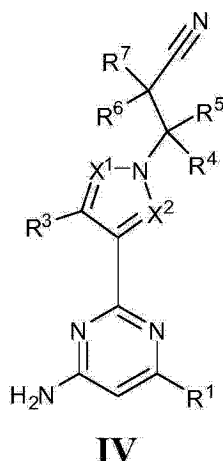


XIII

[0402] ;或

[0403] (r) 对于其中 R^2 是 F 的式 I 化合物，使式 IV 的相应化合物与 2-氯-2-氟乙醛或 2-溴-2-氟乙醛反应

[0404]

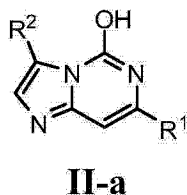


[0405] ;和

[0406] 任选地去除任何保护基并任选地制备其盐或溶剂化物。

[0407] 参考方法 (a), 适合的钯催化剂包括 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 。适合的配体包括 XPHOS、DIPHOS 或 *rac*-BINAP。碱可以是例如碱金属碳酸盐、氢氧化物、醇盐或乙酸盐, 例如碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、叔丁醇钠或乙酸钾。常规溶剂包括非质子溶剂, 例如醚 (例如, 四氢呋喃或 *p*-二氧己烷)、甲苯、DMF 或 DME。反应可以常规在室温至 120°C 、例如 80 至 110°C 的温度下进行。离去原子 L^1 可以是卤素原子, 例如氯。

[0408] 式 II 化合物可以通过用卤化剂例如 POCl_3 处理相应的 5-羟基衍生物 II-a 来制备
[0409]



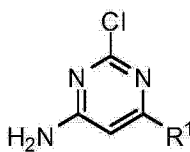
[0410] 其中 R^2 是氢且 R^1 如针对式 I 所定义的式 I 化合物 II-a 可以通过使相应的 7-氯衍生物与适合的硼酸酯衍生物在钯催化剂存在下偶联而生成。

[0411] 式 III 化合物可以使相应的溴化物衍生物与具有式 $\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ 的试剂反应来制备。 $\text{B}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$ 的实例包括硼酸 (即, 其中 R^a 和 R^b 都是氢) 和硼酸酯。硼酸酯的实例包括二氧杂硼戊环 (即, 此时 R^a 和 R^b 与它们连接的原子一起形成任选取代的 5 元环) 和二氧杂硼烷 (即, 此时 R^a 和 R^b 与它们连接的原子一起形成任选取代的 6 元环)。二氧杂硼烷的一个特定实例是 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-二(1, 3, 2-二氧杂硼戊环) (还称为双(频哪醇)二硼), 其可以通过使相应的溴化物衍生物与频哪醇二硼烷在钯 (II) 催化剂 (例如, $\text{PdCl}_2\text{-dppf-DCM}$) 和碱 (例如, 碱金属碳酸盐、氢氧化物、醇盐或乙酸盐) 存在下以及任选地在配体例如 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (dppf) 存在下反应来制备。

[0412] 参考方法 (b), 适合的碱可以是例如碱金属乙酸盐、碳酸盐、氢氧化物或醇盐, 例如乙酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或叔丁醇钾。常规溶剂包括非质子溶剂, 例如乙醇。反应常规在 pH7 缓冲液例如磷酸盐缓冲液存在下进行。反应常规在升高的温度例如 $90\text{-}100^\circ\text{C}$ 下进行。

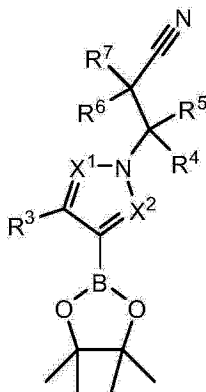
[0413] 式 IV 化合物可以通过使相应的氯衍生物 IV-a 与具有式 IV-b 的适当的硼酸酯衍

生物或其他适合的硼酸酯衍生物在钯催化剂存在下偶联来制备
[0414]



IV-a

[0415]

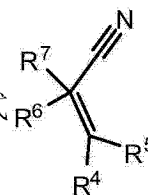


IV-b

[0416] 当 R¹ 如针对式 I 所定义 (除了 R¹ 不是 C(=O)NR^aR^b) 时, 化合物 IV-a 可以通过用适当的硼酸酯衍生物处理 2, 6-二氯嘧啶-4-胺来制备。

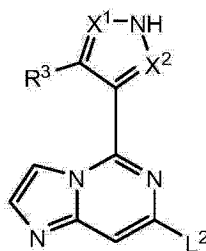
[0417] 参考方法 (c), 适合的钯催化剂包括 Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂ 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂。适合的配体包括 XPHOS、DIPHOS 或 rac-BINAP。碱可以是例如碱金属碳酸盐、氢氧化物、醇盐或乙酸盐, 例如碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、叔丁醇钠或乙酸钾。常规溶剂包括非质子溶剂, 例如醚 (例如, 四氢呋喃或 p-二氧己烷)、甲苯、DMF 或 DME。反应可以常规在室温至 120°C、例如 80 至 110°C 的温度下进行。

[0418] 式 V 化合物可以通过使具有式 V-a 的相应化合物与具有式



腈试剂偶联来制备

[0419]

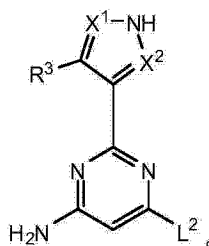


V-a

[0420] 式 V-a 化合物可以通过使具有式 V-b 的相应化合物与 2-氯乙醛在碱存在下环化

来制备

[0421]



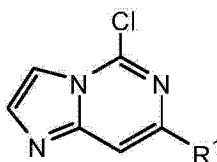
[0422]

V-b

[0423] 参考方法 (d), 适合的碱包括胺碱例如 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU) 或碱金属氢化物碱例如氢氧化钠。适合的溶剂包括非质子溶剂, 例如醚 (例如, 四氢呋喃或 p- 二氧己烷) 或 DMF。反应常规在 0°C 至 50°C 的温度下进行。

[0424] 式 VII 化合物可以通过使式 VII-a 化合物与适当的硼酸酯衍生物偶联来制备

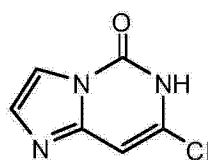
[0425]



VII-a

[0426] 当 R¹ 如针对式 I 所定义 (除了 R¹ 不是 C(=O)NR^aR^b) 时, 式 VII-a 化合物可通过使具有式 VII-b 的化合物与适当的硼酸酯衍生物偶联、随后用氯化试剂例如 POCl₃ 处理来制备

[0427]



VII-b

[0428] 参考方法 (e), 适合的碱包括胺碱例如 DBU 或碱金属氢化物碱例如氢氧化钠。适合的溶剂包括非质子溶剂, 例如醚 (例如, 四氢呋喃或 p- 二氧己烷) 或 DMF。反应常规在 0°C 至 50°C 的温度下进行。

[0429] 参考方法 (f), 适合的碱包括胺碱例如 DIEA (二异丙基乙胺) 或三乙胺或碱金属碳酸盐例如碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾。适合的溶剂包括二氯甲烷、二氯乙烷、THF、乙腈和 DMF。反应常规在 0°C 至室温下进行。离去原子 L³ 可以是卤素原子, 例如氯。可选地, L³ 可以是离去基团, 例如三氟甲磺酸盐 (OTf) 或磺酰氯 (SO₂Cl)。

[0430] 参考方法 (g) 和 (h), 适合的碱包括胺碱例如 DIEA (二异丙基乙胺) 或三乙胺。适合的还原剂包括 Na(OAc)₃BH 和 NaCNBH₃。适合的溶剂包中性溶剂, 例如乙腈、THF 和二氯乙烷。反应常规在室温下进行。

[0431] 参考方法 (i) 和 (l), 适合的偶联试剂包括 HATU、HBTU、TBTU、DCC、EDC 和本领域技

术人员已知的任何其他酰胺偶联试剂。适合的碱包括胺碱,例如 DIEA(二异丙基乙胺)或三乙胺。适合的溶剂包中性溶剂,例如 THF、DMF、二氯甲烷和二氯乙烷。

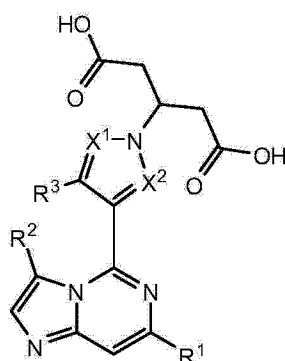
[0432] 参考方法(j)和(k),适合的碱包括胺碱,例如 DIEA(二异丙基乙胺)或三乙胺。适合的溶剂包中性溶剂,例如二氯甲烷和二氯乙烷。反应常规在 0°C 至室温下进行。

[0433] 参考方法(m),适合的溶剂包括二氯甲烷和二氯乙烷。反应常规在 0°C 至室温下进行。

[0434] 参考方法(n),适合与 1-碘吡咯烷-2,5-二酮反应的溶剂包括二氯甲烷和二氯乙烷。反应常规在 0°C 至室温下进行。适合碘中间体与 CuCN 反应的溶剂是 DMF。

[0435] 参考方法(o),适合的脱水剂包括 2,2,2-三氯乙酰氯、三氯氧磷和本领域技术人员已知的其他适合的脱水剂。式 XII 化合物可以通过在偶联剂例如羰二咪唑存在下用氨处理具有式 XII-a 的相应酸来制备

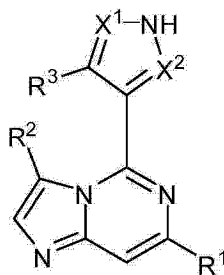
[0436]



XII-a

[0437] 具有式 XII-a 的酸可以通过处理式 VII-a 化合物来制备

[0438]



VII-a

[0439] 其中 R¹、R²、R³、X¹ 和 X² 如针对式 I 所定义。

[0440] 参考方法(p)和(q),亲电氟化剂的实例是 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂重氮化二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(还称 Selectfluor)。反应常规在室温或升高的温度下在适合的溶剂例如方法(p)乙腈或方法(q)醚溶剂中进行。

[0441] 参考方法(r),反应常规在室温或升高的温度下在适合溶剂例如醚或醇溶剂中进行。

[0442] 在上述方法的任何一个中描述的化合物中的胺基可以被任何常规胺保护剂保护,例如描述于 Greene&Wuts, 编辑,“Protecting Groups in Organic Synthesis”, 第 2 版. New York ;John Wiley&Sons, Inc., 1991。胺保护基的实例包括酰基和烷氧基羰基,例如

叔丁氧基羰基 (BOC) 和 [2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基 (SEM)。同样,羰基可以被任何常规羧基保护基保护,例如描述于 Greene&Wuts, 编辑,“Protecting Groups in Organic Synthesis”, 第 2 版. New York ;John Wiley&Sons, Inc., 1991。羧基保护基的实例包括 (1-6C) 烷基,例如甲基、乙基和叔丁基。醇基可以被任何常规醇保护基保护,例如描述于 Greene&Wuts, 编辑,“Protecting Groups in Organic Synthesis”, 第 2 版. New York ; John Wiley&Sons, Inc., 1991。醇保护基的实例包括苄基、三苯甲基、甲硅烷基醚及类似物。
[0443] 式 IV、V、VII、VII-a、IX、X、XI 和 XII 的化合物也被认为是新颖的并且提供为本发明的进一步方面。

[0444] 式 I 化合物代表一种或多种 JAK 激酶的新抑制剂。特别地,化合物是 Tyk2、JAK1、JAK2 和 / 或 JAK3 的抑制剂,并且用于治疗细胞因子或 JAK 激酶相关疾病,例如自身免疫疾病、炎性疾病、移植器官、组织和细胞的排斥、以及血液系统疾患和恶性疾病及其并发症。

[0445] 本发明化合物用作 Tyk2 抑制剂的能力可以通过实施例 A 中描述的测定法来说明。

[0446] 本发明化合物用作 JAK1 抑制剂的能力可以通过实施例 B 中描述的测定法来说明。

[0447] 本发明化合物用作 JAK2 抑制剂的能力可以通过实施例 C 中描述的测定法来说明。

[0448] 本发明化合物用作 JAK3 抑制剂的能力可以通过实施例 D 中描述的测定法来说明。

[0449] 式 I 化合物可用于治疗 JAK 激酶相关疾病例如自身免疫疾病和炎性疾病。

[0450] 自身免疫疾病和炎性疾病的实例包括但不限于:

[0451] (i) 关节炎,包括类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病关节炎、反应性关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎和血清阴性关节病;

[0452] (ii) 肠道炎症,包括克罗恩病、溃疡性结肠病、炎性肠病、腹腔疾病、直肠炎和嗜酸细胞性胃肠炎;

[0453] (iii) 呼吸道疾病,包括哮喘和其他呼吸道阻塞疾病,包括重症难治性哮喘、慢性哮喘、气道高反应、支气管炎、变应性哮喘和慢性阻塞性肺疾病;

[0454] (iv) 变应性反应,包括重症变应性反应(包括过敏反应);

[0455] (v) 眼部疾病、疾患或病症,包括眼部的自身免疫疾病,葡萄膜炎,包括与贝切特病相关的葡萄膜炎、晶状体诱发性葡萄膜炎和视神经炎;

[0456] (vi) 皮肤疾病、病症或疾患,包括银屑病、特应性皮炎、重症皮炎、湿疹、硬皮病、瘙痒和其他瘙痒病症、斑秃和肥大细胞增多症;

[0457] (vii) 败血症、全身炎症反应综合征和中性粒细胞减少发热;

[0458] (viii) 纤维变性,包括肝纤维变性、特发性肺纤维变性、骨髓纤维化和硬皮病;

[0459] (ix) 痛风(痛风石的溶解);

[0460] (x) 狼疮(还称为全身性红斑狼疮),包括如下表现:皮肤狼疮、狼疮性肾炎、神经精神狼疮和其他表现;

[0461] (xi) 神经变性疾病,包括脱髓鞘病,例如多发性硬化、运动神经元病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化和中风中的缺血再灌注损伤;

[0462] (xii) 糖尿病,包括 I 型糖尿病和糖尿病并发症、代谢综合征和肥胖症。和

[0463] (xiii) 中轴性脊柱关节炎(axial SpA)。

[0464] 自身免疫疾病和炎性疾病的其他实例包括肾病、结节病、胰腺炎、自身免疫性甲状腺炎、纤维肌痛、粥样硬化、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自

身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻（氏）病，自身免疫性心肌炎，自身免疫性血小板减少症，交感性眼炎，重症肌无力，格雷夫斯（氏）病，原发性胆汁性肝硬化，慢性活动性（侵袭性）肝炎，膜性肾小球病，口腔干燥 - 风湿性关节炎综合征，莱特尔（氏）综合征，全身性硬化症，结节性多动脉炎，大疱性类天疱疮，寇甘（氏）综合征，韦格纳（氏）肉芽肿病，囊性纤维化，混合性结缔组织病，抗磷脂综合征，多肌炎，皮炎，膜性肾炎，原发性硬化性胆管炎，重症慢性荨麻疹，巨细胞动脉炎，嗜酸性食管炎和嗜酸性胃炎。

[0465] 相应地，本发明进一步提供在有相应需要的哺乳动物中治疗选自自身免疫疾病和炎性疾病的疾病或疾患的方法，包括为哺乳动物施用治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0466] 在一个实施方案中，自身免疫疾病或炎性疾病选自狼疮、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、多发性硬化和炎性肠病。

[0467] 本发明化合物还用于治疗器官、组织和细胞移植，包括骨髓移植，以及治疗自身免疫和炎性疾病和由其产生的并发症。

[0468] 相应地，本发明还提供在有相应需要的哺乳动物中治疗器官、组织或细胞移植排斥的方法，包括为哺乳动物施用治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0469] 本发明化合物还用于治疗某些恶性疾病，包括实体瘤、皮肤癌和血液系统恶性疾病，例如淋巴瘤和白血病，还可以用于治疗其并发症，包括血液系统恶性疾病后遗症（例如，治疗骨纤维变性中的脾大）以及实体瘤患者中的恶病质。

[0470] 相应地，本发明还提供治疗哺乳动物恶性疾病的方法，该方法包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的式 I 化合物。

[0471] 式 I 化合物可以单独施用或者作为唯一疗法施用，或者可以与以相同或不同作用机制起作用的一种或多种其他物质和 / 或治疗组合施用。这些物质可以包括但不限于环孢菌素 A（例如 **Sandimmune®** 或 **Neoral®**）、雷帕霉素、FK-506（他克莫司）、来氟米特、脱氧精胍菌素、麦考酚酯（例如 **Cellcept®**）、硫唑嘌呤（例如 **Imuran®**）、达珠单抗（例如 **Zenapax®**）、OKT3（例如 **Orthocolone®**）、AtGam、阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、甲氧萘丙酸、吡罗昔康、抗炎类固醇（例如强的松龙或地塞米松）、氨甲喋呤、他汀类药物、抗 TNF 剂（例如 **Enbrel®**（依那西普）或 **Humira®**（阿达木单抗））、**Orencia®**（阿巴希普）、环磷酰胺、霉酚酸、羟氯喹和二甲双胍。根据本领域技术人员的标准药学实践，这些物质可以作为相同或分开剂型的部分与一种或多种式 I 化合物一起施用，经相同或不同的施用途径施用，并且以相同或不同的施用方案。

[0472] 在内科肿瘤学领域，使用不同的治疗形式来治疗每个癌症患者是正常实践。在内科肿瘤学中，除了本发明化合物外的此类联合治疗的其他组成部分可以是例如外科手术、放射疗法、化学疗法、信号转到抑制剂和 / 或单克隆抗体。

[0473] 相应地，式 I 化合物可以与选自以下的一种或多种物质组合施用：有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、反义 DNA 或 RNA、嵌入式抗生素、生长因子抑制剂、信号转导抑制剂、细胞循环抑制剂、酶抑制剂、维甲酸受体调节剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物

应答调节剂、抗激素、血管发生抑制剂、细胞抑制剂、抗雄激素、靶向抗体、HMG-CoA 还原酶抑制剂和异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂。根据本领域技术人员的标准药学实践,这些物质可以作为相同或分开剂型的部分与一种或多种式 I 化合物一起施用,经相同或不同的施用途径施用,并且以相同或不同的施用方案。

[0474] 如本文使用的,术语“治疗 (treat)”或“治疗 (treatment)”指治疗性、预防性、减轻或预防措施。有益或期望的临床结果包括但不限于症状缓解、疾病程度减少、疾病的稳定化(即,不恶化)状态、疾病进程的延迟或减缓、疾病状态的缓解或减轻和缓和(不论是部分还是总体),不论是可检测还是不可检测的。“治疗”还表示与如果不接受治疗的预期存活相比延长存活。需要治疗的那些包括已经患有病症或疾患的那些以及易于患有病症或疾患的那些或将要预防病症或疾患的那些。

[0475] 在一个实施方案中,本文使用的术语“治疗 (treatment)”或“治疗 (treating)”意思是完全或部分缓解与疾病或病症(例如,本文描述的自身免疫疾病、炎性疾病、移植的器官、组织和细胞的排斥、以及血液系统疾患和恶性疾病及其并发症)相关的症状,或者延缓或阻止那些症状的进一步发展或恶化。

[0476] 在一个实施方案中,本文使用的术语“预防”意思是完全或部分地预防疾病或病症(例如,本文描述的自身免疫疾病、炎性疾病、移植的器官、组织和细胞的排斥、以及血液系统疾患和恶性疾病及其并发症)或其症状的发生、复发或扩散,或者延缓或阻止那些症状的进一步发展或恶化。

[0477] 术语“有效量”和“治疗有效量”指当施用给需要这种治疗的哺乳动物时足以实现以下效果的化合物的量:(i) 治疗或预防特定疾病、病症或疾患,(ii) 减弱、缓解或消除特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本文描述的特定疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发生。对应于这种量的式 I 化合物的量将根据诸如特定化合物、疾病状况及其严重度、需要治疗的哺乳动物的特征(例如体重)等因素而变化,但是可以由本领域技术人员常规确定。

[0478] 如本文使用的,术语“哺乳动物”指患有本文所述疾病或者处于发展本文所述疾病风险的温血动物,包括但不限于豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类,包括人。

[0479] 本发明化合物可以通过任何方便的途径施用至例如胃肠道(例如直肠或口服)、鼻、肺、肌肉系统或脉管系统,或者透皮或皮肤上。化合物可以任何方便施用形式施用,例如片剂、粉剂、胶囊、溶液、分散液、悬浮液、糖浆、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳液、贴片等。此类组合物可以含有药物制剂中常规的组分,例如稀释剂、载体、pH 调节剂、增添剂、填充剂和其他活性剂。如果需要胃肠外施用,组合物将是无菌的并且是适合注射或输注的溶液或悬浮液。此类组合物形成本发明的进一步方面。

[0480] 本发明还提供了药物组合物,包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐,如上文定义的。在一个实施方案中,药物组合物包括式 I 化合物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0481] 适合的口服剂型的实例是含有与约 90-30mg 无水乳糖、约 5-40mg 交联甲酰纤维素钠、约 5-30mg 聚乙烯吡咯烷酮(“PVP”)K30 和约 1-10mg 硬脂酸镁复合的约 25mg、50mg、100mg、250mg 或 500mg 本发明化合物的片剂。粉末成分首先被混合在一起,然后与 PVP 溶液混合。得到的组合物可以被干燥、颗粒化、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。气溶胶制剂可以通过将例如 5-400mg 本发明化合物溶解于适合的缓冲溶液例如磷酸盐

缓冲液、如果需要则添加调节剂 (tonicifier) 例如盐 (例如氯化钠) 来制备。溶液通常被过滤, 例如使用 0.2 微米滤器以去除杂质和污染物。

[0482] 本发明还提供用于治疗式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中, 本发明提供用于治疗哺乳动物中细胞因子或 JAK 激酶相关疾病的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0483] 在一个实施方案中, 本发明提供用于治疗哺乳动物中自身免疫疾病和炎性疾病的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0484] 在一个实施方案中, 本发明提供用于治疗哺乳动物中移植排斥的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0485] 在一个实施方案中, 本发明提供用于治疗哺乳动物中血液系统疾患和恶性疾病的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0486] 根据进一步方面, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物中血液系统疾患和恶性疾病的用途。

[0487] 在一个实施方案中, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗自身免疫疾病和炎性疾病的用途。

[0488] 在一个实施方案中, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物中器官、组织或细胞移植排斥的用途。

[0489] 在一个实施方案中, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于治疗哺乳动物中恶性疾病的用途。

[0490] 在一个实施方案中, 式 I 化合物选自:

[0491] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二腈;

[0492] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0493] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 1;

[0494] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 2;

[0495] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二腈;

[0496] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙腈;

[0497] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(吡啶-4-基)丙腈;

[0498] 3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0499] 3-(5-溴吡啶-3-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0500] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)-3-苯基丙腈；

[0501] 3-(2-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0502] 3-(3-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0503] 3-(4-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0504] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙腈；

[0505] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-苯基丁腈；

[0506] 3-环戊基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0507] 4,4-二甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊腈；

[0508] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0509] 3-环丁基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0510] 4-(氰基甲基)-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[0511] 2-(1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈；

[0512] 2-(1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环戊基)乙腈；

[0513] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环氧丙烷-3-基)乙腈；

[0514] 3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈；

[0515] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-腈；

[0516] 3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；

[0517] 2-(1-甲基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈；

[0518] 2-(1-乙基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈；

[0519] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基哌啶-4-基)乙腈；

- [0520] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙腈;
- [0521] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0522] 3-(4-(7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈;
- [0523] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0524] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0525] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0526] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0527] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0528] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0529] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0530] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0531] 3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈;
- [0532] 3-环丙基-3-(4-(7-(噁唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0533] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0534] 3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0535] 3-环丙基-3-(4-(7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0536] 3-环丙基-3-(4-(7-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0537] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0538] 3-环丙基-3-(4-(7-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;
- [0539] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)丙腈;

[0540] 3-环丙基-3-(4-(7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0541] 3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0542] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0543] 3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0544] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0545] 3-环丙基-3-(4-(7-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0546] 3-环丙基-3-(4-(7-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0547] 3-(4-(7-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈;

[0548] 3-环丙基-3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0549] 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯;

[0550] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0551] 2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0552] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0553] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(1-(三氟甲基)环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0554] 2-(1-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0555] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环氧丙烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0556] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0557] 2-(1-(2,2-d二氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0558] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

- [0559] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0560] 2-(1-乙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0561] 2,2'-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1,3-二基)二乙腈;
- [0562] 2-(1-(3-氟丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0563] 2-(1-(丁-2-炔基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0564] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(丙-2-炔基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0565] 2-(1-(2-氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0566] 3-(3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)丙腈;
- [0567] 2-(1-(1,3-二氟丙-2-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0568] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3-四氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0569] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0570] 2-(1-异丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0571] 2-(1-甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0572] 2-(1-(环丙基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0573] 2-(1-异丁基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0574] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0575] 2-(1-(环丁基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0576] 2-(1-苄基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0577] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0578] 2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

- 啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0579] 2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0580] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0581] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0582] 2-(1-(环己基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0583] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0584] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0585] 2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0586] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0587] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0588] 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0589] 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0590] 2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0591] 2-(3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0592] 2-(3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0593] 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0594] 3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0595] 3-(5-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0596] 2-(3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0597] 3-环丙基-3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;

- [0598] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0599] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈的对映异构体1;
- [0600] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈的对映异构体2;
- [0601] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0602] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈的对映异构体1;
- [0603] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈的对映异构体2;
- [0604] 3-甲基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈;
- [0605] 3-环丙基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0606] 3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丁腈;
- [0607] 2-甲基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0608] 3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0609] 3-环戊基-3-(3-甲基-4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈;
- [0610] N-叔丁基-5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺;
- [0611] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基)-N-环己基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺;
- [0612] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基)-N-环丁基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺;
- [0613] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡啶-4-基)-N-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺;
- [0614] 3-环丙基-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)丙腈;
- [0615] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0616] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;
- [0617] 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯;
- [0618] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0619] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0620] 3-环丙基-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0621] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)乙腈;

[0622] 2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-3-基)乙腈;

[0623] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙腈;

[0624] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0625] 2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0626] 2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0627] 2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0628] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0629] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲氧基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0630] 2-(3-(4-(7-(2-甲氧基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0631] 2-(3-(3-(7-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0632] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0633] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0634] 2-(3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

[0635] 3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0636] (S)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

[0637] R)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

- [0638] (S)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；
- [0639] (R)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；
- [0640] 2-(6-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙腈；
- [0641] 2-(3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0642] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-7-氧杂螺[3.5]壬-2-基)乙腈；
- [0643] 3-环丙基-3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈；
- [0644] 2-(3-(4-(3-氯-7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0645] 2-(3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-((三氟甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0646] 2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-((三氟甲基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0647] 2-(1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0648] 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0649] 2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0650] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈；
- [0651] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈；
- [0652] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.4]辛-2-基)乙腈；
- [0653] 2-(2-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈；
- [0654] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,所述盐是盐酸盐或三氟乙酸盐。

实施例

[0655] 下述实施例示例说明了本发明。在下述实施例中,除非另外指明,所有温度以摄氏度提出。试剂购自商业供应商,例如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、Alfa、Aesar、TCI、Maybridge 或其他适合的供应商,并且除非另外指明,无需进一步纯化而使用。THF、

DCM、甲苯、甲苯、DMF) 和二噁烷购自 Aldrich, 于 Sure/Seal™ 瓶中, 并原样使用。

[0656] 下文提出的反应一般使用干燥管 (除非另外指明) 在氮或氩的正压下在无水溶剂中进行, 反应瓶通常填充橡胶隔膜以通过注射器引入物质和试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和 / 或热干燥或在干燥氮气流下干燥。

[0657] 除非另外指明, 在具有硅胶或 C-18 反相柱的 Biotage 系统 (Manufacturer: Dyax Corporation) 上或在二氧化硅 SepPak 柱 (Waters) 上或使用常规硅胶快速柱色谱进行柱色谱。

[0658] 本文使用的缩写具有下述含义:

[0659]

APCI	大气压化学电离
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Boc	叔丁氧羰基
CDCl ₃	氘化氯仿
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓
DCC	N,N'-二环己基碳化二亚胺
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙基胺
DIPHOS	1,2-双(二苯基膦基)乙烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺
Et ₂ O	二乙醚
HATU	(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲)
HBTU	O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-六氟磷酸脲
IPA	异丙醇

[0660]

iPrOH	异丙醇
LAH	氢化铝锂
LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(还称为六甲基二硅基氨基锂)
MTBE	叔丁基-甲醚
NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯膦)钯(0)
PdCl ₂ (dppf)*dcm	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物
Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
SiO ₂	二氧化硅
S-Phos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸脲
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
XPHOS	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0661] 通用酶抑制测定方法

[0662] 实施例 A、B、C 和 D 中描述的分别用于测定 Tyk2、JAK1、JAK2 和 JAK3 激酶的测定利用基于 Omnia[®] 激酶荧光肽底物的技术 (Invitrogen)。测定混合物的具体组分描述于实施例 A、B、C 和 D。在这些测定中, Mg²⁺ 在激酶磷酸化 Omnia 肽时被螯合以在螯合增强的荧光团 Sox 和磷酸之间形成桥, 导致以 360nm 激发时在 485nm 处荧光发射的增加。因此, 反应在激发 360nm 读数并在 485nm 测量发射, 每 50 秒一次, 持续 45 分钟, 使用 PerkinElmer EnVision Multilabel Plate Reader。

[0663] Tyk2、JAK1、JAK2 和 JAK3 测定的最终缓冲液条件如下: 25mM HEPES, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.01% Triton X-100 和 1mM DTT。

[0664] IC₅₀ 测定:

[0665] 化合物以 50x 终浓度在 DMSO 中准备, 通过从 500-μM 中间稀释液进行 3 倍连续稀释以得到具有 10 μM 高剂量的 10 点剂量曲线。将这些的 2 μL 小份转移至新板, 用测定缓冲液 10 倍中间稀释。然后, 稀释的化合物的 5 μL 小份被转移至实施例 A、B、C 和 D 中描述的 20-μL 测定混合物, DMSO 终浓度为 2%。标准或参考化合物通常被包括在每个测定板上

以验证该板。对于每个板,根据下述方程计算每个孔的对照百分比 (POC) 值:

[0666]

$$POC = \frac{\text{样品} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100,$$

[0667] 其中 \bar{X}_{\max} = 平均未抑制的对照

[0668]

$$\bar{X}_{\min} = \text{平均背景}$$

[0669] 使用标准 4 参数逻辑模型根据 POC 估计 IC_{50} :

$$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D},$$

[0671] 其中 A = 最小 Y (底部渐进)

[0672] B = 最大 Y (顶部渐进)

[0673] C = EC_{50}

[0674] D = 斜率

[0675] X = 化合物浓度 (nM)

