



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114174294 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 25

(21) 申请号 202080054241.8

A61K 31/437 (2006.01)

(22) 申请日 2020.05.26

A61P 35/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114174294 A

(56) 对比文件

CN 104024243 A, 2014.09.03

CN 106146504 A, 2016.11.23

(43) 申请公布日 2022.03.11

US 2006189617 A1, 2006.08.24

(30) 优先权数据

WO 2007040438 A2, 2007.04.12

201911021098 2019.05.28 IN

WO 2010003133 A2, 2010.01.07

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

WO 2013116291 A1, 2013.08.08

2022.01.26

WO 2017097224 A1, 2017.06.15

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2018035080 A1, 2018.02.22

PCT/IN2020/050471 2020.05.26

Xinyi Song 等. Imidazopyridines as

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/240586 EN 2020.12.03

selective CYP3A4 inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2012, 第22卷第1612页.

(73) 专利权人 人类制药有限公司

Ulrika Yngve 等. Imidazopyridine-Based Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase 3: Synthesis and Evaluation of Amide

地址 印度新德里

Isostere Replacements of the Carboxamide Scaffold. CHEMISTRY & BIODIVERSITY. 2012, 第9卷第2445页.

(72) 发明人 桑托什·库马尔·拉伊

马哈德夫·班加 萨齐德·阿里

希曼苏·拉伊

阿莫尔·潘杜朗·冈哈尔

拉凯什·伊斯瓦尔·帕蒂尔

斯里尼瓦萨·雷迪·巴普兰

阿尼尔·库马尔

Giampiero Colombano 等. Binding to an Unusual Inactive Kinase Conformation by Highly Selective Inhibitors of Inositol-Requiring Enzyme 1 α

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

Kinase Endoribonuclease. Journal of Medicinal Chemistry. 2019, 第62卷 Supporting Information S15页.

专利代理师 张福誉 张珊珊

(51) Int. Cl.

审查员 靳贝贝

C07D 471/04 (2006.01)

权利要求书9页 说明书200页 附图1页

(54) 发明名称

用于抑制JANUS激酶1的新化合物

(57) 摘要

本发明的目的是提供作为选择性JAK1抑制剂的化合物、用于制备所述抑制剂的方法、含有所述化合物的组合物以及所述化合物的用途。

1. 化合物及其可药用盐和立体异构体, 所述化合物选自包含以下的组:

1052. N- (1- 氰基丙烷-2-基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;

1064. N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;

1075. 2- (2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 噁唑-4-基) 乙腈;

1076. 2- (2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 噁唑-4-基) 乙腈;

1078. 2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 乙腈;

1080. 7- (1- (5- ((甲基磺酰基) 甲基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1081. 7- (1- (5- ((氧杂环丁烷-3-基) 甲基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1082. 2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 乙腈盐酸盐;

1083. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲醇;

1084. 7- (1- (5- (2,2,2-三氟乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1085. 7- (1- (5- (吗啉代甲基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1086. 4- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 硫代吗啉1,1-二氧化物;

1087. 1- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 氮杂环丁烷-3-甲腈;

1088. 6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -N- (氰基甲基) 吡啶-3-甲酰胺;

1089. N- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 甲烷磺酰胺;

1090. N- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 甲烷磺酰胺;

1091. N- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) -2-氰基乙酰胺;

1092. 2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) 乙酰胺;

1093. 2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -N- (氰基甲基) 嘧啶-5-甲酰胺;

1094. N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;

1095. 4- (2-乙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;

1098. 4- (2- (1-乙酰基哌啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2,2,2-三氟乙

基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

1099.2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈;

1100.2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-环丙基乙腈;

1101.2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-吗啉代乙腈;

1102.N-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氰基乙酰胺;

1103.2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)乙腈;

1106.2-(3-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈;

1107.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈;

1108.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺;

1109.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)环丙烷甲腈;

1110.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基乙腈;

1111.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙腈;

1112.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-吗啉代乙腈;

1113.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈;

1114.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

1115.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

1116.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈;

1118.2-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)乙腈;

1119.7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1120.7-(1-(5-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1121.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺;

1122.7-(1-(5-(1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1123.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁腈;

1126.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇;

1127.7-(1-(5-(1-环丙基-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1128.7- (1- (5- (1,1,1,2-四氟丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1129.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2-醇;

1130.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1-环己基-2,2,2-三氟乙醇;

1131.1- (4- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1-羟基乙基) 哌啶-1-基) 乙烯酮;

1132.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1-环戊基-2,2,2-三氟乙醇;

1133.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基哌啶-4-基) 乙醇;

1134.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) 乙醇;

1135.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (哌啶-4-基) 乙烷-1-醇;

1136.7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1- (氧杂环丁烷-3-基) 乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1137.7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1-吗啉代乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1138.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-3- (甲基磺酰基) 丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1139.7- (1- (5- (4- (环丙基磺酰基) -1,1,1-三氟丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1140.7- (1- (5- (1- ((甲基磺酰基) 甲氧基) -2,2,2-三氟乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1141.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰胺;

1142.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺;

1143.N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 甲烷磺酰胺;

1144.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁酰胺;

1145.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺;

1146.1- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙基) -3-环丙基脲;

1147.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H) -酮;

1148.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-N-甲基戊酰胺;

1149.N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 环丙烷甲酰胺;

1150.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺;

1151.N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 环戊烷甲酰胺;

1152.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺;

1153.N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 环丙胺;

1154.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁烷-1-醇;

1155.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-4-甲氧基丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1156.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟戊腈;

1157.2- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙氧基) 乙腈;

1158.7- (1- (5- (1- (甲基磺酰基) 乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1159. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) (环丙基) 甲醇;

1160.7- (1- (5- (3- (甲基磺酰基) -1- (氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1161.7- (1- (5- (1-甲氧基-3- (甲基磺酰基) 丙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1162.7- (1- (5- (1-氟-3- (甲基磺酰基) 丙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1163.7- (1- (5- (4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1164. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) (1- (甲基磺酰基) 哌啶-4-基) 甲醇;

1165. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲醇;

1166.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -N- (2,2,

2-三氟乙基)-2-羟基乙酰胺;

1167.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺;

1168.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氰基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺;

1170.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇;

1171.7-(1-(6-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1172.1-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇;

1173.1-(5-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇;

1174.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1175.7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1176.7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1178.1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脒;

1179.1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脒;

1180.3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈;

1181.7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1182.7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1183.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇;

1184.7-(1-(5-((R)-2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1186.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(异丙基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1187.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺酰基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺;

1188.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-(环丙基氨基磺酰基)1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1189.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-

基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;

1190.7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1191.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)丙烷-1-醇;

1192.N-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-氰基乙酰胺;

1193.4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-2-甲基戊烷-2-醇;

1194.7-(1-(5-(3,3,3-三氟-2-((甲基磺酰基)甲基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1195.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-N-甲基环丙胺;

1196.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-2,2-二甲基丁烷-1-醇;

1197.N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)环丙胺;

1198.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺;

1199.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环己胺;

1201.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-吗啉代丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1202.1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

1203.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺;

1204.7-(1-(5-(4-(环丙基甲基磺酰基)-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1205.7-(1-(5-(3-(环丙基甲基磺酰基)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1206.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-吗啉代丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1207.(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺;

1208.(R)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺;

1209.2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺酰基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-胺;

1210.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-N-异丙基戊酰胺;

1211.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N,N-二异丙基丁烷-1-胺;

1212.N- (2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -3,3,3-三氟丙基) 环丙胺;

1213. (R) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺;

1214. (S) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺;

1215. (S) -4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-N-异丙基戊酰胺;

1216.7- (1- (5- ((S) -4- (环丙基磺酰基) -1,1,1-三氟丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1217. (S) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺,TFA盐;

1219.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1220. (4- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1-羟基乙基) 哌啶-1-基) (环丙基) 甲酮;

1221.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1- (1-乙基哌啶-4-基) -2,2,2-三氟乙醇;

1223.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-醇;

1225. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1226. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1227.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-4-羟基戊腈;

1228.2- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙氧基) -N-甲基乙胺;

1229.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-3-吗啉代丙烷-2-醇;

1230.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-4-吗啉代丁烷-2-醇;

1231.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基氮杂环丁烷-3-基) 乙醇;

1232. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1-

(1-乙基吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙醇;

1233. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1- (1-乙基吡咯烷-3-基) -2,2,2-三氟乙醇;

1234. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1235. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1236. 1- (3- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1-羟基乙基) 氮杂环丁烷-1-基) 乙烯酮;

1237. 1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基氮杂环丁烷-3-基) 乙醇;

1238. 4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-4-羟基-N-异丙基戊酰胺;

1239. 1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1- (1-乙基氮杂环丁烷-3-基) -2,2,2-三氟乙醇;

1240. 1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基哌啶-4-基) 乙醇;

1241. N- (2- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙氧基) 乙基) 丙烷-2-胺, TFA盐;

1242. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1- (氧杂环丁烷-3-基) 吡咯烷-3-基) 乙醇;

1243. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1- (氧杂环丁烷-3-基) 吡咯烷-3-基) 乙醇;

1244. 7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1-甲氧基-1- (1-甲基哌啶-4-基) 乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1245. 3- (3- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1-羟基乙基) 氮杂环丁烷-1-基) -3-氧代丙腈;

1247. N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 异丁酰胺;

1248. N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) -2-氰基乙酰胺;

1249. 3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-1-吗啉代丁烷-1-酮;

1250. 1- (4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟戊酰基) 氮杂环丁烷-3-甲腈;

1251. (S) -1- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1252. (R) -1- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇。

2. 化合物及其可药用盐和立体异构体,所述化合物选自包含以下的组:

1133.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基哌啶-4-基) 乙醇;

1134.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) 乙醇;

1176.7- (1- (4- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1181.7- (1- (5- ((S) -1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1182.7- (1- (5- ((R) -1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

1225. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1226. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇;

1231.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基氮杂环丁烷-3-基) 乙醇;

1238.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-4-羟基-N-异丙基戊酰胺。

3. 药物组合物,其包含根据权利要求1中所要求保护的化合物以及可药用赋形剂。

4. 根据权利要求1中所要求保护的化合物,其作为选择性JAK 1抑制剂。

5. 根据权利要求1中所要求保护的化合物,其用于治疗癌症、获得性免疫缺陷综合征AIDS、爱迪生病、成人型呼吸窘迫综合征、变态反应、强直性脊柱炎、淀粉样变、哮喘、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、克罗恩病、发作性淋巴细胞减少伴淋巴细胞毒素、胎儿成红细胞增多症、古德帕斯丘综合征、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、嗜酸性粒细胞增多、肠易激综合征、狼疮、重症肌无力、心肌或心包炎症、胰腺炎、多肌炎、银屑病、莱特尔综合征、硬皮病、全身性过敏反应、溃疡性结肠炎、肾炎、痛风、关节炎、红斑、皮炎、皮肤炎、支气管炎、胆囊炎、脓毒症和胃炎,所述癌症包括但不限于上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞肿瘤、母细胞瘤、中枢和外周神经系统的肿瘤以及黑素瘤、精原细胞瘤和卡波西肉瘤。

6. 根据权利要求1中所要求保护的化合物,其用于治疗肾小球肾炎、类风湿性关节炎和骨关节炎。

用于抑制JANUS激酶1的新化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及Janus激酶1 (Janus Kinase 1, JAK1) 抑制剂、用于合成本发明化合物的方法、包含所述化合物的组合物以及所述化合物用于抑制JAK1的用途。

背景技术

[0002] 细胞因子是数种生物学途径的关键驱动者, 并且如果途径中存在任何调节异常, 则指示需要抗细胞因子治疗。对于I型和II型细胞因子受体 (即超过50种细胞因子、白介素、干扰素、集落刺激因子和激素使用的受体家族) 的信号传导途径。像其他受体超家族一样, I型和II型细胞因子受体在其胞内信号传导模式方面是相关的: 它们都使用JAK。Janus激酶 (JAK) 是与许多细胞因子受体的胞内结构域连接的胞内酪氨酸激酶。存在四种JAK同种型: JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2 (Tyrosine Kinase 2, TYK2) 与I/II型细胞因子受体的胞内结构域直接结合, 而不与其他类别的细胞因子受体结合。不同的细胞因子受体家族利用特定的JAK同种型用于信号转导。当细胞因子与其同源受体结合时, JAK的磷酸化导致其他胞内分子的磷酸化, 其最终导致基因转录。JAK依赖性细胞因子是对免疫病理的主要促进者, 并且用生物制剂阻断这样的细胞因子可有益于免疫介导的疾病, 以及有益于癌症和数种其他主要疾病和病症。

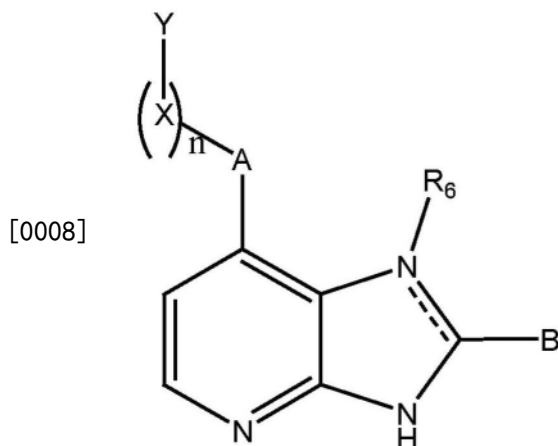
[0003] 存在JAK激酶的数种抑制剂。它们阻断多种JAK, 并因此抑制多种细胞因子的作用, 并且继续待开发数种泛JAK抑制剂。JAK同种型的功能各不相同, 并因此本领域存在对可降低来自施用一般性JAK抑制剂的不期望作用的同时型特异性抑制剂的需要。JAK1在I型和II型干扰素信号传导中发挥关键作用, 并引发来自白介素-2、白介素-4、gp130和II类受体家族的信号。因此, JAK1的小分子抑制可在参与肿瘤、炎症和自身免疫病的信号传导途径中进行干预。然而, 为了使不良作用最小化, 尤其是由JAK2抑制引起的那些, 选择性抑制剂的产生原则上可以维持效力并提高安全性。

[0004] 发明目的

[0005] 本发明的一个目的是提供作为选择性JAK1抑制剂的化合物、用于制备该抑制剂的方法、含有该化合物的组合物和该化合物的用途。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明公开了式I的作为JAK 1的选择性抑制剂的1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、其可药用盐和异构体:



[0009] 其中：

[0010] A是任选地被 CH_3 、F或Cl取代的5元或6元碳环或杂环，所述杂环包含选自包含O、N、S的组的1至3个杂原子，

[0011] B是H或烷氧基或O、 $-\text{CO}-$ 、任选地经取代的3至8碳环、含有选自包含O、N、S的组的1至3个杂原子的3至8元杂环；

[0012] X独立地是H、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}$ 、 $-\text{COO}$ ； $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ ； $(\text{CH}_2)_n(\text{NH}_2)_n$ ； $(\text{CH}_2)_n(\text{NH}_2)_n\text{CN}$ ； CONH ； CONR_1R_2 、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_n$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{NH}_2)_n$ 、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_n(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、未经取代或经取代的3至8元碳环或杂环，所述杂环含有选自包含O、N、S和 SO_2 的组的1至3个杂原子，并且所述碳环或杂环上的取代基可选自卤素、烷氧基、 CHMe 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OMe})$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})$ 、 CHOH 、 $\text{CH}(\text{R}_5)$ ，

[0013] Y可以不存在或可选自H、 R_1 、 R_2 、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 CN 、 $-\text{CO}-$ 、 COR_1 、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 CH_2CF_3 、 COOH 、 OR_1 、 NR_1R_2 、 $-\text{COOR}_1$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_1)_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、 $-\text{OCOR}_1$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 NR_1COR_1 、 $-\text{CONH}$ 、 CONR_1R_2 、 $-\text{CO}(\text{NH}_2)_n(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ ； $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 NHCONHR_1 、 $-\text{NHCOR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{NR}_1\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ 、 $-\text{NH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{CO}-\text{N}-\text{R}_1\text{R}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{SO}_2$ 、 $(\text{CH})_n$ ； $\text{CH}(\text{OH})(\text{CF}_3)$ （杂环） R_1 、任选地经取代的3至8元碳环，或含有1至3个杂原子的3至8元饱和的单杂环、稠合杂环或桥连杂环，所述杂原子选自包含O、N、S或 SO_2 的组，含有1至3个杂原子的任选地经取代的3至8元杂环，所述杂原子选自包含O、N、S或 SO_2 的组，其中所述取代可独立地是所述环的任何位置处的 R_1 和 R_2 ； C_{1-6} 烷基-芳基、 ArC_{1-6} 烷基；

[0014] R_1 和 R_2 独立地选自包含以下的组：H、卤素、 CN 、 CF_3 、羟基、氨基、 SO_2 、 SO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 SO_2 - C_3 - C_8 -环烷基、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 直链或支链烷基，其中所述取代基选自卤素、OH、 CN 、 C_1 - C_6 烷氧基、任选地经取代的 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、任选地经取代的 CONH_2 、未经取代或经取代的 C_3 - C_8 碳环基或具有选自O、N和S、 SO_2 的1至3个杂原子的3至8元杂环、 C_1 - C_6 直链或支链烯基、 C_1 - C_6 直链或支链炔基、 C_1 - C_6 烷氧基； C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 $\text{C}(\text{O})$ - C_3 - C_8 -环烷基、杂烷基、任选地经取代的 CONH_2 、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_3 - C_8 杂环烯基、碳环基、芳基、以及杂芳基、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{CO}-\text{N}-\text{R}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{SO}_2-\text{CHR}_3\text{R}_4$ ，其中环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、碳环基、芳基和杂芳基基团是任选地经取代的；

[0015] R_3 和 R_4 是H、独立地是 CH_3 、 C_3 - C_8 环烷基；

[0016] R_5 是未经取代或经取代的3至8元碳环或杂环,所述杂环含有选自包含O、N、S、 SO_2 的组的1至3个杂原子;

[0017] R_6 独立地是H、 C_1-C_6 直链或支链烷基、卤素;

[0018] X可在任何原子处与Y相连,以便达成化学上可行的键;