[0676] Y = POC

[0677] IC_{50} 被定义为拟合曲线的 POC 等于 50 时抑制剂的浓度。

[0678] 实施例 A

[0679] Tyk2 抑制测定

[0680] 使用通用酶抑制测定方法根据其抑制 Tyk2 的能力筛选式 I 化合物,其中测定混合物含有 $10 \mu\text{M}$ (K_m app) 或 1mM ATP、 $8 \mu\text{M}$ **Omnia**[®] Y12 肽 (目录号 IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 和 2nM Tyk2, 总体积为 $20 \mu\text{L}$ 。含有氨基酸 886 至 1187、在羧基末端具有 10 个额外的组氨酸残基 (组氨酸标签) 的人 Tyk2 激酶结构域在 Array BioPharma Inc. (Boulder, CO) 内部被表达并从杆状病毒纯化。组氨酸标签在纯化之后使用标准条件切除。

[0681] 实施例 B

[0682] JAK1 抑制测定

[0683] 使用通用酶抑制测定方法根据其抑制 JAK1 的能力筛选式 I 化合物,其中测定混合物含有 $40 \mu\text{M}$ (K_m app) 或 1mM ATP、 $8 \mu\text{M}$ **Omnia**[®] Y12 肽 (目录号 IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 和 15nM JAK1, 总体积为 $20 \mu\text{L}$ 。JAK1 购自 Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (目录号 IVGN PV4775)。

[0684] 实施例 C

[0685] JAK2 抑制测定

[0686] 使用通用酶抑制测定方法根据其抑制 JAK2 的能力筛选式 I 化合物,其中测定混合物含有 $25 \mu\text{M}$ (K_m app) 或 1mM ATP、 $10 \mu\text{M}$ **Omnia**[®] Y7 肽 (目录号 IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 和 5nM JAK2, 总体积为 $20 \mu\text{L}$ 。JAK2 购

自 Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (目录号 IVGN PV4288)。

[0687] 实施例 D

[0688] JAK3 抑制测定

[0689] 使用通用酶抑制测定方法根据其抑制 JAK3 的能力筛选式 I 化合物, 其中测定混合物含有 $10 \mu\text{M}$ (K_m app) 或 1mM ATP、 $10 \mu\text{M}$ **Omnia**[®] Y7 肽 (目录号 IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) 和 2.5nM JAK3, 总体积为 $20 \mu\text{L}$ 。JAK3 购自 Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (目录号 IVGN PV4080)。

[0690] 式 I 化合物是 Tyk2、JAK1、JAK2 和 / 或 JAK3 的抑制剂。如果化合物分别在上述实施例 A、B、C 或 D 的测定中测试时具有等于或小于 1000nM 的 IC_{50} 值, 则化合物被认为是 Tyk2、JAK1、JAK2 和 / 或 JAK3 的抑制剂。

[0691] 表 A 提供实施例中描述的化合物在实施例 A、B、C 和 D 描述的测定中测试时的平均 IC_{50} 范围。对于表 A 中显示的每个 IC_{50} 值, “A” 代表小于 10nM 的 IC_{50} 值, “B” 代表 10nM 至 100nM 的 IC_{50} 值, “C” 代表大于 100nM 并小于 1000nM 的 IC_{50} 值, 而 “D” 代表大于 1000nM 的 IC_{50} 值。

[0692] 表 A

[0693]

实施例 #	Tyk2 IC_{50}	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}	JAK3 IC_{50}
1	A	B	B	C
2	A	C	B	D

[0694]

实施例 #	Tyk2 IC ₅₀	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀	JAK3 IC ₅₀
3	B	C	C	C
4	A	B	B	C
5	B	C	C	D
6	B	C	B	D
7	A	B	B	C
8	B	C	B	D
9	B	C	B	D
10	A	B	B	C
11	A	B	B	C
12	B	B	B	C
13	A	B	A	C
14	B	B	B	C
15	A	B	B	C
16	C	D	C	D
17	A	B	B	D
18	B	C	C	D
19	B	C	C	D
20	A	B	B	D
21	C	D	D	D
22	B	C	C	D
23	B	C	C	D
24	B	B	B	D
25	A	B	B	C
26	C	D	C	D
27	C	C	C	D
28	B	D	C	D
29	C	D	D	D
30	C	D	D	D

[0695]

实施例 #	Tyk2 IC ₅₀	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀	JAK3 IC ₅₀
31	B	C	C	D
32	B	C	B	C
33	B	C	C	D
34	A	C	B	C
35	A	C	B	C
36	A	C	B	C
37	B	C	B	D
38	A	C	B	C
39	A	B	B	C
40	A	C	B	C
41	B	C	B	D
42	A	B	B	C
43	B	D	C	D
44	B	C	B	C
45	C	D	D	D
46	B	D	C	D
47	B	C	C	D
48	B	C	B	C
49	B	C	C	D
50	B	C	C	D
51	A	C	B	C
52	B	B	B	C
53	B	B	B	C
54	A	B	B	C
55	B	B	B	C
56	C	D	C	D
57	B	C	C	D
58	A	B	B	C

[0696]

实施例 #	Tyk2 IC ₅₀	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀	JAK3 IC ₅₀
59	A	B	B	C
60	A	B	B	C
61	C	D	C	D
62	C	D	D	D
63	C	D	D	D
64	B	C	B	C
65	B	B	B	C
66	B	C	C	D
67	B	D	C	D
68	C	D	D	D
69	A	C	B	D
70	A	B	B	C
71	A	C	B	D
72	B	D	C	D
73	A	C	B	D
74	A	C	C	D
75	C	D	D	D
76	B	C	C	D
77	A	C	B	D
78	B	C	C	D
79	B	D	C	D
80	A	C	B	D
81	B	C	C	D
82	B	D	C	D
83	B	D	C	D
84	A	C	B	D
85	B	C	C	D
86	B	C	C	D

[0697]

实施例 #	Tyk2 IC ₅₀	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀	JAK3 IC ₅₀
87	B	D	C	D
88	C	D	C	D
89	C	D	D	D
90	A	C	B	C
91	B	C	C	D
92	A	C	B	D
93	A	C	C	D
94	B	D	C	D
95	A	B	B	D
96	A	A	A	C
97	A	C	B	D
98	A	C	B	D
99	B	C	C	D
100	A	C	B	D
101	A	A	A	C
102	B	C	C	D
103	A	B	B	C
104	A	C	B	D
105	A	C	B	D
106	C	D	C	D
107	C	D	D	D
108	B	D	C	D
109	B	D	C	D
110	A	B	B	C
111	B	C	C	C
112	A	B	B	C
113	A	B	B	C
114	A	C	B	C

[0698]

实施例 #	Tyk2 IC ₅₀	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀	JAK3 IC ₅₀
115	A	A	A	C
116	B	C	C	D
117	A	B	B	C
118	A	B	B	C
119	B	B	B	C
120	A	B	B	D
121	A	C	B	D
122	C	D	D	D
123	C	D	D	D
124	C	D	D	D
125	C	C	D	D
126	A	B	B	C
127	B	C	C	D
128	A	C	B	D
129	C	D	D	D
130	C	D	C	D
131	B	D	C	D
132	B	D	C	C
133	A	B	B	C
134	C	D	C	D
135	B	C	B	C
136	A	B	B	D
137	A	B	B	C
138	A	B	B	C
139	A	B	B	D
140	A	B	B	D
141	B	D	C	D
142	B	D	D	D

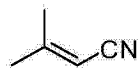
[0699]

实施例 #	Tyk2 IC ₅₀	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀	JAK3 IC ₅₀
143	A	C	B	D
144	B	D	C	D
145	A	C	B	D
146	A	B	C	D
147	A	B	B	C
148	A	C	B	D
149	C	D	D	D
150	A	C	B	D
151	A	C	B	C
152	A	C	B	C
153	A	C	B	C
154	A	B	A	C
155	A	B	B	C
156	A	C	B	D
157	B	C	B	D
158	A	A	B	C
159	A	B	B	D
160	A	C	B	C
161	A	C	B	D
162	A	C	B	C

[0700] 制备 A

[0701] 3-甲基丁-2-烯腈

[0702]



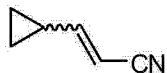
[0703] NaH(1.634g, 40.86mmol) 悬浮于 THF(100mL) 并冷却至 0°C。逐滴添加二乙基氰基甲基膦酸酯 (6.856mL, 43.58mmol), 同时保持温度在 5°C 以下。反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后缓慢添加丙-2-酮 (2.000mL, 27.24mmol)。反应混合物被回流加热 5 小时, 然后冷却至室温。反应混合物在饱和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机物用盐水洗涤、干燥 MgSO₄ 并减压浓缩以提供粗制物质。粗产物通过快速柱色谱 (洗脱剂: 100% DCM) 纯化以提

供 3-甲基丁-2-烯腈 (0.755g, 9.31mmol)。¹H NMR(CDCl₃) δ 5.13-5.09(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.93(s, 3H)。

[0704] 制备 B

[0705] 3-环丙基丙烯腈

[0706]



[0707] 二乙基氰基甲基膦酸酯 (1.914mL, 11.92mmol) 和环丙烷甲醛 (1.000ml, 13.12mmol) 悬浮于 THF(20mL) 并冷却至 0 °C。分批加入 KOtBu(1.605g, 14.31mmol) (反应变热)。反应混合物变得非常稠且难以搅拌。反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物在饱和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤、经 MgSO₄ 干燥并减压浓缩以提供作为顺式和反式异构体的混合物的粗制 3-环丙基丙烯腈 (1.055g, 11.33mmol, 95.02% 收率), 其不需进一步纯化而使用。¹H NMR(CDCl₃) (约 1:1 的 E/Z 比) δ 6.13(dd, 1H), 5.79(t, 1H), 5.35(d, 1H), 5.17(d, 1H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.11-1.04(m, 2H), 1.04-0.97(m, 2H), 0.70-0.63(m, 4H)。

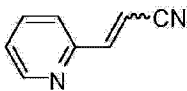
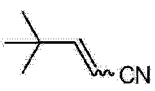
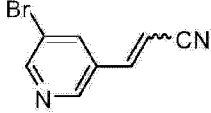
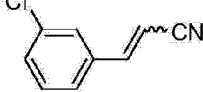
[0708] 表 1 化合物根据制备 B 的方法使用适当的起始材料制备。

[0709] 表 1


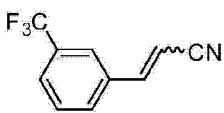
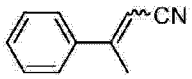

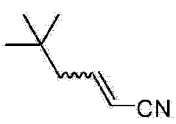
[0710]

化合物	结构	名称	数据
a		3-(5-甲氧基-吡啶-3-基) 丙烯腈	MS(apci) m/z = 161.1 (M+H)
b		3-(吡啶-4-基) 丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 4:1 的 E/Z 比) δ 8.76-8.73 (m, 0.5H), 8.72-8.68 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 0.5H), 7.36 (d, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, 0.25H), 6.09 (d, 1H), 5.70 (d, 0.25H).

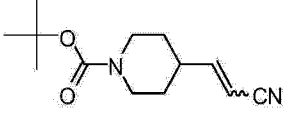
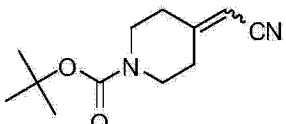
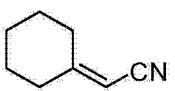
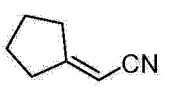
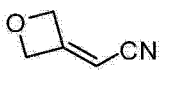
[0711]

化合物	结构	名称	数据
c		3-(吡啶-2-基) 丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 5:1 的 E/Z 比) ä 8.76-8.72 (m, 0.2H), 8.66-8.61 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 0.2H), 7.82-7.77 (m, 0.2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 2.2H), 7.25 (d, 0.2H) 6.60 (d, 1H), 5.67 (d, 0.2H).
d		4,4-二甲基戊 -2-烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 1.7:1 的 E/Z 比) ä 6.72 (d, 0.6H), 6.35 (d, 1H), 5.23 (d, 0.6H), 5.22 (d, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.08 (s, 5.3H).
e		3-(5-溴-吡啶 -3-基) 丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 5:1 的 E/Z 比) ä 8.76-8.69 (m, 1.4H), 8.60 (d, 1H), 8.44 (t, 0.2H), 7.92 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.10 (d, 0.2H), 5.99 (d, 1H), 5.67 (d, 0.2H).
f		3-(3-氯苯基) 丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 4.4:1 的 E/Z 比) ä 7.77-7.75 (m, 0.23H), 7.72-7.69 (m, 0.23H), 7.46-7.30 (m, 5.5H), 7.08 (d, 0.23H), 5.89 (d, 1H), 5.52 (d, 0.23H).

[0712]

化合物	结构	名称	数据
g		3-环戊基-丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 2:1 的 E/Z 比) ä 6.74-6.65 (m, 0.5H), 6.37 (t, 1H), 5.29 (dd, 0.5H), 5.21 (t, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 0.5H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 3H).
h		3-(3-(三氟-甲基)苯基)丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 5:1 的 E/Z 比) ä 8.12 (d, 0.2H), 7.91 (s, 0.2H), 7.74-7.52 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (d, 0.2H), 5.98 (d, 1H), 5.59 (d, 0.2H).
i		3-苯基丁-2-烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) E-主要信号 ä 7.49-7.37 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)
J		3-环丁基-丙烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 1:1 的 E/Z 比) ä 6.81 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.31-5.12 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 4H), 2.07-1.80 (m, 8H)
k		5,5-二甲基己-2-烯腈	¹ H NMR (CDCl ₃) (约 1:1 的 E/Z 比) ä 6.77-6.70 (m, 1H), 6.59-6.52 (m,

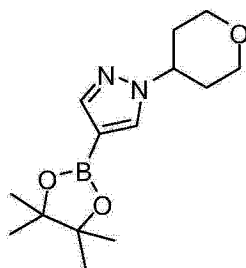
[0713]

化合物	结构	名称	数据
			1H), 5.40 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 2.33 (d, 2H), 2.11 (d, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)
l		4-(2-氰基乙烯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	MS (apci) m/z = 137.1 (M+H-Boc).
m		4-(氰基亚甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	MS (apci) m/z = 123.1 (M+H-Boc).
n		2-环己基-亚基乙腈	1H NMR (CDCl ₃) ä 5.04 (s, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 6H).
o		2-环戊基-亚基乙腈	1H NMR (CDCl ₃) ä 5.23 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 4H).
p		2-(环氧丙烷-3-基亚基)乙腈	1H NMR (CDCl ₃) ä 5.39 (m, 2H), 5.30 (m, 2H), 5.25 (m, 1H).

[0714] 制备 C

[0715] 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶

[0716]



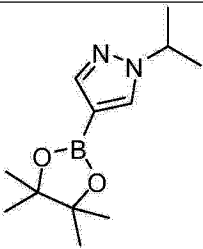
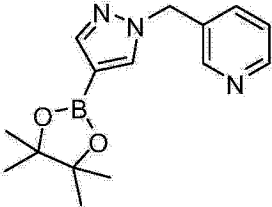
[0717] 步骤 A :四氢 -2H- 吡喃 -4- 基甲磺酸酯的制备 :在 0℃ 下向四氢 -2H- 吡喃 -4- 醇 (2.5g, 24.5mmol) 的 DCM(40mL) 溶液添加 DIEA(6.40mL, 36.7mmol) 并允许在氮气下搅拌 10 分钟。缓慢加入甲磺酰氯 (2.18mL, 28.1mmol)。使反应在 0℃ 进行 1 小时。反应在 100mL DCM 和 50mL 0.5M 盐酸之间分配。分层, 然后有几层依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有几层经 MgSO₄ 干燥、过滤并减压浓缩, 并在高真空下干燥以得到四氢 -2H- 吡喃 -4- 基甲磺酸酯 (4.4g, 24.4mmol, 99.7% 收率)。

[0718] 步骤 B :1-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-1H- 吡唑的制备 :在玻璃瓶中, 将 4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-1H- 吡唑 (0.75g, 3.87mmol)、四氢 -2H- 吡喃 -4- 基甲磺酸酯 (1.04g, 5.80mmol) 和 Cs₂CO₃(2.01g, 6.18mmol) 合并于 8mL N,N- 二甲基甲酰胺中, 然后氮气下密封并加热至 100℃。1 小时, 冷却反应并添加水以溶解所有固体。溶液用水稀释, 然后用 EtOAc(250mL) 萃取。然后, 有几层用水和盐水洗涤。然后, 合并的水层用 EtOAc(200mL) 萃取。有几层被合并, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。粗制物质真空下干燥过夜。粗品通过硅胶色谱纯化, 用 DCM 中 15-25% EtOAc 的梯度洗脱, 得到 1-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基)-1H- 吡唑 (0.176g, 0.633mmol, 16.4% 收率)。MS(apci) m/z = 279.2(M+H)。

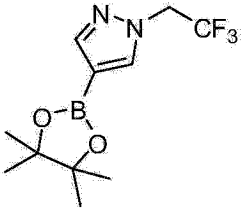
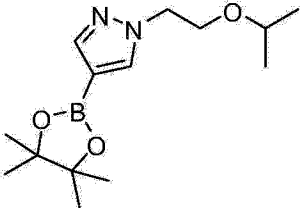
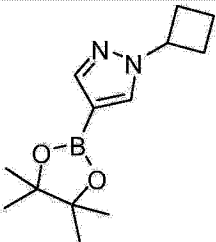
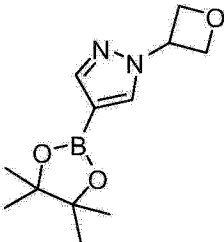
[0719] 表 2 化合物根据制备 C 的方法使用适当的起始材料制备。

[0720] 表 2

[0721]

化合物	结构	名称	数据
a		1- 异丙基 -4-(4,4,5,5-四甲 基 -1,3,2- 二氧 杂环戊硼烷-2- 基)-1H-吡唑	MS(apci) m/z = 237.2 (M+H)
b		3-((4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼 烷-2-基)-1H-吡 唑-1-基)甲基)	MS(apci) m/z = 286.2 (M+H)

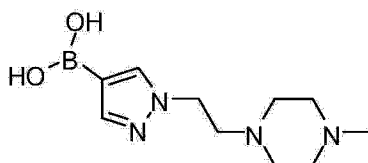
[0722]

化合物	结构	名称	数据
		吡啶	
c		4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶	MS(apci) m/z = 277.1 (M+H)
d		1-(2-异丙氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶	MS(apci) m/z = 281.2 (M+H)
e		1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶	MS(apci) m/z = 249.2 (M+H)
f		1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶	MS(apci) m/z = 251.2 (M+H)

[0723] 制备 D

[0724] 1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基硼酸

[0725]



[0726] 步骤 A : 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的制备 : 向装有 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1.000g, 5.154mmol)、 Cs_2CO_3 (2.687g, 8.246mmol) 和 2-溴乙醇 (0.5479mL, 7.730mmol) 的烧瓶添加 10mL DMF, 烧瓶在氮气下密封并加热至 100°C 48 小时。反应用乙酸乙酯稀释 (100mL) 并在其穿过玻璃微纤维滤器之前搅拌 30 分钟, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。有机物在减压下浓缩。然后粗品通过硅胶色谱纯化, 用己烷中 75-100% 乙酸乙酯梯度洗脱, 得到 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 (0.4290g, 1.622mmol, 31.47% 收率)。MS(apci)m/z = 239.2 (M+H)。

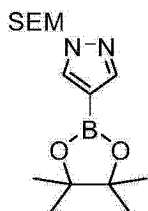
[0727] 步骤 B : 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基甲磺酸酯的制备 : 0°C 下, 向 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 (0.150g, 0.630mmol) 和 TEA (0.132mL, 0.945mmol) 的 5mL DCM 溶液添加甲磺酰氯 (0.0536mL, 0.693mmol), 伴随搅拌。使反应在 0°C 进行 30 分钟。反应被直接载入预先湿润的硅胶柱并用己烷中 50% 乙酸乙酯洗脱, 得到 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基甲磺酸酯 (0.169g, 0.513mmol, 81.4% 收率) MS(apci)m/z = 317.1 (M+H)。

[0728] 步骤 C : 1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基硼酸的制备 : 向 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基甲磺酸酯 (0.080g, 0.253mmol) 的 0.5mL N,N-二甲基甲酰胺溶液添加 1-甲基哌嗪 (0.281mL, 2.53mmol), 反应在氮气下密封并加热至 50°C 2.5 小时。反应混合物用二氯甲烷 (3mL) 稀释, 然后直接载入预先湿润的硅胶柱并用含有 1% 氢氧化铵的二氯甲烷中 15% 甲醇洗脱, 得到 1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基硼酸 (0.038g, 0.160mmol, 63% 收率), 这是在甲醇和氢氧化铵存在下在二氧化硅上水解的结果。MS(apci)m/z = 239.1 (M+H)。

[0729] 制备 E

[0730] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[0731]



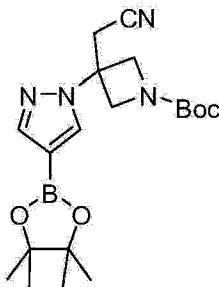
[0732] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (10.00g, 51.54mmol) 的 DMF (100mL) 溶液在冰浴中冷却至 0°C , 用一次加入的氢化钠 (油中 60% 分散体) (3.092g, 77.30mmol) 处理。反应混合物在 0°C 搅拌 2 分钟, 然后再室

温搅拌 30 分钟。反应混合物被冷却至 0℃, 并添加 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (11.82mL, 67.00mmol)。反应混合物被加热至室温并搅拌过夜。反应混合物被倾入含有冰 (大约 100mL) 的饱和氯化铵水溶液 (100mL) 并搅拌至冰融化。并融化后, 冷混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用水、盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并减压浓缩, 得到标题化合物 (14.45g, 44.56mmol, 86.46% 收率)。MS(apci)m/z = 325.0 (M+H)。

[0733] 制备 F

[0734] 3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0735]



[0736] 步骤 A: 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯: 在 5L 烧瓶中, NaH (24.531g, 613.34mmol) 在 500mL THF 中的悬浮液在冰浴中冷却。逐滴添加二乙基氰基甲基膦酸酯 (104.08mL, 648.39mmol) 的 THF (200mL) 溶液。添加后, 添加另外 120mL THF 以帮助搅拌。反应温至室温 1 小时, 然后冷却回到 0℃ 1 小时, 产生乳黄色溶液。然后, 经 1 小时逐滴添加 3-氧氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (100.00g, 584.13mmol) 的 THF (400mL) 溶液。得到的反应混合物被搅拌 15 小时, 然后用水猝灭, 并浓缩以除去 THF。得到的水溶液用 EtOAc 萃取。合并的有几层用盐水洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。滤液被浓缩为黄色油, 在搅拌过夜之后沉淀出黄色固体。该固体稀释于冷 EtOAc, 超声处理, 过滤, 并用冷 EtOAc 和己烷洗涤, 得到 82.09g 奶油色固体 (80%)。通过真空浓缩滤液并通过使用 20-30% EtOAc/己烷的梯度的二氧化硅色谱纯化来分离额外产物, 得到额外 18.6g (18%) 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。 1H NMR($CDCl_3$) δ 5.38(m, 1H), 4.69-4.72(m, 2H), 4.60-4.63(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

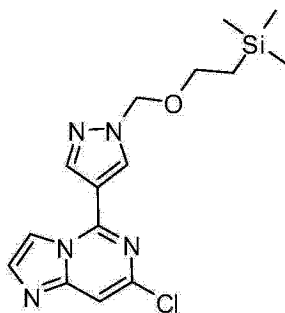
[0737] 步骤 B: 3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 在 5L 烧瓶中, 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (制备 F, 步骤 A; 94.2g, 485mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (85.6g, 441mmol) 溶解于乙腈 (882mL)。然后向其中添加 DBU (33.0mL, 220mmol)。得到的澄清橙棕色混合物在室温搅拌 15 小时。反应混合物被浓缩以除去溶剂并得到暗红色-橙色油。在室温下数小时内形成固体晶体。这通过用冷 Et_2O 和冷 EtOAc 洗涤 (注意防止溶解) 而分离, 得到 110g (64% 收率) 标题化合物。重复再结晶以得到另外 13.7g (8% 收率)。额外化合物通过纯化上述再结晶的滤液而被分离。这通过用 20-50% EtOAc/己烷梯度洗脱的二氧化硅色谱纯化, 得到额外 22.7g (13%) 标题化合物。MS(apci)m/z = 289.2 (M+H-Boc)。

[0738] 制备 G

[0739] 7-氯-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并

[1, 2-c] 咪啉

[0740]



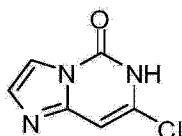
[0741] 步骤 A : 6-氯-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-4-胺的制备:向烧瓶装入在二噁烷(40mL)中的2,6-二氯咪啉-4-胺(10.0g, 61.0mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(制备E;29.7g, 91.5mmol)和 K_2CO_3 (25.3g, 183mmol),然后向反应混合物添加300mL二噁烷和11mL水。然后用氩气清洗反应混合物30分钟,然后向反应一次性添加四(三苯膦)钯(0)(3.52g, 3.05mmol),然后用氩气再清洗30分钟。然后反应混合物被密封并在50°C加热过夜。反应混合物被冷至室温并在乙酸乙酯(300mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)之间分配。然后用乙酸乙酯再萃取水层两次并分离。有机层被合并,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并减压浓缩。得到的残留物通过使用在己烷中20-100%乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱纯化,得到6-氯-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-4-胺(5.00g, 15.3mmol, 25.2%收率)。MS(apci)m/z = 326.1(M+H)。结构和区域异构体通过观察到的n0e确认。

[0742] 步骤 B : 7-氯-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪啉并[1,2-c]咪啉的制备:向6-氯-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪啉-4-胺(2.750g, 8.439mmol)在60mL 1:1无水乙醇:pH=7磷酸盐缓冲液中的溶液添加乙酸钠(1.385g, 16.88mmol)和2-氯乙醛(1.905mL, 14.77mmol),然后给反应混合物配备冷凝器并加热至95°C过夜。反应不完全,所以添加乙酸钠(1.385g, 16.88mmol)和2-氯乙醛(1.905mL, 14.77mmol),并加热反应混合物至95°C 4小时。之后,使反应冷却至室温,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。有几层被合并,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并减压浓缩。得到的残留物通过使用己烷(1L)中30-45%乙酸乙酯洗脱的硅胶色谱纯化,得到标题化合物(1.16g, 3.315mmol, 39.29%收率)。MS(apci)m/z = 350.1(M+H)。

[0743] 制备 H

[0744] 7-氯咪啉并[1,2-c]咪啉-5(6H)-酮

[0745]



[0746] 步骤 A : 7-氯-5-(甲基硫)咪啉并[1,2-c]咪啉盐酸盐的制备:6-氯-2-(甲基硫)咪啉-4-胺(25.17g, 143.3mmol)和2-氯乙醛(27.73mL, 215.0mmol)(50%水溶液)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在95°C加热14小时。使反应混合物冷却至室温,然后在冰浴

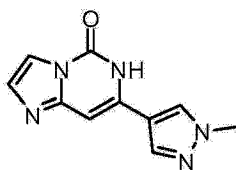
中冷却。反应混合物被过滤,固体用二噁烷洗涤,得到 7-氯-5-(甲基硫)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐(24.01g, 101.7mmol, 70.96%收率),为褐色粉末。MS(apci)m/z = 200.0(M+H).

[0747] 步骤 B: 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的制备: 7-氯-5-(甲基硫)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐(10.5g, 44.5mmol) 部分溶解于 MeOH(40mL), 然后缓慢添加氢氧化钾(11.2g, 200mmol) 的水(100mL) 溶液, 将反应加热回流。反应产生甲硫醇, 因此小心使该有毒气体装在避光罩中。2 小时, 反应被冷却并用 1N HCl 溶液中和以达到 6 至 7 的 pH。反应被过滤并用 MeOH 洗涤固体。固体在滤饼上干燥, 然后经高真空泵干燥, 提供白色固体的 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(6.6g, 87%收率)。MS(apci)m/z = 170.1(M+H).

[0748] 制备 I

[0749] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮

[0750]

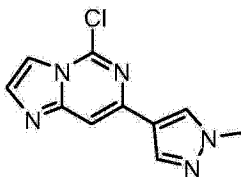


[0751] 向在异丙醇(400mL)中 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(制备 H; 10.0g, 59.0mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(19.0g, 88.5mmol) 和 XPHOS(2.81g, 5.90mmol) 的混合物添加 2MK₃PO₄(88.5mL, 177mmol)。混合物用 N₂ 清洗 15 分钟, 伴随强烈混合并添加 Pd₂dba₃(2.70g, 2.95mmol)。混合物在 N₂ 气氛下回流加热 20 小时。混合物被添加额外 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(6.00g) 和 Pd₂dba₃(1.00g) 并回流加热另外 20 小时。混合物冷却至室温并浓缩至水浆。浆体被分配入 H₂O(500mL) 和 50% EtOAc-己烷(250mL) 并混合。混合物经滤纸过滤并去除有机层。水层用 50% EtOAc/己烷洗涤并在冰浴上冷却。溶液在搅拌下用浓盐酸处理至 pH 6, 得到的精细沉淀被收集, 用 H₂O 和 Et₂O 洗涤, 并真空干燥, 得到淡灰色固体的标题化合物(9.65g, 76%收率)。MS(apci)m/z = 216.2(M+H).

[0752] 制备 J

[0753] 5-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶

[0754]



[0755] 向 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(制备 I; 9.60g, 44.6mmol) 在无水 DCM(90mL) 中的悬浮液添加 DIEA, 悬浮液在室温搅拌 5 分钟。混合物被冷却至 0°C, 经 5 分钟添加 POCl₃(12.3mL, 134mmol)。使混合物达到室温, 得到的稠浆体用无水 DCM(50mL) 处理。混合物在室温下剧烈搅拌 23 小时。得到的淡褐色悬浮液用己烷(90mL) 稀释并通过真空过滤收集。收集的固体用 Et₂O 洗涤并真空干燥, 得到粗产物盐。该盐悬浮于 5:20:75MeOH/DIEA/EtOAc(200mL) 并在室温搅拌 30 分钟。混合物经覆盖有硅藻土层的 SiO₂ 塞过滤, 用 5% MeOH/EtOAc 洗脱。滤液被浓缩, 残留固体真空干燥, 得到淡奶

油色固体的标题化合物 (5.65g, 54% 收率)。MS(apci)m/z = 234.2 (M+H)。

[0756] 制备 K-1

[0757] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (方法 1)

[0758]

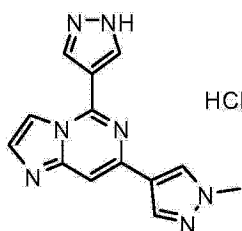


[0759] 向 5-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (制备 J, 132mg, 0.565mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (164mg, 0.847mmol) 在 DME(4mL) 中的混合物添加 1M K_2CO_3 (1.69mL, 1.69mmol), 得到的溶液用 N_2 清洗 15 分钟。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (65.3mg, 0.0565mmol), 密封烧瓶, 混合物在 $90^\circ C$ 搅拌 15 小时。反应混合物被冷却至室温并用 H_2O (10mL) 稀释。含水混合物用 EtOAc 萃取, 合并萃取物并用己烷 (1vol) 稀释。静置 15 分钟后, 通过真空过滤收集得到的沉淀并用 50% EtOAc-己烷洗涤, 得到期望的产物。EtOAc 滤液用 1M NaOH 萃取, 萃取物与之前的含水部分合并。含水混合物用 6M HCl 处理至 pH4, 然后用 NaCl 处理至饱和。混合物用 DCM 萃取, 合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 通过硅藻土垫过滤并浓缩。残留产物与之前批次合并, 真空干燥, 得到淡黄色固体的标题化合物 (133mg, 89% 收率)。MS(apci)m/z = 266.2 (M+H)。

[0760] 制备 K-2

[0761] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐 (方法 2)

[0762]



[0763] 步骤 A :6-氯-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺和 2-氯-6-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备 :2,6-二氯嘧啶-4-胺 (4.00g, 24.4mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (制备 E ;14.0g, 36.6mmol) 和 K_3PO_4 (15.5g, 73.2mmol) 悬浮于二噁烷 (120mL, 24.4mmol) 和 H_2O (4.39mL, 244mmol) 中。氮气下脱气之后, 添加 $Pd(PPh_3)_4$ (1.41g, 1.22mmol), 反应被密封并在 $50^\circ C$ 搅拌 15 小时。冷却后, 反应混合物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机物用水、盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 提供稠的黄橙色油的粗物质。粗物质通过使用 20-100% EtOAc/己烷梯度的二氧化硅色谱纯化, 得到 6-氯-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (4.00g, 50.3%) 和

2-氯-6-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (2.96g, 37.2%收率)。MS(apci)m/z = 326.1(M+H)。产物的结构和区域异构体通过观察到的nOe来确认。

[0764] 步骤B: 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备: 6-氯-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (1.00g, 3.07mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.958g, 4.60mmol)、K₃PO₄ (1.95g, 9.21mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.355g, 0.307mmol) 悬浮于二噁烷 (15.3mL) 和 H₂O (0.829mL)。用氮气脱气之后, 反应混合物被加热至 100℃ 过夜。冷却之后, 反应混合物稀释于 EtOAc 并用水和盐水洗涤。有机物经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩为橙色油。得到的粗物质通过使用 0-10% MeOH/EtOAc 梯度的二氧化硅色谱纯化, 得到稠的黄色油的 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (0.623g, 1.68mmol, 54.7%收率)。MS(apci)m/z = 372.4(M+H)。

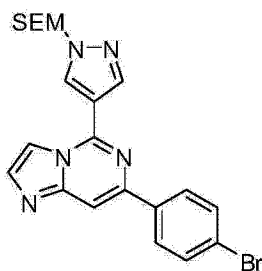
[0765] 步骤C: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (2.0g, 5.4mmol) 悬浮于 40mL pH 7 磷酸盐缓冲液和 16mL EtOH 的混合物中。向乳白色混合物添加 NaOAc (0.79g, 9.7mmol), 随后添加 2-氯乙醛 (1.0mL, 8.1mmol)。然后将反应混合物加热至 95℃。5 小时后, 反应不完全, 添加另一份 2-氯乙醛 (0.10mL, 0.81mmol) 并搅拌另外 1 小时。冷却后, 反应混合物稀释于 EtOAc 和饱和 NaHCO₃。分离后, 有几层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。残留物稀释于二乙醚, 超声处理, 并过滤, 得到 0.88g 灰白色固体的 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶。通过浓缩滤液并通过使用 0-10% MeOH/EtOAc 的二氧化硅色谱纯化而获得额外产物。这提供了另外 0.80g 中间体。MS(apci)m/z = 396.2(M+H)。

[0766] 步骤D: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐的制备: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (75mg, 0.19mmol) 溶解于 DCM (950 μL, 0.19mmol)。向其中添加二噁烷 (950 μL, 0.95mmol) 中 4N HCl, 并在室温下搅拌 1 小时, 混合物被浓缩至干以提供标题化合物。MS(apci)m/z = 266.2(M+H)。

[0767] 制备 L

[0768] 7-(4-溴苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶

[0769]



[0770] 步骤 A : 3-氨基-3-(4-溴苯基)丙烯腈的制备 : 向烘箱干燥的烧瓶装入 300mL 四氢呋喃和二异丙基胺 (31.4mL, 223mmol) 并在氮气下冷却至 0℃。然后通过注射器经 10 分钟向反应混合物缓慢添加丁基锂 (2.5M, 己烷中) (79.1mL, 198mmol)。然后使反应混合物在 0℃ 搅拌 20 分钟。然后将反应混合物冷却至 -78℃ 并经 5 分钟缓慢添加乙腈 (10.8mL, 206mmol)。使反应混合物搅拌 10 分钟, 然后经 10 分钟添加 4-溴苯并腈 (30.0g, 165mmol) 在 100mL 四氢呋喃中的溶液。使反应混合物在 -78℃ 进行额外 10 分钟, 然后缓慢升至室温并进行过夜。反应混合物被冷却至 0℃ 并缓慢添加 200mL 水。反应混合物被搅拌 10 分钟, 通过真空过滤收集固体, 并在高真空下干燥。固体悬浮于二氯甲烷, 得到的固体通过真空过滤收集, 得到 3-氨基-3-(4-溴苯基)丙烯腈 (34.2g, 153mmol, 93.0% 收率)。MS(apci)m/z = 222.0 (M-H)。

[0771] 步骤 B : 6-氨基-4-(4-溴苯基)嘧啶-2(1H)-硫酮的制备 : 向装有 600mL 无水乙醇的烧瓶溶解钠 (14.86g, 646.5mmol) 和催化量的硫酸铜 (II) (10mg)。反应体积在减压下减少一半, 并在室温下添加硫脲 (49.22g, 646.5mmol) 和 3-氨基-3-(4-溴苯基)丙烯腈 (38.46g, 172.4mmol), 反应混合物装配冷凝器并加热回流经过周末。添加水 (400mL), 用浓盐酸水溶液酸化至 pH = 7。搅拌反应混合物 5 分钟, 得到的固体通过真空过滤收集, 得到 6-氨基-4-(4-溴苯基)嘧啶-2(1H)-硫酮 (53.90g, 191.0mmol, 110.8% 收率)。MS(apci)m/z = 282.0 (M+H)。

[0772] 步骤 C : 6-(4-溴苯基)-2-(乙基硫)嘧啶-4-胺的制备 : 在室温下向 4-氨基-6-(4-溴苯基)嘧啶-2(1H)-硫酮 (53.90g, 191.0mmol) 和碘乙烷 (16.96mL, 210.1mmol) 在 200mL DMSO 中的溶液缓慢添加 200mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 伴随搅拌。搅拌反应 1 小时, 然后添加碘乙烷 (8.0mL, 99.1mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物被倾入 500mL 水并搅拌 20 分钟。固体通过真空过滤收集, 高真空下干燥过夜, 得到 6-(4-溴苯基)-2-(乙基硫)嘧啶-4-胺 (51.0g, 156.2mmol, 81.76% 收率)。MS(apci)m/z = 310.0 (M+H)。

[0773] 步骤 D : 7-(4-溴苯基)-5-(乙基硫)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备 : 在室温下向 6-(4-溴苯基)-2-(乙基硫)嘧啶-4-胺 (35.00g, 112.8mmol) 在 20mL THF 和 200mL 水中的浆体添加 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (38.14g, 225.7mmol)。反应瓶装配冷凝器, 允许混合物在回流搅拌下进行过夜。24 小时后, 反应混合物被冷却并倾入 400mL 水。通过真空过滤收集固体。湿润固体悬浮于 500mL 饱和碳酸氢钠水溶液并观察气体逸出。混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后用 DCM (8x 500mL) 萃取。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 并减压浓缩。然后粗品在高真空下干燥过夜, 得到 7-(4-溴苯基)-5-(乙基硫)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (31g, 87.18mmol, 77.27% 收率)。MS(apci)m/z = 334.0 (M+H)。

[0774] 步骤 E : 7-(4-溴苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的制备 : 向装有 7-(4-溴

苯基)-5-(乙基硫)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (62.34g, 186.5mmol)、甲醇 (250mL) 和氢氧化钾 (52.32g, 932.6mmol) 的烧瓶添加水 (250mL), 反应装配冷凝器并加热回流 4 小时。反应混合物用水 (500mL) 稀释并用浓盐酸酸化至 pH = 5。通过真空过滤收集固体, 然后用水 (3x 500mL) 洗涤, 干燥滤饼。半干固体放入高真空下的真空干燥器两天, 得到 7-(4-溴苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (51.25g, 176.7mmol, 94.71% 收率)。MS(apci)m/z = 290.0 (M+H)。

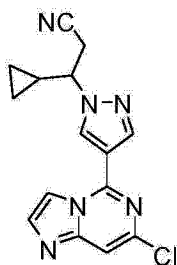
[0775] 步骤 F: 7-(4-溴苯基)-5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 向装有 7-(4-溴苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (25.00g, 86.173mmol)、三氯化磷 (31.554mL, 344.69mmol) 和 N,N-二乙基苯胺 (27.420mL, 172.35mmol) 的烧瓶添加乙腈 (200mL), 混合物被加热至 50°C 过夜。反应混合物在减压下浓缩, 残留物用水和 DCM 稀释。水溶液用碳酸钾中和, 双相混合物穿过硅藻土垫以除去不溶性物质。分层, 水层用 DCM 萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥并在减压下浓缩。粗物质用己烷研磨, 过滤收集固体, 得到 7-(4-溴苯基)-5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶 (10.369g, 33.604mmol, 38.997% 收率)。MS(apci)m/z = 310.0 (M+H)。

[0776] 步骤 G: 7-(4-溴苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 向烧瓶装入 7-(4-溴苯基)-5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶 (2.68g, 8.685mmol)、碳酸钾 (3.601g, 26.06mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (制备 E; 6.628g, 17.37mmol), 合并于玻璃瓶中, 抽空容器并回填氩气。向反应添加 100mL DME, 然后添加水 (1.252mL, 69.48mmol), 向反应鼓泡通入氩气 20 分钟, 然后一次性添加四(三苯膦)钯(0) (1.004g, 0.8685mmol)。反应装配隔膜并鼓泡通入氩气 10 分钟, 然后密封反应并加热至 70°C 4 小时, 添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (制备 E; 3.3g, 8.6mmol)。鼓泡通入氩气 10 分钟, 然后密封反应并加热至 70°C 3 小时。反应用 DCM (300mL) 中 10% 甲醇稀释, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 然后减压浓缩。得到的粗品通过使用己烷中 30-75% 乙酸乙酯梯度洗脱的硅胶色谱纯化, 得到标题化合物 (1.625g, 3.454mmol, 39.77% 收率)。MS(apci)m/z = 470.1 (M+H)。

[0777] 制备 M

[0778] 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

[0779]



[0780] 步骤 A: 7-氯-5-(1H-吡唑-4-yl)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 向 7-氯-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (制备 G; 0.250g, 0.715mmol) 在 3.5mL DCM 中的溶液添加 2,2,2-三氟乙酸 (2.2mL, 28.6mmol), 并允许在室温搅拌 1 小时, 反应混合物然后用 5mL 甲苯稀释, 然后减压浓缩。得到的残留物溶解于 2mL 的 7M 氨的甲醇溶液, 并在室温搅拌 30 分钟。反

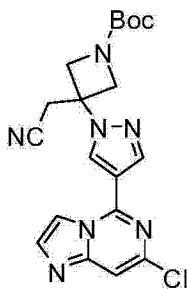
应混合物在减压下浓缩,得到的残留物通过使用含有 1% 氢氧化铵的 DCM 中的 2-5% 甲醇梯度洗脱的硅胶色谱纯化,得到 7-氯-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.107g, 0.468mmol, 65.5% 收率)。MS(apci)m/z = 220.1 (M+H)。

[0781] 步骤 B: 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈的制备: 向 7-氯-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.107g, 0.4872mmol) 和 3-环丙基丙烯腈 (制备 B; 0.3403g, 3.654mmol) 在 2mL 乙腈中的溶液添加 DBU (0.1457mL, 0.9744mmol)。反应混合物被密封并加热至 50°C 并搅拌过夜。向反应混合物添加更多 3-环丙基丙烯腈 (0.100g, 0.107mmol) 和 DBU (0.072mL, 0.448mmol), 反应混合物被密封并加热至 60°C 4 小时。反应混合物被直接加载至硅胶上用含有 0.5% 氢氧化铵的己烷中的 50-75% 乙酸乙酯梯度洗脱, 得到标题化合物 (0.119g, 0.3729mmol, 76.54% 收率)。MS(apci)m/z = 313.1 (M+H)。

[0782] 制备 N

[0783] 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0784]

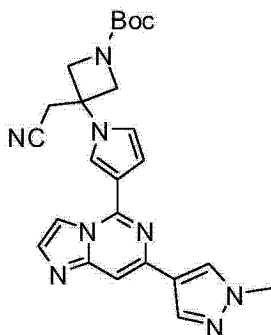


[0785] 以与制备 M 相同的方式制备, 用 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯替代 3-环丙基丙烯腈, 得到标题化合物 (0.050g, 0.1208mmol, 71.71% 收率)。MS(apci)m/z = 414.1 (M+H)。

[0786] 制备 O

[0787] 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0788]



[0789] 步骤 A: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 向装有 5-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (制备 J; 0.150g, 0.642mmol)、1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基硼酸 (0.257g, 0.963mmol) 和

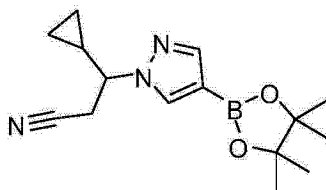
磷酸钾 (0.321mL, 0.642mmol) 的烧瓶添加 6mL 二噁烷, 并向混合物鼓泡通入氩气 15 分钟。添加四(三苯膦)钯(0) (0.0742g, 0.0642mmol), 并向反应鼓泡通入氩气 15 分钟。氩气下密封烧瓶, 混合物在 75°C 加热搅拌过夜。然后反应在减压下浓缩, 然后吸收入 DCM(5mL)。形成沉淀并通过真空过滤收集并用 DCM(10mL) 洗涤。固体含有无三异丙基甲硅烷基保护的产物以及无机盐。不试图进一步纯化, 如此获得 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.220g, 0.832mmol, 130% 收率)。MS(apci)m/z = 265.1 (M+H)。

[0790] 步骤 B: 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 室温下向装有 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.0500g, 0.189mmol)、3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (制备 F, 步骤 A; 0.0459g, 0.237mmol) 和 DBU(0.0283mL, 0.189mmol) 的烧瓶添加 1mL 乙腈。然后搅拌悬浮液并加热至 50°C 过夜。反应被直接加载至硅胶上并使用乙酸乙酯和 0.5% 氢氧化铵的混合物洗脱, 得到高纯度的标题化合物 (0.0860g, 0.188mmol, 99.14% 收率)。MS(apci)m/z = 459.2 (M+H)。

[0791] 制备 P

[0792] 3-环丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0793]

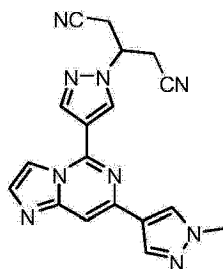


[0794] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (2.44g, 12.6mmol), 3-环丙基丙烯腈 (制备 B; 2.34g, 25.1mmol) (为异构体的混合物) 和 DBU(1.88mL, 12.6mmol) 悬浮于 MeCN(10mL) 并在 40°C 搅拌 3 天。反应混合物被冷却至室温并在减压下浓缩, 得到粗物质, 其可以通过快速柱色谱纯化 (洗脱剂: 25-35% EtOAc/己烷), 得到 3-环丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (2.48g, 8.64mmol, 68.8% 收率)。MS(apci)m/z = 288.2 (M+H)。

[0795] 实施例 1

[0796] 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二腈

[0797]



[0798] 步骤 A: 二甲基 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶

啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二酸二甲酯的制备: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备K; 0.165g, 0.622mmol) 悬浮于 CH₃CN(5mL), 添加(E)-戊-2-烯二酸二甲酯(0.295g, 1.87mmol), 随后添加 DBU(0.0947g, 0.622mmol)。反应温至 55°C 并加热 9 小时。然后冷却反应并浓缩。残留物在硅胶(1-4% 甲醇, DCM 中)上纯化, 得到二甲基 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二酸二甲酯(205mg, 78% 收率)。MS(apci)m/z = 424.2(M+H)。

[0799] 步骤 B: 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二酸的制备: 氢氧化锂水合物(0.0813g, 1.94mmol) 溶解于水(2mL) 中并添加至二甲基 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二酸二甲酯(0.205g, 0.484mmol) 在 MeOH(4mL) 中的溶液。搅拌 3 天后, 反应被浓缩以除去 MeOH, 然后用 1N HCl(大约 2mL) 酸化至 pH 4。冷却产生固体, 其被过滤并用 MeOH 洗涤。滤液稍微浓缩, 得到第二次产物, 其被合并而得到 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二酸(125mg, 65% 收率)。MS(apci)m/z = 396.2(M+H)。

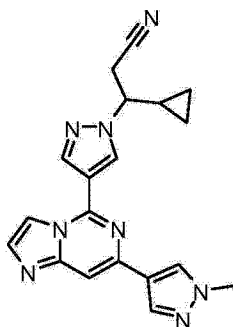
[0800] 步骤 C: 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊烷二酰胺的制备: 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二酸(60mg, 0.15mmol) 溶解于 DMF(1mL) 并冷却至 0°C。添加羰二咪唑(69mg, 0.42mmol), 5 分钟后, 反应被温至室温。搅拌 2 小时, 鼓泡通入 NH₃ 气体约 10 分钟。大约 2mL CH₃CN 被添加至反应以清洗烧瓶侧面, 反应被搅拌额外 14 小时。然后, 反应用水(11mL) 稀释并用 EtOAc(3x 15mL) 洗涤。水相被浓缩并用 MeOH 共沸, 得到期望的产物 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊烷二酰胺(60mg, 101% 收率), 其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS(apci)m/z = 394.1(M+H)。

[0801] 步骤 D: 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二腈的制备: 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊烷二酰胺(0.047g, 0.12mmol) 部分溶解于 DMF(0.3mL) 并添加 DCM(0.5mL) 和三乙胺(0.08g, 0.79mmol)。2,2,2-*t*-三氯乙酰氯(0.08g, 0.44mmol) 在 0°C 添加, 反应被搅拌 1 小时。添加额外试剂(40mg Et₃N 和 30mg 酰基氯), 反应完全。反应被浓缩并泵至干。添加最少量的水(1.5mL) 来溶解粗产物。添加过量氯化钠至水层, 该混合物用 EtOAc(10x 10mL) 萃取以回收期望的产物。有机相用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊二腈(42mg, 98% 收率)。MS(apci)m/z = 358.1(M+H). ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 9.12(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.76(s, 1H), 5.30-5.29(m, 1H), 3.91(s, 3H), 1.22-1.10(m, 4H)。

[0802] 实施例 2

[0803] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0804]

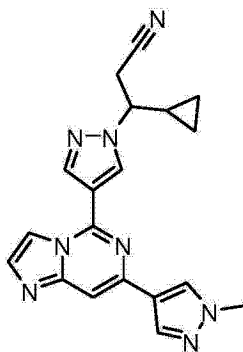


[0805] 向7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备K-1;0.130g,0.490mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液添加DBU(89.5mg,0.588mmol)和3-环丙基丙烯腈(制备B;0.183g,1.96mmol)。反应混合物在室温下搅拌24小时。添加额外的3-环丙基丙烯腈(0.046g,0.49mmol),反应混合物在室温下搅拌72小时。反应混合物添加至H₂O(8mL),混合,并用EtOAc萃取。合并的EtOAc萃取物用饱和NaCl洗涤,经MgSO₄/活性炭干燥。溶液经短的SiO₂柱(15mL过程烧结漏斗,1/2满的SiO₂)洗脱,首先用EtOAc洗脱,然后用10%MeOH/EtOAc洗脱。10%MeOH/EtOAc级分被浓缩,得到的残留物用Et₂O处理并超声处理,得到颗粒悬浮液。使沉淀沉降,倒掉Et₂O,用Et₂O洗涤固体,然后在真空下干燥,得到白色粉末的3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(40mg,23%收率)。MS(apci)m/z = 359.2(M+H)。

[0806] 实施例3

[0807] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体(峰1)

[0808]

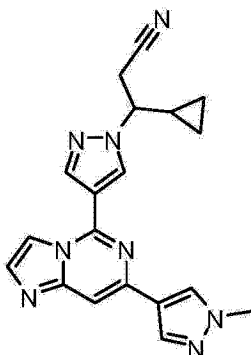


[0809] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例2;0.010g,0.028mmol)通过手性HPLC分离(Chiral Tech. OD-H;1cm x 250mm;220nm,5mL/min;20%乙醇;80%己烷)。分离峰1,得到3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体1(3.0mg,30%收率)峰1。MS(apci)m/z = 359.2(M+H)。 $[\alpha]_{20/D} = +56.5^\circ$ 氯仿中(10mg/mL)。

[0810] 实施例4

[0811] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体2(峰2)

[0812]

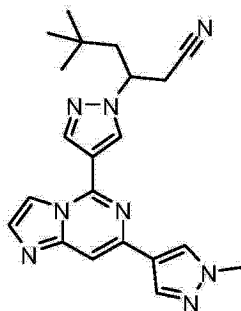


[0813] 通过手性 HPLC(Chiral Tech. OD-H;1cm x 250mm;220nm,5mL/min;20%乙醇:80%己烷)分离 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例 2;0.010g,0.028mmol)。分离峰 2,得到 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 2(2.5mg,25%收率)。MS(apci)m/z = 359.2(M+H)。 $[\alpha]_{20}^D = -58.5^\circ$ 氯仿中(10mg/mL)。

[0814] 实施例 5

[0815] 5,5-二甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)己腈

[0816]



[0817] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备 K;0.040mg,0.15mmol)溶解于二甲基甲酰胺(0.6mL),添加 5,5-二甲基己-2-烯腈(表 1,化合物 k;56mg,0.045mmol)和 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓(34mg,0.23mmol),反应在 50℃加热 7 小时。然后使反应冷却,去除溶剂。粗反应通过使用梯度(1至 4% MeOH/DCM)的硅胶色谱纯化,得到固体的 5,5-二甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)己腈(37mg,63%收率)。MS(apci)m/z = 389.2(M+H)。

[0818] 表 3 化合物根据实施例 5 的方法制备,使用适当的起始材料。

[0819] 表 3

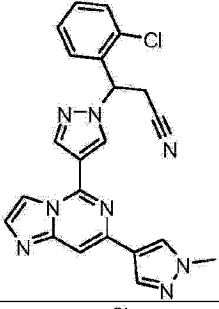
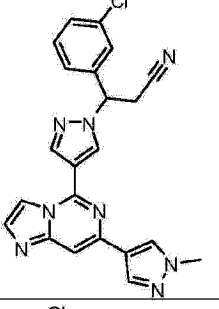
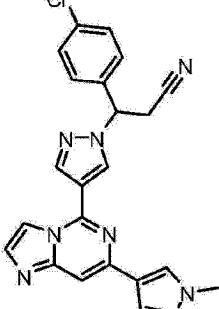
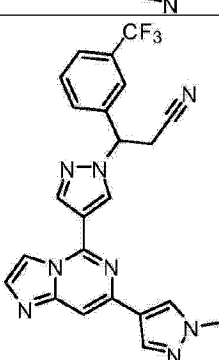
[0820]

实施例 #	结构	名称	MS

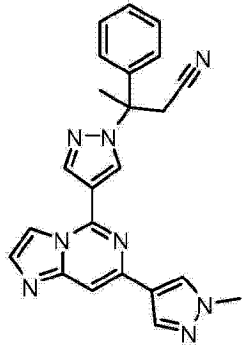
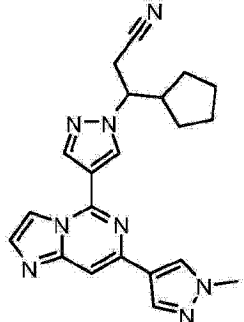
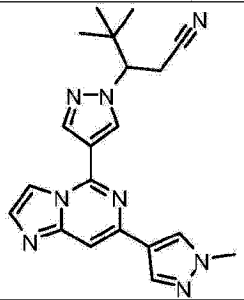
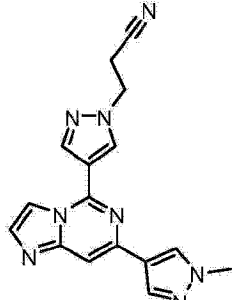
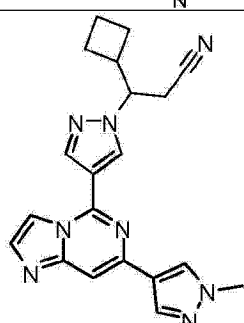
[0821]

实施例 #	结构	名称	MS
6		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(吡啶-2-基)丙腈	(apci) m/z = 396.1 (M+H)
7		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(吡啶-3-基)丙腈	(apci) m/z = 396.2 (M+H)
8		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(吡啶-4-基)丙腈	(apci) m/z = 396.1 (M+H)
9		3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈	(apci) m/z = 426.1 (M+H)
10		3-(5-溴吡啶-3-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈	(apci) m/z = 474/476 (M+H)

[0822]

实施例 #	结构	名称	MS
11		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-苯基丙腈	(apci) m/z = 395.1 (M+H)
12		3-(2-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 429.1 (M+H)
13		3-(3-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 429.1 (M+H)
14		3-(4-氯苯基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 429.1 (M+H)
15		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙腈	(apci) m/z = 463.1 (M+H)

[0823]

实施例 #	结构	名称	MS
16		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-苯基丁腈	(apci) m/z = 409.2 (M+H)
17		3-环戊基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 387.2 (M+H)
18		4,4-二甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)戊腈	(apci) m/z = 375.2 (M+H)
19		3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 319.1 (M+H)
20		3-环丁基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 373.2 (M+H)

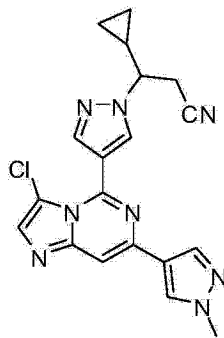
[0824]

实施例 #	结构	名称	MS
21		4-(氰基甲基)-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	(apci) m/z = 488.2 (M+H)
22		2-(1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环己基)乙腈	(apci) m/z = 387.3 (M+H)
23		2-(1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环戊基)乙腈	(apci) m/z = 373.2 (M+H)
24		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)环氧丙烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 361.2 (M+H)

[0825] 实施例 25

[0826] 3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

[0827]

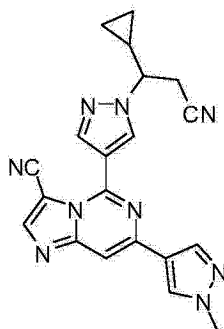


[0828] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例2)(46mg, 0.13mmol)和1-氯吡咯烷-2,5-二酮(26mg, 0.19mmol)悬浮于DCM(1.3mL, 0.13mmol)并在室温下搅拌1小时。其立即通过使用0-10% MeOH/EtOAc梯度的二氧化硅色谱纯化,得到淡黄色固体的标题化合物(18mg, 34%收率)。MS(apci)m/z = 393.2(M+H)。

[0829] 实施例 26

[0830] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-腈

[0831]



[0832] 步骤A:3-环丙基-3-(4-(3-碘-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备:3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例2;84.6mg, 0.236mmol)和1-碘吡咯烷-2,5-二酮(79.7mg, 0.354mmol)悬浮于DCM(2.36mL, 0.236mmol)并在室温搅拌15小时。反应混合物稀释于EtOAc并用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。得到的粗物质通过使用0-5% MeOH/EtOAc梯度的二氧化硅色谱纯化,得到3-环丙基-3-(4-(3-碘-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(86.5mg, 75.7%收率)。MS(apci)m/z = 485.2(M+H)。

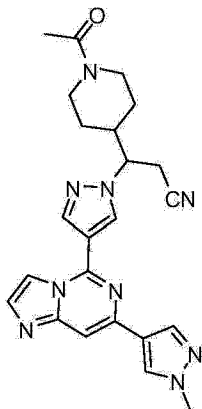
[0833] 步骤B:5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-腈的制备:在微波安全烧瓶中,3-环丙基-3-(4-(3-碘-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(22.4mg, 0.0463mmol)和氰基铜(4.56mg, 0.0509mmol)悬浮于DMF(463 μL, 0.0463mmol)中。反应混合物在160°C加热1小时。反应混合物被冷却并稀释于EtOAc和10% NH₄OH(10mL)。混合物被分离,水层用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。使用制备型TLC在15% MeOH/EtOAc中纯化,得到

5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-腈(11.0mg, 62.0%收率)。MS(apci)m/z = 384.4(M+H)。

[0834] 实施例 27

[0835] 3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0836]



[0837] 步骤 A : 4-(2-氰基-1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备 : 向 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备 K ; 50mg, 0.19mmol) 添加 DMF(950 μ L, 0.19mmol)、4-(2-氰基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(表 1, 化合物 1 ; 67mg, 0.28mmol) 和 DBU(185 μ L, 1.3mmol)。反应混合物被加热至 45 $^{\circ}$ C 8 小时, 然后稀释在 EtOAc 中并用水和盐水洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩至黄色油。得到的粗物质通过反相 HPLC 使用 0-100% 乙腈 / 水梯度纯化, 得到 4-(2-氰基-1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(59mg, 62%收率)。MS(apci)m/z = 502.2(M+H)。

[0838] 步骤 B : 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(哌啶-4-基)丙腈盐酸盐的制备 : 4-(2-氰基-1-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(59.4mg, 0.118mmol) 溶解于 DCM(592 μ L, 0.118mmol)。向其中添加 4N HCl 的二噁烷(296 μ L, 1.18mmol) 溶液, 并在室温搅拌 1 小时。1 小时后观察到完全转化, 反应混合物被浓缩至干, 得到 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(哌啶-4-基)丙腈的盐酸盐。(56.0mg, 99.7%收率)。MS(apci)m/z = 402.3(M+H)。

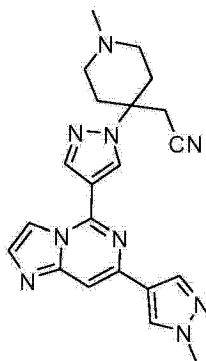
[0839] 步骤 C : 3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备 : 3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(哌啶-4-基)丙腈盐酸盐(10.0mg, 0.021mmol) 悬浮于 THF(211 μ L, 0.021mmol)。向其中添加三乙胺(8.81DIPHOS, 0.0632 mmol) 至游离碱。添加乙酸酐(2.38 μ L, 0.0253 mmol), 反应混合物在室温搅拌 30 分钟。然后反应混合物稀释于饱和碳酸氢钠和 EtOAc。分层, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。得到的粗物质通过使用

0-100%乙腈/水梯度的反相 HPLC 纯化,得到标题化合物 (7.2mg, 77%收率)。MS(apci)m/z = 444.3(M+H)。

[0840] 实施例 28

[0841] 2-(1-甲基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

[0842]