[0019] n是0至3。

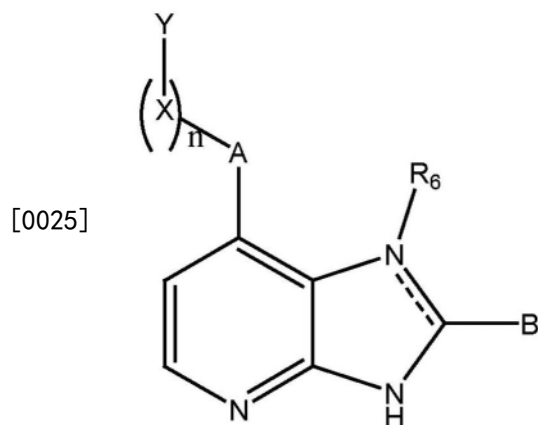
[0020] 本发明还公开了用于制备本发明化合物的方法、包含本发明化合物的组合物以及本发明化合物作为选择性JAK1抑制剂的用途。

[0021] 附图简述

[0022] 图1示出了IMQ诱导的银屑病小鼠模型中实施例1133和1215的累积银屑病评分和体重。图1a基于银屑病评分。数据示出为平均值 $\pm$ S.E.M. (n=8), *与载体对照组相比有显著性差异。#与初始对照组相比有显著性差异。双因素ANOVA随后进行Bonferroni检验。*** $P < 0.01$ & ###/*** $P < 0.001$ 。图1(b)涉及体重。数据示出为平均值 $\pm$ S.E.M. (n=8), #与初始对照相比有显著性差异。双因素ANOVA随后进行Bonferroni检验# $P < 0.05$ 。

[0023] 发明详述

[0024] 本发明公开了式I的作为JAK 1的选择性抑制剂的1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮、其可药用盐和异构体:



[0026] 其中:

[0027] A是任选地被 CH_3 、F或Cl取代的5元或6元碳环或杂环,所述杂环包含选自包含O、N、S的组的1至3个杂原子;

[0028] B是H或烷氧基或O、-CO-、任选地经取代的3至8碳环、含有选自包含O、N、S的组的1至3个杂原子的3至8元杂环,

[0029] X独立地是H、 $(CH_2)_n$ 、-CO-、OCO、COO; $CO(CH_2)_n$ 、 $(NH_2)_n$; $(CH_2)_n(NH_2)_n$; $(CH_2)_n(NH_2)_nCN$; CONH; $CONR_1R_2$ 、 $CO(NH_2)_n$; $(CH_2)_nCO(NH_2)_n$ 、 $CO(NH_2)_n(CH_2)CF_3$ 、 $SO_2(CH_2)_n$ 、 $NH(CH_2)_nCN$ 、未经取代或经取代的3至8元碳环或杂环,所述杂环含有选自包含O、N、S和 SO_2 的组的1至3个杂原子,并且所述碳环或杂环上的取代基可选自卤素、烷氧基、CHMe、-CH(CF_3)、-C(CF_3)(OH)、C(CF_3)(OMe)、-CH(CN)、CHOH、CH(R_5),

[0030] Y可以不存在或可选自H、 R_1 、 R_2 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基CN、-CO-、 COR_1 、 $(CH_2)_n$ 、- $(CH_2)_nCN$ 、 CH_2CF_3 、COOH、 OR_1 、 NR_1R_2 、-COOR₁、-CON(R_1)₂、- $SO_2(CH_2)_n$ 、- $SO_2N(R_1)_2$ 、-OCOR₁、CONHCH(CH_3)- CF_3 、 CH_2CN 、 $CH_2SO_2CH_3$ - NR_1COR_1 、-CONH、 $CONR_1R_2$ 、-CO(NH_2)_n(CH_2)_n SO_2 ; -CONH(CH_2)_nOH、CONH(CH_2)_n $SO_2R_1R_2$ 、-CONH- $(CH_2)_nCF_3$ 、-CONH(CH_2)_n CF_3 、-NHCONH(CH_2)_n CF_3 、

NHCONHR_1 、 $-\text{NHCOR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{NR}_1\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ 、 $-\text{NH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3) - (\text{CH})_n - \text{CO} - \text{N} - \text{R}_1\text{R}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3) - (\text{CH})_n - \text{SO}_2$ 、 $(\text{CH})_n$ ； $\text{CH}(\text{OH})(\text{CF}_3)$ (杂环) R_1 、任选地经取代的3至8元碳环,或含有1至3个杂原子的3至8元饱和的单杂环、稠合杂环或桥连杂环,所述杂原子选自包含O、N、S或 SO_2 的组,含有1至3个杂原子的任选地经取代的3至8元杂环,所述杂原子选自包含O、N、S或 SO_2 的组,其中所述取代可独立地是所述环的任何位置处的 R_1 和 R_2 ； C_{1-6} 烷基-芳基、 ArC_{1-6} 烷基；

[0031] R_1 和 R_2 独立地选自包含以下的组：H、卤素、CN、 CF_3 、羟基、氨基、 SO_2 、 SO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 SO_2 - C_3 - C_8 -环烷基、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 直链或支链烷基,其中所述取代基选自卤素、OH、CN、 C_1 - C_6 烷氧基、任选地经取代的 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、任选地经取代的 CONH_2 、未经取代或经取代的 C_3 - C_8 碳环基或具有选自O、N和S、 SO_2 的1至3个杂原子的3至8元杂环、 C_1 - C_6 直链或支链烯基、 C_1 - C_6 直链或支链炔基、 C_1 - C_6 烷氧基； C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 $\text{C}(\text{O}) - \text{C}_3 - \text{C}_8$ -环烷基、杂烷基、任选地经取代的 CONH_2 、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_3 - C_8 杂环烯基、碳环基、芳基、以及杂芳基、 $-\text{CH}(\text{CF}_3) - (\text{CH})_n - \text{CO} - \text{N} - \text{R}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3) - (\text{CH})_n - \text{SO}_2 - \text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3) - (\text{CH})_n - \text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3) - \text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3) - (\text{CH})_n - \text{SO}_2 - \text{CHR}_3\text{R}_4$, 其中环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、碳环基、芳基和杂芳基基团是任选地经取代的；

[0032] R_3 和 R_4 是H、独立地是 CH_3 、 C_3 - C_8 环烷基；

[0033] R_5 是未经取代或经取代的3至8元碳环或杂环,所述杂环含有选自包含O、N、S、 SO_2 的组的1至3个杂原子；

[0034] R_6 独立地是H、 C_1 - C_6 直链或支链烷基、卤素；

[0035] X可在任何原子处与Y相连,以便达成化学上可行的键；

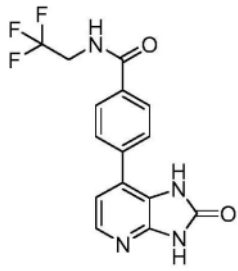
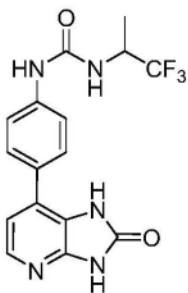
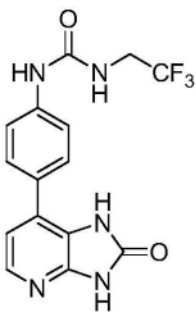
[0036] n是0至3。

[0037] 本文中公开的化合物及其可药用盐可作为单一立体异构体、外消旋体以及作为对映体和非对映体的混合物存在。本文中公开的化合物也可以作为几何异构体存在。所有这样的单一立体异构体、外消旋体及其混合物以及几何异构体都旨在在本文中公开的化合物的范围内。

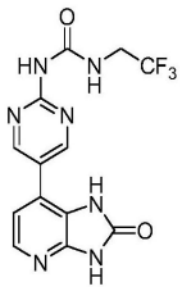
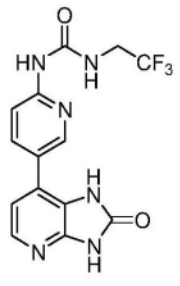
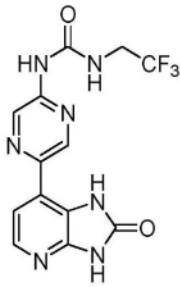
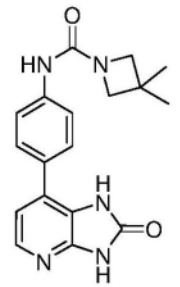
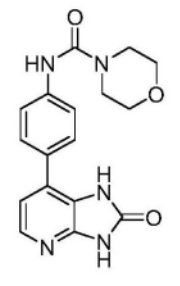
[0038] 式I的本发明示例性化合物在本文中下表1中示出。

[0039] 表1:本发明的示例性化合物

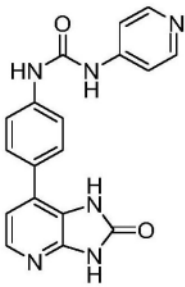
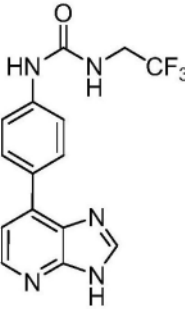
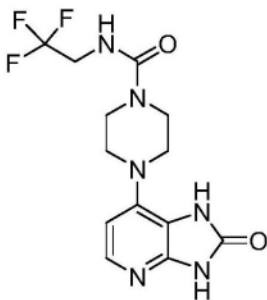
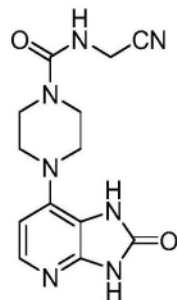
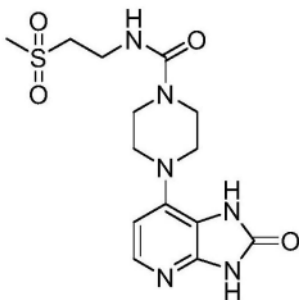
[0040]

S. No	结构	IUPAC 名称
1001.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯甲酰胺
1002.		1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-3-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲
1003.		1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲

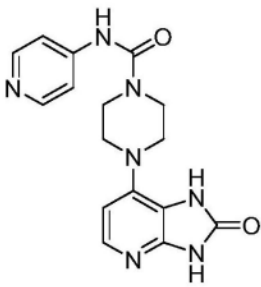
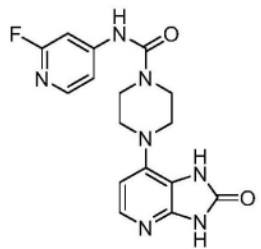
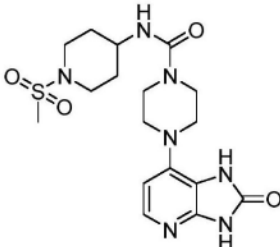
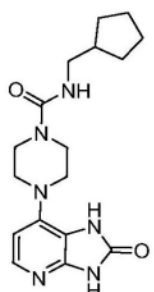
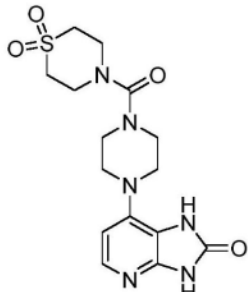
[0041]

1004.		1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)咪唑-2-基)脲
1005.		1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡啶-2-基)脲
1006.		1-(5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲
1007.		N-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺
1008.		N-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)吗啉-4-甲酰胺

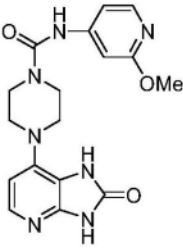
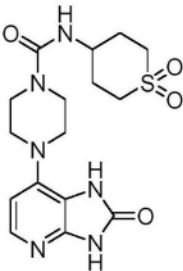
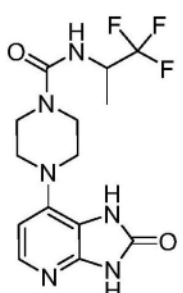
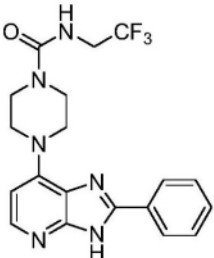
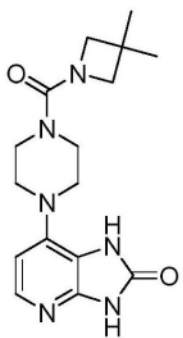
[0042]

1009.		1-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啶-7-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲
1010.		1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯 基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲
1011.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代 -1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲 酰胺
1012.		N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪 唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1013.		4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡 啶-7-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪 -1-甲酰胺

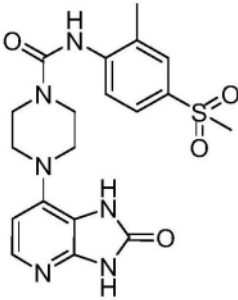
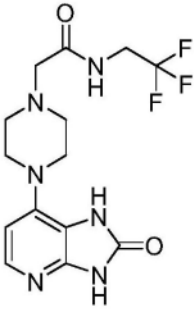
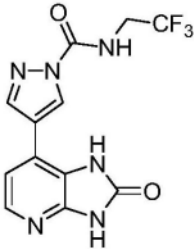
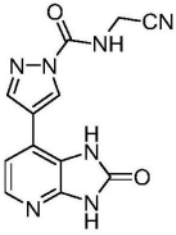
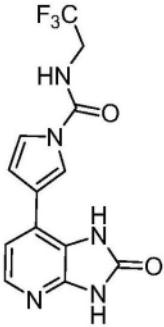
[0043]

1014.		4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺
1015.		N-(2-氟吡啶-4-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1016.		N-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1017.		N-(环戊基甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1018.		7-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)哌嗪-1-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

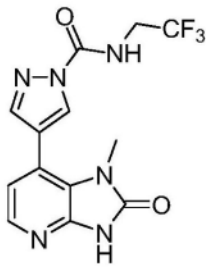
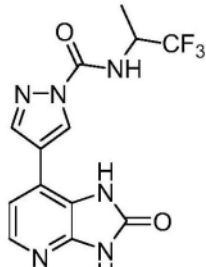
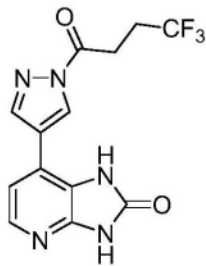
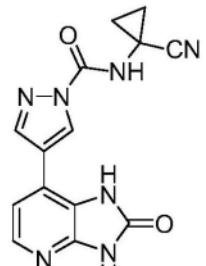
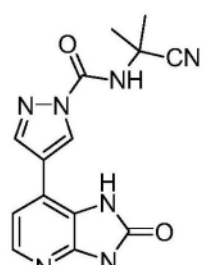
[0044]

1019.		4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺
1020.		N-(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1021.		N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1022.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺
1023.		7-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

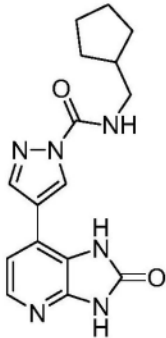
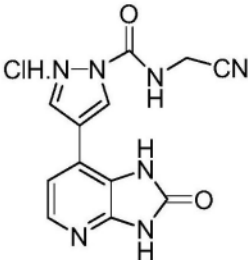
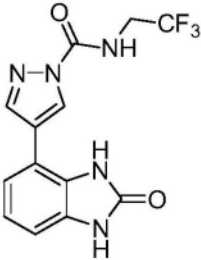
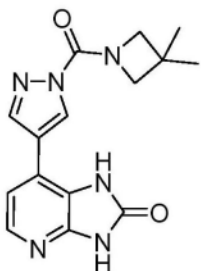
[0045]

1024.		4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺
1025.		N-(2,2,2-三氟乙基)-2-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
1026.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1027.		N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1028.		N-(2,2,2-三氟乙基)-3-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡咯-1-甲酰胺

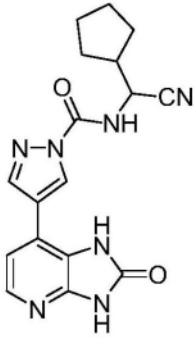
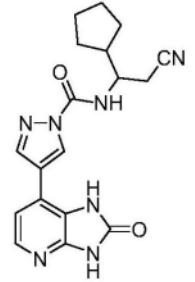
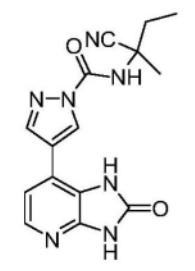
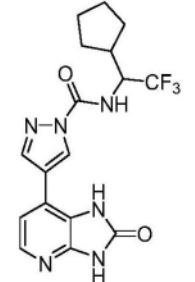
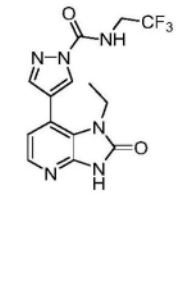
[0046]

1029.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-1-甲基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1030.		N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1031.		7-(1-(4,4,4-三氟丁酰基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
1032.		N-(1-氰基环丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1033.		N-(2-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

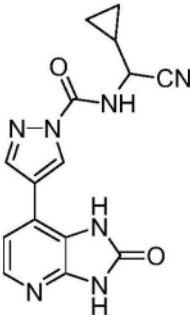
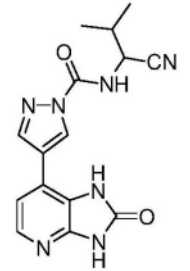
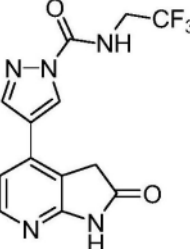
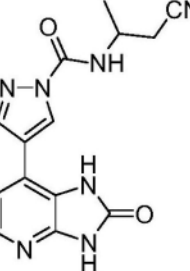
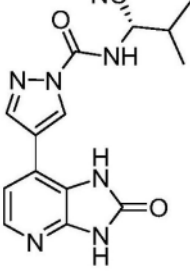
[0047]

1034.		N-(环戊基甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1035.		N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺盐酸盐
1036.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1037.		7-(1-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

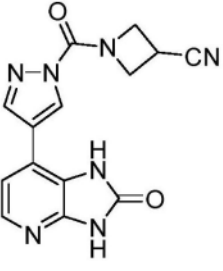
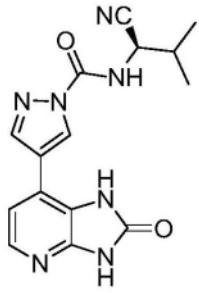
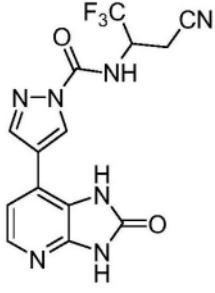
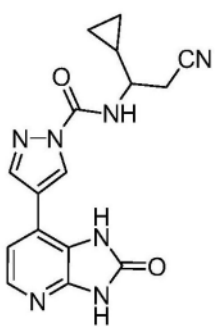
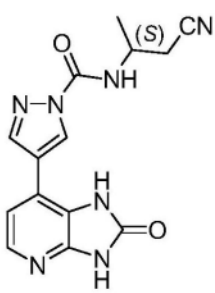
[0048]