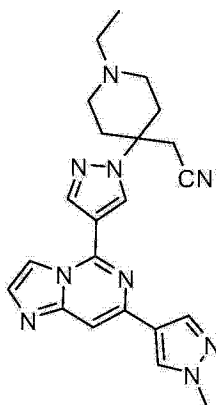
[0843] 步骤 A: 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈盐酸盐的制备: 4-(氰基甲基)-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (实施例 21; 17mg, 0.035mmol) 溶解于 DCM (170 μ L, 0.035mmol) 并用二噁烷 (170 μ L, 0.70mmol) 中 4N HCl 处理。90 分钟后, 反应混合物在真空浓缩, 得到 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈盐酸盐 (16mg, 98%收率)。MS(apci)m/z = 388.3(M+H)。

[0844] 步骤 B: 2-(1-甲基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈的制备: 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈盐酸盐 (15.8mg, 0.0318mmol) 悬浮于乙腈 (318 μ L, 0.0318mmol)。向其中添加三乙胺 (17.7 μ L, 0.127mmol) 至游离碱, 随后添加甲醛 (25.8mg, 0.318mmol)。30 分钟后, 添加 NaBH(OAc)₃ (33.7mg, 0.159mmol)。搅拌 30 分钟后, 反应混合物稀释于饱和碳酸氢钠和 EtOAc。水层用 DCM 反萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。得到的粗物质通过使用 0-100%乙腈/水梯度的反相 HPLC 纯化, 得到 2-(1-甲基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈 (2.0mg, 16%收率)。MS(apci)m/z = 402.1(M+H)。

[0845] 实施例 29

[0846] 2-(1-乙基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈

[0847]

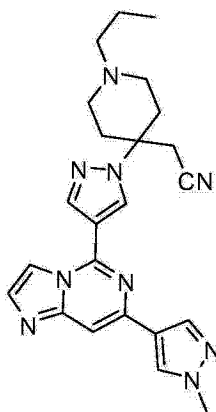


[0848] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)乙腈盐酸盐(实施例 28, 步骤 A; 27.0mg, 0.0543mmol) 悬浮于乙腈(543 μ L, 0.0543mmol)。向其中添加三乙胺(30.3 μ L, 0.217mmol)至游离碱, 随后添加乙醛(30.5 μ L, 0.543mmol)。30 分钟后, 添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (57.6mg, 0.272mmol)以还原。搅拌 30 分钟后, 反应混合物稀释于饱和碳酸氢钠和 EtOAc。水层用 DCM 反萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。得到的粗物质通过使用 0-100% 乙腈/水梯度的反相 HPLC 纯化, 得到 2-(1-乙基-4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)乙腈(5.9mg, 26% 收率)。MS(apci)m/z = 416.2(M+H)。

[0849] 实施例 30

[0850] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-4-基)乙腈

[0851]

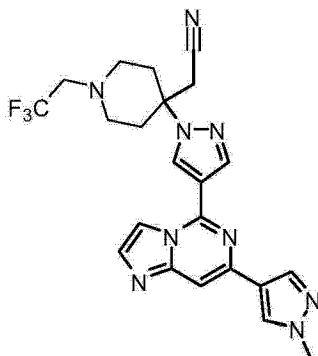


[0852] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)乙腈盐酸盐(实施例 28, 步骤 A; 30.0mg, 0.0604mmol) 悬浮于乙腈(604 μ L, 0.0604mmol)。向其中添加三乙胺(33.7 μ L, 0.242mmol), 随后添加丙醛(43.6 μ L, 0.6043mmol)。30 分钟后, 添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64.0mg, 0.302mmol)。搅拌 30 分钟后, 反应混合物稀释于饱和碳酸氢钠和 EtOAc。水层用 DCM 反萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。得到的粗物质通过使用 0-100% 乙腈/水梯度的反相 HPLC 纯化, 得到 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-4-基)乙腈(7.0mg, 23% 收率)。MS(apci)m/z = 430.3(M+H)。

[0853] 实施例 31

[0854] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙腈

[0855]

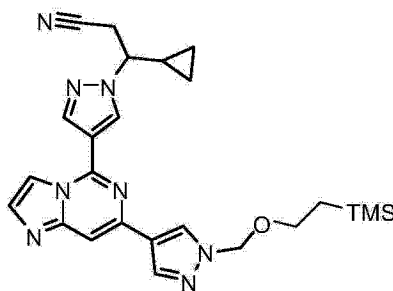


[0856] 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-4-基)乙腈盐酸盐(实施例 28, 步骤 A; 0.050g, 0.11mmol) 溶解于 DIEA(0.12mL, 0.70mmol) 和 DMF(0.2mL), 超声处理。添加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.025g, 0.11mmol), 反应在室温下搅拌。4 小时, 反应被施加至二氧化硅囊并泵至干。所述囊被应用至二氧化硅柱, 并用 0.5-2% MeOH/DCM 洗脱。分离纯化的产物, 得到固体的 2-(4-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙腈(5.0mg, 10% 收率)。MS(apci)m/z = 470.2(M+H)。

[0857] 实施例 32

[0858] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0859]



[0860] 步骤 A: 7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的制备: 烧瓶装入 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(制备 H; 1.02g, 6.00mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(制备 E, 3.24g, 9.00mmol)、 K_3PO_4 (2.55g, 12.0mmol) 和 XPHOS(0.572g, 1.20mmol)。添加脱气的 iPrOH(24mL) 和脱气的 H_2O (2mL), 悬浮液被超声处理 1-2 分钟。混合物用 N_2 清洗 10 分钟, 伴随剧烈搅拌, 并添加 Pd_2dba_3 (0.549g, 0.600mmol)。混合物在 N_2 气氛下回流加热 24 小时, 并冷却至室温。混合物用 EtOAc(20mL) 稀释并超声处理 5 分钟。悬浮液经填充的硅藻土塞过滤(EtOAc 洗脱), 并浓缩得到橙色油状固体。固体用 Et_2O 处理并搅拌, 直至形成颗粒状悬浮液。收集固体, 用 Et_2O 和 H_2O 洗涤, 真空干燥,

得到淡褐色粉末的标题化合物 (1.51g, 76% 收率)。MS(apci)m/z = 332.3 (M+H)。

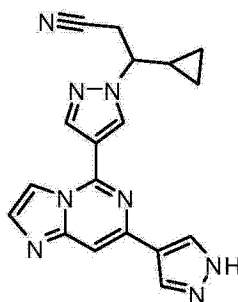
[0861] 步骤 B : 5-氯-7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备。向 7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (步骤 B, 772mg, 2.33mmol) 在无水的 DCM (15mL) 中的溶液添加 DIEA (1.22mL, 6.99mmol), 混合物在室温搅拌 5 分钟。混合物被冷却至 0°C, 添加 POCl₃ (855 μL, 9.32mmol)。混合物在 0°C 被搅拌 1 小时, 然后再室温搅拌 18 小时。反应混合物被浓缩, 残留浆体溶解于 EtOAc (15mL)。逐滴添加溶液至冷却到 0°C 的搅拌的 1M K₂CO₃ (20mL), 并搅拌 30 分钟。使混合物达到室温, 并去除 EtOAc 层。剩余的水层用 EtOAc (2X) 萃取, 合并的 EtOAc 级分用饱和 NaCl 洗涤。EtOAc 溶液经 MgSO₄/活性炭干燥, 经填充的硅藻土塞 (EtOAc 洗脱) 过滤, 并浓缩。残留的黑色浆体溶解于 Et₂O, 用活性炭处理, 经填充的硅藻土塞 (Et₂O 洗脱) 过滤。Et₂O 溶液被浓缩, 得到易碎的褐色泡沫, 其被粉碎成流动的固体并在真空干燥。得到了淡褐色固体的标题化合物 (416mg, 51.0% 收率)。MS(apci)m/z = 350.1 (M+H)。

[0862] 步骤 C : 3-环丙基-3-(4-(7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备: 烧瓶中装入 5-氯-7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (步骤 C, 150mg, 0.429mmol)、3-环丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (制备 P; 185mg, 0.643mmol) 和 K₃PO₄ (273mg, 1.29mmol)。添加 DME (2.5mL) 和 H₂O (1.5mL), 得到的溶液用 N₂ 清洗 15 分钟。添加 Pd(PPh₃)₄ (49.5mg, 0.0429mmol), 密封烧瓶, 混合物在 80°C 搅拌 3.5 小时。混合物被冷至室温并用 H₂O (5mL) 稀释。混合物用 50% EtOAc/己烷萃取, 合并的萃取物用饱和 NaCl 洗涤并经 MgSO₄/活性炭干燥。干燥的溶液经 SiO₂ 柱洗脱, 使用 50% EtOAc/己烷、EtOAc 和 10% MeOH/EtOAc 洗脱。EtOAc 和 10% MeOH/EtOAc 收集物被合并并浓缩得到金色浆体。浆体溶解于 Et₂O 并浓缩得到易碎的浅米色泡沫的标题化合物 (153mg, 75.0% 收率)。MS(apci)m/z = 475.3 (M+H)。

[0863] 实施例 33

[0864] 3-(4-(7-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

[0865]



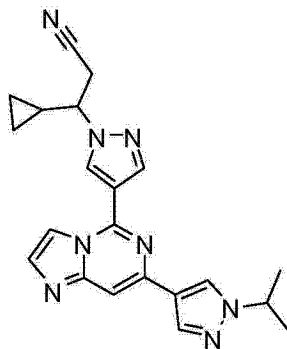
[0866] 向 3-环丙基-3-(4-(7-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (实施例 32, 65.0mg, 0.137mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液添加三氟乙酸 (2mL), 混合物在室温搅拌 1.5

小时。浓缩混合物, 残留物被分配入 EtOAc (3mL) 和饱和 NaHCO₃ (3mL)。双相混合物被搅拌 15 分钟, 添加 NaCl 直到饱和。除去 EtOAc 层, 剩余水部分用 EtOAc 萃取。合并的 EtOAc 萃取物经 MgSO₄ 干燥, 经硅藻土塞过滤并浓缩。残留固体溶解于 10% MeOH/EtOAc, 经使用 0% MeOH/EtOAc 洗脱的 SiO₂ 柱洗脱。溶液被浓缩, 得到白色固体的标题化合物 (46mg, 98% 收率)。MS(apci)m/z = 345.2 (M+H)。

[0867] 实施例 34

[0868] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0869]



[0870] 步骤 A: 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 向装有 7-氯-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (制备 G; 0.200g, 0.572mmol)、1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.202g, 0.857mmol) (表 2, 化合物 a) 和磷酸钾 (0.857mL, 1.71mmol) 添加 5mL 二噁烷, 鼓泡通入氩气 10 分钟, 然后快速添加二环己基 (2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (0.0545g, 0.114mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.0523g, 0.0572mmol), 氩气鼓泡通入反应 10 分钟, 然后密封并加热至 65°C 过夜。反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压下浓缩。粗品通过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯和 0.5% 氢氧化铵的混合物洗脱, 得到 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.191g, 0.446mmol, 78.1% 收率)。MS(apci)m/z = 424.2 (M+H)。

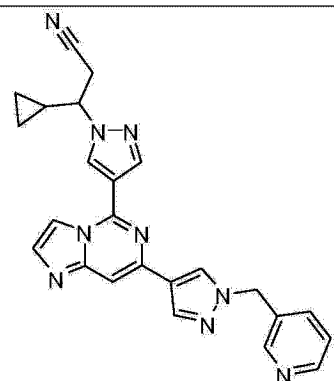
[0871] 步骤 B: 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 在室温下伴随搅拌并在惰性气氛下向 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.191g, 0.451mmol) 在 2.5mL DCM 中的溶液缓慢添加 2,2,2-三氟乙酸 (1.5mL, 19.5mmol)。4 小时后, 反应混合物在减压下浓缩, 然后高真空干燥经过周末。粗残留物吸入进入 5mL 1M NaOH 并搅拌 10 分钟, 然后添加足以饱和水溶液的量的固体氯化钠。然后水溶液用氯仿萃取, 然后用 10% MeOH 在 DCM (50mL) 中的溶液萃取。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。粗品溶解于 DCM, 准备硅胶色谱, 短时间后发现大量沉淀。真空过滤收集固体, 固体用 DCM 冲洗, 得到 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.070g, 0.239mmol, 52.9% 收率)。MS(apci)m/z = 294.1 (M+H)。

[0872] 步骤 C:3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备:在室温下伴随搅拌下向装有-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(0.0600g, 0.2046mmol)和3-环丙基丙腈(制备B;0.1048g, 1.125mmol)的烧瓶添加1mL乙腈和DBU(0.04588mL, 0.3068mmol)。然后密封烧瓶,并加热至50℃过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释并直接加载至硅胶柱,用含有0.5%氢氧化铵的乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物(0.047g, 0.1204mmol, 58.86%收率)。MS(apci)m/z = 387.2(M+H)。

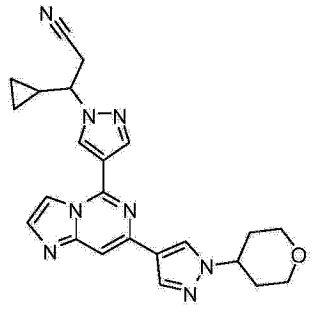
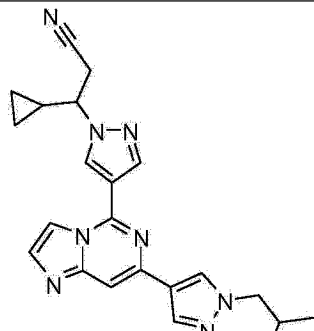
[0873] 表4化合物根据实施例34步骤A-C制备,在步骤A中用来自表2的适当的硼酸酯替代1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。

[0874] 表4

[0875]

实施例 #	结构	名称	MS
35		3-环丙基-3-(4-(7-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 436.2 (M+H)

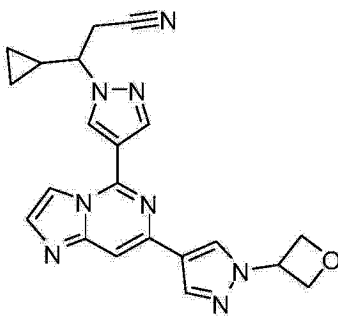
[0876]

实施例 #	结构	名称	MS
36		3-环丙基-3-(4-(7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 429.2 (M+H)
37		3-环丙基-3-(4-(7-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 401.2 (M+H)

[0877] 实施例 38

[0878] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0879]



[0880] 向装有 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈 (制备 M; 0.050g, 0.16mmol)、1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (表 2, 化合物 f; 0.078g, 0.21mmol) 和磷酸钾 (0.24mL, 0.48mmol) 的烧瓶添加 2mL 二噁烷, 氩气鼓泡通入 5 分钟, 然后添加二环己基 (2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (0.015g, 0.032mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.015g, 0.016mmol)。反应装配隔膜, 氩气鼓泡通入 10 分钟, 然后密封并加热至 75°C 2 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释并直接加载到预湿润的硅胶柱, 用含有 0.5% 氢氧化铵的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (0.034g, 0.081mmol, 50% 收率)。MS(apci)m/z = 401.2 (M+H)。

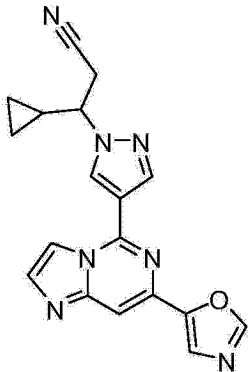
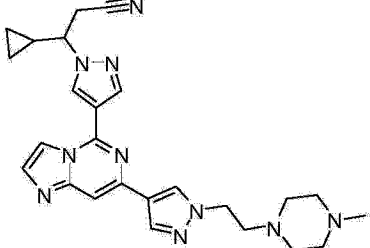
[0881] 表 5 化合物根据实施例 38 的方法制备, 用适当的硼酸酯或硼酸替代 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。

[0882] 表 5

[0883]

实施例 #	结构	名称	MS
39		3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 427.1 (M+H)
40		3-环丙基-3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 373.2 (M+H)
41		3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 331.2 (M+H)
42		3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈	(apci) m/z = 399.2 (M+H)

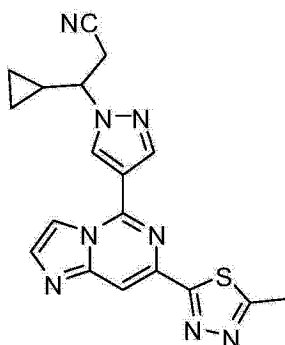
[0884]

实施例 #	结构	名称	MS
43		3-环丙基-3-(4-(7-(噁唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 346.1 (M+H)
44		3-环丙基-3-(4-(7-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 471.3 (M+H)

[0885] 实施例 45

[0886] 3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0887]



[0888] 步骤 A : 5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备 : 在不锈钢瓶中, 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (制备 H; 3.56g, 21.0mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨 (0.864g, 1.05mmol) 和三乙胺 (8.78mL, 63.0mmol) 悬浮于 MeOH(70mL)。密封系统, 然后装入 150psi 一氧化碳 (CO)。清洗系统, 然后用 CO 再填充, 随后在 120°C 加热 15 小时。系统被冷却至 30°C, 然后小心排放以去除 CO(g), 并用氮气清洗以除去任何过量。反应混合物被转移至 500mL 烧瓶, 然后浓缩, 得到粗制标题化合物 (4.00g, 98.0% 收率)。MS(apci)m/z = 194.1 (M+H)。

[0889] 步骤 B : 5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备 : 5-羟基咪唑并

[1, 2-c] 嘧啶 -7- 羧酸甲酯 (4.0g, 21mmol) 和 N,N- 二乙基苯胺 (6.6mL, 41mmol) 悬浮于 POCl₃ (80mL, 870mmol) 并在 50°C 加热 30 分钟。反应混合物保持非均质, 因此, 温度被升至 100°C。30 分钟后, LCMS 分析显示主要是标题化合物, 以及 5, 7- 二氯咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 (其可能是从前一步带来的 7- 氯咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -5- 醇生成的)。反应混合物被冷却至室温并浓缩以除去 POCl₃。残留物在冰浴中冷却并小心用水猝灭。添加固体 K₂CO₃ 以中和溶液至 pH7, 然后可以用 DCM 萃取。合并的有机层经 Biotage 相分离柱过滤, 并用 DCM 洗涤。滤液被浓缩至稠的深绿棕色残留物。静置过夜, 形成沉淀。得到的固体在 DCM 和 Et₂O 中研磨, 得到砖红色固体的 5- 氯咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 羧酸甲酯 (6.4g, 21mmol, 100% 收率)。固体是 70% 纯, 但是可能因为其不溶性而在该阶段不纯化。粗物质直接用于下一步骤。MS(apci)m/z = 212.2 (M+H)。

[0890] 步骤 C: 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 羧酸甲酯的制备: 5- 氯咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 羧酸甲酯 (1.00g, 4.73mmol)、4-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基) -1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (制备 E; 1.53g, 4.73mmol)、K₃PO₄ (2.01g, 9.45mmol)、Pd₂dba₃ (0.433g, 0.473mmol) 和 XPHOS (0.563g, 1.18mmol) 被干混。向其添加异丙醇 (20mL) 和水 (0.34mL, 19mmol)。脱气 10 分钟后, 烧瓶被密封并加热至 80°C 15 小时。反应混合物稀释在 EtOAc 中, 未溶解的固体通过过滤去除。滤液被浓缩并通过使用 50-100% EtOAc/ 己烷梯度的二氧化硅色谱纯化, 得到橙棕色固体的 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 羧酸甲酯 (0.477g, 1.28mmol, 27.0% 收率)。MS(apci)m/z = 374.1 (M+H)。

[0891] 步骤 D: 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 碳酰肼的制备: 在 20mL 烧瓶中, 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 羧酸甲酯 (实施例 122; 步骤 C) (50mg, 0.13mmol) 溶解于 EtOH (540 μL, 0.13mmol)。向其添加大量水合肼 (104 μL, 3.3mmol)。反应混合物被回流 1 小时, 然后浓缩至干。残留物稀释于 EtOAc 并用水和盐水洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到黄色油的 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 碳酰肼 (45mg, 90% 收率)。MS(apci)m/z = 374.4 (M+H)。

[0892] 步骤 E: N'- 乙酰基 -5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 碳酰肼的制备: 在 20mL 烧瓶中, 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 碳酰肼 (45.1mg, 0.121mmol) 溶解于 DCM (604 μL, 0.121mmol)。冷却至 0°C 后, 添加三乙胺 (20.2 μL, 0.145mmol) 和乙酰氯 (9.45 μL, 0.133mmol)。使反应混合物温至室温 15 小时。然后使其稀释于 EtOAc 并用水和盐水洗涤。然后有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到淡黄色固体的 N'- 乙酰基 -5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 碳酰肼 (40.9mg, 81.5% 收率)。MS(apci)m/z = 416.2 (M+H)。

[0893] 步骤 F: 2-(5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 基)-5- 甲基 -1, 3, 4- 噁二唑的制备: 在 20mL 烧瓶中, N'- 乙酰基 -5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1, 2-c] 嘧啶 -7- 碳酰肼 (40.9mg, 0.0984mmol) 溶解于二噁

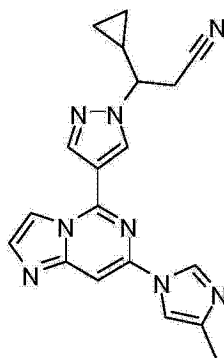
烷 (984 μ L, 0.0984mmol)。向其中添加五硫化二磷 (21.9mg, 0.0492mmol) 和双(三甲基甲硅烷基)醚 (32.0mg, 0.197mmol)。反应混合物被加热至 100 $^{\circ}$ C 72 小时。冷却后,反应混合物用 K_2CO_3 (45.5mg) 的 H_2O (1mL) 溶液猝灭。混合物被搅拌 20 分钟,然后真空浓缩以除去溶剂。残留物稀释于水中并用 DCM 萃取。合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩,得到黄色固体的噻二唑 (17.4mg, 62.4% 收率)。粗物质用于下一步骤。MS(apci)m/z = 284.2(M+H)。

[0894] 步骤 G : 3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并-[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备:在 20mL 烧瓶中,2-(5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-7-基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (17.4mg, 0.0614mmol) 和 3-环丙基丙烯腈 (制备 B;17.2mg, 0.184mmol) 溶解于 DMF (614 μ L, 0.0614mmol)。向其中添加 DBU (23.0 μ L, 0.154mmol) 并在室温下搅拌 40h。反应不完全,因此添加另一份 DBU (23.0 μ L, 0.154mmol) 和 3-环丙基丙烯腈 (17.2mg, 0.184mmol)。4 小时后,反应混合物稀释于 EtOAc,用水和盐水洗涤。有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到黄色油。粗物质通过使用 0-10% MeOH/EtOAc 梯度的二氧化硅色谱纯化,得到 3-环丙基-3-(4-(7-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (7.2mg, 31% 收率)。MS(apci)m/z = 377.2(M+H)。

[0895] 实施例 46

[0896] 3-环丙基-3-(4-(7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0897]



[0898] 步骤 A : 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶的制备:在 0 $^{\circ}$ C 搅拌下向装有 4-甲基-1H-咪唑 (0.117g, 1.43mmol) 和 1mL N,N-二甲基甲酰胺的烧瓶添加氢氧化钠 (60%于油中分散体) (0.0514g, 1.29mmol)。然后使反应混合物置于氮气下并温至室温并搅拌 30 分钟。向反应添加 7-氯-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 (制备 G;0.100g, 0.286mmol), 向反应鼓泡通入氩气 5 分钟。反应被密封并加热至 100 $^{\circ}$ C。反应用二氯甲烷 (50mL) 稀释并添加 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液。反应混合物被搅拌 20 分钟,然后在 50 $^{\circ}$ C 减压下浓缩至干,并高真空干燥过夜。粗物质被吸收入含有 5% 甲醇的 1:1 乙酸乙酯:二氯甲烷 (100mL) 并超声处理 1 小时。过滤该悬浮液,滤饼用 EtOAc (50mL) 洗涤,然后洗液在减压下浓缩。得到的残留物通过使用在含有 0.5% 氢氧化铵的二氯甲烷中的 1% 甲醇洗脱的硅胶色谱纯化,得到 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 (0.053g, 0.077mmol, 27%

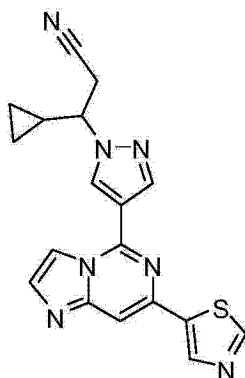
收率)。MS(apci)m/z = 396.2(M+H)。

[0899] 步骤 B: 3-环丙基-3-(4-(7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备: 以与实施例 34 步骤 B 和 C 相同的方式制备, 用 7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶替代 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶, 得到标题化合物 (0.010g, 0.0163mmol, 44%收率)。MS(apci)m/z = 359.1(M+H)。

[0900] 实施例 47

[0901] 3-环丙基-3-(4-(7-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0902]

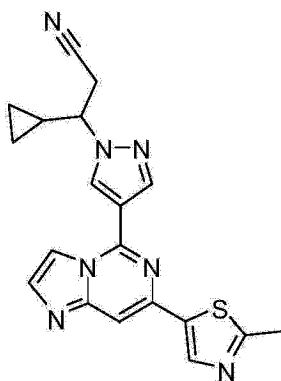


[0903] 向抽空并回填氩气的装有 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈 (制备 M; 0.020g, 0.064mmol)、5-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (0.029g, 0.077mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (0.0061g, 0.013mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.0059g, 0.0064mmol) 的烧瓶添加 1.5mL 二噁烷。向反应鼓泡通入氩气 5 分钟, 密封烧瓶并加热至 100°C 3 小时。反应混合物被加载至预湿润的硅胶柱, 并用含有 0.5% 氢氧化铵的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (0.018g, 0.050mmol, 78%收率)。MS(apci)m/z = 362.1(M+H)。

[0904] 实施例 48

[0905] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0906]



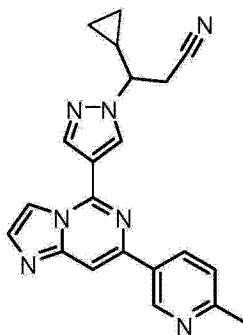
[0907] 以如实施例 47 相同的方式制备, 用 2-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)噻唑替代

5-(三丁基甲锡烷基)噻唑,得到标题化合物(0.021g, 0.056mmol, 70%收率)。MS(apci)m/z = 376.1(M+H)。

[0908] 实施例 49

[0909] 3-环丙基-3-(4-(7-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0910]

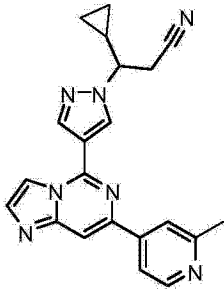
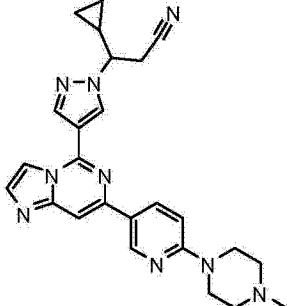


[0911] 向二噁烷(5mL)中的3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环丙基-丙腈(制备M;50mg, 0.16mmol)添加K₂CO₃(66mg, 0.48mmol)、双乙酰基钯(1.8mg, 0.0080mmol)、6-甲基吡啶-3-基硼酸(44mg, 0.32mmol)和2'-(二环己基膦基)-2,6-二甲氧基联苯-3-磺酸钠(8.2mg, 0.016mmol)。反应混合物用氩气脱气,密封并加热至80℃5小时。反应被冷却至室温并在减压下浓缩。残留物通过硅胶色谱(DCM/MeOH 10:1)纯化,得到终产物(20mg, 34%收率)。MS(apci)m/z = 370.2(M+H)。

[0912] 表6化合物根据实施例49的方法制备,用适当的可商业途径获得的硼酸酯替代6-甲基吡啶-3-基硼酸。

[0913] 表6

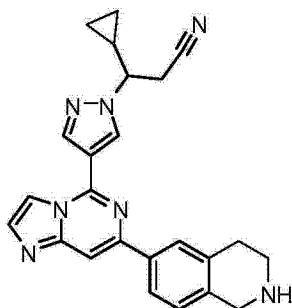
[0914]

实施 例#	结构	名称	MS
50		3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 370.3 (M+H)
51		3-环丙基-3-(4-(7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 454.2 (M+H)

[0915] 实施例 52

[0916] 3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0917]

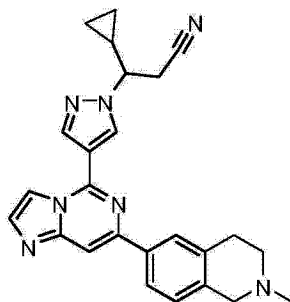


[0918] 向二噁烷 (5mL) 中的 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基-丙腈 (制备 M; 50mg, 0.16mmol) 添加 K_2CO_3 (66mg, 0.48mmol)、双乙酸基钨 (1.8mg, 0.0080mmol)、2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基硼酸 (89mg, 0.32mmol) 和 2'-(二环己基膦基)-2,6-二甲氧基联苯-3-磺酸钠 (8.2mg, 0.016mmol)。反应混合物用氩气脱气, 密封并加热至 80°C 5 小时。反应被冷却至室温并在减压下浓缩。残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH 10:1) 纯化, 得到中间体产物, 向其中添加 DCM/TFA (1mL/1mL)。反应混合物被搅拌 30 分钟并在减压下浓缩。残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH/ NH_4OH 10:1:0.1) 纯化, 得到终产物 (20mg, 31% 收率)。MS (apci) m/z = 410.3 (M+H)。

[0919] 实施例 53

[0920] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0921]

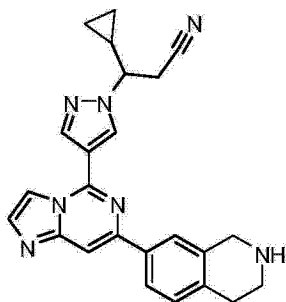


[0922] 向 DCM/MeOH(1mL/1mL) 中的 3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈(实施例 52;10mg, 0.024mmol) 添加甲醛(49mg, 0.49mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠(16mg, 0.073mmol)。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,并在减压下浓缩。残留物通过硅胶色谱(DCM/MeOH/NH₄OH 10:1:0.1) 纯化,得到终产物(5.0mg, 48%收率)。MS(apci)m/z = 424.3(M+H)。

[0923] 实施例 54

[0924] 3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0925]

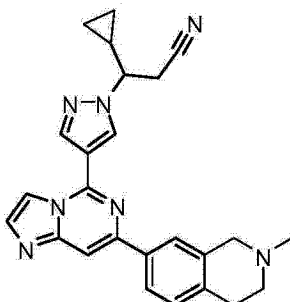


[0926] 以与实施例 52 相同的方式制备,用 2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基硼酸替代 2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基硼酸,得到标题化合物(20mg, 31%收率)。MS(apci)m/z = 410.3(M+H)。

[0927] 实施例 55

[0928] 3-环丙基-3-(4-(7-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0929]



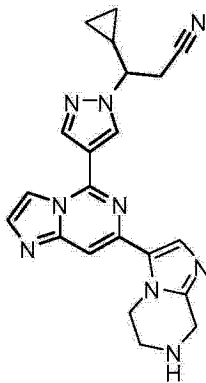
[0930] 向 DCM/MeOH(1mL/1mL) 中的 3-环丙基-3-(4-(7-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈(实施例 54;10mg, 0.024mmol) in DCM/

MeOH(1mL/1mL) 添加甲醛 (49mg, 0.49mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (16mg, 0.073mmol)。反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH 10:1:0.1) 纯化, 得到终产物 (5.0mg, 48% 收率)。MS(apci)m/z = 424.3(M+H)。

[0931] 实施例 56

[0932] 3-环丙基-3-(4-(7-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0933]

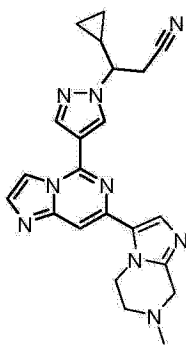


[0934] 向二噁烷 (10mL) 中的 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环丙基-丙腈 (制备 M; 100mg, 0.320mmol) 添加 K₂CO₃ (88.4mg, 0.639mmol)、双乙酸基钯 (7.18mg, 0.0320mmol)、三苯膦 (16.8mg, 0.0639mmol) 和 5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 (107mg, 0.480mmol)。反应被密封并加热至 95℃ 5 小时。反应被冷却至室温并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH 10:1:0.1) 纯化, 得到终产物 (33mg, 26% 收率)。MS(apci)m/z = 400.4(M+H)。

[0935] 实施例 57

[0936] 3-环丙基-3-(4-(7-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈

[0937]

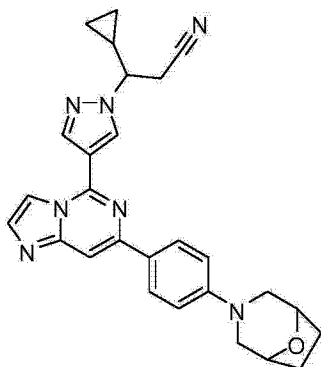


[0938] 向 DCM/MeOH(1mL/1mL) 中的 3-环丙基-3-(4-(7-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)丙腈 (实施例 56; 10mg, 0.025mmol) 添加甲醛 (50mg, 0.50mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (16mg, 0.075mmol)。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟并减压浓缩。残留物通过硅胶色谱 (DCM/MeOH/NH₄OH 10:1:0.1) 纯化, 得到终产物 (5.0mg, 48% 收率)。MS(apci)m/z = 414.4(M+H)。

[0939] 实施例 58

[0940] 3-(4-(7-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈

[0941]



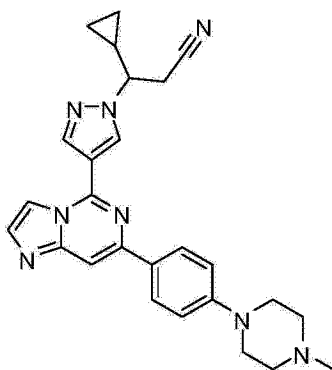
[0942] 步骤 A :3-(4-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的制备:在室温伴随搅拌下向装有 7-(4-溴苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备 L;0.250g,0.531mmol)、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.430g,3.80mmol)和 2-甲基丙-2-酸钾(0.119g,1.06mmol)的烧瓶添加 6mL THF。氩气被鼓泡通入反应 10 分钟,然后添加二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(0.0436g,0.106mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0487g,0.0531mmol)。氩气被鼓泡通入反应 15 分钟,然后密封反应并在 40℃进行 4 小时。反应装填更多三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0487g,0.0531mmol)并用氩气清洗 5 分钟,然后密封并在 40℃进行 7 小时。反应混合物用 DCM 和饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)稀释并搅拌 30 分钟。分层,有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤,并减压浓缩。粗残留物通过用 DCM 中 1% 甲醇洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3-(4-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.133g,0.265mmol,49.0%收率)。MS(apci)m/z = 503.2(M+H)。

[0943] 步骤 B :3-(4-(7-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环丙基丙腈的制备:以与实施例 34 步骤 B 和 C 相似的方式制备,用 3-(4-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷替代 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶,得到标题化合物(0.042g,0.08751mmol,52%收率)MS(apci)m/z = 466.2(M+H)。

[0944] 实施例 59

[0945] 3-环丙基-3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0946]

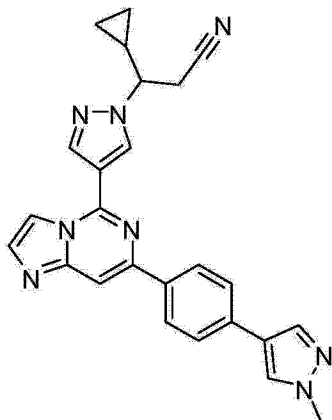


[0947] 以与实施例 58 步骤 A 至 C 相同的方式制备, 在步骤 A 中用 1-甲基哌嗪替代 8-氧杂-3-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷, 得到标题化合物 (0.030g, 0.06298mmol, 44% 收率)。MS(apci)m/z = 453.2 (M+H)。

[0948] 实施例 60

[0949] 3-环丙基-3-(4-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[0950]



[0951] 步骤 A : 7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶的制备: 将装有 7-(4-溴苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶 (制备 L; 0.200g, 0.425mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.195g, 0.935mmol)、磷酸钾 (0.271g, 1.28mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (0.0507g, 0.106mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.0389g, 0.0425mmol) 的烧瓶抽空并回填氩气。向反应添加 4mL 异丙醇 (用氩气脱气 30 分钟) 和水 (0.0460mL, 2.55mmol)。反应被密封并在 100℃ 进行 4 小时。然后反应用 DCM(100mL) 稀释, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。然后得到的粗品通过用 DCM 中 1-5% 甲醇的线性梯度洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶 (0.174g, 0.365mmol, 85.9% 收率)。MS(apci)m/z = 472.2 (M+H)。

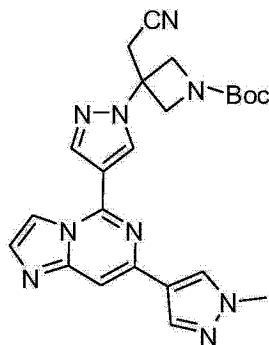
[0952] 步骤 B : 3-环丙基-3-(4-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备: 以与实施例 34 步骤 B 和 C 相同的方式制备, 用 7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基

基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶替代 7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶,得到标题化合物(0.036g, 0.08120mmol; 73%收率)。MS(apci)m/z = 435.2(M+H)。

[0953] 实施例 61

[0954] 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0955]

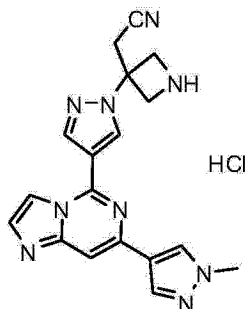


[0956] 通过填料斗在具有顶端机械搅拌器的 5L 4 颈瓶中添加 5-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备 J; 34.83g, 149.1mmol)、3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(制备 F; 86.82g, 223.6mmol)和 K_3PO_4 (94.92g, 447.2mmol)。添加二噁烷(745.3mL, 149.1mmol)以冲洗漏斗。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (17.23g, 14.91mmol), 随后添加 74.5mL 水。反应混合物被缓慢加热至 70°C, 通过内部温度探头测量。加热 6 小时后, 反应混合物被冷却至室温。反应混合物在 EtOAc (500mL) 和水 (100mL) 中稀释, 然后滤出得到的固体。固体用 EtOAc (2x 500mL) 洗涤, 得到灰白色固体, 其被再次引回到 5L 4 颈瓶中, 并用 1L 水和 300mL EtOAc 稀释。将它搅拌 3 小时, 然后通过过滤分离固体。用 EtOAc (2x 500mL) 洗涤后, 固体被干燥, 得到 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(60.83g, 132.4mmol, 88.81% 收率)。MS(apci)m/z = 460.1(M+H)。

[0957] 实施例 62

[0958] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐

[0959]



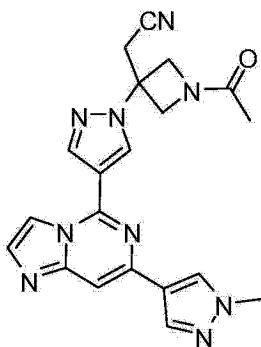
[0960] 5L 4 颈瓶被配备顶部搅拌器并用 N_2 清洗。向其中添加 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(实施例 61;60.83g,132.4mmol)和二噁烷(661.9mL,132.4mmol),烧瓶被放入冰水浴。二噁烷(661.9mL,2648mmol)中 4NHCl 以快速流添加。额外 50mL 二噁烷被添加以洗涤侧面。反应在 2 小时时候停止,因此添加另外 140mL 的二噁烷中的 HCl。4 小时后,添加 50mL 的二噁烷中的 HCl 以促进反应完成。过滤固体,用二噁烷洗涤,然后用 Et₂O 洗涤。得到的固体在高真空中干燥,得到 76g(77%重量,103%收率)粉末状白色固体的标题化合物。MS(apci)m/z = 360.2(M+H)。

[0961] 实施例 63

[0962] 2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0963]

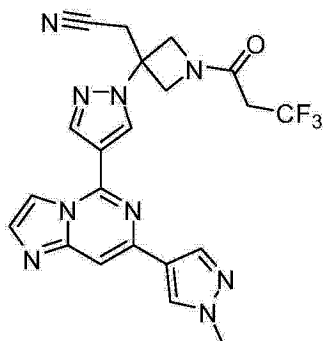


[0964] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 62;20mg,0.046mmol)在 THF(460 μL,0.046mmol)中的溶液添加三乙胺(19 μL,0.14mmol)和乙酸酐(5.7mg,0.056mmol)。室温搅拌 30 分钟后,反应混合物在水中稀释。反应混合物通过使用 0-100%乙腈/水梯度的反相 HPLC 直接纯化,得到松散白色固体的 2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(15mg,0.038mmol,82%收率)。MS(apci)m/z = 402.2(M+H)。

[0965] 实施例 64

[0966] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0967]



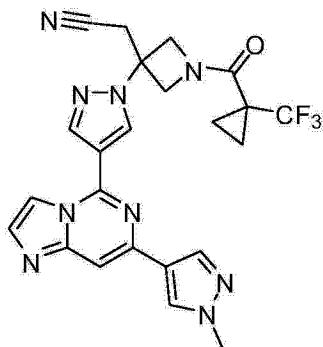
[0968] 向在无水 DMF(0.50mL)中的 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 62,50.0mg,0.116mmol)和 HATU(52.8,0.139mmol)添加 3,3,3-三氟丙酸

(19.3mg, 0.150mmol), 混合物在室温搅拌 2 分钟。添加 DIEA (80.6μL, 0.463mmol), 得到的均质溶液在室温搅拌 18 小时。反应混合物被添加至 H₂O (5.0mL) 并用 EtOAc 萃取。合并的萃取物用 H₂O、饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。溶液通过硅胶柱洗脱, 用 EtOAc、然后用 10% MeOH/EtOAc 洗脱。10% MeOH/EtOAc 收集物被浓缩, 得到白色固体的标题化合物 (32mg, 59% 收率)。MS(apci)m/z = 470.2 (M+H)。

[0969] 实施例 65

[0970] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(1-(三氟甲基)环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0971]

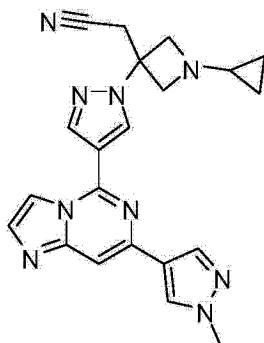


[0972] 根据实施例 64 的方法制备标题化合物, 用 1-(三氟甲基)环丙烷羧酸替代 3,3,3-三氟丙酸。获得白色固体的化合物 (25mg, 44% 收率)。MS(apci)m/z = 496.3 (M+H)。

[0973] 实施例 66

[0974] 2-(1-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0975]

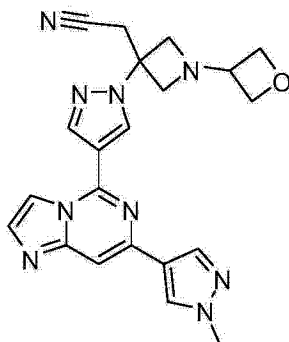


[0976] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (实施例 62, 50.2mg, 0.107mmol) 在 2:1MeOH/乙酸 (0.60mL) 中的微悬浮液添加 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基硅烷 (94.2mg, 0.535mmol), 混合物在室温搅拌 5 分钟。一次性添加氰基硼氢化钠 (42.5mg, 0.642mmol), 混合物在 50°C 搅拌 3 小时。混合物被冷却至室温并浓缩至干。残留的白色固体被分配入 DCM 和 1M K₂CO₃ (各自 3mL), 混合物被搅拌直至两层是均质的。DCM 层被去除, 水层用 DCM 萃取。合并的 DCM 萃取物用 Na₂SO₄ 干燥, 通过硅藻土垫过滤并浓缩, 得到无水玻璃体。玻璃体在硅胶柱上纯化, 使用 EtOAc、5% MeOH/EtOAc 和 10% MeOH/EtOAc 的不连续梯度洗脱, 得到白色固体的标题化合物 (35mg, 82% 收率)。MS(apci)m/z = 400.2 (M+H)。

[0977] 实施例 67

[0978] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(环氧丙烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0979]

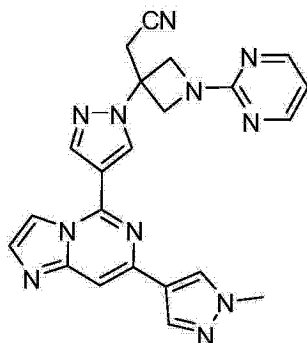


[0980] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 62, 78.4mg, 0.181mmol) 在无水 MeOH(1.0mL) 中的悬浮液连续添加 3-氧杂环丁酮(39.2mg, 0.544mmol) 和乙酸(0.30mL)。混合物在室温搅拌 5 分钟, 在 5 分钟内分批缓慢添加氰基硼氢化钠(72.0mg, 1.29mmol)。混合物在室温搅拌 16 小时, 添加额外的 3-氧杂环丁酮(2.0 当量)。继续搅拌 4 小时, 混合物浓缩至干。残留固体被分配入 DCM 和 1M K_2CO_3 (各自 3mL), 添加 1M NaOH 以调节 pH 至 13。混合物被搅拌直至两层是均质的, DCM 层被回收, 水层用 DCM 萃取。DCM 萃取物被合并, 经 Na_2SO_4 干燥。溶液经硅胶塞洗脱, 使用 DCM、10% MeOH/EtOAc、然后 20% (9:1MeOH/ NH_4OH)/EtOAc 洗脱。20% 收集物被浓缩, 得到无色玻璃体。玻璃体溶解于最少的 DCM 并用己烷处理, 得到颗粒状白色沉淀。悬浮液被浓缩, 得到白色固体的标题化合物(54mg, 72% 收率)。MS(apci)m/z = 416.2 (M+H)。

[0981] 实施例 68

[0982] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0983]



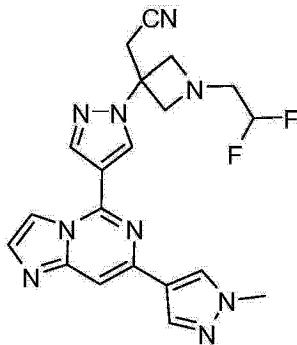
[0984] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 62; 30mg, 0.069mmol) 在乙腈(690 μ L, 0.069mmol) 中的溶液添加 K_2CO_3 (38mg, 0.28mmol) 和 2-溴嘧啶(12mg, 0.076mmol)。反应混合物被加热至 45°C 3 天。在 EtOAc 中稀释后, 混合物用水和盐水洗涤。有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩至澄清无色油。通过使用 0-100% 乙腈 /

水梯度的反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (6.1mg, 20% 收率)。MS(apci)m/z = 438.2(M+H)。

[0985] 实施例 69

[0986] 2-(1-(2,2-d 二氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0987]

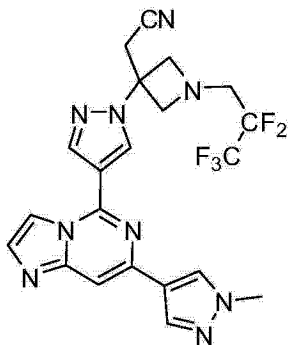


[0988] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (实施例 62 ;30.0mg, 0.0694mmol) 在乙腈 (694 μ L, 0.0694mmol) 中的溶液添加 K_2CO_3 (38.4mg, 0.278mmol) 和 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (29.7mg, 0.139mmol)。加热至 45 $^{\circ}C$ 2 小时后, 反应不完全并添加另一份 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (20.0mg, 0.0936mmol) 以促进反应完全。粗反应混合物通过反相 HPLC 纯化, 得到 2-(1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (13.2mg, 45% 收率)。MS(apci)m/z = 424.2(M+H)。

[0989] 实施例 70

[0990] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0991]



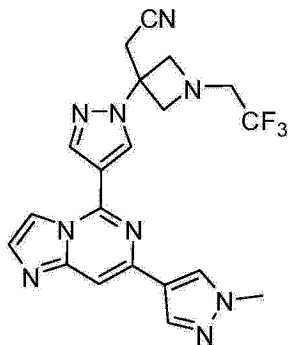
[0992] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (实施例 62 ;30.0mg, 0.0694mmol) 在乙腈 (694 μ L, 0.0694mmol) 中的溶液添加三乙胺 (38.7 μ L, 0.278mmol) 和 2,2,3,3,3-五氟丙基三氟甲磺酸酯 (39.1mg, 0.139mmol)。反应混合物被加热至 45 $^{\circ}C$ 2 小时。粗反应混合物通过反相 HPLC 纯化, 得到 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]

嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (2.0mg, 5.9%收率)。MS(apci)m/z = 492.2(M+H)。

[0993] 实施例 71

[0994] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[0995]



[0996] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (实施例 62; 50mg, 0.12mmol) 在乙腈 (1.2mL, 0.12mmol) 中的溶液添加 K_2CO_3 (48mg, 0.35mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (30mg, 0.13mmol)。反应混合物被加热至 45°C 15 小时, 然后冷却。在水中稀释之后, 混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。粗物质通过使用 0-100% 乙腈/水梯度的反相 HPLC 纯化, 得到 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (24mg, 48.0%收率)。MS(apci)m/z = 442.2(M+H)。

[0997] 表 7 化合物根据实施例 71 的方法 (烷化) 使用适当的起始材料制备。

[0998] 表 7

[0999]

实施例 #	结构	名称	MS
72		2-(1-乙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 388.2 (M+H)

[1000]

实施例 #	结构	名称	MS
73		2,2'-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1,3-二基)二乙腈	(apci) m/z = 399.5 (M+H)
74		2-(1-(3-氟丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 420.2 (M+H)
75		2-(1-(丁-2-炔基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 412.2 (M+H)
76		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(丙-2-炔基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 398.2 (M+H)
77		2-(1-(2-氟乙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 406.2 (M+H)

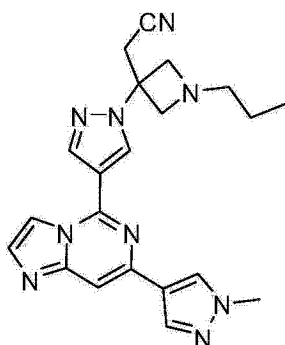
[1001]

实施例 #	结构	名称	MS
78		3-(3-(氰 基 甲 基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)丙腈	(apci) m/z = 413.2 (M+H)
79		2-(1-(1,3-二氟丙-2-基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 438.3 (M+H)
80		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3-四氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 474.2 (M+H)

[1002] 实施例 81

[1003] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1004]



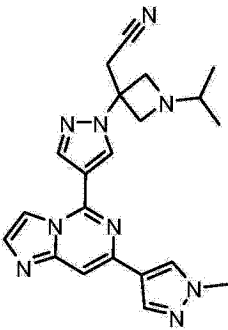
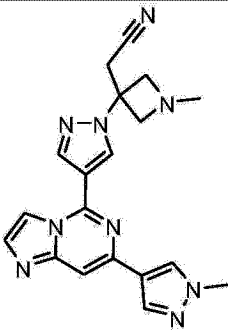
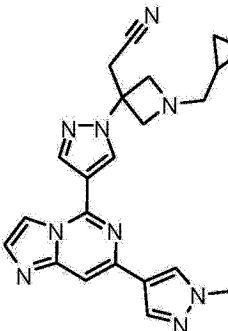
[1005] 在 2mL 烧瓶中, 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (实施例 62 ; 15mg, 0.035mmol)

悬浮于乙腈 (350 μ L, 0.035mmol)。向其中添加三乙胺 (19 μ L, 0.14mmol)、随后添加丙醛 (25 μ L, 0.35mmol)。搅拌 30 分钟后, 添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (37mg, 0.17mmol)。反应完全之后, 其用饱和碳酸氢钠溶液猝灭并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物通过使用 0-100% 乙腈 / 水梯度的反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并-[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (7.1mg, 51% 收率)。MS(apci)m/z = 402.2(M+H)。

[1006] 表 8 化合物根据实施例 81 的方法 (还原性胺化) 使用适当起始材料制备。

[1007] 表 8

[1008]

实施例 #	结构	名称	MS
82		2-(1-异丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 402.2 (M+H)
83		2-(1-甲基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 374.2 (M+H)
84		2-(1-(环丙基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 414.2 (M+H)

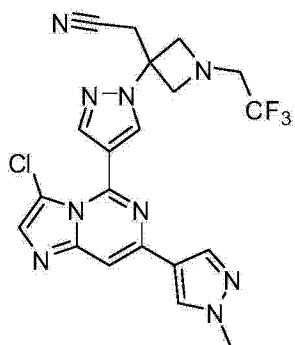
[1009]

实施例 #	结构	名称	MS
85		2-(1-异丁基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 416.2 (M+H)
86		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 456.2 (M+H)
87		2-(1-(环丁基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 428.2 (M+H)
88		2-(1-苄基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 450.2 (M+H)
89		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 458.3 (M+H)

[1010] 实施例 90

[1011] 2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧

啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈
[1012]

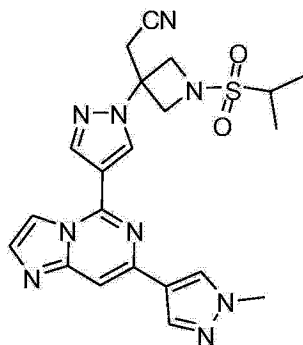


[1013] 向 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实施例 71, 100mg, 0.227mmol) 在 DCM(1.5mL) 中的溶液添加饱和 NaHCO_3 (1.0mL), 随后一次性添加 N-氯琥珀酰亚胺(46.3mg, 0.340mmol)。双相混合物在室温下剧烈搅拌 17 小时, 并用 DCM(2mL) 稀释。溶液用 H_2O 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并通过硅胶塞(EtOAc 洗脱)洗脱。溶液被浓缩, 残留的玻璃体溶解于最小的 DCM 并添加己烷以得到颗粒状悬浮液。悬浮液被浓缩并用湿的 25% EtOAc/己烷洗涤并真空干燥, 得到象牙白粉末的标题化合物(22mg, 20% 收率)。MS(apci)m/z = 476.1 (M+H)。

[1014] 实施例 91

[1015] 2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1016]

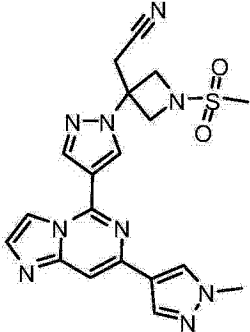
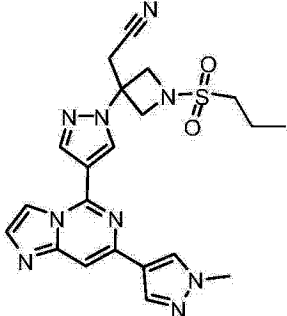
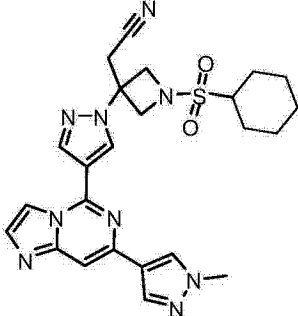
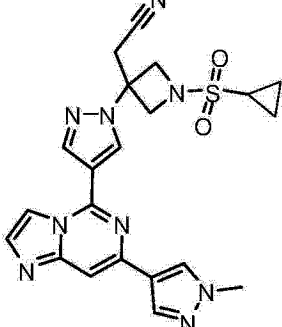


[1017] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 62; 7.1mg, 0.016mmol) 悬浮于 DCM(90 μL , 0.018mmol) 并在冰浴中冷却。向其中添加三乙胺(7.5 μL , 0.054mmol), 随后添加丙烷-2-磺酰氯(2.7mg, 0.019mmol)。使反应混合物温至室温。15 小时, 反应混合物用 EtOAc 稀释并用水和盐水洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到淡黄色油的 2-(1-(异丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(4.8mg, 0.010mmol, 58% 收率)。MS(apci)m/z = 466.6 (M+H)。

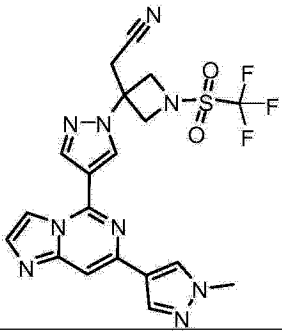
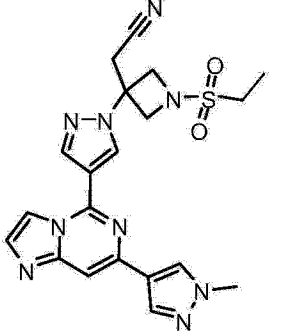
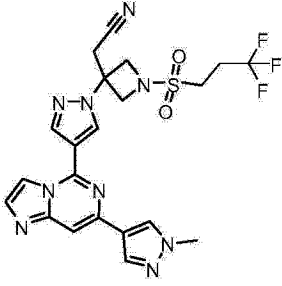
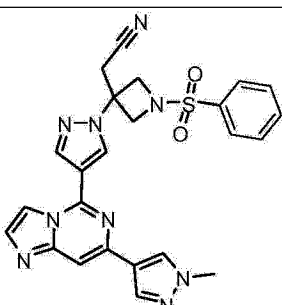
[1018] 表 9 化合物根据实施例 91 的方法使用适当的起始材料制备。

[1019] 表 9

[1020]

实施例 #	结构	名称	MS
92		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 438.2 (M+H)
93		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 466.2 (M+H)
94		2-(1-(环己基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 506.2 (M+H)
95		2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 464.2 (M+H)

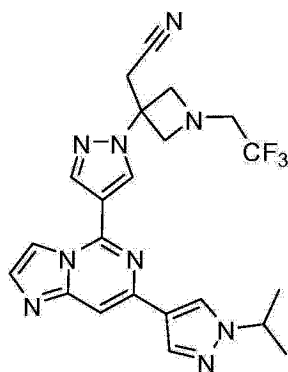
[1021]

实施例 #	结构	名称	MS
96		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 492.2 (M+H)
97		2-(1-(乙基磺酰基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 452.2 (M+H)
98		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 520.2 (M+H)
99		2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈	(apci) m/z = 500.2 (M+H)

[1022] 实施例 100

[1023] 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1024]



[1025] 步骤 A：叔丁基 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备：7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶（实施例 34，步骤 B）以与实施例 34，步骤 C 相同的方式反应，用 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯（制备 F，步骤 A）替代 3-环丙基丙烯腈，获得 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯（0.090g, 0.1846mmol, 64%收率）。MS(apci)m/z = 488.3(M+H)。

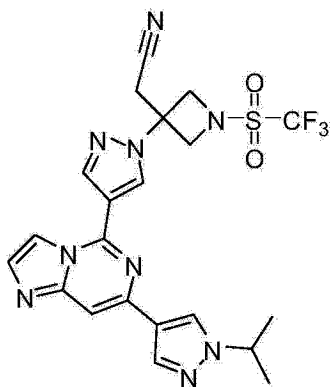
[1026] 步骤 B：2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐的制备：在室温伴随搅拌下，向 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯（0.090g, 0.185mmol）在 1.5mL 二噁烷中的悬浮液添加二噁烷中的氯化氢（1.8mL, 7.20mmol）。2 小时后，添加 0.5mL 甲醇以溶解所有固体，反应在减压下浓缩。粗品悬浮于 DCM，浓缩三次，得到的粗品经高真空干燥 3 小时，得到 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐（0.116g, 0.217mmol, 93%收率）。MS(apci)m/z = 388.2(M+H)。

[1027] 步骤 C：2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备：在室温伴随搅拌下，向装有 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐（0.050g, 0.10mmol）的烧瓶添加 1mL 乙腈、碳酸钾（0.10g, 0.75mmol）和 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（0.040g, 0.17mmol）。然后将反应烧瓶密封并允许在室温下进行经过周末。反应用 DCM 稀释，悬浮液直接加载到预先湿润的硅胶柱上，得到标题化合物（0.022g, 0.047mmol, 47%收率）。MS(apci)m/z = 470.2(M+H)。

[1028] 实施例 101

[1029] 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1030]

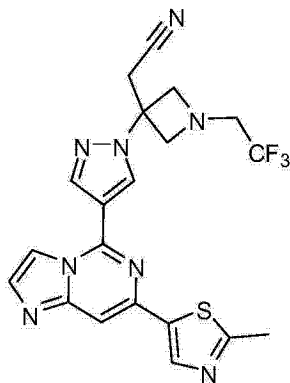


[1031] 在 0℃ 伴随搅拌下, 向装有 2-(3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 100 步骤 B; 0.050g, 0.1006mmol) 和 TEA(0.08416mL, 0.6038mmol) 和 1mL DCM 的烧瓶添加三氟乙酸酐(0.01862mL, 0.1107mmol)。使反应温至室温并搅拌过夜。反应用 DCM(2mL) 稀释, 然后直接加载至二氧化硅, 用含有 1% 氢氧化铵的己烷中的 75% 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物(0.018g, 0.03465mmol, 34.43% 收率)。MS(apci)m/z = 520.1(M+H)。

[1032] 实施例 102

[1033] 2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1034]



[1035] 步骤 A: 2-甲基-5-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)噻唑的制备: 装有 7-氯-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(制备 G; 0.200g, 0.572mmol) 和 2-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)噻唑(0.165g, 0.629mmol) 的烧瓶被抽空并回填氩气, 之后添加 4mL 二噁烷, 氩气鼓泡通入 5 分钟。添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0523g, 0.0572mmol) 和二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(0.0545g, 0.114mmol), 向反应鼓泡通入氩气 10 分钟。反应烧瓶被密封并加热至 100℃ 2 小时, 伴随搅拌。反应混合物被直接加载至预先湿润的硅胶柱并用含有 1% 氢氧化铵的 25-100% 乙酸乙酯梯度洗脱, 得到 2-甲基-5-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)噻唑(0.196g, 0.475mmol, 83.1% 收率)。MS(apci)m/z = 413.1(M+H)。