1038.		N-(氰基(环戊基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1039.		N-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1040.		N-(2-氰基丁烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1041.		N-(1-环戊基-2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1042.		4-(1-乙基-2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

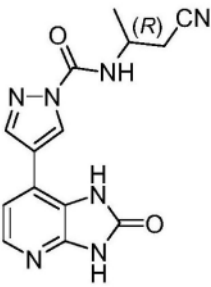
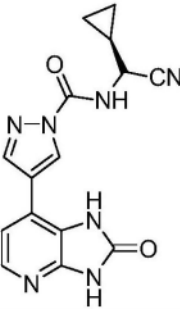
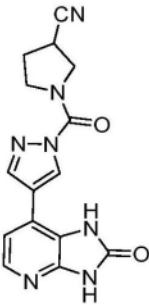
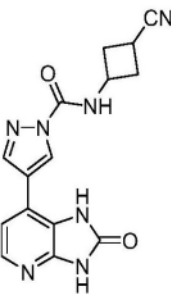
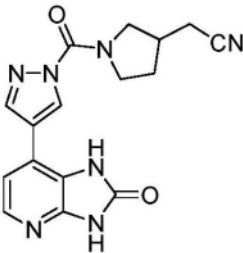
[0049]

1043.		N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1044.		N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1045.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1046.		N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1047.		N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

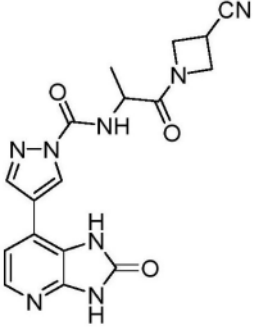
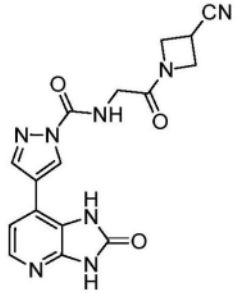
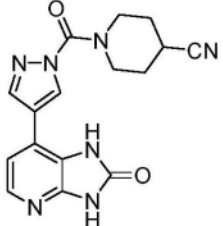
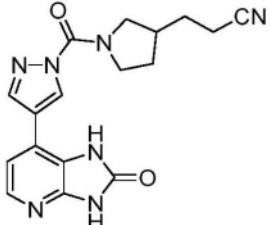
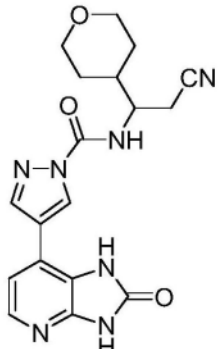
[0050]

1048.		1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)氮杂环丁烷-3-甲腈
1049.		N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1050.		N-(3-氰基-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1051.		N-(2-氰基-1-环丙基乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1052.		N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

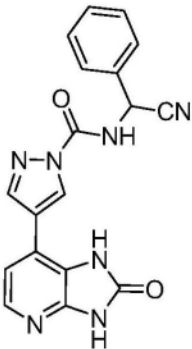
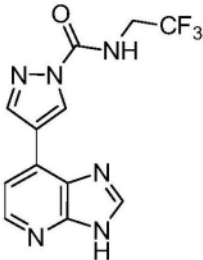
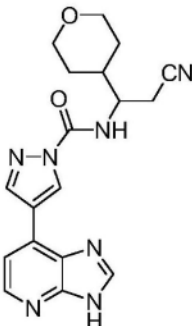
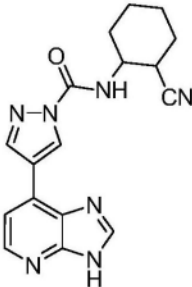
[0051]

1053.		N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1054.		N-((R)-氰基(环丙基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1055.		1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈
1056.		N-(3-氰基环丁基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1057.		2-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-基)乙腈

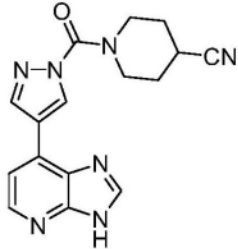
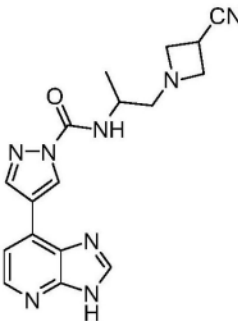
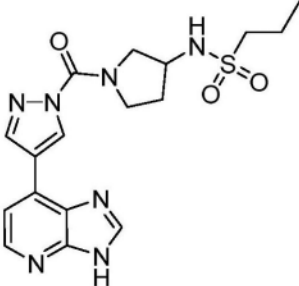
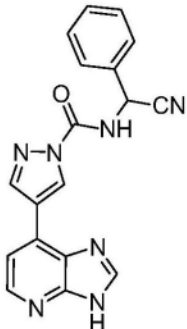
[0052]

1058.		N-(1-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1059.		N-(2-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1060.		N-(2-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1061.		3-(1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧基)吡咯烷-3-基)丙腈
1062.		N-(2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

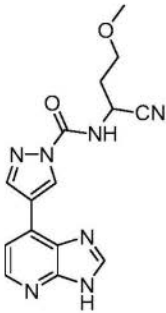
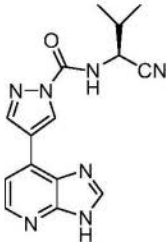
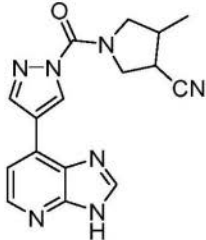
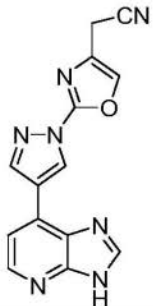
[0053]

1063.		N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1064.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1065.		N-(2-氰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1066.		N-(2-氰基环己基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

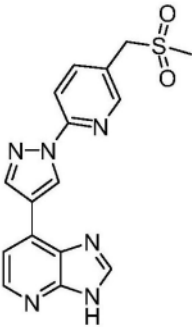
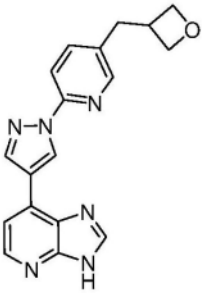
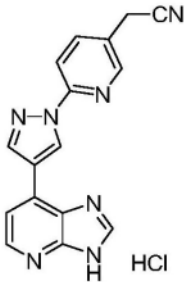
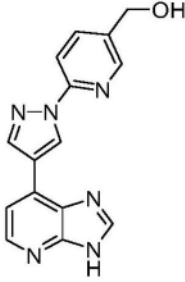
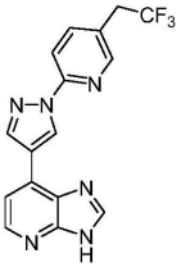
[0054]

1067.		1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)哌啶-4-甲腈
1068.		N-(1-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1069.		N-(1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-基)丙烷-1-磺酰胺
1070.		N-(氰基(苯基)甲基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺

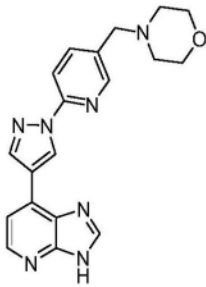
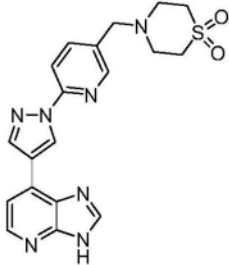
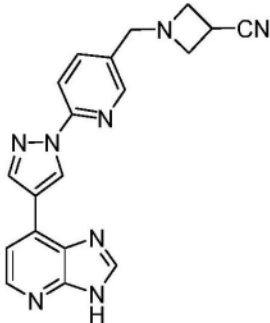
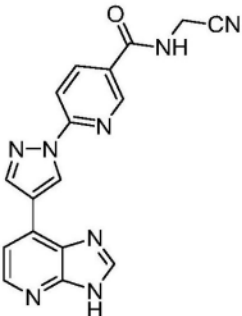
[0055]

1071.		N-(1-氰基-3-甲氧基丙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1072.		N-(1-氰基-3-(甲基磺酰基)丙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1073.		N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1074.		1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)-4-甲基吡咯烷-3-甲腈
1075.		2-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-噁唑-4-基)乙腈

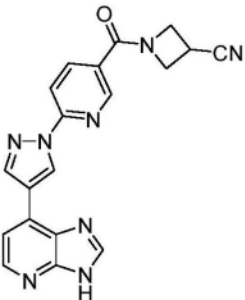
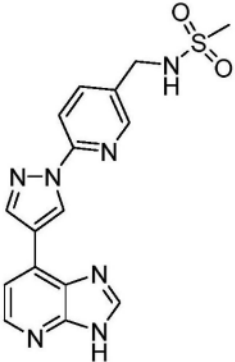
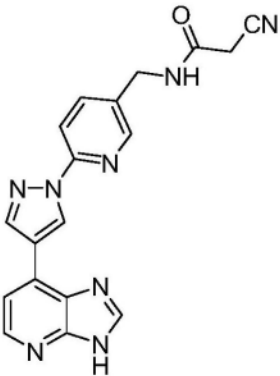
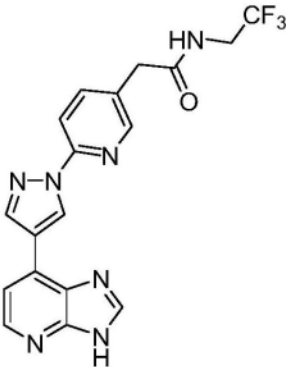
[0057]

1080.		7-(1-(5-((甲基磺酰基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1081.		7-(1-(5-((氧杂环丁烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1082.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈盐酸盐
1083.		(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇
1084.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

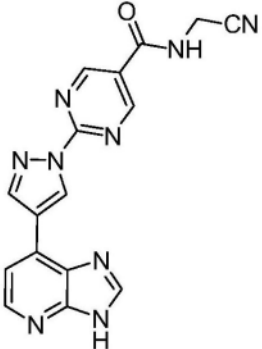
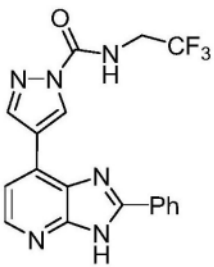
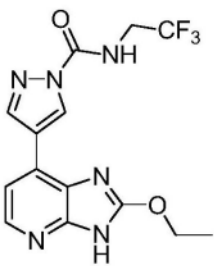
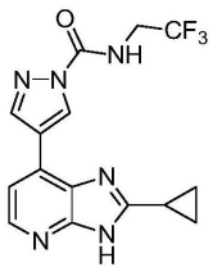
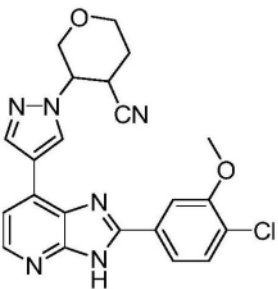
[0058]

1085.		7-(1-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1086.		4-(((6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)硫代吗啉 1,1-二氧化物
1087.		1-(((6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲腈
1088.		6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)吡啶-3-甲酰胺

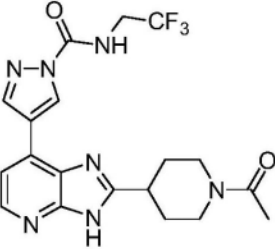
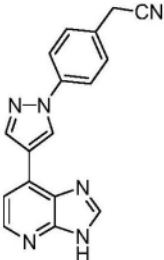
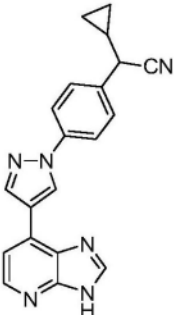
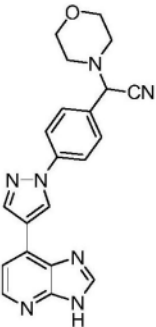
[0059]

1089.		N-((6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺
1090.		N-((6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺
1091.		N-((6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-2-氰基乙酰胺
1092.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

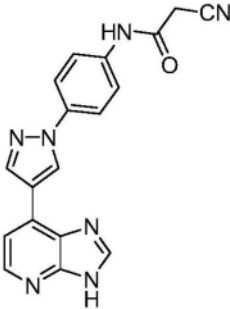
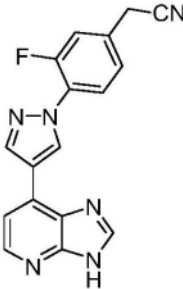
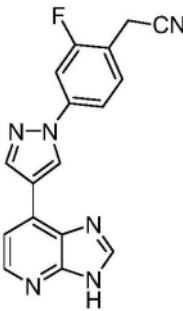
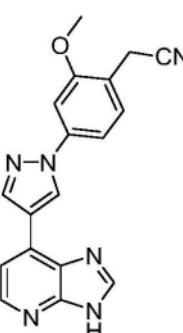
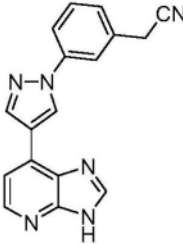
[0060]

1093.		2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(氰基甲基)嘧啶-5-甲酰胺
1094.		N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1095.		4-(2-乙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1096.		4-(2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1097.		3-(4-(2-(4-氯-3-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-四氢-2H-吡喃-4-甲腈

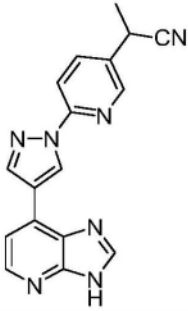
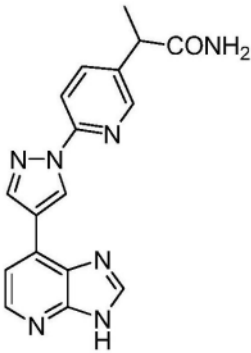
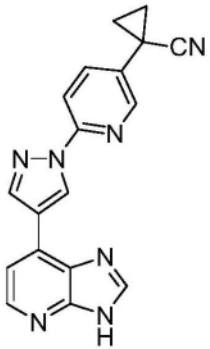
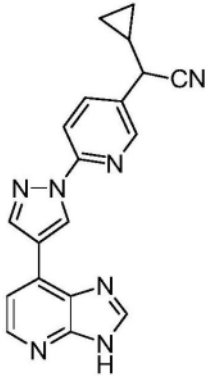
[0061]

1098.		4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3H-咪唑并 [4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙 基)-1H-吡唑-1-甲酰胺
1099.		2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H- 吡唑-1-基)苯基)乙腈
1100.		2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H- 吡唑-1-基)苯基)-2-环丙基乙腈
1101.		2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H- 吡唑-1-基)苯基)-2-吗啉代乙腈

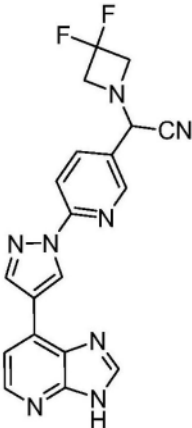
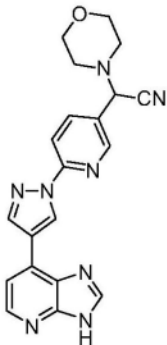
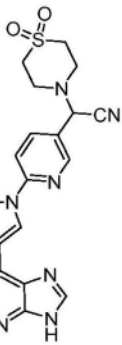
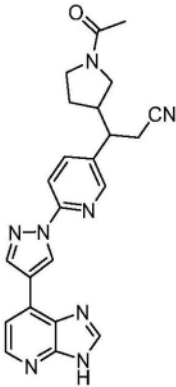
[0062]

1102.		N-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氰基乙酰胺
1103.		2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟苯基)乙腈
1104.		2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氟苯基)乙腈
1105.		2-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基苯基)乙腈
1106.		2-(3-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙腈

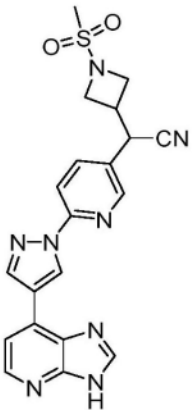
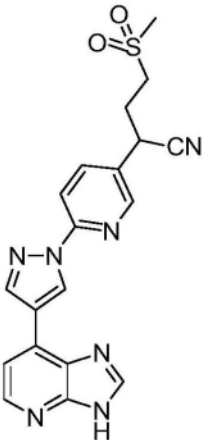
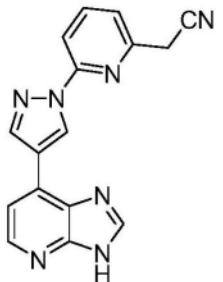
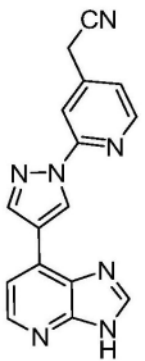
[0063]

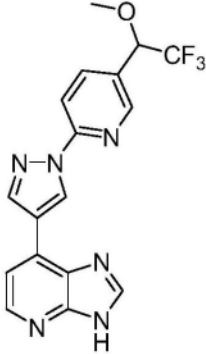
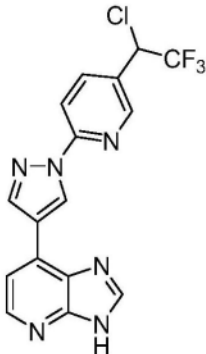
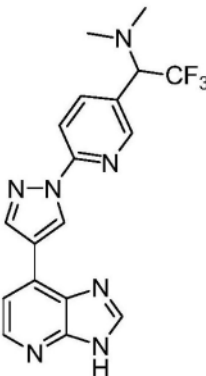
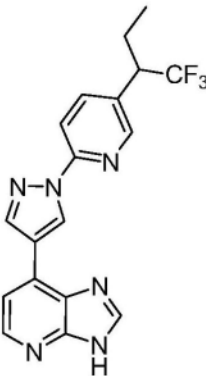
1107.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈
1108.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺
1109.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)环丙烷甲腈
1110.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基乙腈

[0064]

1111.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙腈
1112.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-吗啉代乙腈
1113.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈
1114.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈

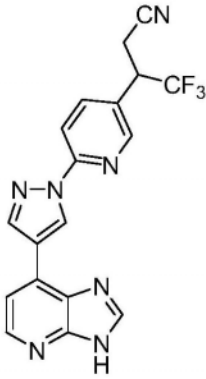
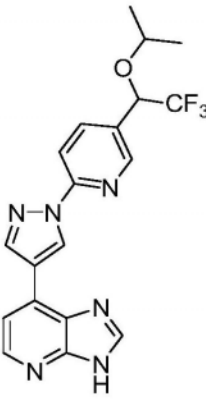
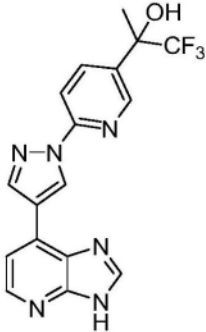
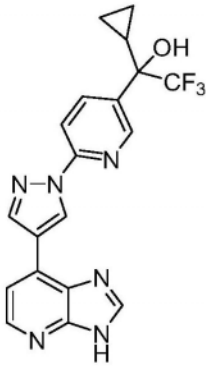
[0065]

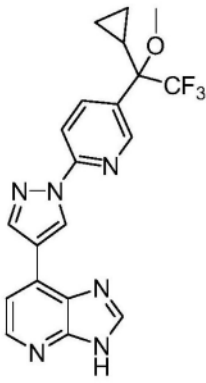
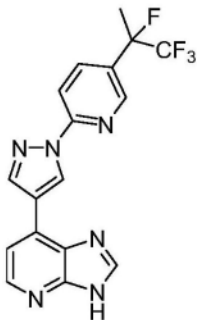
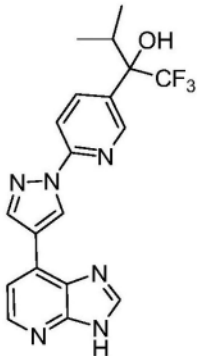
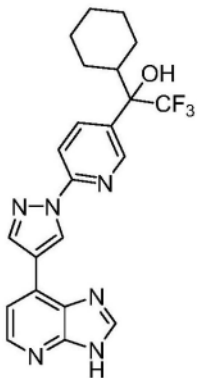
1115.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙醇
1116.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁醇
1117.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)乙醇
1118.		2-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)乙醇

1119.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1120.		7-(1-(5-(1-氯-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1121.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺
1122.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0066]

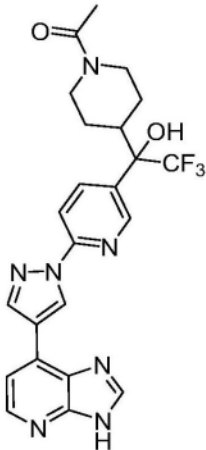
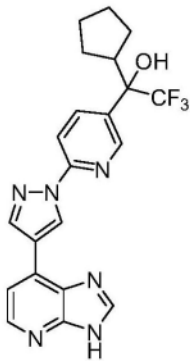
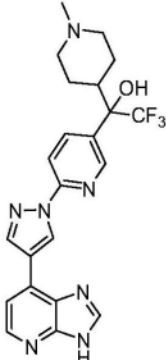
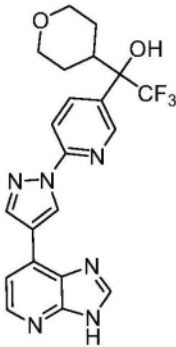
[0067]

1123.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁腈
1124.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-异丙氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1125.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇
1126.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇

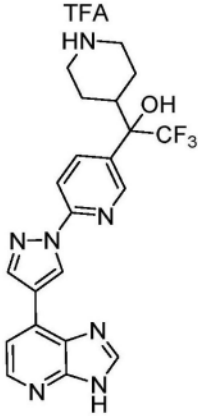
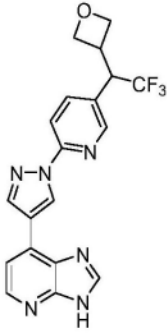
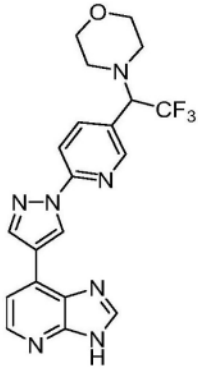
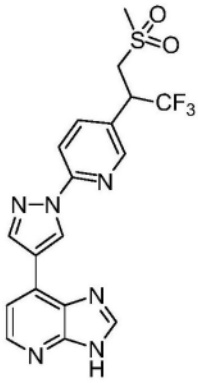
1127.		7-(1-(5-(1-环丙基-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1128.		7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1129.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2-醇
1130.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环己基-2,2,2-三氟乙醇

[0068]

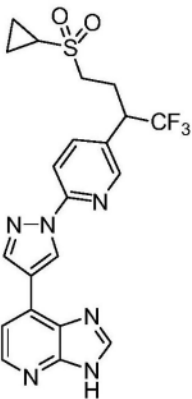
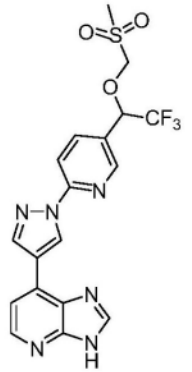
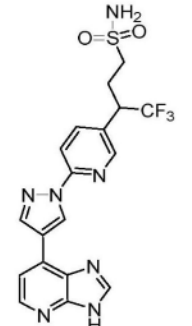
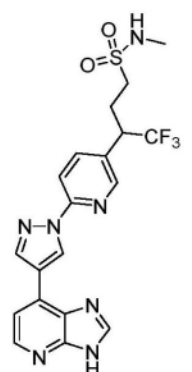
[0069]

1131.		1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮
1132.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环戊基-2,2,2-三氟乙醇
1133.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇
1134.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇

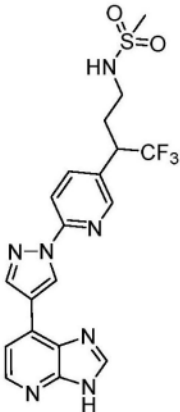
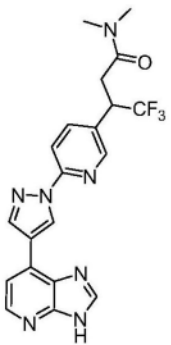
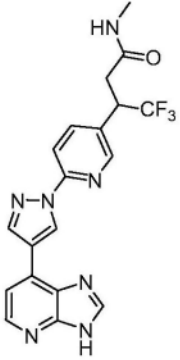
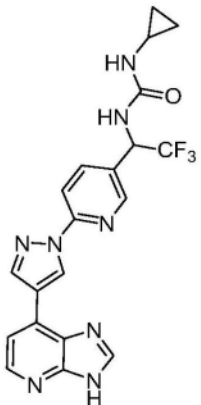
[0070]

1135.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙烷-1-醇
1136.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1137.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-吗啉代乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1138.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

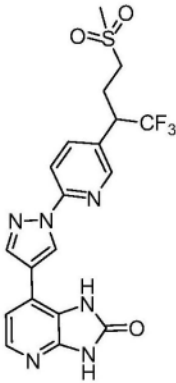
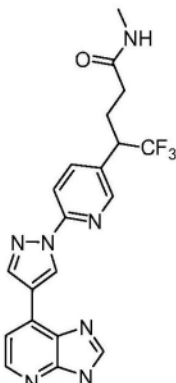
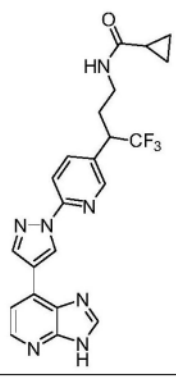
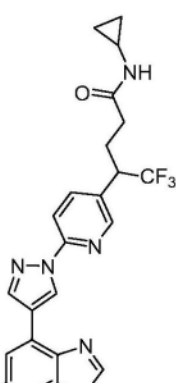
[0071]

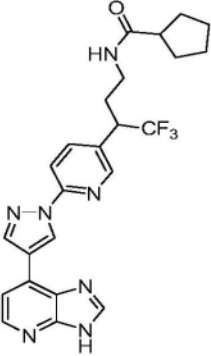
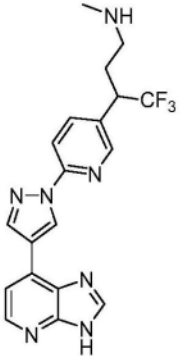
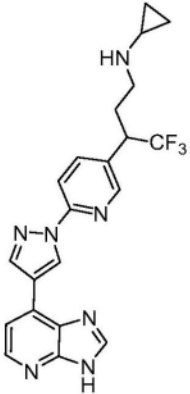
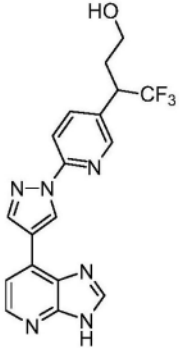
1139.		7-(1-(5-(4-(环丙基磺酰基)-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1140.		7-(1-(5-(1-((甲基磺酰基)甲氧基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1141.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰胺
1142.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺

[0072]

1143.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺
1144.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁酰胺
1145.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺
1146.		1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲

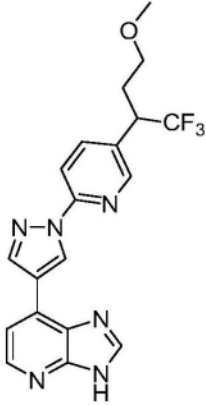
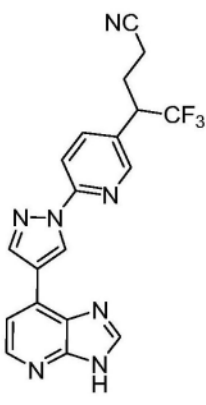
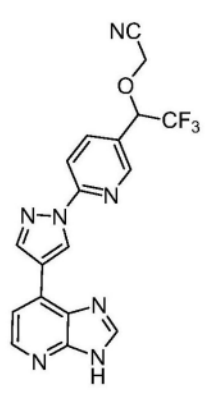
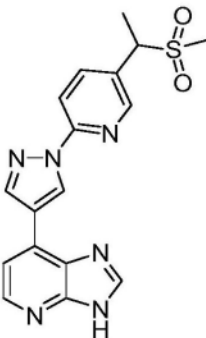
[0073]

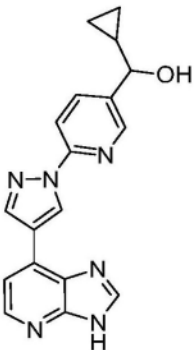
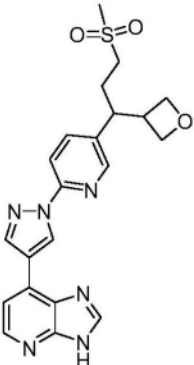
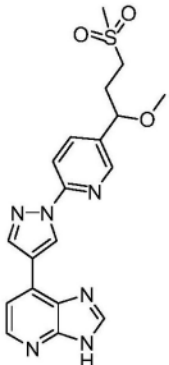
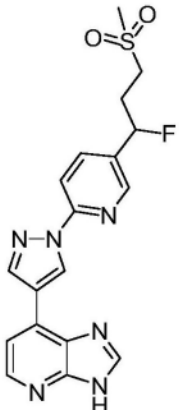
1147.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
1148.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-甲基戊酰胺
1149.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环丙烷甲酰胺
1150.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺

1151.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环戊烷甲酰胺
1152.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺
1153.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环丙胺
1154.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇

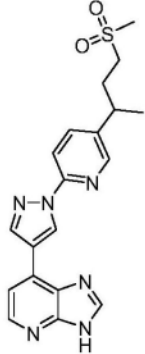
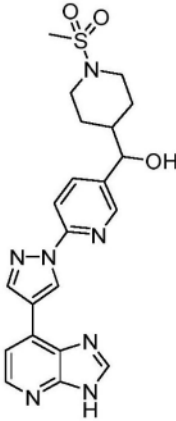
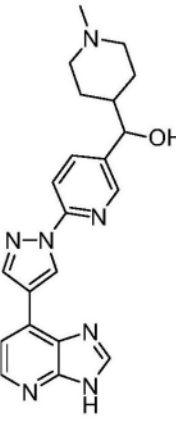
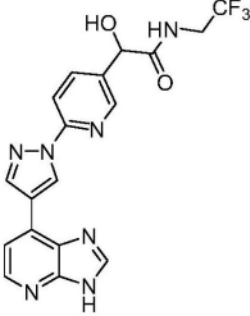
[0074]

[0075]

1155.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-甲氧基丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1156.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈
1157.		2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈
1158.		7-(1-(5-(1-(1-甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

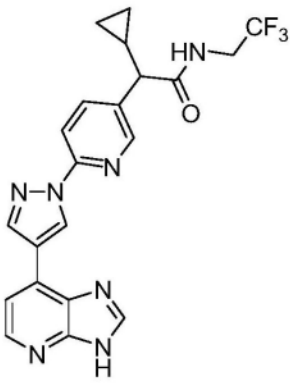
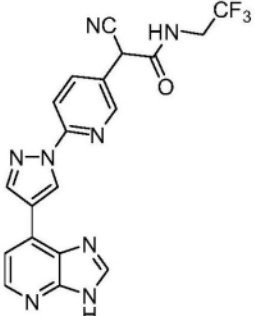
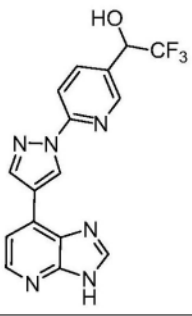
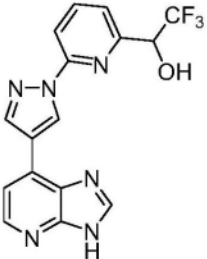
1159.		(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(环丙基)甲醇
1160.		7-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1161.		7-(1-(5-(1-甲氧基-3-(甲基磺酰基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1162.		7-(1-(5-(1-氟-3-(甲基磺酰基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

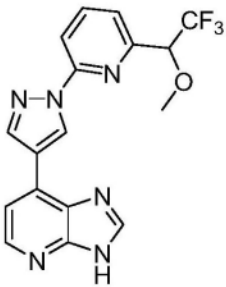
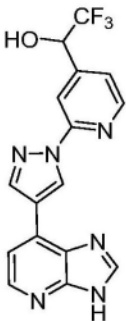
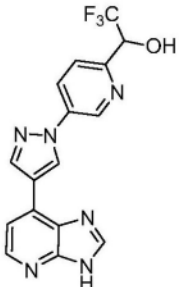
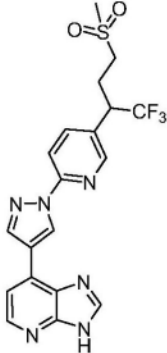
[0076]

1163.		7-(1-(5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1164.		(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲醇
1165.		(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲醇
1166.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-2-羟基乙酰胺

[0077]

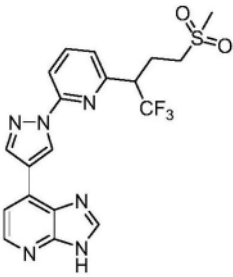
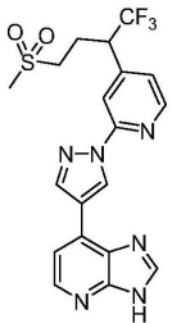
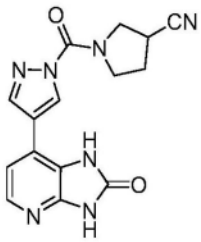
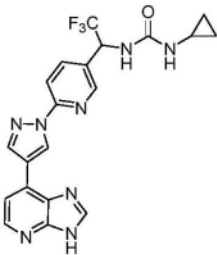
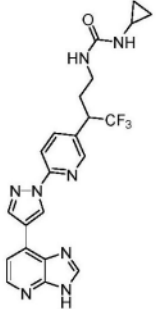
[0078]

1167.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺
1168.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氰基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺
1169.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
1170.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇

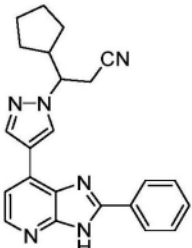
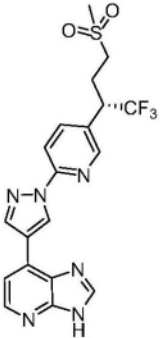
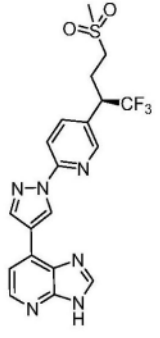
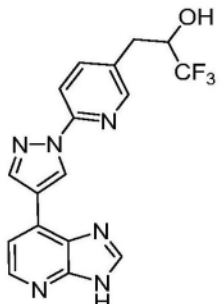
1171.		7-(1-(6-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1172.		1-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇
1173.		1-(5-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇
1174.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0079]

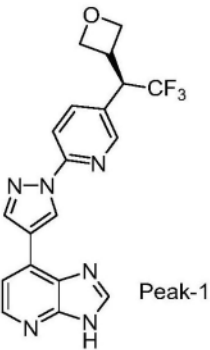
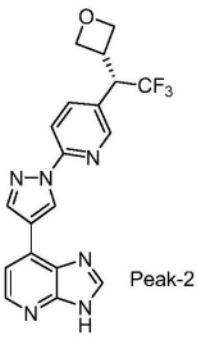
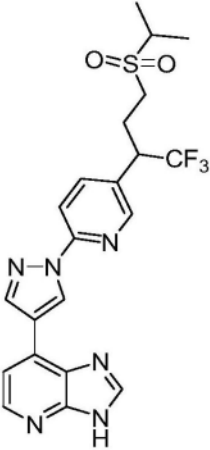
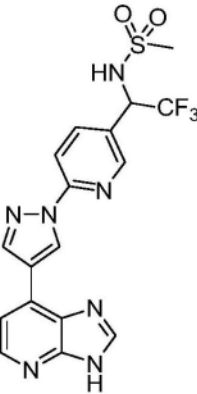
[0080]