[1036] 步骤 B: 5-(5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲基噻唑的制

备:2-甲基-5-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)噻唑(0.196g, 0.475mmol)溶解于3mL DCM,然后在室温下缓慢添加TFA(2.0mL, 26.0mmol)。使反应在室温下搅拌8小时。反应混合物在减压下浓缩,得到粗物质。粗物质通过柱色谱纯化,使用含有1% NH₄OH的在DCM中的5% MeOH洗脱,得到标题化合物(0.087g, 64.9%收率)。MS(apci)m/z = 283.1(M+H)。

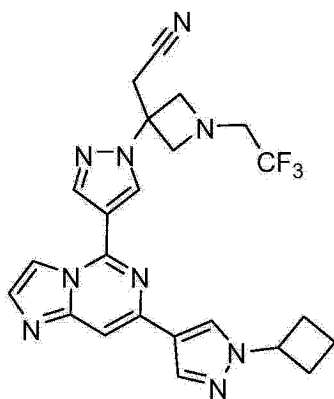
[1037] 步骤C:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:2-甲基-5-(5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)噻唑(14mg, 0.50mmol)以与实施例34,步骤C相同的方式反应,3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(制备F,步骤A;0.0096g, 0.050mmol)替代3-环丙基丙烯腈,得到3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.018g, 0.03702mmol, 75%收率)。MS(apci)m/z = 477.1(M+H)。

[1038] 步骤D:2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:以与实施例100,步骤B和C相同的方式制备,用3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯替代3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,得到标题化合物(0.012g, 0.022mmol, 54%收率)。MS(apci)m/z = 459.1(M+H)。

[1039] 实施例103

[1040] 2-(3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1041]



[1042] 步骤A:叔丁基3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.080g, 0.19mmol)(制备N)、1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(表2,化合物e;0.072g, 0.29mmol)和磷酸钾(0.29mL, 0.58mmol)被合并于3mL二噁烷,鼓泡通入氩气10分钟,然后添加二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(0.018g, 0.039mmol)和Pd₂dba₃(0.018g, 0.019mmol)。向反应鼓泡通入氩气

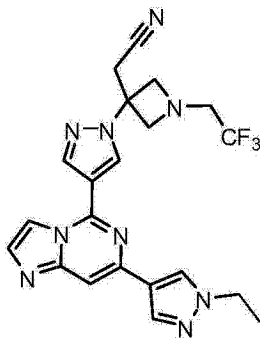
15 分钟。反应烧瓶被密封并加热至 75°C 2.5 小时, 伴随搅拌, 然后在室温过夜。反应在减压下浓缩, 粗品通过硅胶色谱纯化, 使用含有 0.5% NH_4OH 的 EtOAc 洗脱, 得到 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.094g, 0.19mmol, 97% 收率)。MS(apci)m/z = 500.3(M+H)。

[1043] 步骤 B: 2-(3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备: 以与 100 步骤 B 和 C 相似的方式制备, 用 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯替代 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯, 得到标题化合物 (0.023g, 0.044mmol, 45% 收率)。MS(apci)m/z = 482.2(M+H)。

[1044] 实施例 104

[1045] 2-(3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1046]



[1047] 步骤 A: 2-(3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐的制备: 在室温下向 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (制备 N; 0.050g, 0.12mmol) 在 1mL 二噁烷中的溶液添加二噁烷中 4M 氯化氢 (0.5mL, 2.0mmol) 的溶液。反应混合物被搅拌 2.5 小时。然后在室温下氮气流下去除溶剂过夜。观察到约 5% 的起始材料, 因此使粗物质经受上述反应条件 1 小时, 再次在氮气流下去除溶剂, 得到 2-(3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (0.059g, 0.13mmol, 106% 收率)。MS(apci)m/z = 314.1(M+H)。

[1048] 步骤 B: 2-(3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备: 在 1.5mL DMF 中合并 2-(3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐 (0.059g, 0.14mmol)、DIEA (0.15mL, 0.84mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (0.049g, 0.21mmol), 并在室温搅拌下继续进行。2 小时后, 减压加热下去除 DMF, 粗品通过硅胶色谱纯化, 使用含有 0.25% NH_4OH 的 1:1EtOAc/己烷洗脱, 得到 2-(3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (0.034g, 0.086mmol, 62% 收率)。MS(apci)m/z = 396.1(M+H)。

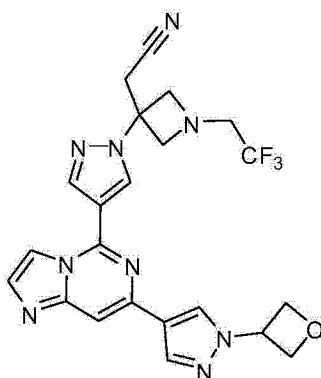
[1049] 步骤 C: 2-(3-(4-(7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧

啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备: 在含有 2-(3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.015g, 0.038mmol)、1-乙基-1H-吡唑-4-基硼酸(0.0080g, 0.057mmol)和 K_3PO_4 (0.057mL, 0.11mmol)的烧瓶中添加 1mL 二噁烷,鼓泡通入氩气 10 分钟,然后添加二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(0.0036g, 0.0076mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.0035g, 0.0038mmol),然后密封反应并加热至 80°C 6 小时。反应混合物被直接加载至硅胶柱,并用含有 0.5% NH_4OH 的 EtOAc 洗脱,得到标题化合物(0.015g, 0.031mmol, 83%收率)。MS(apci)m/z = 456.2(M+H)。

[1050] 实施例 105

2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1052]

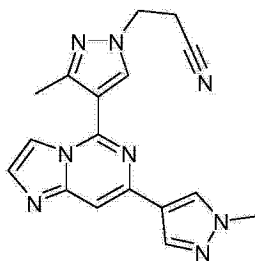


[1053] 以与实施例 104, 步骤 C 相同的方式制备,用 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(表 2, 化合物 f)取代 1-乙基-1H-吡唑-4-基硼酸,得到标题化合物 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.010g, 0.021mmol, 55%收率)。MS(apci)m/z = 484.0(M+H)。

[1054] 实施例 106

3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1056]



[1057] 步骤 A: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶的制备: 向装有 5-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶(制备 J; 0.650g, 2.78mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.868g, 4.17mmol)和 2M K_3PO_4 (4.17mL, 8.35mmol)的烧瓶添加 20mL

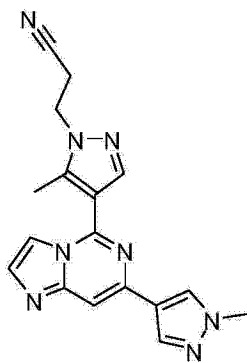
DME, 鼓泡通入氩气 15 分钟, 然后添加四(三苯膦)钯(0) (0.321g, 0.278mmol)。密封烧瓶, 加热反应至 100°C 4 小时, 然后冷却至室温并搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc (300mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 洗涤。有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。当沉淀开始形成并随时间持续增稠时, 粗物质被吸收入 DCM, 准备用于色谱。添加最少的 MeOH (0.5mL) 不溶解沉淀。固体通过真空过滤收集并保留。洗液通过硅胶色谱纯化, 使用含有 1% NH₄OH 的在 EtOAc 中的 5-10% MeOH 梯度洗脱。这成功产生物质, 与上述固体合并, 得到 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.215g, 0.770mmol, 27.7% 收率)。MS(apci)m/z = 280.1 (M+H)。

[1058] 步骤 B: 3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备: 向装有 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.025g, 0.090mmol) 和 丙烯腈 (0.032mL, 0.49mmol) 的烧瓶添加 1mL 乙腈和 DBU (0.027mL, 0.18mmol), 烧瓶在氮气下密封并在室温下进行过夜。反应用 3mL DCM 稀释, 直接加载至硅胶柱, 并用含有 1% NH₄OH 的在 EtOAc 中的 1% MeOH 洗脱, 得到在 N-1 和 N-2 烷基化的区域异构体的混合物。该混合物通过硅胶色谱纯化, 用含有 0.5% NH₄OH 在 DCM 中的 1.0-5.0% MeOH 梯度洗脱, 得到标题化合物 (5.0mg, 0.0150mmol, 17% 收率)。MS(apci)m/z = 333.1 (M+H)。所述结构和区域异构体通过观察到的 nOe 信号确认。

[1059] 实施例 107

[1060] 3-(5-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1061]

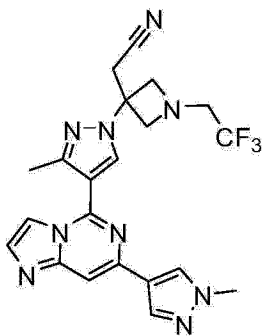


[1062] 标题化合物从实施例 106 分离。这种较少的异构体通过制备型 TLC 纯化, 用含有 1% NH₄OH 的在 DCM 中 10% MeOH 洗脱, 得到标题化合物 (4.0mg, 0.0120mmol, 13% 收率)。MS(apci)m/z = 333.2 (M+H)。

[1063] 实施例 108

[1064] 2-(3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1065]



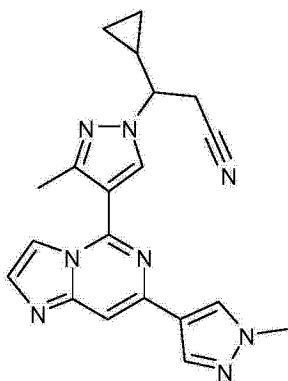
[1066] 步骤 A:3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:以与实施例 106, 步骤 B 相同的方式制备, 用 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (制备 F, 步骤 A) 替代丙烯腈, 得到 3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.064g, 0.135mmol, 76%收率)。MS(apci)m/z = 474.2(M+H)。

[1067] 步骤 B:2-(3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:以与实施例 100, 步骤 B 和 C 相同的方式制备, 用 3-(氰基甲基)-3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯替代 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-异丙基-H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯, 得到标题化合物 (0.018g, 0.038mmol, 53%收率)。MS(apci)m/z = 456.2(M+H)。

[1068] 实施例 109

[1069] 3-环丙基-3-(3-甲基-4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1070]

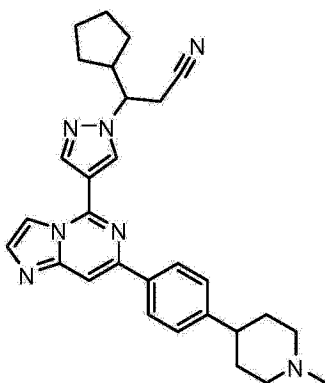


[1071] 以与实施例 106 步骤 B 的方式制备, 用 3-环丙基丙烯腈 (制备 B) 替代丙烯腈, 得到标题化合物 (0.029g, 0.0778mmol, 87%收率)。MS(apci)m/z = 373.2(M+H)。

[1072] 实施例 110

[1073] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1074]



[1075] 步骤 A : 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备 : 向 4-(4-溴苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (13.5g, 39.7mmol) 在二噁烷 (40mL) 中的溶液添加 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环 (8.64mL, 59.5mmol) 和三乙胺 (16.6mL, 119mmol)。溶液用氩气鼓泡 5 分钟。然后添加二氯双(乙腈)钯 (0.309g, 1.19mmol) 和 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (1.95g, 4.76mmol), 反应混合物再次用氩气鼓泡 5 分钟。然后反应混合物被密封并在 110°C 加热 90 分钟。反应混合物被冷却至室温并经玻璃纤维滤纸过滤。滤液在减压下浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化残留物, 用己烷中 5-10% EtOAc 洗脱, 得到固体的 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (9.13g, 23.6mmol, 59.4% 收率)。MS(apci)m/z = 288.3 (M+H-Boc)。

[1076] 步骤 B : 4-(4-(5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备 : 装有 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (制备 H; 1.75g, 10.3mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.00g, 10.3mmol)、磷酸钾 (4.38g, 20.6mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (0.738g, 1.55mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.473g, 0.516mmol) 的烧瓶被抽空并回填氩气。添加异丙醇 (50mL) 和水 (0.744mL, 41.3mmol)。反应装配隔膜, 向反应鼓泡通入氩气 20 分钟, 然后密封并在 90°C 进行 6 小时。反应再填充催化剂, 氩气鼓泡通入 10 分钟, 反应被密封并在 90°C 反应 2 天。溶剂在减压下浓缩, 添加 200mL 2:12.5M 氢氧化钾/甲醇, 反应被搅拌 1 小时。观察到大量固体, 因此, 添加另外 200mL 上述混合物, 溶解固体的大部分。通过真空过滤经硅藻土垫收集固体, 然后用 200mL 上述混合物洗涤。洗液被分离, 用 1M 盐酸调节 pH 至 pH = 9。得到的固体通过真空过滤收集。该固体被吸收入 300mL 水并搅拌 30 分钟, 然后通过真空过滤收集固体并用水洗涤。该固体经高真空干燥并用甲醇研磨。混合物被过滤, 固体在高真空下干燥, 得到 4-(4-(5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.75g, 4.44mmol, 43.0% 收率)。MS(apci)m/z = 395.2 (M+H)。

[1077] 步骤 C : 7-(4-(哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇的制备 : 在室温下向装有 40mL 二氯甲烷中 4-(4-(5-羟基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.75g, 4.44mmol) 的烧瓶添加 2,2,2-三氟乙酸 (15mL, 195mmol) 3 小时。溶剂在减压下浓缩, 得到的粗品被吸收入甲醇 (10mL) 并向其中缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液。得到的固体通过真空过滤收集并高真空干燥过夜。该固体用水 (50mL) 研磨, 固体通过真空过滤收集并高真空干燥, 得到 7-(4-(哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇

(1.03g, 3.50mmol, 78.9%收率)。MS(apci)m/z = 295.1(M+H)。

[1078] 步骤 D : 7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮的制备:向 7-(4-(哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (1.03g, 3.50mmol) 在四氢呋喃 (35mL) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (2.5mL) 中的悬浮液添加甲醛 (5.21mL, 70.0mmol), 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (3.71g, 17.5mmol), 反应在室温伴随搅拌下氮气下进行 30 分钟。缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液, 观察到气体逸出。向水溶液添加二氯甲烷 (100mL) 并观察到稠的白色沉淀。收集有机物并用二氯甲烷第二次萃取, 产生均质乳白色混合物。双相混合物经过滤, 用二氯甲烷洗涤固体并保留。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。得到的粗物质用二乙醚研磨, 得到的固体通过真空过滤收集。合并两批固体, 得到 7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-醇 (0.935g, 3.03mmol, 86.6%收率)。MS(apci)m/z = 309.2(M+H)。

[1079] 步骤 E : 5-氯-7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备:在氮气下向 7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (0.728g, 2.361mmol) 在三氯化磷 (12mL, 131.1mmol) 中的悬浮液添加 N,N-二乙基苯胺 (0.9390mL, 5.902mmol)。然后反应被加热至 50°C 4 小时。反应被浓缩, 得到的残留物用冰和饱和碳酸氢钠水溶液的 15mL 1:1 混合物处理。得到的混合物用二氯甲烷 (4x 30mL) 萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。得到的残留物用二乙醚萃取, 通过真空过滤收集固体。保存固体, 滤液被浓缩, 得到残留物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷中 20% 甲醇洗脱。含有产物的级分被减压浓缩, 物质与研磨的固体合并, 得到 5-氯-7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (550mg, 1.68mmol, 63%收率)。MS(apci)m/z = 327.1(M+H)。

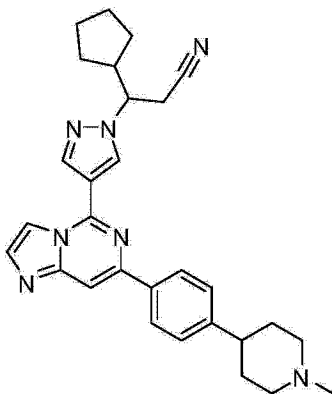
[1080] 步骤 F : 7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备:5-氯-7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.120g, 0.367mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.107g, 0.551mmol) 和碳酸钾 (0.152g, 1.10mmol) 悬浮于 DME (5mL) 和水 (2mL) 的混合物中, 用氩气鼓泡 5 分钟。添加四(三苯膦)钯 (0) (0.02121g, 0.01836mmol), 反应被密封并在 100°C 加热 18 小时。反应混合物被冷却至室温并用水稀释并过滤。固体用丙酮洗涤, 然后高真空干燥, 得到 7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.0310g, 0.0865mmol, 23.55%收率)。MS(apci)m/z = 359.2(M+H)。

[1081] 步骤 G : 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备:7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (0.130g, 0.363mmol) 和 3-环戊基丙烯腈 (表 1, 化合物 g; 0.220g, 1.81mmol) 被悬浮于 DMF (10mL), 一次性添加 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓 (0.2169mL, 1.451mmol)。反应混合物在室温混合 66 小时。反应混合物在饱和水 1N NaOH 和 EtOAc 之间分配。有机物用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱 (洗脱剂: 2-6% (9:1, MeOH:NH₄OH)/DCM) 纯化, 得到 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (0.096g, 0.200mmol, 55.19%收率)。MS(apci)m/z = 480.3(M+H)。

[1082] 实施例 111

[1083] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体(峰1)

[1084]

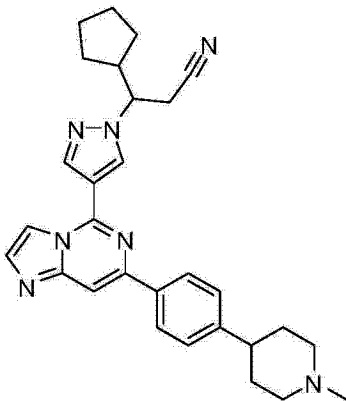


[1085] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例110;0.010g,0.021mmol)通过手性HPLC(Chiral Tech. OD-H;2.2cm x 250mm;220nm,12mL/min;40%乙醇;60%己烷)分离。分离峰1,得到3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的单一对映异构体1(2.9mg,29%收率)。MS(apci)m/z = 480.3(M+H)。

[1086] 实施例112

[1087] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体2(峰2)

[1088]

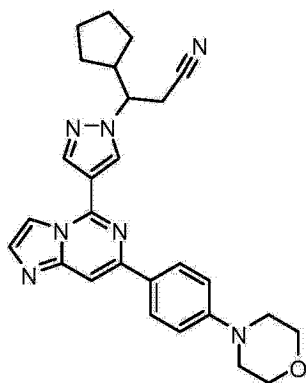


[1089] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例110;0.010g,0.021mmol)通过手性HPLC(Chiral Tech. OD-H;2.2cm x 250mm;220nm,12mL/min;40%乙醇;60%己烷)分离。峰2被分离,得到3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的单一对映异构体2(3.6mg,36%收率)。MS(apci)m/z = 480.3(M+H)。

[1090] 实施例113

[1091] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1092]



[1093] 步骤 A : 4-(4-(5-(甲基硫)咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉的制备 : 7-氯-5-(甲基硫)咪唑并[1,2-c]咪唑盐酸盐 (1.85g, 7.83mmol ; 制备 H, 步骤 A)、4-吗啉代苯基硼酸 (1.78g, 8.62mmol) 和磷酸钾 (3.33g, 15.7mmol) 在异丙醇 (25mL) 中的悬浮液被鼓泡通入氩气 5 分钟, 然后添加 Pd₂dba₃ (0.717g, 0.783mmol) 和 XPHOS (1.49g, 3.13mmol)。反应再次用氩气清洗 5 分钟, 然后被密封并加热至 90 °C 18 小时。反应混合物用 EtOAc (75mL) 稀释并过滤。滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用 DCM 中 10-15-20% 丙酮洗脱, 得到黄色固体的 4-(4-(5-(甲基硫)咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉 (0.663g, 25.9% 收率)。MS(apci)m/z = 327.1 (M+H)。

[1094] 步骤 B : 7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5(6H)-酮的制备 : 4-(4-(5-(甲基硫)咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉 (0.4000g, 1.225mmol) 和氢化钾 (1.021mL, 6.127mmol) 悬浮于 DMSO (3mL) 并在 100 °C 微波加热 1.5 小时。反应混合物用水 (40mL) 稀释并用乙酸 (1.052mL, 18.38mmol) 酸化。得到的固体通过过滤收集并高真空干燥, 得到 7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5(6H)-酮 (0.3460g, 95.28% 收率)。MS(apci)m/z = 297.2 (M+H)。

[1095] 步骤 C : 4-(4-(5-氯咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉的制备 : 7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-醇 (0.500g, 1.69mmol) 在 POCl₃ (1.54mL, 16.9mmol) 中的悬浮液被加热至 100 °C 并进行过夜。反应被转移至装有二氯甲烷的烧瓶, 有机物在减压下浓缩。向粗物质添加水, 混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后用 1N NaOH 中和至 pH 7。固体通过真空过滤收集并用水洗涤。固体通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷中 15% 丙酮洗脱, 得到 4-(4-(5-氯咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉 (0.0400g, 0.127mmol, 7.53% 收率)。MS(apci)m/z = 315.1 (M+H)。

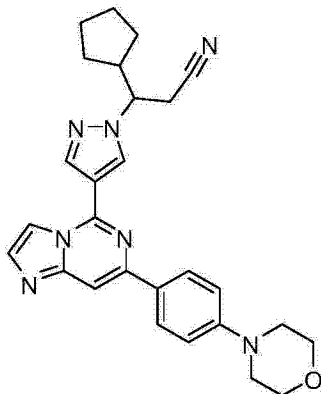
[1096] 步骤 D : 4-(4-(5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉的制备 : 4-(4-(5-氯咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉 (0.0400g, 0.127mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.0370g, 0.191mmol) 和碳酸钾 (0.0527g, 0.381mmol) 悬浮于 DME (2mL) 和水 (1mL) 的混合物中, 用氩气脱气 5 分钟。添加四(三苯膦)钯 (0) (0.00734g, 0.00635mmol), 反应密封并在 100 °C 加热 2 小时。反应混合物在减压下浓缩。残留物在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机物用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱 (洗脱剂 : 0.5% - 6% (9 : 1 MeOH : NH₄OH) / DCM) 纯化, 得到 4-(4-(5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-7-基)苯基)吗啉 (0.0160g, 0.046mmol, 36.4% 收率)。MS(apci)m/z = 347.1 (M+H)。

[1097] 步骤E: 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备: 4-(4-(5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)吗啉 (0.0300g, 0.0866mmol) 和 3-环戊基丙烯腈 (表1, 化合物g; 0.0175g, 0.144mmol) 悬浮于 DMF (3mL), 一次性添加 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓 (0.0324mL, 0.217mmol)。反应混合物在室温搅拌经过周末。反应混合物在饱和 1N NaOH 水溶液和 EtOAc 之间分配。固体通过过滤分离。有机物用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱 (洗脱剂: 0.5-3% (9:1, MeOH: NH_4OH)/DCM) 纯化, 得到 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (0.0190g, 0.04064mmol, 46.9% 收率)。MS(apci)m/z = 468.2 (M+H)。

[1098] 实施例 114

[1099] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 1 (峰 1)

[1100]

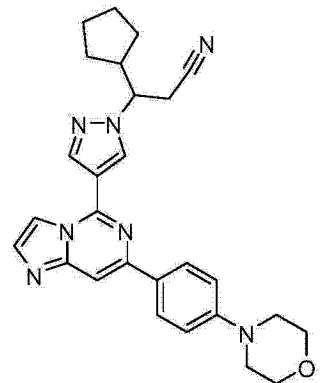


[1101] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (实施例 113; 0.015g, 0.032mmol) 通过手性 HPLC (Chiral Tech. OD-H; 2.2cm x 250mm; 220nm, 21mL/min; 50% 乙醇: 50% 己烷) 分离。峰 1 被分离, 得到 3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的单一对映异构体 1 (6.0mg, 40% 收率)。MS(apci)m/z = 468.2 (M+H)。

[1102] 实施例 115

[1103] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的对映异构体 2 (峰 2)

[1104]

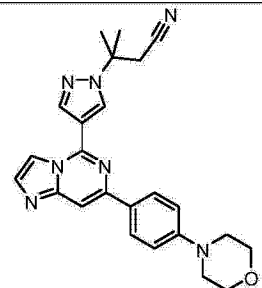


[1105] 3-环戊基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例113;0.015g,0.032mmol)通过手性HPLC(Chiral Tech. OD-H; 2.2cm x 250mm;220nm,21mL/min;50%乙醇:50%己烷)分离。峰2被分离,得到3-环戊基-3-(4-(7-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的单一对映异构体2(5.0mg,33%收率)。MS(apci)m/z = 468.2(M+H)。

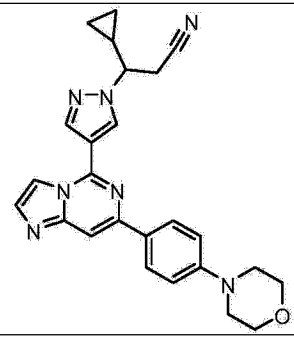
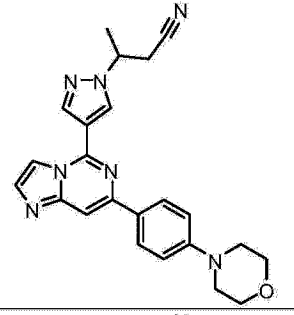
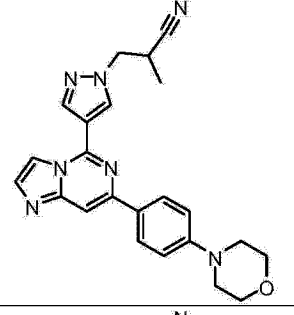
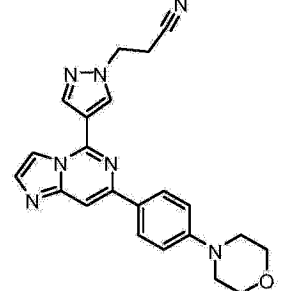
[1106] 表9化合物根据实施例113的方法使用起始材料制备。

[1107] 表9

[1108]

实施例#	结构	名称	MS
116		3-甲基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈	(apci) m/z = 428.2 (M+H)

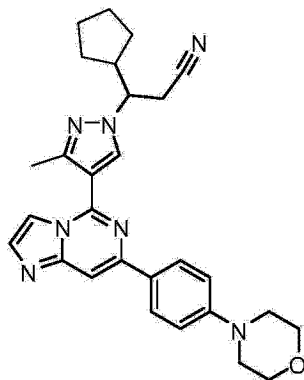
[1109]

实施例#	结构	名称	MS
117		3-环丙基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 440.2 (M+H)
118		3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈	(apci) m/z = 414.2 (M+H)
119		2-甲基-3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 414.2 (M+H)
120		3-(4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈	(apci) m/z = 400.2 (M+H)

[1110] 实施例 121

[1111] 3-环戊基-3-(3-甲基-4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1112]



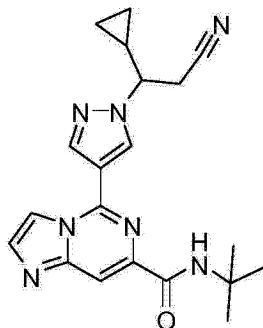
[1113] 步骤 A : 4-(4-(5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)吗啉的制备 : 4-(4-(5-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)吗啉 (实施例 113, 步骤 D) (0.120g, 0.381mmol)、5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (0.119g, 0.572mmol) 和碳酸钾 (0.158g, 1.144mmol) 悬浮于 DME (5mL) 和水 (2mL) 的混合物中并用 Ar (g) 脱气。添加四(三苯膦)钯 (0) (0.0220g, 0.0191mmol), 反应被密封并在 100°C 加热 4 小时。反应混合物用水稀释并过滤。固体用丙酮洗涤并高真空干燥, 得到 4-(4-(5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)吗啉 (0.0660g, 0.1831mmol, 48.0% 收率)。MS (apci) m/z = 361.1 (M+H)。

[1114] 步骤 B : 3-环戊基-3-(3-甲基-4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备 : 4-(4-(5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)苯基)吗啉 (0.0690g, 0.191mmol)、3-环戊基丙烯腈 (表 1, 化合物 g ; 0.0696g, 0.574mmol) 和 DBU 0.0661mL, 0.479mmol) 悬浮于 DMF (3mL) 并搅拌过夜。反应混合物在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机物用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 并在减压下浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱 (洗脱剂 : 0.5-2% (9:1, MeOH : NH₄OH) / DCM) 纯化, 得到 3-环戊基-3-(3-甲基-4-(7-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈 (0.0380g, 0.078905mmol, 41.2% 收率)。MS (apci) m/z = 482.2 (M+H)。

[1115] 实施例 122

[1116] N-叔丁基-5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

[1117]



[1118] 步骤 A : 5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯盐酸盐的制备 : 在 100mL 烧瓶中, 5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯 (0.477g, 1.28mmol) (实施例 45 ; 步骤 C) 溶解于

DCM(12.8mL, 1.28mmol)。向其中添加二噁烷(4.79mL, 19.2mmol)中的4N HCl。在室温搅拌4小时后,反应混合物被浓缩以去除溶剂。得到的固体稀释于DCM,超声处理并过滤,得到淡黄色固体的0.363g HCl盐(100%收率)。MS(apci)m/z = 244.3(M+H)。

[1119] 步骤B: 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备:在100mL烧瓶中,5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯盐酸盐(0.300g, 1.07mmol)和3-环丙基丙烯腈(制备B;0.300g, 3.22mmol)悬浮于DMF(5.36mL, 1.07mmol)并一次性添加DBU(0.722mL, 4.83mmol)。反应混合物在室温搅拌15小时。反应混合物稀释于EtOAc并用水和盐水洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩至黄色油。通过使用50-100% EtOAc梯度的二氧化硅柱色谱纯化粗物质,得到黄色油的5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.127g, 0.378mmol, 35.2%收率)。MS(apci)m/z = 337.2(M+H)。

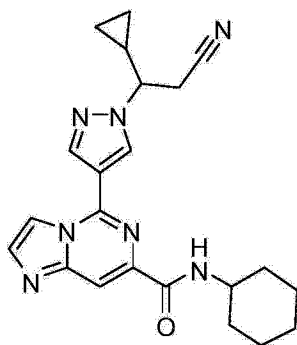
[1120] 步骤C: 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸的制备:在20mL烧瓶中,5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸甲酯(0.127g, 0.378mmol)溶解于MeOH(1.89mL, 0.378mmol)并用LiOH(0.755mL, 0.755mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩至干并直接用于下一步骤。MS(apci)m/z = 323.1(M+H)。

[1121] 步骤D: N-叔丁基-5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺的制备:在2mL烧瓶中,5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酸(6.5mg, 0.020mmol)和HATU(9.2mg, 0.024mmol)溶解于DMF(101 μL, 0.020mmol)。5分钟后,添加2-甲基丙-2-胺(4.4mg, 0.061mmol)和二异丙基乙基胺(11 μL, 0.061mmol),反应混合物在室温搅拌45分钟。反应混合物稀释于EtOAc并用水、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机物层经MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。粗物质通过使用40-100%乙腈/水梯度的反相HPLC纯化,得到N-叔丁基-5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺(1.0mg, 0.0026mmol, 13%收率)。MS(apci)m/z = 378.3(M+H)。