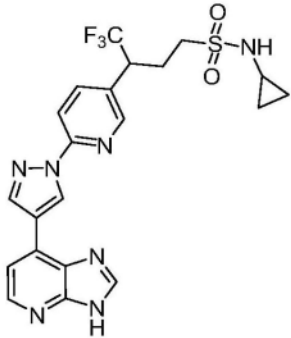
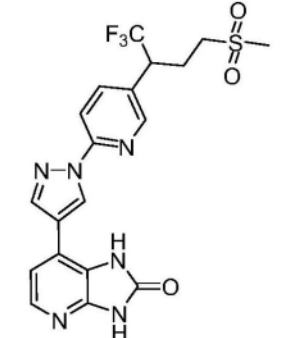
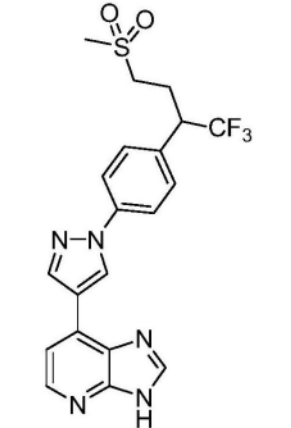
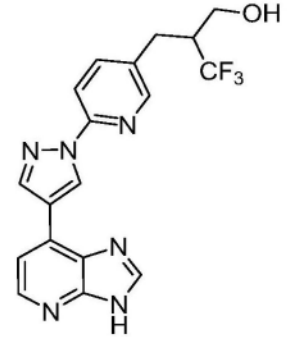
1175.		7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1176.		7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1177.		1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈
1178.		1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲
1179.		1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲

[0081]

1180.		3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b] 吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
1181.		7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基) 丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4- 基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1182.		7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基) 丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4- 基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1183.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H- 吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2- 醇

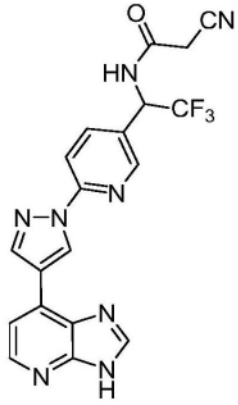
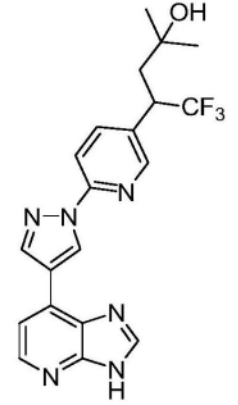
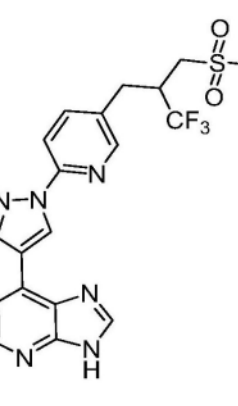
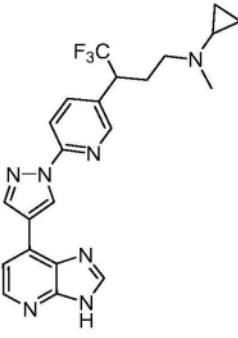
[0082]

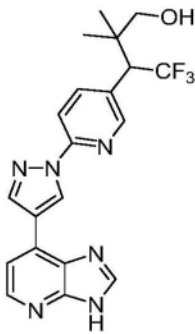
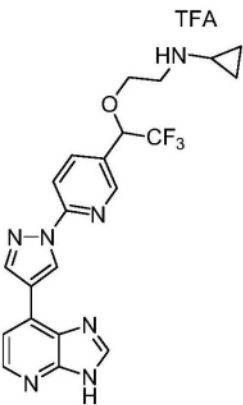
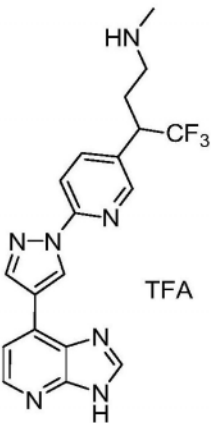
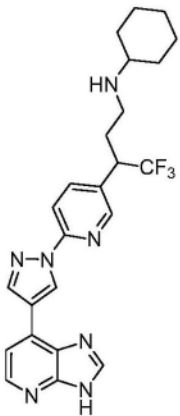
1184.	 Peak-1	7-(1-(5-((R)-2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1185.	 Peak-2	7-(1-(5-((S)-2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1186.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(异丙基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1187.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺酰基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺

1188.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-(环丙基氨基磺酰基)1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1189.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
1190.		7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1191.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)丙烷-1-醇

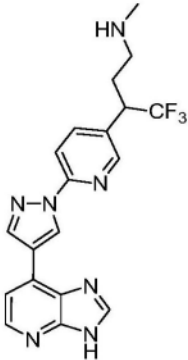
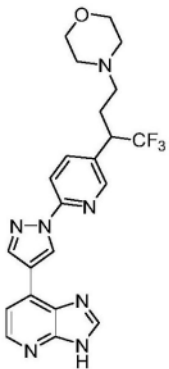
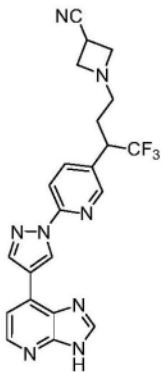
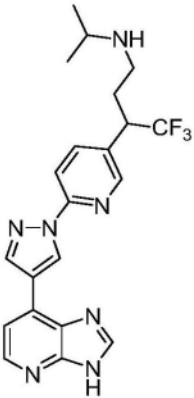
[0083]

[0084]

1192.		N-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-氰基乙酰胺
1193.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-2-甲基戊烷-2-醇
1194.		7-(1-(5-(3,3,3-三氟-2-((甲基磺酰基)甲基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1195.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-N-甲基环丙胺

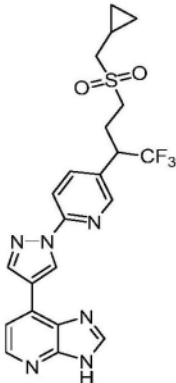
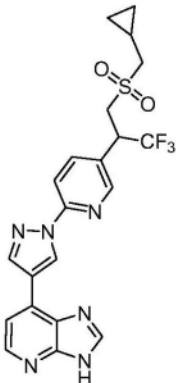
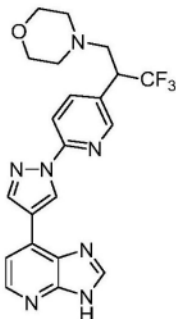
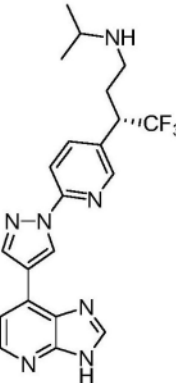
1196.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-2,2-二甲基丁烷-1-醇
1197.		N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)环丙胺
1198.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺
1199.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环己胺

[0085]

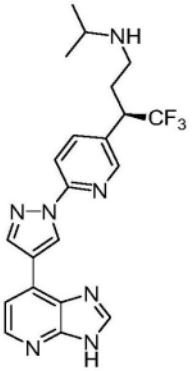
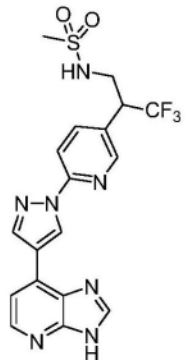
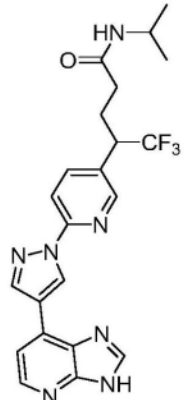
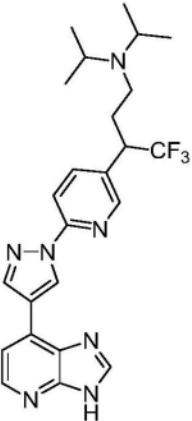
1200.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺
1201.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-吗啉代丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1202.		1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)氮杂环丁烷-3-甲腈
1203.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺

[0086]

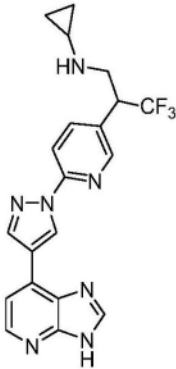
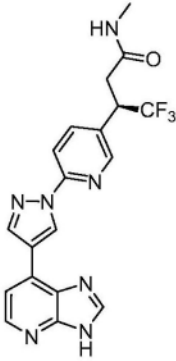
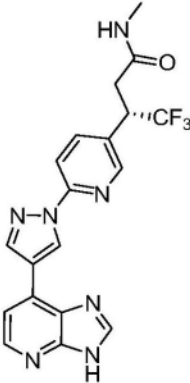
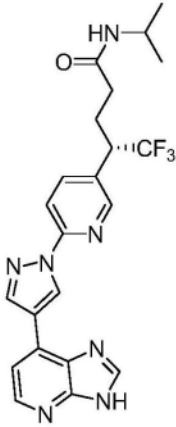
[0087]

1204.		7-(1-(5-(4-(环丙基甲基磺酰基)-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1205.		7-(1-(5-(3-(环丙基甲基磺酰基)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1206.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-吗啉代丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1207.		(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺

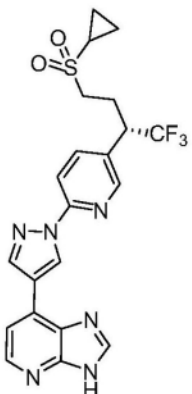
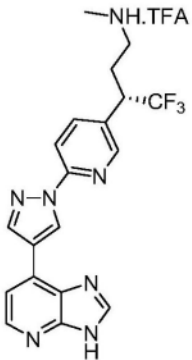
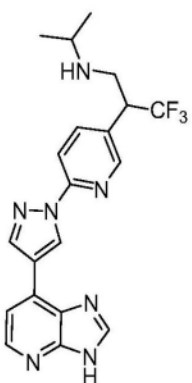
[0088]

1208.		(R)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺
1209.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺酰基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-胺
1210.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-异丙基戊酰胺
1211.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二异丙基丁烷-1-胺

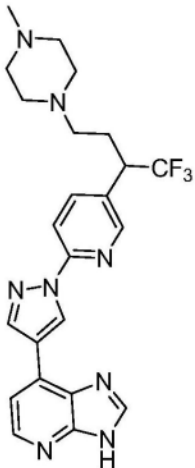
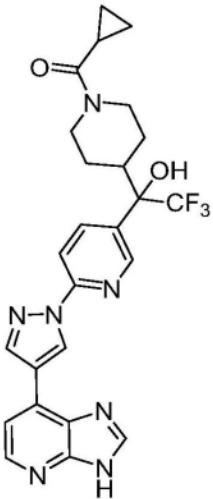
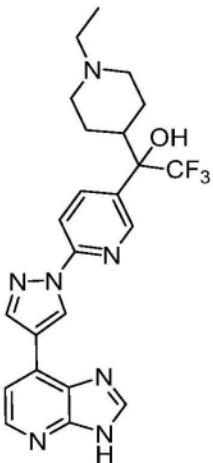
[0089]

1212.		N-(2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙基)环丙胺
1213.		(R)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺
1214.		(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺
1215.		(S)-4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-异丙基戊酰胺

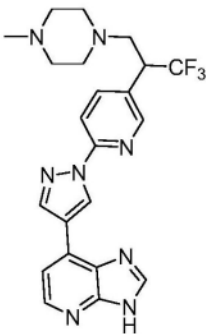
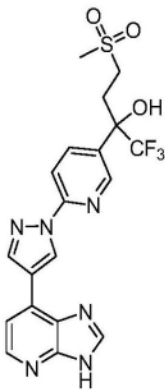
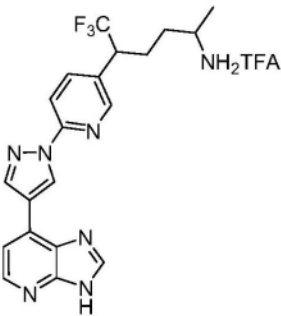
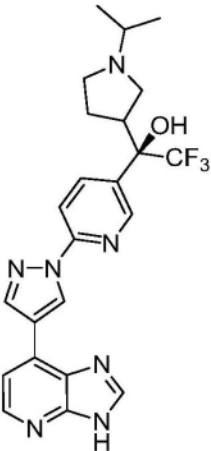
[0090]

1216.		7-(1-(5-((S)-4-(环丙基磺酰基)-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1217.		(S)-3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺,TFA 盐
1218.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟-N-异丙基丙烷-1-胺

[0091]

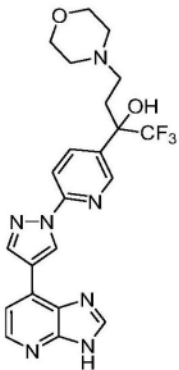
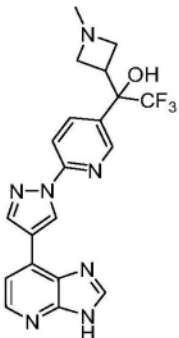
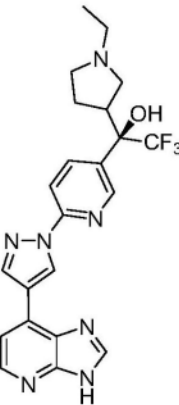
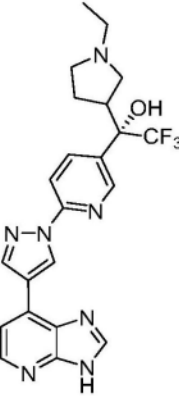
1219.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1220.		(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮
1221.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基哌啶-4-基)-2,2,2-三氟乙醇

[0092]

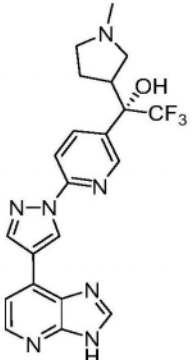
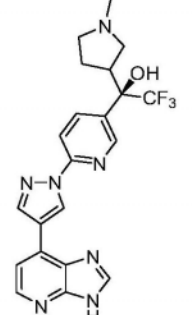
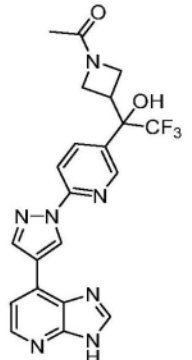
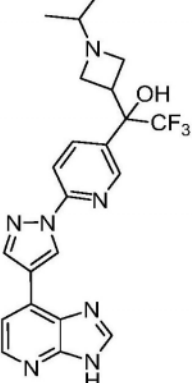
1222.		7-(1-(5-(1,1,1-三氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1223.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-醇
1224.		5-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-6,6,6-三氟己烷-2-胺,TFA 盐
1225.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇

[0093]

1226.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇
1227.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羟基戊腈
1228.		2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)-N-甲基乙胺
1229.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-吗啉代丙烷-2-醇

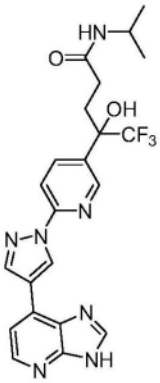
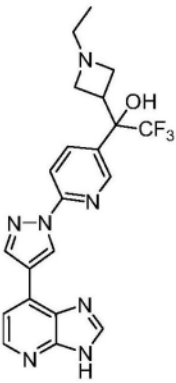
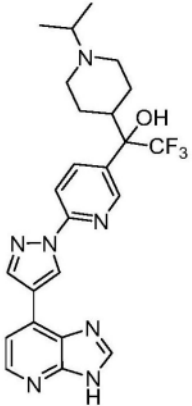
1230.		2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-4-吗啉代丁烷-2-醇
1231.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙醇
1232.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
1233.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙醇

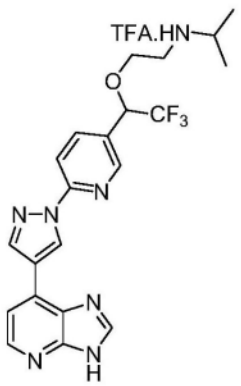
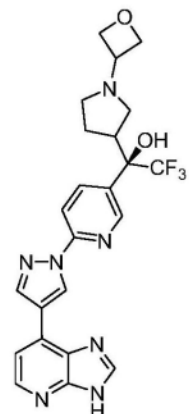
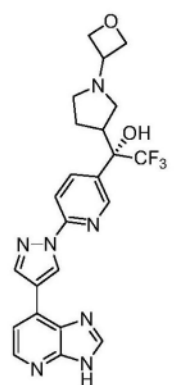
[0094]

1234.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙醇
1235.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙醇
1236.		1-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-基)乙醇
1237.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙醇

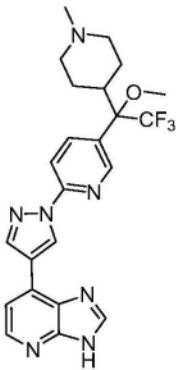
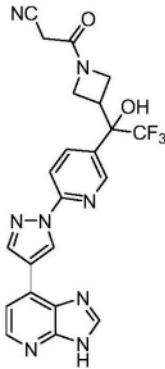
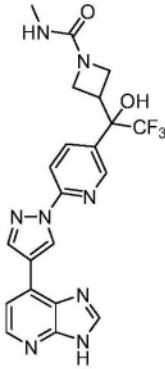
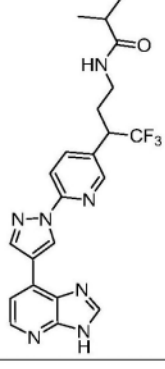
[0095]

[0096]

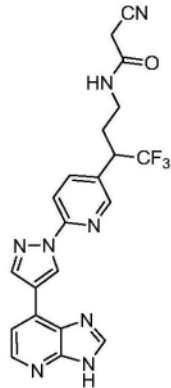
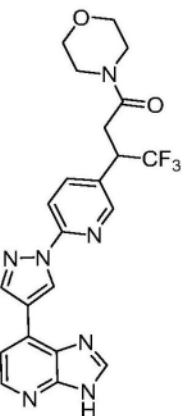
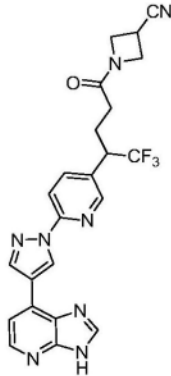
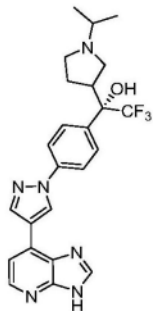
1238.		4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羟基-N-异丙基戊酰胺
1239.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
1240.		1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基哌啶-4-基)乙醇

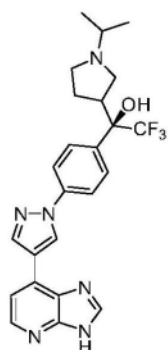
1241.		N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)丙烷-2-胺,TFA 盐
1242.		(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙醇
1243.		(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙醇

[0098]

1244.		7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
1245.		3-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙腈
1246.		3-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺
1247.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)异丁酰胺

[0099]

1248.		N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-2-氰基乙酰胺
1249.		3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-1-吗啉代丁烷-1-酮
1250.		1-(4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酰基)氮杂环丁烷-3-甲基
1251.		(S)-1-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇

[0100]	1252. 	(R)-1-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇
--------	---	---

[0101] 本发明的化合物包括：

[0102] 1001.N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯甲酰胺；

[0103] 1002.1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-3-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲；

[0104] 1003.1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)脲；

[0105] 1004.1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)嘧啶-2-基)脲；

[0106] 1005.1-(2,2,2-三氟乙基)-3-(5-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡啶-2-基)脲；

[0107] 1006.1-(5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡嗪-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲；

[0108] 1007.N-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺；

[0109] 1008.N-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)吗啉-4-甲酰胺；

[0110] 1009.1-(4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

[0111] 1010.1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲；

[0112] 1011.N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺；

[0113] 1012.N-(氰基甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺；

[0114] 1013.4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌嗪-1-甲酰胺；

[0115] 1014.4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺；

[0116] 1015.N-(2-氟吡啶-4-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌嗪-1-甲酰胺；

- [0117] 1016.N- (1- (甲基磺酰基) 哌啶-4-基) -4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0118] 1017.N- (环戊基甲基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0119] 1018.7- (4- (1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基) 哌嗪-1-基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;
- [0120] 1019.4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2-甲氧基吡啶-4-基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0121] 1020.N- (1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基) -4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0122] 1021.N- (1,1,1-三氟丙烷-2-基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0123] 1022.N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0124] 1023.7- (4- (3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基) 哌嗪-1-基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;
- [0125] 1024.4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2-甲基-4- (甲基磺酰基) 苯基) 哌嗪-1-甲酰胺;
- [0126] 1025.N- (2,2,2-三氟乙基) -2- (4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 哌嗪-1-基) 乙酰胺;
- [0127] 1026.N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0128] 1027.N- (氰基甲基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0129] 1028.N- (2,2,2-三氟乙基) -3- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡咯-1-甲酰胺;
- [0130] 1029.N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (2,3-二氢-1-甲基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0131] 1030.N- (1,1,1-三氟丙烷-2-基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0132] 1031.7- (1- (4,4,4-三氟丁酰基) -1H-吡唑-4-基) -1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2 (3H) -酮;
- [0133] 1032.N- (1-氰基环丙基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0134] 1033.N- (2-氰基丙烷-2-基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0135] 1034.N- (环戊基甲基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0136] 1035.N- (氰基甲基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡

唑-1-甲酰胺盐酸盐;

[0137] 1036.N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0138] 1037.7-(1-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-吡唑-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;

[0139] 1038.N-(氰基(环戊基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0140] 1039.N-(2-氰基-1-环戊基乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0141] 1040.N-(2-氰基丁烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0142] 1041.N-(1-环戊基-2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0143] 1042.4-(1-乙基-2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0144] 1043.N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0145] 1044.N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0146] 1045.N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0147] 1046.N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0148] 1047.N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0149] 1048.1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0150] 1049.N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0151] 1050.N-(3-氰基-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0152] 1051.N-(2-氰基-1-环丙基乙基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0153] 1052.N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0154] 1053.N-(1-氰基丙烷-2-基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

[0155] 1054.N-((R)-氰基(环丙基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺;

- [0156] 1055.1- (4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-羰基) 吡咯烷-3-甲腈;
- [0157] 1056.N- (3-氰基环丁基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0158] 1057.2- (1- (4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-羰基) 吡咯烷-3-基) 乙腈;
- [0159] 1058.N- (1- (3-氰基氮杂环丁烷-1-基) -1-氧代丙烷-2-基) -4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0160] 1059.N- (2- (3-氰基氮杂环丁烷-1-基) -2-氧代乙基) -4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0161] 1060.N- (2- (3-氰基氮杂环丁烷-1-基) -2-氧代乙基) -4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0162] 1061.3- (1- (4- (2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-羰基) 吡咯烷-3-基) 丙腈;
- [0163] 1062.N- (2-氰基-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) 乙基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0164] 1063.N- (氰基(苯基)甲基) -4- (2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0165] 1064.N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0166] 1065.N- (2-氰基-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) 乙基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0167] 1066.N- (2-氰基环己基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0168] 1067.1- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-羰基) 哌啶-4-甲腈;
- [0169] 1068.N- (1- (3-氰基氮杂环丁烷-1-基) 丙烷-2-基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0170] 1069.N- (1- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-羰基) 吡咯烷-3-基) 丙烷-1-磺酰胺;
- [0171] 1070.N- (氰基(苯基)甲基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0172] 1071.N- (1-氰基-3-甲氧基丙基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0173] 1072.N- (1-氰基-3- (甲基磺酰基) 丙基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0174] 1073.N- ((S)-1-氰基-2-甲基丙基) -4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0175] 1074.1- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-羰基) -4-甲基吡咯烷-3-甲腈;
- [0176] 1075.2- (2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 咪唑-4-基) 乙腈;

- [0177] 1076.2- (2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-基) 乙腈;
- [0178] 1077.7- (1- ((~~噻~~唑-5-基) 甲基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0179] 1078.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 乙腈;
- [0180] 1079.6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-甲腈;
- [0181] 1080.7- (1- (5- ((甲基磺酰基) 甲基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0182] 1081.7- (1- (5- ((氧杂环丁烷-3-基) 甲基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0183] 1082.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 乙腈盐酸盐;
- [0184] 1083. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲醇;
- [0185] 1084.7- (1- (5- (2,2,2-三氟乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0186] 1085.7- (1- (5- (吗啉代甲基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0187] 1086.4- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 硫代吗啉1,1-二氧化物;
- [0188] 1087.1- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0189] 1088.6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -N- (氰基甲基) 吡啶-3-甲酰胺;
- [0190] 1089.N- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 甲烷磺酰胺;
- [0191] 1090.N- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) 甲烷磺酰胺;
- [0192] 1091.N- ((6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 甲基) -2-氰基乙酰胺;
- [0193] 1092.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) 乙酰胺;
- [0194] 1093.2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -N- (氰基甲基) 嘧啶-5-甲酰胺;
- [0195] 1094.N- (2,2,2-三氟乙基) -4- (2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0196] 1095.4- (2-乙氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0197] 1096.4- (2-环丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0198] 1097.3- (4- (2- (4-氯-3-甲氧基苯基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -四氢-2H-吡喃-4-甲腈;

- [0199] 1098.4- (2- (1-乙酰基哌啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) -1H-吡唑-1-甲酰胺;
- [0200] 1099.2- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) 乙腈;
- [0201] 1100.2- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) -2-环丙基乙腈;
- [0202] 1101.2- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) -2-吗啉代乙腈;
- [0203] 1102.N- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) -2-氰基乙酰胺;
- [0204] 1103.2- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -3-氟苯基) 乙腈;
- [0205] 1104.2- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -2-氟苯基) 乙腈;
- [0206] 1105.2- (4- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) -2-甲氧基苯基) 乙腈;
- [0207] 1106.2- (3- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 苯基) 乙腈;
- [0208] 1107.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 丙腈;
- [0209] 1108.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 丙酰胺;
- [0210] 1109.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) 环丙烷甲腈;
- [0211] 1110.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2-环丙基乙腈;
- [0212] 1111.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基) 乙腈;
- [0213] 1112.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2-吗啉代乙腈;
- [0214] 1113.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (1,1-二氧化硫代吗啉代) 乙腈;
- [0215] 1114.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (1- (甲基磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈;
- [0216] 1115.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (1- (甲基磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基) 乙腈;
- [0217] 1116.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4- (甲基磺酰基) 丁腈;
- [0218] 1117.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-2-基) 乙腈;
- [0219] 1118.2- (2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-4-基) 乙腈;
- [0220] 1119.7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0221] 1120.7- (1- (5- (1-氯-2,2,2-三氟乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

- [0222] 1121.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺;
- [0223] 1122.7- (1- (5- (1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0224] 1123.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁腈;
- [0225] 1124.7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1-异丙氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0226] 1125.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇;
- [0227] 1126.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇;
- [0228] 1127.7- (1- (5- (1-环丙基-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0229] 1128.7- (1- (5- (1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0230] 1129.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟-3-甲基丁烷-2-醇;
- [0231] 1130.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环己基-2,2,2-三氟乙醇;
- [0232] 1131.1- (4- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮;
- [0233] 1132.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环戊基-2,2,2-三氟乙醇;
- [0234] 1133.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1- (1-甲基哌啶-4-基)乙醇;
- [0235] 1134.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1- (四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇;
- [0236] 1135.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1- (哌啶-4-基)乙烷-1-醇
- [0237] 1135.7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1- (氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0238] 1136.7- (1- (5- (2,2,2-三氟-1-吗啉代乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0239] 1137.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-3- (甲基磺酰基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0240] 1138.7- (1- (5- (4- (环丙基磺酰基)-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0241] 1139.7- (1- (5- (1- ((甲基磺酰基)甲氧基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基)-1H-吡

唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

[0242] 1140.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰胺;

[0243] 1141.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺;

[0244] 1142.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺;

[0245] 1143.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N,N-二甲基丁酰胺;

[0246] 1144.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺;

[0247] 1145.1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲;

[0248] 1146.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮;

[0249] 1147.4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-N-甲基戊酰胺;

[0250] 1148.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环丙烷甲酰胺;

[0251] 1149.4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺;

[0252] 1150.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环戊烷甲酰胺;

[0253] 1151.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺;

[0254] 1152.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)环丙胺;

[0255] 1153.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇;

[0256] 1154.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-甲氧基丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

[0257] 1155.4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈;

[0258] 1156.2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈;

[0259] 1157.7-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;

[0260] 1158.(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(环丙基)甲醇;

- [0261] 1159.7- (1- (5- (3- (甲基磺酰基)-1- (氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0262] 1160.7- (1- (5- (1-甲氧基-3- (甲基磺酰基) 丙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0263] 1161.7- (1- (5- (1-氟-3- (甲基磺酰基) 丙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0264] 1162.7- (1- (5- (4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0265] 1163. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) (1- (甲基磺酰基) 哌啶-4-基) 甲醇;
- [0266] 1164. (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) (1-甲基哌啶-4-基) 甲醇;
- [0267] 1165.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) -2-羟基乙酰胺;
- [0268] 1166.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -2-环丙基-N- (2,2,2-三氟乙基) 乙酰胺;
- [0269] 1167.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -2-氰基-N- (2,2,2-三氟乙基) 乙酰胺;
- [0270] 1168.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙醇;
- [0271] 1169.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-2-基) -2,2,2-三氟乙醇;
- [0272] 1170.7- (1- (6- (2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0273] 1171.1- (2- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-4-基) -2,2,2-三氟乙醇;
- [0274] 1172.1- (5- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-2-基) -2,2,2-三氟乙醇;
- [0275] 1173.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0276] 1174.7- (1- (6- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0277] 1175.7- (1- (4- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡啶-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶;
- [0278] 1176.1- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡咯烷-3-甲腈
- [0279] 1177.1- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙基) -3-环丙基脒
- [0280] 1178.1- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡啶-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) -3-环丙基脒

- [0281] 1179.3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
- [0282] 1180.3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
- [0283] 1181.7-(1-(5-((S)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0284] 1182.7-(1-(5-((R)-1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0285] 1183.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇
- [0286] 1184.7-(1-(5-((R)-2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0287] 1185.7-(1-(5-((S)-2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0288] 1186.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(异丙基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0289] 1187.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-(甲基磺酰基)1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺
- [0290] 1188.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-(环丙基氨基磺酰基)1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0291] 1189.7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮
- [0292] 1190.7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0293] 1191.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲基)丙烷-1-醇
- [0294] 1192.N-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-氰基乙酰胺
- [0295] 1193.4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-2-甲基戊烷-2-醇
- [0296] 1194.7-(1-(5-(3,3,3-三氟-2-((甲基磺酰基)甲基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0297] 1195.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-N-甲基环丙胺
- [0298] 1196.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-2,2-二甲基丁烷-1-醇
- [0299] 1197.N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)环丙胺
- [0300] 1198.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,

4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺

[0301] 1199.N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 环己胺

[0302] 1200.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺

[0303] 1201.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-4-吗啉代丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0304] 1202.1- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 氮杂环丁烷-3-甲脒

[0305] 1203.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺

[0306] 1204.7- (1- (5- (4- (环丙基甲基磺酰基) -1,1,1-三氟丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0307] 1205.7- (1- (5- (3- (环丙基甲基磺酰基) -1,1,1-三氟丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0308] 1206.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-3-吗啉代丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0309] 1207. (S) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺

[0310] 1208. (R) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-异丙基丁烷-1-胺

[0311] 1209.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) - (甲基磺酰基) 1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -3,3,3-三氟丙烷-1-胺

[0312] 1210.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-N-异丙基戊酰胺

[0313] 1211.3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N,N-二异丙基丁烷-1-胺

[0314] 1212.N- (2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -3,3,3-三氟丙基) 环丙胺

[0315] 1213. (R) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺

[0316] 1214. (S) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁酰胺

[0317] 1215. (S) -4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-N-异丙基戊酰胺

[0318] 1216.7- (1- (5- ((S) -4- (环丙基磺酰基) -1,1,1-三氟丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0319] 1217. (S) -3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺, TFA盐

- [0320] 1218.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -3,3,3-三氟-N-异丙基丙烷-1-胺
- [0321] 1219.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0322] 1220. (4- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1-羟基乙基) 哌啶-1-基) (环丙基) 甲酮
- [0323] 1221.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1- (1-乙基哌啶-4-基) -2,2,2-三氟乙醇
- [0324] 1222.7- (1- (5- (1,1,1-三氟-3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
- [0325] 1223.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-醇
- [0326] 1224.5- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -6,6,6-三氟己烷-2-胺, TFA盐
- [0327] 1225. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇
- [0328] 1226. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇
- [0329] 1227.4- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -5,5,5-三氟-4-羟基戊腈
- [0330] 1228.2- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙氧基) -N-甲基乙胺
- [0331] 1229.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-3-吗啉代丙烷-2-醇
- [0332] 1230.2- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1,1,1-三氟-4-吗啉代丁烷-2-醇
- [0333] 1231.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基氮杂环丁烷-3-基) 乙醇
- [0334] 1232. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1- (1-乙基吡咯烷-3-基) -2,2,2-三氟乙醇
- [0335] 1233. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -1- (1-乙基吡咯烷-3-基) -2,2,2-三氟乙醇
- [0336] 1234. (S) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基吡咯烷-3-基) 乙醇
- [0337] 1235. (R) -1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基吡咯烷-3-基) 乙醇
- [0338] 1236.1- (3- (1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1-羟基乙基) 氮杂环丁烷-1-基) 乙酮
- [0339] 1237.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,

2-三氟-1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)乙醇

[0340] 1238.4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟-4-羟基-N-异丙基戊酰胺

[0341] 1239.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-2,2,2-三氟乙醇

[0342] 1240.1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基哌啶-4-基)乙醇

[0343] 1241.N-(2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙基)丙烷-2-胺,TFA盐

[0344] 1242.(R)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙醇

[0345] 1243.(S)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙醇

[0346] 1244.7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0347] 1245.3-(3-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙腈

[0348] 1246.3-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-N-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[0349] 1247.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)异丁酰胺

[0350] 1248.N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-2-氰基乙酰胺

[0351] 1249.3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-1-吗啉代丁烷-1-酮

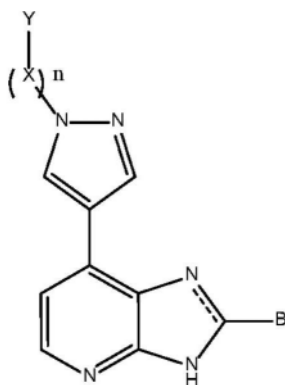
[0352] 1250.1-(4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈

[0353] 1251.(S)-1-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇

[0354] 1252.(R)-1-(4-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇。

[0355] 本发明公开了式II的1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮新化合物、其可药用盐和异构体：

[0356]



[0357] 其中:

[0358] B是H;

[0359] X独立地是H、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}$ 、 $-\text{COO}$ 、 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_n(\text{NH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_n(\text{NH}_2)_n$ 、 $n\text{CN}$ 、 CONH 、 CONR_1R_2 、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}(\text{NH}_2)_n$ 、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_n(\text{CH}_2)\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、未经取代或经取代的3至8元碳环或杂环,所述杂环含有选自包含O、N、S和 SO_2 的组的1至3个杂原子,并且所述碳环或杂环上的取代基可选自卤素、烷氧基、 CHMe 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OH})$ 、 $\text{C}(\text{CF}_3)(\text{OMe})$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})$ 、 CHOH 、 $\text{CH}(\text{R}_5)$,

[0360] H、 R_1 、 R_2 、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COR}_1$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 CH_2CF_3 、 COOH 、 OR_1 、 NR_1R_2 、 $-\text{COOR}_1$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_1)_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、 $-\text{OCOR}_1$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 NR_1COR_1 、 $-\text{CONH}$ 、 CONR_1R_2 、 $-\text{CO}(\text{NH}_2)_n(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 NHCONHR_1 、 $-\text{NHCOR}_1\text{R}_2$ 、 $\text{NR}_1\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、 $(\text{NH}_2)_n$ 、 $-\text{NH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{CO}-\text{N}-\text{R}_1\text{R}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{SO}_2$ 、 $(\text{CH})_n$ 、 $\text{CH}(\text{OH})(\text{CF}_3)$ (杂环) R_1 、任选地经取代的3至8元碳环,或含有1至3个杂原子的3至8元饱和的单杂环、稠合杂环或桥连杂环,所述杂原子选自包含O、N、S或 SO_2 的组,含有1至3个杂原子的任选地经取代的3至8元杂环,所述杂原子选自包含O、N、S或 SO_2 的组,其中所述取代可独立地是所述环的任何位置处的 R_1 和 R_2 ; C_{1-6} 烷基-芳基、 ArC_{1-6} 烷基;