[1122] 实施例123

[1123] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-环己基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

[1124]

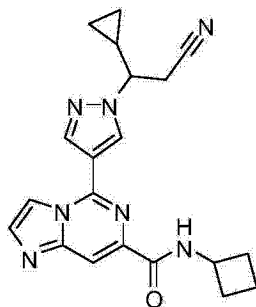


[1125] 根据实施例122步骤G的方法制备,用环己胺(9.2mg, 0.093mmol)替代甲基丙-2-胺,得到5.5mg(44%收率)。MS(apci)m/z = 404.2(M+H)。

[1126] 实施例124

[1127] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-环丁基咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

[1128]

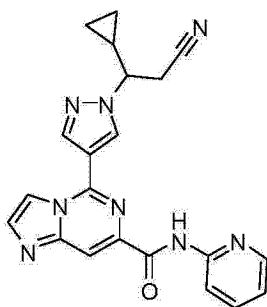


[1129] 根据实施例 122 步骤 G 的方法制备,用环丁胺 (6.62mg, 0.0931mmol) 替代甲基丙-2-胺,得到 7.8mg (67% 收率)。MS(apci)m/z = 376.3 (M+H)。

[1130] 实施例 125

[1131] 5-(1-(2-氰基-1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-羧酰胺

[1132]

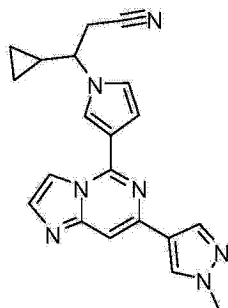


[1133] 根据实施例 122 步骤 G 的方法制备,用吡啶-2-胺 (10.5mg, 0.112mmol) 替代甲基丙-2-胺并加热至 80°C 2 天,得到 3.2mg (22% 收率)。MS(apci)m/z = 399.2 (M+H)。

[1134] 实施例 126

[1135] 3-环丙基-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)丙腈

[1136]

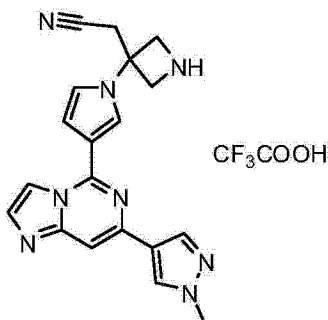


[1137] 以与制备 0, 步骤 B 相同的方式制备,用 3-环丙基丙烯腈 (制备 B) 替代 3-(氰基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯,得到标题化合物 (0.010g, 0.026mmol, 23% 收率)。MS(apci)m/z = 358.1 (M+H)。

[1138] 实施例 127

[1139] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三氟乙酸盐

[1140]

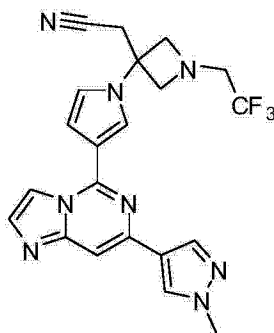


[1141] 向 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (制备 0, 79.0mg, 0.172mmol) 在无水 DCM (1.5mL) 的溶液中添加三氟乙酸 (2mL), 混合物在室温搅拌 3 小时。混合物被浓缩, 残留凝胶用 EtOAc 处理并超声处理直至白色悬浮。倾掉 EtOAc, 残留固体用 EtOAc 洗涤并真空干燥, 得到象牙白固体的标题化合物 (三氟乙酸盐, 100mg, 99% 收率)。MS (apci) m/z = 359.2。

[1142] 实施例 128

[1143] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1144]

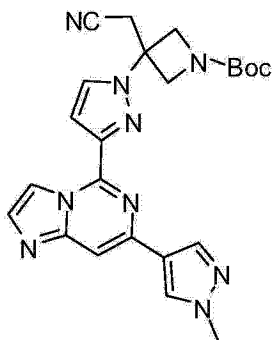


[1145] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三氟乙酸盐 (实施例 127, 100mg, 0.182mmol) 在无水 DMF (1.0mL) 中的溶液在冰浴中冷却, 依次添加 DIEA (191 μ L, 1.09mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (63.5mg, 0.273mmol)。冰浴被去除, 反应混合物在室温搅拌 17 小时。混合物添加至 H₂O (5mL), 搅拌, 并用 DCM 萃取。合并的有机萃取物用 0.5M Na₂CO₃ 和 H₂O 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。粗物质通过 SiO₂ 塞洗脱, 首先使用 DCM、然后用 10% MeOH/EtOAc 洗脱。10% MeOH/EtOAc 收集物被浓缩得到无色玻璃体。玻璃体溶解于最少的 DCM 并用己烷处理, 得到白色悬浮液。悬浮液被浓缩, 提供白色固体的标题化合物 (25mg, 31% 收率)。MS (apci) m/z = 441.2。

[1146] 实施例 129

[1147] 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1148]



[1149] 步骤 A : 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的制备: 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (250mg, 1.3mmol) 在无水 DMF (2.6mL) 中的溶液被冷却至 0°C, 一次性添加 NaH (77mg, 1.9mmol)。混合物在室温加热 30 分钟, 然后冷却至 0°C 并添加 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (290 μL, 1.7mmol)。反应混合物被温至室温过夜。第二天, 观察到 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑、1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基硼酸和 1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的混合物。反应混合物用冷的饱和氯化铵 (5mL) 猝灭并用 Et₂O 稀释。分离层并用另一份 Et₂O 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩至澄清油。粗混合物无需纯化而用于下一步骤。MS(apci)m/z = 242.9 (M+H)。

[1150] 步骤 B : 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶和 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶的制备: 5-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (制备 J; 100mg, 0.428mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (步骤 A, 208mg, 0.642mmol; 还含有一些 1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基硼酸) 和 K₃PO₄ (273mg, 1.28mmol) 悬浮于二噁烷 (2.14mL, 0.428mmol)。向其中添加 Pd(PPh₃)₄ (49.5mg, 0.0428mmol), 随后添加 0.21mL 水。反应混合物在 70°C 加热 15 小时。反应混合物然后稀释于 EtOAc 并用水和盐水洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。得到的残留物通过使用 0-10% MeOH/EtOAc 梯度的二氧化硅色谱纯化, 得到题述两种异构体 (3:1 ratio, 0.120g, 71% 收率)。MS(apci)m/z = 396.2 (M+H)。

[1151] 步骤 C : 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐的制备: 步骤 B 的异构体混合物 (0.120g, 0.302mmol) 溶解于 DCM (1.51mL, 0.302mmol) 并用二噁烷 (1.51mL, 6.04mmol) 中 4N HCl 处理。在室温搅拌 90 分钟后, 反应混合物真空浓缩, 得到黄色固体的 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐 (0.104g, 0.307mmol, 100% 收率)。MS(apci)m/z = 266.2 (M+H)。

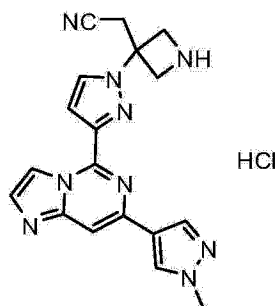
[1152] 步骤 D : 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐 (50.2mg, 0.148mmol) 和 3-(氰

基亚甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(制备 F, 步骤 A ;31.7mg, 0.163mmol) 悬浮于乙腈(742 μ L, 0.148mmol)。DBU(88.8 μ L, 0.594mmol) 添加至反应混合物并在室温下搅拌 15 小时过夜。反应混合物通过使用 0-100% 乙腈/水梯度的反相 HPLC 直接纯化, 随后使用二氧化硅色谱(0-10% MeOH/EtOAc) 第二次纯化, 得到 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(29.6mg, 43.4%收率)。MS(apci)m/z = 460.1(M+H)。

[1153] 实施例 130

[1154] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐

[1155]

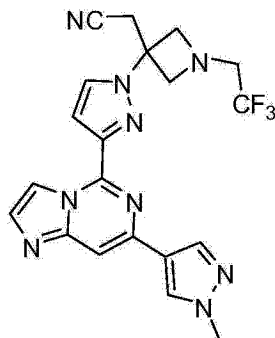


[1156] 3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(实施例 129 ;28.3mg, 0.0616mmol) 溶解于 DCM(308 μ L, 0.0616mmol) 并用二噁烷(308 μ L, 1.23mmol) 中 4N HCl 处理。反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后真空浓缩, 得到白色固体的 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(14.3mg, 53.7%收率)。MS(apci)m/z = 360.2(M+H)。

[1157] 实施例 131

[1158] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1159]



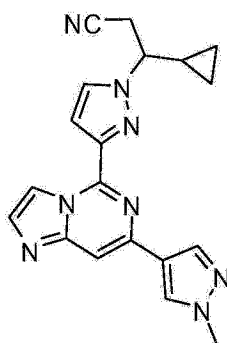
[1160] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈盐酸盐(实施例 130 ;13.0mg, 0.0301mmol) 悬浮于 DMF(301 μ L, 0.0301mmol) 并用二异丙基乙基胺(31.4 μ L, 0.180mmol) 和 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(9.07mg, 0.0391mmol) 处理。反应混合物在室温搅拌 15 小时。添加另一份 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(2.0mg, 0.87mmol) 并搅拌另外 24 小时。然后反应混合物通

过使用 0-100% 乙腈 / 水梯度的反相 HPLC 纯化, 随后通过使用 10% MeOH/EtOAc 的制备型 TLC 纯化, 得到 2-(3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (9.6mg, 72% 收率)。MS(apci) $m/z = 442.3(M+H)$ 。

[1161] 实施例 132

[1162] 3-环丙基-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1163]

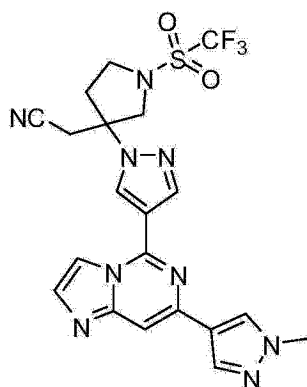


[1164] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶盐酸盐 (实施例 129, 步骤 C; 50.2mg, 0.148mmol) 和 3-环丙基丙烯腈 (制备 B; 69.1mg, 0.742mmol) 悬浮于乙腈 (742 μ L, 0.148mmol)。DBU (88.8 μ L, 0.594mmol) 被添加至反应混合物并在 45°C 加热 15 小时。反应混合物通过使用 0-100% 乙腈 / 水梯度的反相 HPLC 纯化。得到的固体稀释于 Et₂O, 超声处理, 过滤并用 Et₂O 洗涤, 得到淡黄色固体的标题化合物 (9.3mg, 17% 收率)。MS(apci) $m/z = 359.2(M+H)$ 。

[1165] 实施例 133

[1166] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)乙腈

[1167]



[1168] 步骤 A: 3-(氰基亚甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 二乙基氰基甲基膦酸酯 (4.247mL, 26.99mmol) 悬浮于 THF (135.0mL) 并冷却至 0°C。分批添加 2-甲基丙-2-酸钾 (32.39mL, 32.39mmol) 并在 0°C 搅拌 10 分钟。逐滴添加 3-氧吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (5g, 26.99mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液。得到的混合物被温至室温过夜。反应混合物在减压下浓缩, 残留物在饱和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机物用盐水洗涤, MgSO₄ 干

燥,并减压浓缩,得到粗物质,其穿过 Celite® 垫和二氧化硅,用 DCM 洗涤,得到 3-(氰基亚甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (2.5g, 12.00mmol, 44.47% 收率)。¹HNMR(CDCl₃) δ 5.8(s, 1H), 4.26(t, 2H), 3.85(s, 2H), 2.28(t, 2H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.54(s, 9H)。

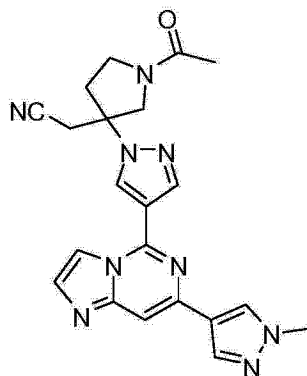
[1169] 步骤 B: 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备:根据实施例 2 制备,用 3-(氰基亚甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代 3-环丙基丙烯腈,得到标题化合物 31.6% 收率。MS(apci)m/z = 474.2(M+H)。

[1170] 步骤 C: 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)乙腈的制备:向 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯在 MeOH 中的溶液添加 4M HCl/二噁烷。室温下 20 分钟后,得到的溶液被浓缩至固体。向该固体添加 DCM 和 DIEA。得到的溶液被冷却至 -70℃,添加三氟甲磺酸酐。得到的混合物被温至室温过夜。反应混合物被浓缩至油,该油经色谱纯化,得到标题化合物 (82.7% 收率)。MS(apci)m/z = 406.2(M+H)。

[1171] 实施例 134

[1172] 2-(1-乙酰基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-3-基)乙腈

[1173]

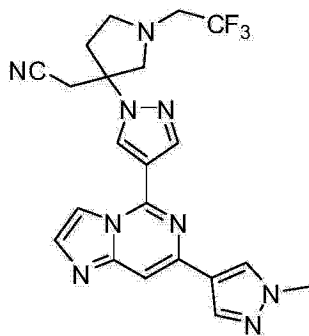


[1174] 以与实施例 133 相同的方式制备,用乙酰氯替代三氟甲磺酸酐,得到标题化合物 (26.2% 收率)。MS(apci)m/z = 416.1(M+H)。

[1175] 实施例 135

[1176] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙腈

[1177]

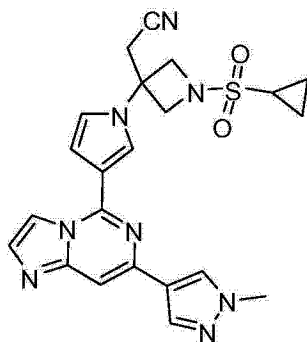


[1178] 根据实施例 133 制备,用 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯替代三氟甲磺酸酐,得到标题化合物 (33.3%收率)。MS(apci)m/z = 456.1(M+H)。

[1179] 实施例 136

[1180] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡咯-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1181]

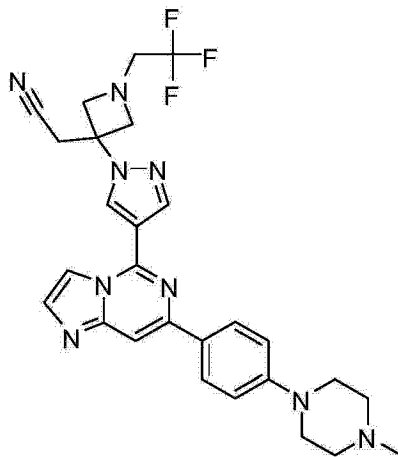


[1182] 根据实施例 128 制备,用环丙烷磺酰氯替代 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯,得到标题化合物 (9.5%收率)。MS(apci)m/z = 463.1(M+H)。

[1183] 实施例 137

[1184] 2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1185]



[1186] 步骤 A :3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:根据实施例 103 步骤 A 制备,用 1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪

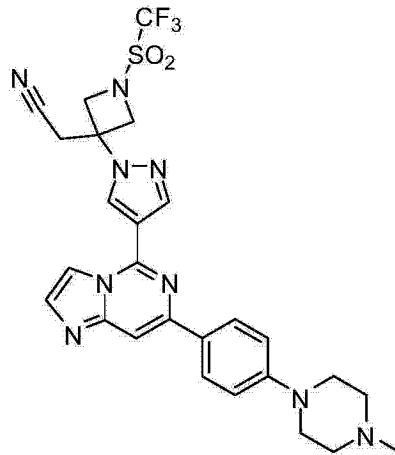
替代 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 得到标题化合物 (58.2% 收率)。MS(apci)m/z = 554.2 (M+H)。

[1187] 步骤 B: 2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备: 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (250mg, 0.4515mmol) 溶解于 MeOH (5mL), 并添加 4M HCl/二噁烷溶液 (5mL)。得到的混合物被搅拌 20 分钟, 然后浓缩至固体。向固体添加二氯甲烷和二异丙基乙基胺 (787 μ L, 4.52mmol)。10 分钟后, 得到的混合物被冷却至 -40°C 并添加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (210mg, 0.903mmol)。使反应混合物被温至室温过夜。反应混合物被浓缩至油, 油经色谱纯化, 得到 7.5mg (3.1%) 标题化合物。MS(apci)m/z = 536.2.1 (M+H)。

[1188] 实施例 138

[1189] 2-(3-(4-(7-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1190]

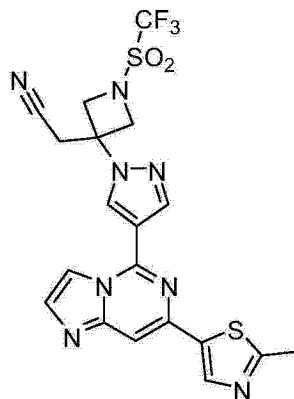


[1191] 根据实施例 137 制备, 用三氟甲磺酸酐替代 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯, 得到标题化合物 (34% 收率)。MS(apci)m/z = 586.1 (M+H)。

[1192] 实施例 139

[1193] 2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1194]



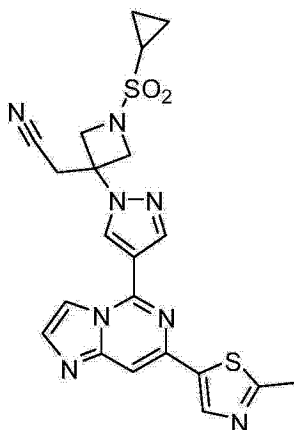
[1195] 步骤 A:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:根据实施例 103、步骤 A 制备,用 2-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)噻唑替代 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑,得到标题化合物(46.8%收率)。MS(apci) $m/z = 477.1(M+H)$ 。

[1196] 步骤 B:2-(3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(225mg, 0.4515mmol)溶解于 MeOH(5mL),并添加 4M HCl/二噁烷溶液(5mL)。得到的混合物被搅拌 20 分钟,然后浓缩至固体。向固体添加二氯甲烷(15mL)和二异丙基乙基胺(787 μ L, 4.52mmol)。10 分钟后,得到的混合物被冷却至 40°C 并添加三氟甲磺酸酐(232mg, 0.823mmol)。使反应混合物达到室温过夜。得到的混合物被浓缩至油,该油经色谱纯化得到 142.6mg(68.1%)标题化合物。MS(apci) $m/z = 509.0(M+H)$ 。

[1197] 实施例 140

[1198] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1199]

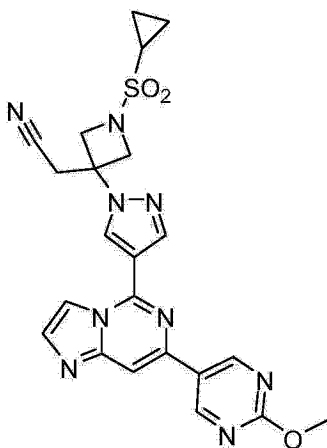


[1200] 根据实施例 139 制备,用环丙烷磺酰氯替代 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯,得到标题化合物(36.8%收率)。MS(apci) $m/z = 481.1(M+H)$ 。

[1201] 实施例 141

[1202] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲氧基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1203]



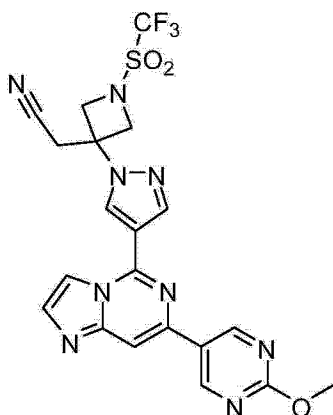
[1204] 步骤 A : 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲氧基咪唑-5-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:根据实施例 103 步骤 A 制备,用 2-甲氧基咪唑-5-基硼酸替代 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶,得到标题化合物(52%收率)。MS(apci)m/z = 488.1(M+H)。

[1205] 步骤 B : 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(2-甲氧基咪唑-5-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(2-甲氧基咪唑-5-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(150mg, 0.308mmol)溶解于 MeOH(5ml)并添加 4M HCl/二噁烷溶液(5mL)。得到的混合物被搅拌 20 分钟,然后浓缩至固体。向固体添加二氯甲烷(15mL)和二异丙基乙基胺(787 μ L, 4.52mmol)。10 分钟后,得到的混合物被冷却至 -40°C 并添加环丙烷磺酰氯(43.3mg, 0.308mmol)。使反应混合物达到室温过夜。得到的混合物被浓缩至油,该油经色谱纯化,得到 70.8mg(46.8%)标题化合物。MS(apci)m/z = 509.0(M+H)。

[1206] 实施例 142

[1207] 2-(3-(4-(7-(2-甲氧基咪唑-5-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1208]

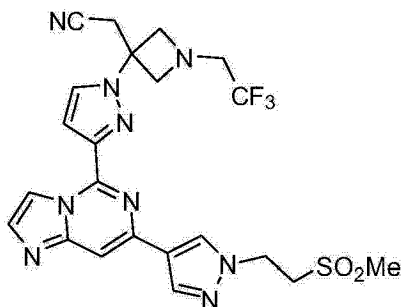


[1209] 根据实施例 141 制备,用三氟甲磺酸酐替代环丙烷磺酰氯,得到标题化合物(91.7%收率)。MS(apci)m/z = 520.2(M+H)。

[1210] 实施例 143

[1211] 2-(3-(3-(7-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1212]



[1213] 步骤 A : 1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑的制备:在密封的玻璃瓶中,4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(5.3g,27.31mmol)、甲基乙烯基砜(4.349g,40.97mmol)和 DBU(2.042mL,13.66mmol)悬浮于无水乙腈(54.63mL)并在 90°C 沙浴中加热过夜。得到的反应混合物被浓缩至固体,固体用己烷洗涤,得到 5.2g(63.4%) 标题化合物。

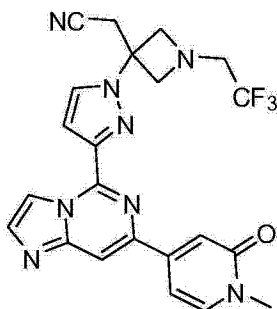
[1214] 步骤 B : 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:根据实施例 103 步骤 A 制备,用 2-甲氧基噻啶-5-基硼酸替代 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑,得到标题化合物(53%收率)。MS(apci) $m/z = 552.2(M+H)$ 。

[1215] 步骤 C : 2-(3-(3-(7-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(150mg,0.2725mmol)溶解于 MeOH(5mL)并添加 4M HCl/二噁烷溶液(5mL)。得到的混合物被搅拌 20 分钟,然后浓缩至固体。向该固体添加二氯甲烷和二异丙基乙胺。(474 μ L,4.52mmol)。10 分钟后,得到的混合物被冷却至 -40°C 并添加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(126mg,0.543mmol)。使反应混合物达到室温过夜。得到的混合物被浓缩至油,该油经色谱纯化得到 75mg(51.7%) 标题化合物。MS(apci) $m/z = 534.1(M+H)$ 。

[1216] 实施例 144

[1217] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1218]



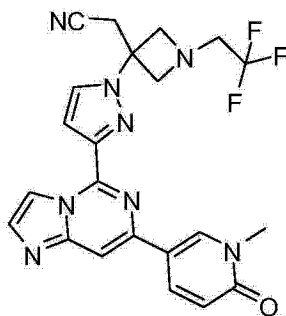
[1219] 步骤 A :3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:根据实施例 103, 步骤 A 制备, 用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮替代 1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, 得到标题化合物 (70.9%收率)。MS(apci)m/z = 487.1(M+H)。

[1220] 步骤 B :2-(3-(3-(7-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:3-(氰基甲基)-3-(3-(7-(1-甲基-2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (250mg, 0.514mmol) 溶解于 MeOH(5mL) 并添加 4M HCl/二噁烷溶液 (5mL)。得到的混合物被搅拌 20 分钟, 然后被浓缩至固体。向固体添加二氯甲烷和二异丙基乙基胺 (478 μ L, 4.54mmol)。10 分钟后, 反应混合物被冷却至 -40°C 并添加 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (239mg 1.03mmol)。使反应混合物达到室温过夜。得到的混合物被浓缩至油, 该油经色谱纯化得到 54.7mg (22.7%) 标题化合物。MS(apci)m/z = 469.1(M+H)。

[1221] 实施例 145

[1222] 2-(3-(3-(7-(1-甲基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1223]

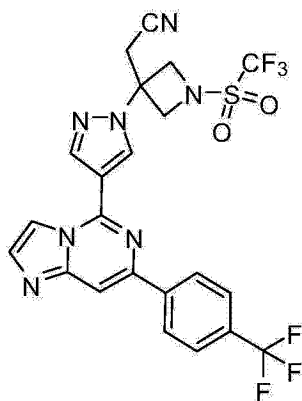


[1224] 根据实施例 144 制备, 用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮替代 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮, 得到标题化合物 (22.7%收率)。MS(apci)m/z = 487.1(M+H)。

[1225] 实施例 146

[1226] 2-(3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1227]



[1228] 步骤 A : 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 向装有 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (制备 N ; 490mg ; 1.18mmol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸 (337mg ; 1.78mmol)、Pd₂dba₃ (108mg ; 0.118mmol)、XPHOS (113mg ; 0.237mmol) 和磷酸钾 (3.55mmol ; 2M 水溶液) 的管形瓶添加 1,4-二噁烷 (10mL)。混合物用氮气喷射 15 分钟。然后密封管形瓶并在磁力搅拌下 75°C 加热 3 小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并添加碳酸氢钠溶液 (20mL)。混合物被萃取进入二氯甲烷 (2x 20mL)。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥, 过滤, 并减压浓缩。得到的物质用醚研磨, 固体被收集并真空干燥, 得到灰白色固体的期望产物 (410mg)。MS(apci)m/z = 524.2 (M+H)。

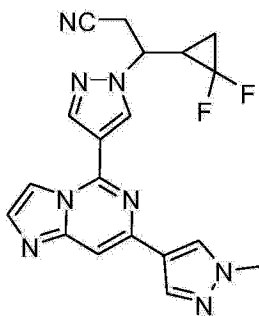
[1229] 步骤 B : 2-(3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)二氢化乙腈的制备: 以两等份向 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (400mg ; 0.764mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液添加氯化氢溶液 (31mmol ; 4M, 1,4-二噁烷中)。得到的悬浮液在室温下于密封的管形瓶中搅拌 2 天。溶液在氮气流下蒸发, 得到的固体真空干燥, 得到灰白色固体 (370mg)。MS(apci)m/z = 424.1 (M+H)。

[1230] 步骤 C : 2-(3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备: 2-(3-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)二氢化乙腈 (100mg ; 0.201mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (1.2mg ; 0.01mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液在氮气下冷却至 0°C。添加 TEA (225 μ L ; 1.61mmol), 随后添加三氟甲磺酸酐 (68 μ L ; 0.403mmol)。混合物被搅拌 3 小时。混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用碳酸氢钠水溶液洗涤 (20mL)。水相用二氯甲烷 (20mL) 萃取, 合并的有机相被干燥 (硫酸钠和硫酸镁), 过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱纯化物质, 用二氯甲烷 / 甲醇中 6% 氨 (50 : 1) 洗脱, 得到灰白色固体 (76mg)。MS(apci)m/z = 556.1 (M+H)。

[1231] 实施例 147

[1232] 3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1233]



[1234] 步骤 A : 2, 2-二氟环丙烷甲醛的制备 : 向 2-碘酰基苯甲酸 (7.12g ; 25.4mmol) 在 DMSO (50mL) 中的溶液添加 (2, 2-二氟环丙基) 甲醇 (2.50g ; 23.1mmol), 混合物在氮气下搅拌 3 小时。添加水 (200mL)。白色固体通过过滤去除, 滤饼用水洗涤, 小心不要蒸发挥发性产物。向滤液加入最少量的醚, 分离水相。醚溶液用水洗涤, 然后干燥 (硫酸镁和硫酸钠)。溶液在氮气下过滤, 小心不要使用过大的减压。得到的醚溶液 (约 90mL) 被直接用于下一步骤。

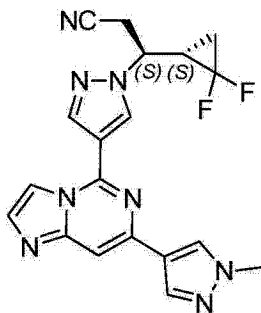
[1235] 步骤 B : 3-(2, 2-二氟环丙基) 丙烯腈的制备 : 在 0°C 氮气下向二乙基氨基甲基膦酸酯 (4.09g ; 23.1mmol) 在无水 THF (200mL) 中的溶液添加叔丁醇钾 (23.1mmol ; THF 中 1M 溶液)。混合物被搅拌 1 小时。添加步骤 A 的 2, 2-二氟环丙烷甲醛溶液, 混合物被搅拌, 同时温至室温。减压去除一部分溶剂, 剩余溶液用氯化铵溶液 (50mL) 稀释。混合物被萃取进入乙酸乙酯 (2x50mL)。合并的萃取物被干燥 (硫酸镁和硫酸钠), 过滤, 并减压蒸发。物质通过硅胶色谱纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯 (3 : 1) 洗脱, 得到灰黄色油的 3-(2, 2-二氟环丙基) 丙烯腈 (0.50g) (含有一些乙酸乙酯)。

[1236] 步骤 C : 3-(2, 2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1, 2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基) 丙烯腈的制备 : 向 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1, 2-c]嘧啶 (200mg ; 0.754mmol) 和 DBU (561L ; 0.37mmol) 在乙腈 (10mL) 中的混合物添加 3-(2, 2-二氟环丙基) 丙烯腈 (0.75mmol)。混合物在 50°C 于密封管形瓶中搅拌 24 小时。添加额外 3-(2, 2-二氟环丙基) 丙烯腈 (0.4mmol), 混合物在 50°C 被搅拌另外 24 小时。减压除去溶剂, 物质在硅胶上纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇中 6% 氢氧化铵洗脱, 得到非对映异构体混合物的 3-(2, 2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1, 2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基) 丙烯腈 (160mg)。MS(apci)m/z = 395.1 (M+H)。

[1237] 实施例 147A

[1238] (S)-3-((S)-2, 2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1, 2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基) 丙烯腈的分离

[1239]

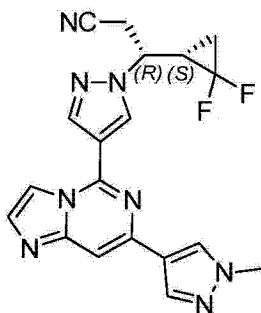


[1240] 3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(根据实施例147制备)的混合物经过手性色谱,得到单一对映异构体的(S)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。可选地,3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的混合物经柱色谱,分离两种非对映异构体。然后使每对非对映异构体经手性色谱,得到两种对映异构体并提供单一对映异构体的(S)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。

[1241] 实施例147B

[1242] (R)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的分离

[1243]

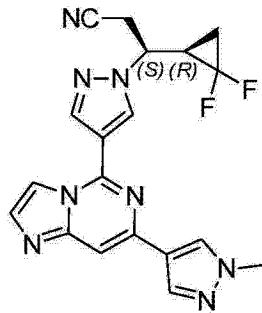


[1244] 3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(根据实施例147制备)的混合物经手性色谱,提供(R)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。可选地,3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的混合物经柱色谱以分离两种非对映异构体。然后使每对非对映异构体经手性色谱,得到两种对映异构体并提供单一对映异构体的(R)-3-((S)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。

[1245] 实施例147C

[1246] (S)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的分离

[1247]

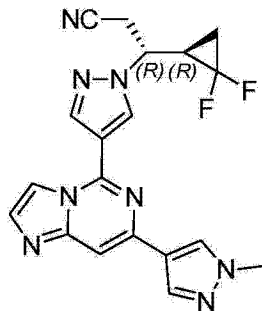


[1248] 3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(根据实施例147制备)的混合物经手性色谱,提供(S)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。可选地,3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的混合物经柱色谱以分离两种非对映异构体。然后使每对非对映异构体经手性色谱,得到两种对映异构体并提供单一对映异构体的(S)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。

[1249] 实施例147D

[1250] (R)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的分离

[1251]

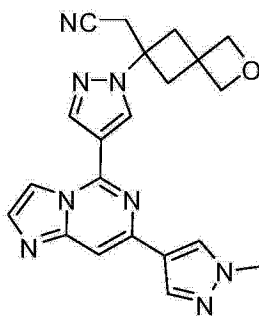


[1252] 3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(根据实施例147制备)的混合物经手性色谱,提供(R)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。可选地,3-(2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的混合物经柱色谱以分离两种非对映异构体。然后使每对非对映异构体经手性色谱,得到两种对映异构体并提供单一对映异构体的(R)-3-((R)-2,2-二氟环丙基)-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈。

[1253] 实施例148

[1254] 2-(6-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙腈

[1255]



[1256] 步骤 A :6-(苯基磺酰基)-2-氧杂螺[3.3]庚烷的制备 :在 0℃ 氮气下向甲基磺酰基苯 (2.00g ;12.8mmol) 在无水 THF (40mL) 中的溶液添加丁基锂 (25.6mmol ;2.5M 于己烷中的溶液)。混合物被搅拌 1 小时,然后冷却至 -20℃。添加四甲基乙二胺 (1.93mL ;12.8mmol),然后添加 3,3-双(氯甲基)环氧丙烷 (1.98g ;12.8mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液。使混合物温至 0℃,然后经 12 小时缓慢达到 15℃。添加水 (100mL),混合物被萃取入乙酸乙酯 (4x 50mL)。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。物质经硅胶纯化 (Biotage 系统,使用两个串联的 120g 柱),用己烷 / 乙酸乙酯 (2 :1 至 1 :2 梯度) 洗脱。获得灰白色固体的期望产物 (700mg)。

[1257] 步骤 B :2-氧杂螺[3.3]庚-6-酮的制备 :6-(苯基磺酰基)-2-氧杂螺[3.3]庚烷 (300mg ;1.26mmol) 在无水 THF (5mL) 中的溶液在氮气下 -78℃ 搅拌。添加丁基锂 (1.38mmol ;2.5M 于己烷中的溶液),混合物被搅拌 15 分钟。添加过氧双(三甲基硅烷) (247mg ;1.38mmol) 的 THF (2mL) 溶液,使混合物温至室温,伴随搅拌,12 小时。混合物被添加至碳酸氢钠 (50mL) 并被萃取入乙酸乙酯 (5x 25mL)。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。物质通过硅胶色谱纯化,用己烷 / 乙酸乙酯 (1 :1) 洗脱,得到油的产物 (52mg)。

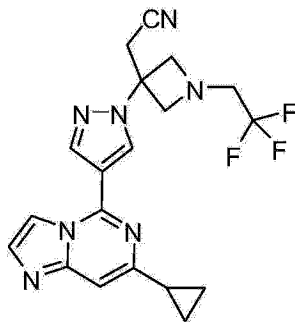
[1258] 步骤 C :2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-亚基)乙腈的制备 :在 0℃ 氮气下向二乙基氨基甲基膦酸酯 (82mg ;0.464mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液添加叔丁醇钾 (0.51mmol ;1M 于 THF 中的溶液),混合物在 0℃ 被搅拌 1 小时。添加 2-氧杂螺[3.3]庚-6-酮 (52mg ;0.464mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液。形成沉淀,添加额外 THF (1mL) 以增强搅拌。使反应混合物在室温搅拌 4 小时。反应混合物在饱和氯化铵水溶液 (10mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 之间分配。分离相,水相用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。合并有机相,干燥 (硫酸钠),过滤并减压蒸发。物质通过硅胶色谱纯化,用己烷 / 乙酸乙酯 (3 :2) 洗脱,得到无色油产物 (20mg)。

[1259] 步骤 D :2-(6-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)乙腈的制备 :7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (25mg ;0.094mmol), 2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-亚基)乙腈 (19mg ;0.14mmol) 和 DBU (7.2mg ;0.047mmol) 在乙腈 (1mL) 中的混合物在密封的管形瓶中在 50℃ 搅拌 24 小时。减压除去溶剂,物质通过硅胶色谱纯化,用 (甲醇中 6% 氢氧化铵) / 二氯甲烷 (1 :25 至 1 :15 梯度) 洗脱,得到白色固体的纯的期望产物 (27.5mg)。MS(apci)m/z = 401.1 (M+H)。

[1260] 实施例 149

[1261] 2-(3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1262]



[1263] 步骤 A:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备:向管形瓶中添加3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(制备N;400mg;0.967mmol)、环丙基硼酸(830mg;9.67mmol)、Pd₂dba₃(177mg;0.193mmol)、XPHOS(92mg;0.913mmol)、S-Phos(79mg;0.913mmol)、磷酸钾(3.87mmol;2M水溶液)和1,4-二噁烷(10mL)。混合物用氮气喷射15分钟,密封管形瓶。混合物在75°C搅拌下加热6小时。时混合物冷却并用二氯甲烷(30mL)稀释。添加碳酸氢钠水溶液(20mL)。分离相,水相被萃取入二氯甲烷(2x 30mL)。合并的有机相被干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。

[1264] 物质通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇中6%氢氧化铵(98:2至96:4梯度)洗脱,得到期望的产物(260mg)。

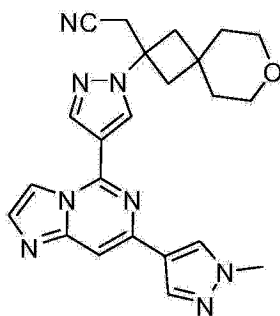
[1265] 步骤 B:2-(3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三盐酸盐的制备:向3-(氰基甲基)-3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(100mg;0.238mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的溶液添加1,4-二噁烷中氯化氢(2.4mL;4M溶液)。混合物在密封管形瓶中搅拌3小时。减压除去溶剂,得到灰白色固体产物(100mg)。MS(apci)m/z = 320.1(M+H)。

[1266] 步骤 C:2-(3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:向2-(3-(4-(7-环丙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈三盐酸盐(100mg;0.233mmol)和乙腈(2mL)的混合物添加2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(108mg;0.466mmol)和TEA(118mg;1.17mmol)。混合物在密封管形瓶中搅拌15小时。添加水(40mL),混合物被萃取入二氯甲烷(3x 30mL)。合并的萃取物经干燥(硫酸钠和硫酸镁),过滤并减压浓缩。物质通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇中6%氢氧化铵(98:2-96:4梯度)洗脱,得到白色泡沫的期望产物(56mg)。MS(apci)m/z = 402.1(M+H)。

[1267] 实施例 150

[1268] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氧杂螺[3.5]壬-2-基)乙腈

[1269]



[1270] 步骤 A : 4-亚甲基四氢-2H-吡喃的制备 : 二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (2.50g ; 25.0mmol) 在 THF 中的溶液用氮气喷射 15 分钟。溶液在氮气搅拌下被冷却至 5°C。添加 Tebbe 试剂 (双(环戊二烯基)-i-氯(二甲基铝)-i-亚甲基钛) (25.0mmol ; 甲苯中 0.50M 溶液 ; Sigma-Aldrich Chemical Co.) 的溶液。使混合物温至室温。添加醚 (400mL)。通过小心添加 0.1M 氢化钠 (10mL) 猝灭反应。(猝灭是高度放热的, 伴随大量泡沫)。得到的溶液被干燥 (硫酸钠) 并通过 **Celite®** 和铝过滤, 用醚洗涤滤饼。滤液在 50°C 和 580mm Hg 压力下部分浓缩以除去大部分醚。得到的混合物用戊烷稀释, 经 **Celite®** 过滤, 然后如之前部分浓缩 (小心不要失去挥发性产物)。得到的甲苯 / 戊烷溶液无需鉴定产物而继续下一步骤。

[1271] 步骤 B : 1,1-二氯-7-氧杂螺[3.5]壬-2-酮的制备 : 根据公开的方法 (Synthesis 1971 ; 415) 活化锌。水合硫酸铜 (14g) 溶解于水 (150mL) 并被添加至锌粉 (60g)。混合物在氮气下搅拌 2 小时。活化的锌通过过滤分离, 用丙酮洗涤, 并在使用之前于 100°C 真空烘箱中干燥。步骤 A 的 4-亚甲基四氢-2H-吡喃溶液用硫酸钠和硫酸镁干燥并通过 **Celite®** 过滤 (滤饼用醚洗涤)。这除去了已经沉淀橙色固体。在氮气下, 将三氯乙酰氯 (5.00g ; 27.5mmol) 在无水醚 (250mL) 中的溶液缓慢 (经 4 小时) 添加至无水醚 (250mL) 中 4-亚甲基四氢-2H-吡喃和活化锌 (5.00g ; 76.5mmol) 的搅拌回流混合物中。混合物在回流搅拌 16 小时。溶液经 **Celite®** 过滤并减压浓缩。物质通过硅胶色谱纯化, 用 10 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 得到无色油的不纯产物 (160mg), 其直接用于下一步骤。

[1272] 步骤 C : 7-氧杂螺[3.5]壬-2-酮的制备 : 来自步骤 B 的不纯 1,1-二氯-7-氧杂螺[3.5]壬-2-酮用锌 (150mg ; 2.30mmol) 和 5mL 乙酸 / 水 (1 : 1) 搅拌 4 小时。混合物在 -20°C 储存 1 天, 用醚 (20mL) 稀释, 并经 **Celite®** 垫过滤。溶液用碳酸氢钠水溶液中和并萃取入醚 (5x 20mL)。合并的醚萃取物被干燥 (硫酸钠), 过滤, 并减压浓缩。物质通过硅胶色谱纯化, 用 1 : 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到无色油产物 (61mg)。

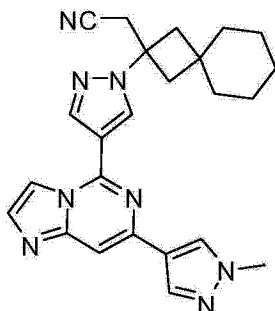
[1273] 步骤 D : 2-(7-氧杂螺[3.5]壬-2-亚基)乙腈的制备 : 这以与实施例 148, 步骤 C 类似的方式从 7-氧杂螺[3.5]壬-2-酮 (45mg ; 0.321mmol) 制备, 得到期望的产物 (43mg)。

[1274] 步骤 E : 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-7-氧杂螺[3.5]壬-2-基)乙腈的制备 : 这以与实施例 148, 步骤 D 类似的方式从 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]噻啶 (40mg ; 0.151mmol) 和 2-(7-氧杂螺[3.5]壬-2-亚基)乙腈 (37mg ; 0.226mmol) 制备, 得到期望的产物 (39mg)。MS(apci)m/z = 429.2(M+H)。

[1275] 实施例 151

[1276] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.5]壬-2-基)乙腈

[1277]



[1278] 步骤 A: 1,1-二氯螺[3.5]壬-2-酮的制备: 这根据文献方法 (Tetrahedron 1993, 49(36), 8159) 制备。活性锌 (5.00g; 76.5mmol) (根据实施例 150 步骤 B 制备) 和亚甲基环己烷 (2.40g; 25.0mmol) 在无水醚 (100mL) 中氮气下于附带漏斗和冷凝器的 250mL 3 颈瓶中混合。混合物被置于 25°C 声波浴。当溶液被超声处理时, 三氯乙酰氯 (5.91g; 32.5mmol) 的无水醚 (50mL) 溶液被逐滴添加。超声处理持续 3 小时。混合物经 **Celite®** 过滤, 溶液用饱和氯化铵溶液 (50mL) 和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 洗涤。溶液被干燥 (硫酸钠), 过滤, 并减压浓缩。残留物使用醚穿过硅胶塞。滤液被蒸发, 得到黄色油产物 (5.03g)。

[1279] 步骤 B: 螺[3.5]壬-2-酮的制备: 根据文献方法 (Tetrahedron 1993, 49(36), 8159)。1,1-二氯螺[3.5]壬-2-酮 (5.00g; 24.1mmol) 和锌粉 (4.74g; 72.4mmol) 的混合物在乙酸 (60mL) 和 (30mL) 中搅拌 4 小时。然后溶液在 -20°C 储存 15 小时。混合物经 **Celite®** 过滤, 用醚和己烷洗涤, 然后滤液用氢氧化钠水溶液 (2N; 4x 100mL) 洗涤。(这导致白色盐沉淀, 其需要通过过滤去除)。有机相用水 (30mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤并减压浓缩。物质通过硅胶色谱纯化, 用己烷/醚 (10:1) 洗脱, 得到几乎无色油的期望产物 (2.56g)。

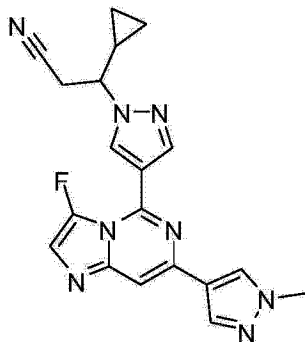
[1280] 步骤 C: 2-(螺[3.5]壬-2-亚基)乙腈的制备: 这使用实施例 148 步骤 C 中描述的方法从螺[3.5]壬-2-酮 (1.25g) 制备, 得到期望的产物 (1.14g)。

[1281] 步骤 D: 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.5]壬-2-基)乙腈的制备: 这使用实施例 148 步骤 D 中描述的方法从 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (100mg; 0.377mmol) 和 2-(螺[3.5]壬-2-亚基)乙腈 (91mg; 0.565mmol) 制备, 得到期望产物 (60mg)。MS(apci)m/z = 427.2(M+H)。

[1282] 实施例 152

[1283] 3-环丙基-3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈

[1284]

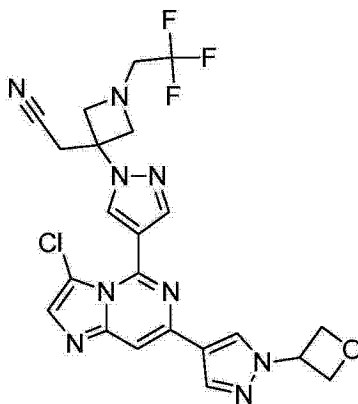


[1285] 3-环丙基-3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(实施例2;0.200g,0.558mmol)、Selectfluor®(0.395g,1.12mmol)和乙酸(0.320mL,5.58mmol)悬浮于MeCN(20mL)并加热至80℃过夜。反应混合物被冷却至室温,反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。合并的有机萃取物用盐水洗涤,硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到粗物质,其通过快速柱色谱纯化,用1-2%(9:1MeOH:NH₄OH)/二氯甲烷洗脱,得到3-环丙基-3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(0.042g,0.112mmol,20%收率)。MS(apci)m/z = 377.1(M+H)。

[1286] 实施例153

[1287] 2-(3-(4-(3-氯-7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1288]

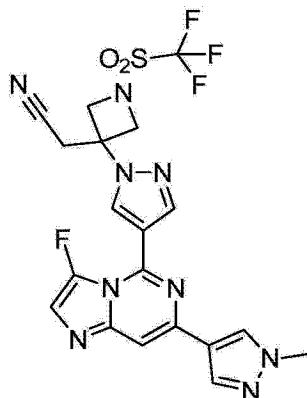


[1289] 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实施例105;0.040g,0.08274mmol)悬浮于DCM(3mL)和饱和NaHCO₃水溶液(1mL)。一次性添加n-氯琥珀酰亚胺(0.017g,0.124mmol),反应混合物在室温搅拌过夜。添加额外n-氯琥珀酰亚胺(0.033g,0.248mmol),使反应在室温搅拌过夜。反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液和DCM之间分配。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并减压浓缩,得到粗物质,其通过快速柱色谱纯化,用1-2%(9:1MeOH:NH₄OH)/DCM洗脱,得到2-(3-(4-(3-氯-7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.012g,0.023mmol,28%收率)。MS(apci)m/z = 518.1(M+H)。

[1290] 实施例154

[1291] 2-(3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1292]

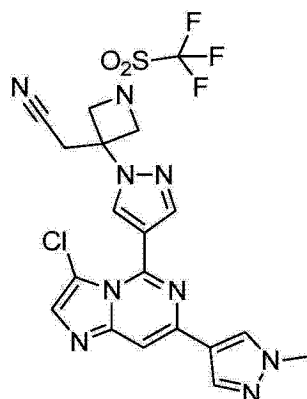


[1293] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实施例96; 0.200g, 0.407mmol)、Selectfluor(0.288g, 0.814mmol)和乙酸(0.233mL, 4.07mmol)悬浮于MeCN(20mL)并加热至80℃过夜。反应混合物被冷却至室温,反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。合并的有机萃取物用盐水洗涤,硫酸镁干燥,并减压浓缩,得到粗物质,其通过快速柱色谱纯化,用1-2%(9:1MeOH:NH₄OH)/二氯甲烷洗脱,得到2-(3-(4-(3-氟-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.043g, 0.084mmol, 21%收率)。MS(apci)m/z = 510.1(M+H)。

[1294] 实施例155

[1295] 2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1296]



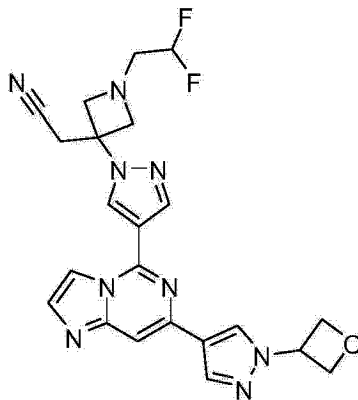
[1297] 2-(3-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实施例96; 0.150g, 0.305mmol)悬浮于DCM(5mL)和饱和NaHCO₃水溶液(2mL)。一次性添加n-氯琥珀酰亚胺(0.204g, 1.53mmol),反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液和DCM之间分配。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并减压浓缩,得到粗物质,其通过快速柱色谱纯化,用2-3%(9:1MeOH:NH₄OH)/DCM洗脱,得到2-(3-(4-(3-氯-7-(1-甲

基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.027g, 0.051mmol, 17%收率)。MS(apci)m/z = 526.0(M+H)。

[1298] 实施例 156

[1299] 2-(1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1300]



[1301] 步骤A: 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(制备N; 2.00g, 4.83mmol)、1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(表2, 化合物f; 1.81g, 7.25mmol)、XPHOS(0.461g, 0.967mmol)和 K_3PO_4 (7.25mL, 14.5mmol)悬浮于1,4-二噁烷(50mL)并用Ar(g)吹扫10分钟。添加 Pd_2dba_3 (0.443g, 0.483mmol), 系统被密封并在75°C加热过夜。反应混合物被冷却至室温并在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和EtOAc之间分配。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤并减压浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱纯化, 使用2-5%(9:1MeOH: NH_4OH)/DCM洗脱, 得到3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.46g, 2.91mmol, 60.2%收率)。MS(apci)m/z = 502.2(M+H)。

[1302] 步骤B: 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈双(2,2,2-三氟乙酸酯)的制备: 3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.75g, 1.5mmol)悬浮于DCM(15mL)和TFA(5mL)并在室温搅拌2小时。反应混合物用甲苯稀释并减压浓缩。物质被转移至含有DCM和MeOH的另一烧瓶并减压浓缩, 得到粗2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈双(2,2,2-三氟乙酸酯)(1.31g, 1.46mmol, 97.4%收率), 其无需进一步纯化而用于下一步骤。

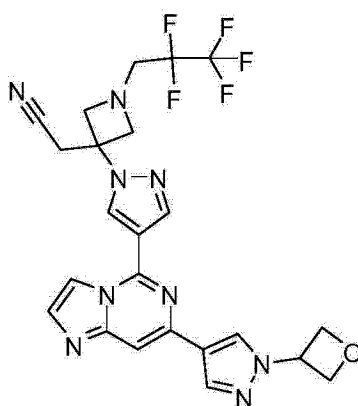
[1303] 步骤C: 2-(1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备: 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡

唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈双(2,2,2-三氟乙酸酯)(0.080g, 0.089mmol)、2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(0.038g, 0.178mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.093mL, 0.534mmol)悬浮于DMF(5mL)并在室温下搅拌1小时。反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc之间分配。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并减压浓缩,得到粗物质,其通过快速柱色谱纯化,使用2.5-3.5% (9:1MeOH:NH₄OH)/DCM洗脱,得到2-(1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.005g, 0.011mmol, 12%收率)。MS(apci)m/z = 466.2(M+H)。

[1304] 实施例 157

[1305] 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1306]

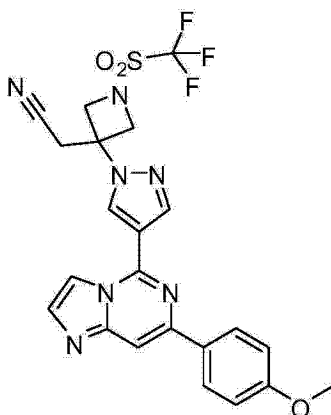


[1307] 2-(3-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈根据实施例 156 的方法制备,用2,2,3,3,3-五氟丙基三氟甲磺酸酯替代1-三氟甲磺酸酯。MS(apci) m/z = 534.1(M+H)。

[1308] 实施例 158

[1309] 2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1310]



[1311] 步骤 A :3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶

啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯:3-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-3-(氰基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(制备N; 2.80g, 6.76mmol)、4-甲氧基苯硼酸(1.54g, 10.1mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(0.644g, 1.35mmol)和K₃PO₄(10.1mL, 20.3mmol)悬浮于1,4-二噁烷(30mL)并用Ar(g)吹扫。添加Pd₂dba₃(0.619g, 0.676mmol),密封系统并在75°C加热过夜。反应混合物用EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液稀释。双相混合物通过Celite®垫以除去固体。Celite®用DCM和MeOH洗涤。有机层被分离,然后用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并减压浓缩得到一些粗物质。这与Celite®洗掉的DCM和MeOH合并,得到总的粗物质。粗物质悬浮于以加载至柱。许多固体不溶解并被收集鉴定为期望的粗物质。粗物质被加载至柱并通过快速柱色谱纯化,使用2-4%(9:1MeOH:NH₄OH)/DCM洗脱,得到3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.42g, 7.044mmol, 104.3%收率)。MS(apci)m/z = 486.2(M+H)。

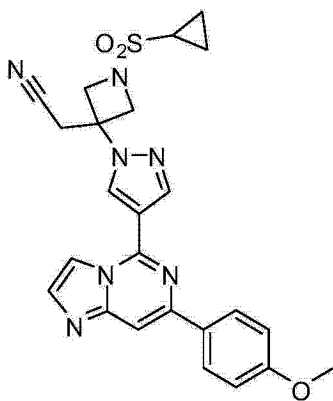
[1312] 步骤B:2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)二氢化乙腈的制备:3-(氰基甲基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.60g, 3.30mmol)悬浮于20mL 1,4-二噁烷,然后一次性添加HCl(41.2mL, 165mmol)(4M in 二噁烷)。反应在室温搅拌过夜,然后减压浓缩,得到粗物质,其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[1313] 步骤C:2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的制备:2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)二氢化乙腈(0.300g, 0.655mmol)和DIEA(0.57mL, 3.3mmol)悬浮于DCM(10mL)并冷却至0°C。逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.165mL, 0.982mmol),使反应混合物温至室温过夜。反应混合物在饱和NaHCO₃水溶液和DCM之间分配。合并的有机萃取物被干燥(MgSO₄),过滤,并减压浓缩,粗物质通过快速柱色谱纯化,用2%(9:1MeOH:NH₄OH)/DCM洗脱,得到2-(3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(三氟甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(0.188g, 0.363mmol, 55.5%收率)。MS(apci)m/z = 518.1(M+H)。

[1314] 实施例 159

[1315] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

[1316]

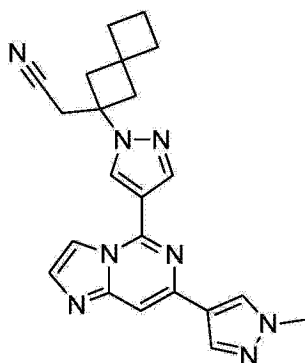


[1317] 2-(1-(环丙基磺酰基)-3-(4-(7-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈根据实施例 158 的方法制备,用环丙烷磺酰氯替代 1-三氟甲磺酸酐。MS(apci)m/z = 490.1(M+H)。

[1318] 实施例 160

[1319] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈

[1320]



[1321] 步骤 A:1,1-二氯螺[3.3]庚-2-酮的制备:在具有附加漏斗和回流冷凝器 3 颈圆底烧瓶中,亚甲基环丁烷 (5.00g, 70.5mmol) 和锌粉 (13.8g, 211mmol) 悬浮于无水 Et₂O(200mL), 并置于 25℃ 超声浴。系统被超声处理并逐滴添加 2,2,2-三氯乙酰氯 (10.282mL, 91.607mmol) (50mL 无水 Et₂O 中的溶液), 期间反应变温并且 Et₂O 开始回流)。超声处理持续 4 小时。反应混合物通过 **Celite**® 垫过滤并依次用 NH₄Cl、NaHCO₃ 和盐水洗涤有机层。有机层被干燥 (MgSO₄), 过滤并减压浓缩, 得到粗物质, 其无需纯化而用于下一步骤。

[1322] 步骤 B:螺[3.3]庚-2-酮的制备:来自前一步骤的粗 1,1-二氯螺[3.3]庚-2-酮 (12.6g, 70.5mmol) 悬浮于乙酸 (80mL, 1400mmol) 和水 (50mL) 并在室温搅拌 5 小时。反应混合物通过 **Celite**® 垫并用 Et₂O 洗脱。有机层用 1N NaOH、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压浓缩, 得到粗物质, 其无需纯化而用于下一步骤。

[1323] 步骤 C:2-(螺[3.3]庚-2-亚基)乙腈的制备:二乙基氰基甲基膦酸酯 (3.15mL, 20.0mmol) 悬浮于 THF(30mL) 并冷却至 0℃。分批添加 2-甲基丙-2-酸钾 (2.35g, 21.0mmol) 并在 0℃ 搅拌 15 分钟。螺[3.3]庚-2-酮 (2.100g, 19.06mmol) 的 THF(20mL) 溶液被逐滴添加, 反应混合物温至室温过夜。反应混合物在水、饱和 NH₄Cl 水溶

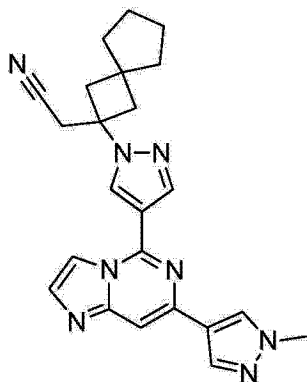
液和 EtOAc 之间分配。有机层用饱和 NH_4Cl 、盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤并减压浓缩,得到粗物质。粗品通过快速柱色谱纯化,用 2.5% EtOAc/己烷洗脱,得到 2-(螺[3.3]庚-2-亚基)乙腈 (1.40g, 10.5mmol, 55%收率)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 5.14-5.012(m, 1H), 2.93-2.91(m, 2H), 2.82-2.80(m, 2H), 2.10-2.04(m, 4H), 1.91-1.85(m, 2H)。

[1324] 步骤 D: 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈的制备: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (制备 K-1; 0.050g, 0.189mmol)、2-(螺[3.3]庚-2-亚基)乙腈 (0.050g, 0.377mmol) 和 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓 (0.014mL, 0.094mmol) 悬浮于 MeCN (3mL) 并在室温搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩,粗物质通过快速柱色谱纯化,用 1-4% (9:1MeOH: NH_4OH)/DCM 洗脱,得到 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈 (0.032g, 0.080mmol, 42%收率)。MS(apci)m/z = 399.2 (M+H)。

[1325] 实施例 161

[1326] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.4]辛-2-基)乙腈

[1327]

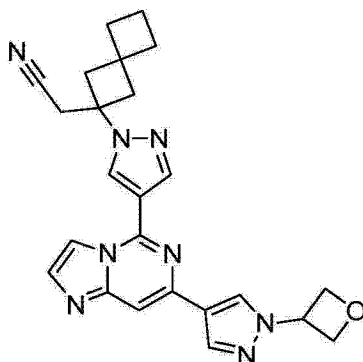


[1328] 2-(2-(4-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.4]辛-2-基)乙腈根据实施例 160 的方法使用适当起始材料制备。MS(apci)m/z = 413.2 (M+H)。

[1329] 实施例 162

[1330] 2-(2-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈

[1331]



[1332] 步骤 A: 2-(2-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]咪啉-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈的制备: 7-氯-5-(1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]咪啉(制备 M, 步骤 A; 0.380g, 1.73mmol)、2-(螺[3.3]庚-2-亚基)乙腈(实施例 160, 步骤 A-C; 0.461g, 3.46mmol) 和 DBU(0.130mL, 0.865mmol) 悬浮于 MeCN(10mL) 并在室温搅拌过夜。反应混合物在饱和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 减压浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱纯化, 用 2-3% (9:1MeOH:NH₄OH)/DCM 洗脱, 得到 2-(2-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]咪啉-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈 (0.493g, 1.40mmol, 81% 收率)。MS(apci)m/z = 353.1 (M+H)。

[1333] 步骤 B: 2-(2-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]咪啉-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈的制备: 2-(2-(4-(7-氯咪唑并[1,2-c]咪啉-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈 (0.200g, 0.567mmol)、1-(环氧丙烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (表 2, 化合物 f; 0.213g, 0.850mmol)、二环己基 (2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (0.054g, 0.113mmol) 和 K₃PO₄ (0.85mL, 1.7mmol) 悬浮于 1,4-二噁烷 (10mL) 并用 Ar(g) 吹扫。添加 Pd₂dba₃ (0.052g, 0.057mmol), 系统被密封并在 80°C 加热过夜。反应混合物被冷却至室温并在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 减压浓缩, 得到粗物质, 其通过快速柱色谱纯化, 用 2-3% (9:1MeOH:NH₄OH)/DCM 洗脱, 得到 2-(2-(4-(7-(1-(环氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-c]咪啉-5-基)-1H-吡啶-1-基)螺[3.3]庚-2-基)乙腈 (0.184g, 0.418mmol, 74% 收率)。MS(apci)m/z = 441.2 (M+H)。