[0361] R_1 和 R_2 独立地选自包含以下的组: H、卤素、 CN 、 CF_3 、羟基、氨基、 SO_2 、 SO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 SO_2 - C_3 - C_8 -环烷基、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 直链或支链烷基,其中所述取代基选自卤素、 OH 、 CN 、 C_1 - C_6 烷氧基、任选地经取代的 NH_2 、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、任选地经取代的 CONH_2 、未经取代或经取代的 C_3 - C_8 碳环基或具有选自O、N和S、 SO_2 的1至3个杂原子的3至8元杂环、 C_1 - C_6 直链或支链烯基、 C_1 - C_6 直链或支链炔基、 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 $\text{C}(\text{O})$ - C_3 - C_8 -环烷基、杂烷基、任选地经取代的 CONH_2 、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_3 - C_8 杂环烯基、碳环基、芳基、以及杂芳基、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{CO}-\text{N}-\text{R}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{SO}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)-(\text{CH})_n-\text{SO}_2-\text{CHR}_3\text{R}_4$, 其中环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、碳环基、芳基和杂芳基基团是任选地经取代的;

[0362] R_3 和 R_4 是H、独立地是 CH_3 、 C_3 - C_8 环烷基;

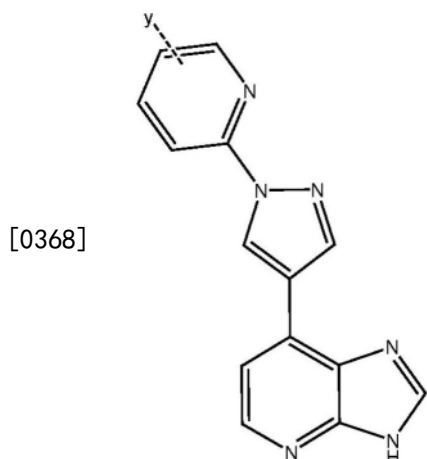
[0363] R_5 是未经取代或经取代的3至8元碳环或杂环,所述杂环含有选自包含O、N、S、 SO_2 的组的1至3个杂原子;

[0364] R_6 独立地是H、 C_1 - C_6 直链或支链烷基、卤素;

[0365] X可在任何原子处与Y相连,以便达成化学上可行的键;

[0366] n是0至3。

[0367] 本发明公开了式III的1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮新化合物、其可药用盐和异构体：



[0369] 其中：

[0370] Y可存在于吡啶环的任何位置处，优选地，在吡啶的第4位或第5位；

[0371] Y是H、 R_1 、 R_2 、卤素、CN、-CO-、 COR_1 、 $(CH_2)_n$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 CH_2CF_3 、COOH、 $-COOR_1$ 、 $-CON(R_1)_2$ 、 $-SO_2(CH_2)_n$ 、 $-SO_2N(R_1)_2$ 、 $-OCOR_1$ 、 $-NR_1COR_1$ 、 $-CONHCONR_1R_2$ 、 $-CO(NH_2)_n(CH_2)_nSO_2$ ； $-CONH(CH_2)_nOH$ 、 $CONH(CH_2)_nSO_2R_1R_2$ 、 $-CONH-(CH_2)_nCF_3$ 、 $-CONH(CH_2)_nCF_3$ 、 $-NHCONH(CH_2)_nCF_3$ 、 $-CH(CF_3)-(CH)_n-CO-N-R_1R_2$ 、 $CH(CF_3)-(CH)_n-SO_2-(CH)_n$ ； $CH(OH)(CF_3)$ （杂环 R_1 、 $NHCOR_1R_2$ 、 $NR_1CONR_1R_2$ 、 $(NH_2)_n$ 、 $-NH_2CH_2$ 、 $NH_2CH_2CF_3$ ，

[0372] 其中所述杂环是任选地经取代的3至8元饱和的单杂环、稠合杂环或桥连杂环，所述杂环含有选自包含O、N、S的组的1至3个杂原子。

[0373] 其中所述取代可独立地是杂环的任何位置处的 R_1 和 R_2 ； C_{1-6} 烷基-芳基、Ar C_{1-6} 烷基；

[0374] R_1 和 R_2 不存在或独立地选自包含以下的组：H、卤素、CN、 CF_3 、羟基、氨基、 SO_2 、 $SO_2C_1-C_6$ 烷基、 CH_2CF_3 、 C_1-C_6 直链或支链烷基、 C_1-C_6 直链或支链烯基、 C_1-C_6 直链或支链炔基、卤素- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基； C_1-C_6 烷基氨基，

[0375] n是0至3。

[0376] 本发明公开了式III的示例性化合物，如下：

[0377] 1133.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基哌啶-4-基) 乙醇；

[0378] 1134.1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (四氢-2H-吡喃-4-基) 乙醇；

[0379] 1176.1- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡咯烷-3-甲腈

[0380] 1181.7- (1- (5- ((S)-1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0381] 1182.7- (1- (5- ((R)-1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

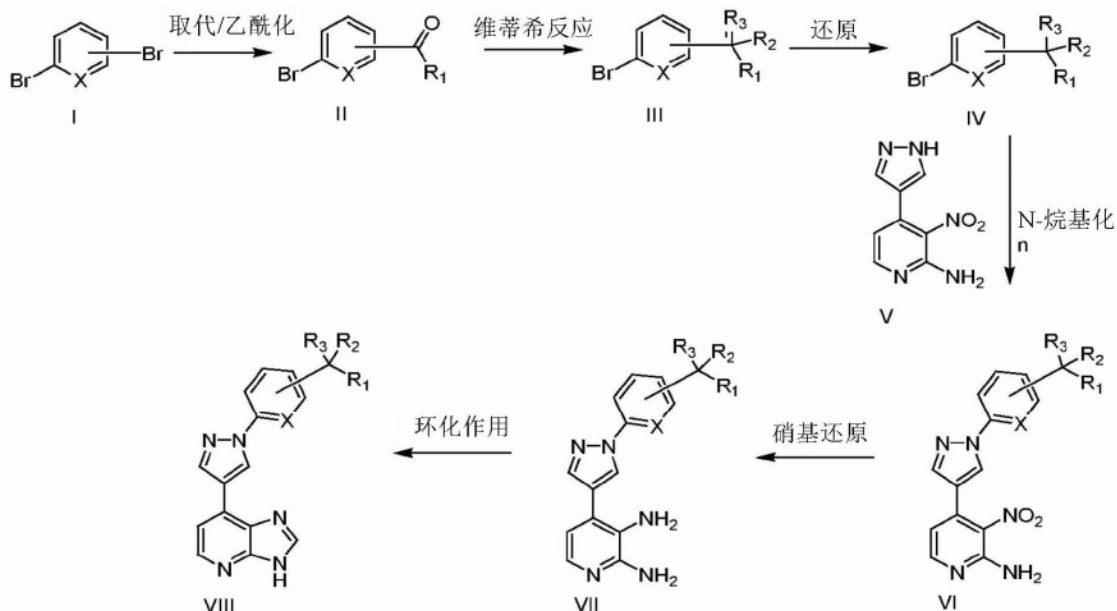
[0382] 1225. (R)-1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-异丙基吡咯烷-3-基) 乙醇

[0383] 1226. (S)-1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)乙醇

[0384] 1231. 1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙醇。

[0385] 在一个实施方案中,本发明还公开了用于制备本发明化合物的方法。本发明的化合物可通过此下文呈现的一般合成方案1至4来制备:

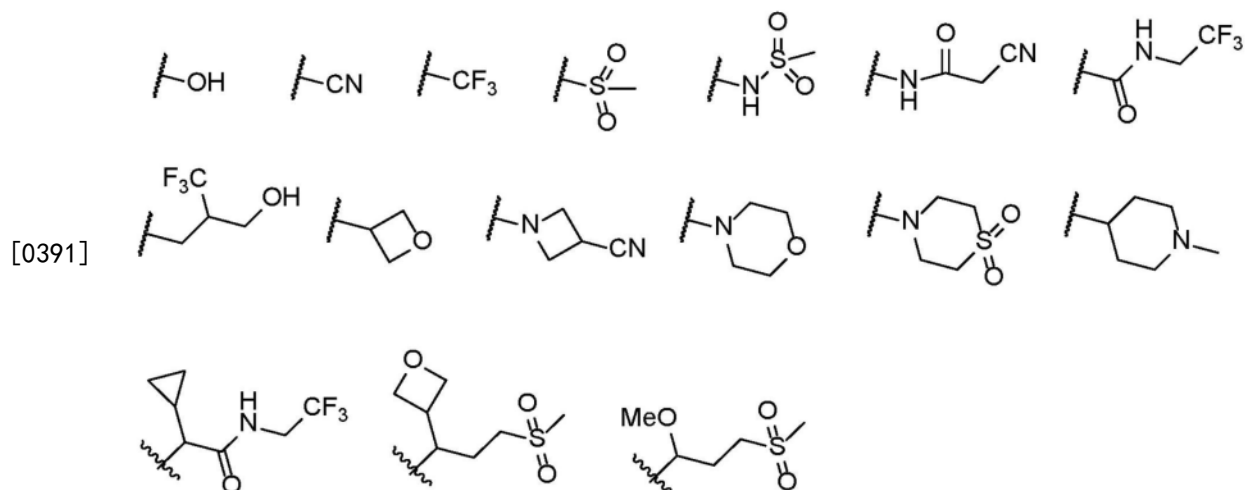
[0386] 一般合成方案1:



[0388] 其中:

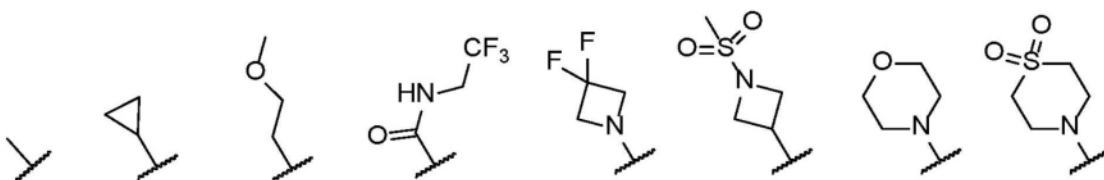
[0389] X是C、N,

[0390] R_2 和 R_3 是H, R_1 :

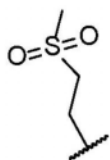


[0392] 其中:X是C、N,

[0393] R_1 是CN并且 R_2 是H R_3 :

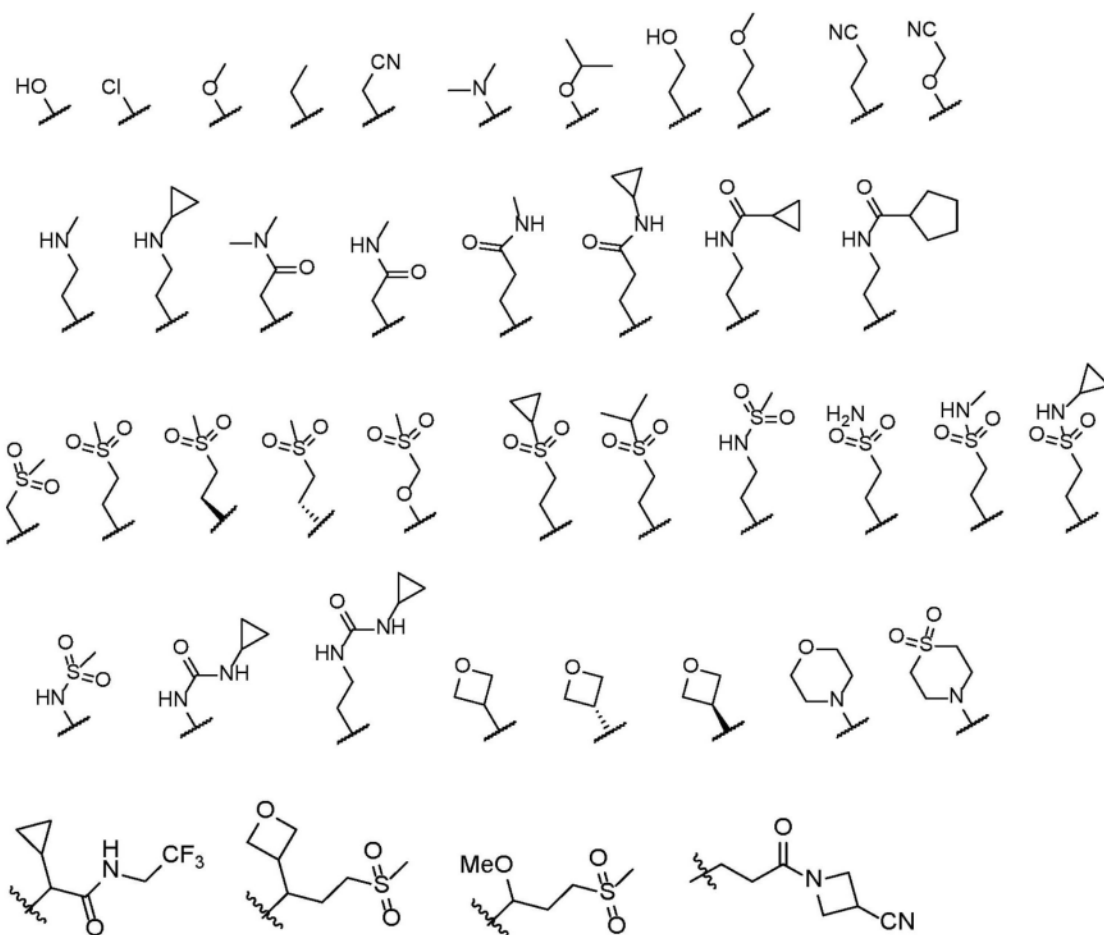


[0394]



[0395] 其中:X是C、N,

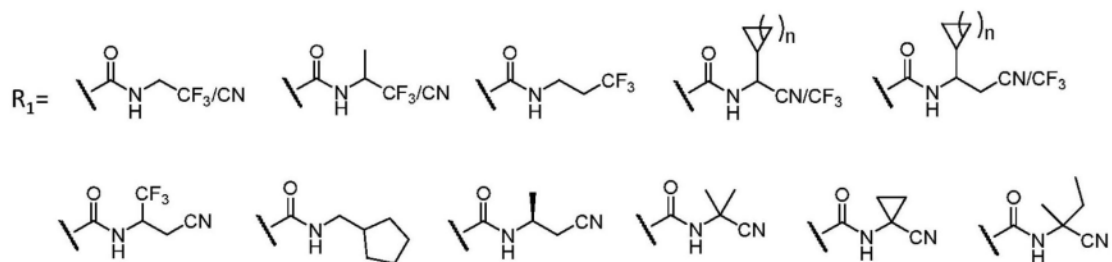
[0396] R_1 CF_3 并且 R_2 是 H, R_3 :



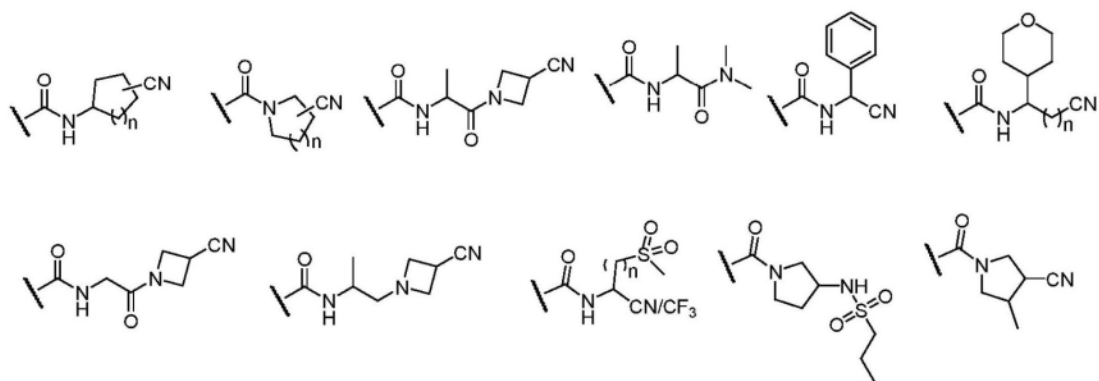
[0398] 其中：

[0399] X是C、N,

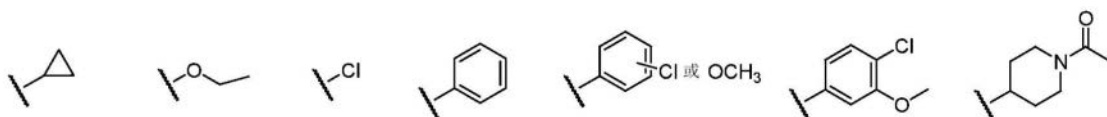
[0400] R₁是CF₃并且R₂是OH R₃



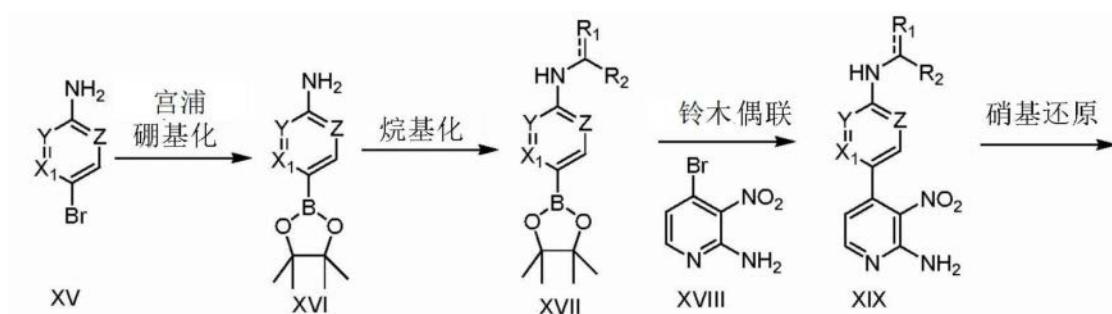
[0409]

[0410] R_4 :

[0411]

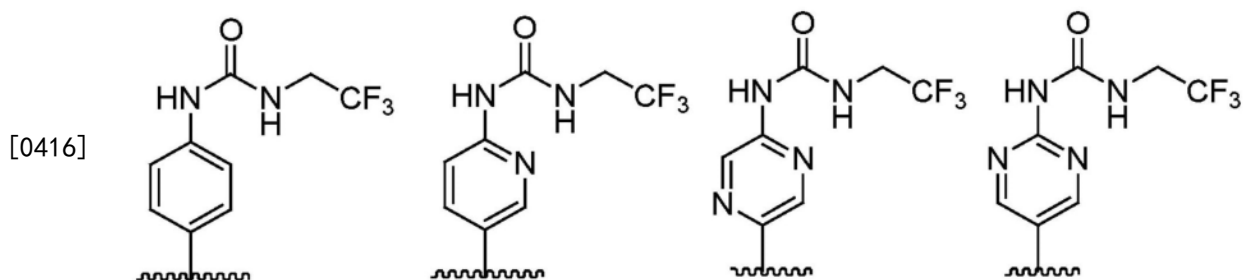


[0412] 一般合成方案3:

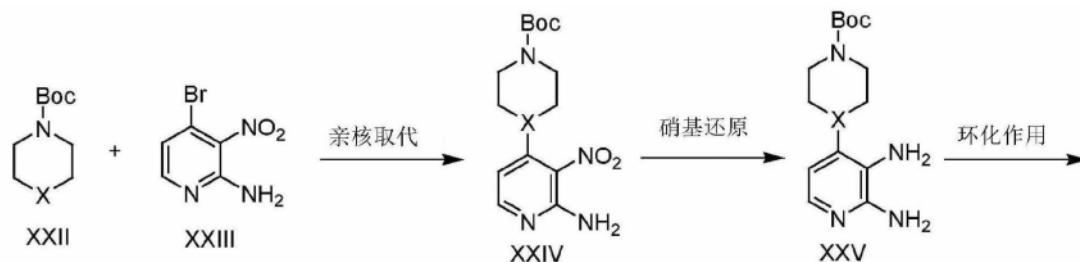


[0413]

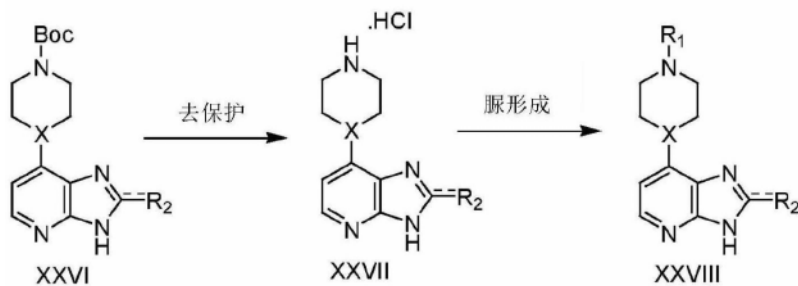
[0414] X_1, Y, Z 是 C、N;[0415] R_3 是 H、O、碳环,



[0417] 一般合成方案4:



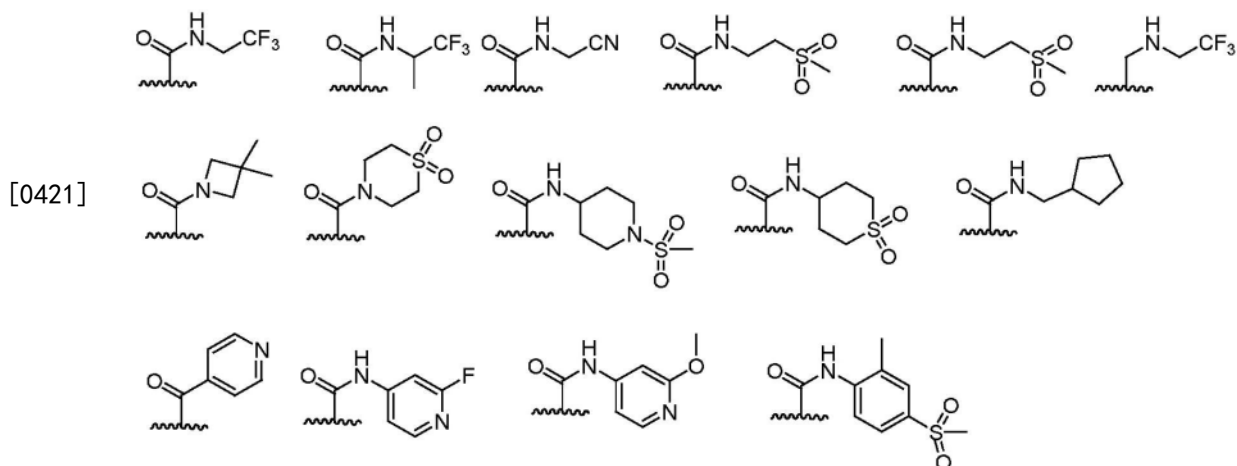
[0418]



[0419] X是C、N。

[0420] R_2 是H、O、碳环,

$R_1 =$



[0422] 本发明还包括作为另一个实施方案的组合物,该组合物包含根据前述实施方案中任一个所述的JAK1抑制剂化合物以及可药用稀释剂、赋形剂和/或载体。组合物将包含常规的药用载体、赋形剂和/或稀释剂以及本公开内容的化合物作为活性剂,并且,另外,可包含载体和辅料等。可药用组合物将含有按重量计约1%至约99%的本公开内容的化合物或其

可药用盐,和按重量计99%至1%的合适的药用赋形剂。

[0423] 本公开内容的化合物或其可药用盐以纯的形式或以适当的药物组合物来施用可通过任何接受的施用模式或用于提供类似用途的试剂来进行。因此,施用可以是例如经口、经鼻、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)、表面、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内(intracisternally)或经直肠的,以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型的形式,例如如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊剂、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂等,优选地以适于简单施用精确剂量的单位剂型。

[0424] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。如上所述,固体剂型可被制备为具有包衣和壳,例如肠溶包衣。用于经口施用的液体剂型包括可药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。用于经直肠施用的组合物是例如栓剂,其可通过将本公开内容的化合物与例如合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备。它们也可以肠胃外施用,和作为用于重构成无菌可注射溶液剂或分散体(dispersion)的无菌散剂施用。用于表面施用本公开内容化合物的剂型包括软膏剂、散剂、喷雾剂。眼用制剂、眼膏剂、散剂、吸入制剂和溶液剂也被考虑用于本公开内容中的化合物。压缩气体可用于以气雾剂形式来分散本公开内容的化合物。

[0425] 本发明包括作为另一个实施方案的用于在有此需要的对象中治疗JAK1介导或参与的疾病的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的根据前述实施方案中任一个的JAK1抑制剂化合物,或者包含根据前述实施方案中任一个的JAK1抑制剂以及可药用稀释剂、赋形剂和/或载体的组合物。可治疗的JAK1介导或参与的疾病包括但不限于癌症、炎症病症和自身免疫病。

[0426] 本发明的选择性JAK1抑制剂可有效地治疗癌症,癌症包括但不限于上皮癌(carcinoma)、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞肿瘤、母细胞瘤、中枢和外周神经系统的肿瘤以及其他肿瘤,包括黑素瘤、精原细胞瘤和卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)等。

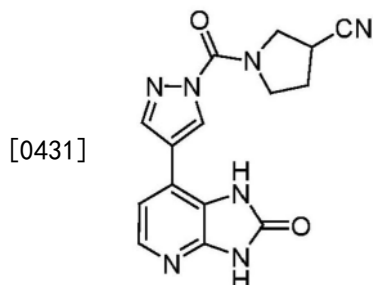
[0427] 本发明的化合物还可用于涉及以下的病症或疾病:获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)、爱迪生病(Addison's disease)、成人型呼吸窘迫综合征、变态反应、强直性脊柱炎、淀粉样变、哮喘、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、克罗恩病(Crohn's disease)、发作性淋巴细胞减少伴淋巴细胞毒素、胎儿成红细胞增多症、古德帕斯丘综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Graves' disease)、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、嗜酸性粒细胞增多、肠易激综合征和其他肠间疾病、狼疮、重症肌无力、心肌或心包炎症、胰腺炎、多肌炎、银屑病、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、硬皮病、全身性过敏反应、溃疡性结肠炎、肾炎(包括肾小球肾炎)、痛风、关节炎(例如类风湿性关节炎和骨关节炎)、红斑、皮炎、皮肤炎、支气管炎、胆囊炎、脓毒症和胃炎。

[0428] 不受理论的限制,本发明的化合物表现出相对于JAK2、JAK3和TYK2对JAK1的选择性抑制。因此,认为本发明的化合物显示出了选择性抑制,并因此比现有技术中的其他化合物更具特异性和更有利,因为预期它们导致较少的不良作用。

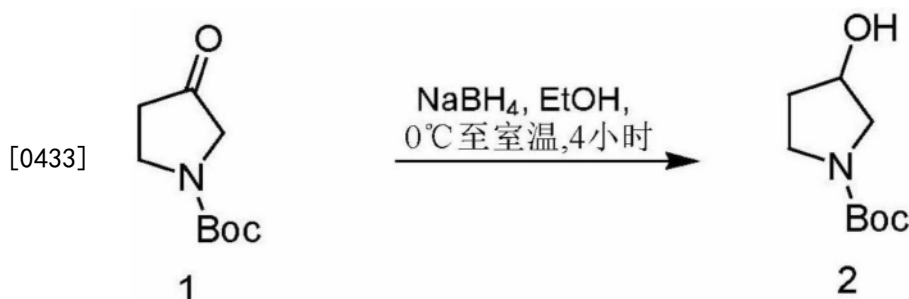
[0429] 下面的实施例和方案示出了用于本文中公开的化合物的一般合成程序。本文中公开的式I化合物的合成及其实施方案不受这些实施例和方案的限制。本领域技术人员将知晓可以使用其他程序来合成本文中公开的式I化合物,并且实施例和方案中描述的程序仅

是一种这样的程序。在以下描述中,本领域普通技术人员将认识到,可以修改特定反应条件、添加的试剂、溶剂和反应温度以用于合成落入本公开内容范围内的特定化合物。除非另有说明,否则以下描述的所有中间体化合物(在下面的这些实施例内没有描述如何合成这样的中间体)均是可商购的化合物。

[0430] 化合物no.1177:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈的合成



[0432] 步骤-1:3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:



[0434] 在0℃下向3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.50g,2.699mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌的溶液溶液中添加硼氢化钠(0.20g,5.399mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将水(10mL)添加至反应混合物并用乙酸乙酯萃取产物。将有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,以得到3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.5g,99%),为黄色固体。

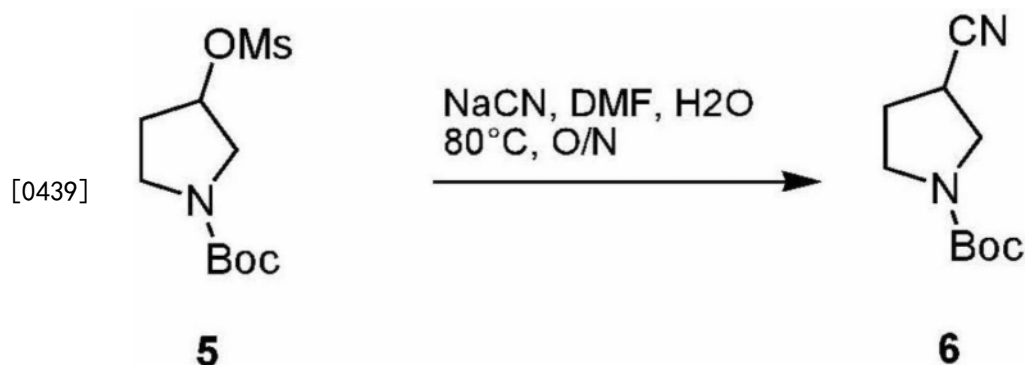
[0435] MS:188.24[M+1]

[0436] 步骤-2:1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基甲磺酸酯的合成



[0438] 在氮气下,在0℃下,向3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g,5.347mmol)在DCM(10.0mL)中的搅拌的溶液添加MsCl(0.673g,5.882mmol)。向所得反应混合物逐滴添加DCM(1.0mL)中的DIPEA(0.898g,6.951mmol)溶液,在室温下搅拌4小时并通过TLC监测反应进程。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中的10%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,得到

为粗制黄色油状物料 (oily mass) 的1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基甲磺酸酯 (0.25g, 25%)。MS: 266.33 [M+1] 步骤-3: 3-氰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



[0440] 在氮气下向1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基甲磺酸酯 (0.25g, 0.9432mmol) 在DMF (5mL) 和水 (1mL) 中的搅拌的溶液添加KCN (0.138g, 2.830mmol), 并将所得溶液在80℃下加热过夜。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后, 将反应物料 (reaction mass) 冷却至0℃并用水淬灭。将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶 (100至200目) 柱色谱使用6%丙酮/己烷作为洗脱液进行纯化, 以获得3-氰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.15g, 81%), 为黄色油状物。MS: 197.25 [M+1]

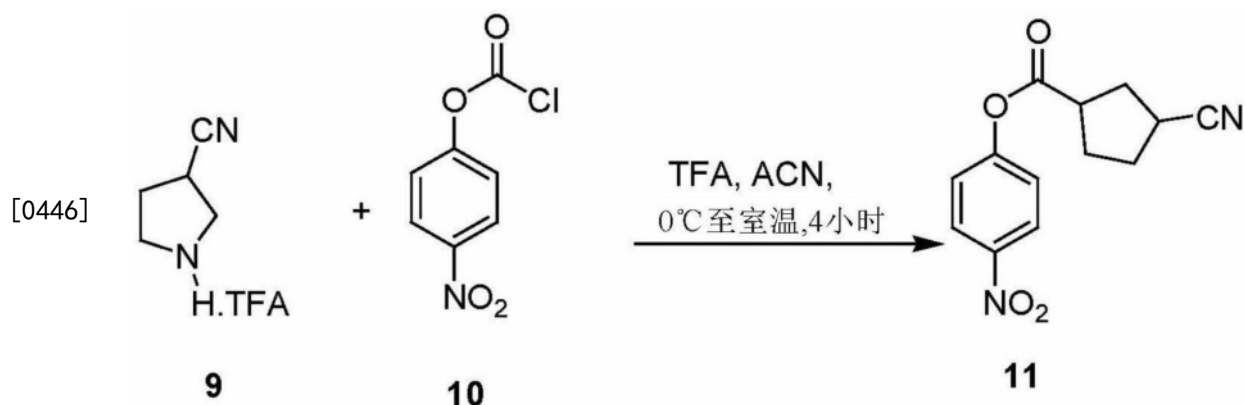
[0441] 步骤-4: 吡咯烷-3-甲腈三氟乙酸酯的合成



[0443] 在0℃下向3-氰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.15g, 0.765mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌的溶液添加TFA (0.8mL) 并将反应在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后, 将所有挥发物在减压下蒸发, 将残余物用乙醚研制, 过滤并干燥, 以获得吡咯烷-3-甲腈三氟乙酸酯 (0.1g, 62.2%), 为灰褐色固体。

[0444] MS: 194.15 [M+1]

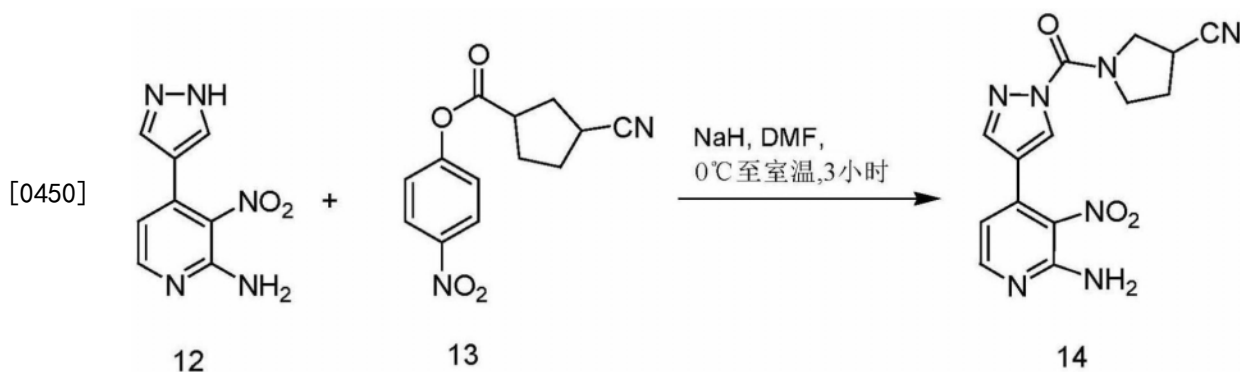
[0445] 步骤-5: 3-氰基环戊烷羧酸4-硝基苯酯的合成



[0447] 在0℃下向吡咯烷-3-甲腈三氟乙酸酯(0.05g, 0.238mmol)在ACN(5.0mL)中的搅拌的溶液添加三甲胺(0.072g, 0.714mmol), 随后添加氯甲酸4-硝基苯酯(0.047g, 0.238mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后, 将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 以得到3-氰基环戊烷羧酸4-硝基苯酯(0.05g, 80.5%), 为白色固体。

[0448] MS: 261.25 [M+1]

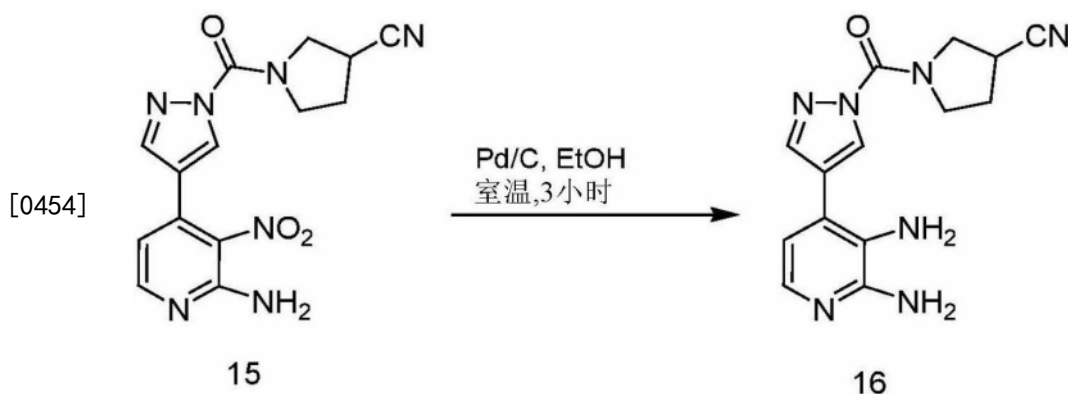
[0449] 步骤-6: 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈的合成



[0451] 在氮气下, 在0℃下, 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.05g, 0.2439mmol)在DMF(2mL)中的搅拌的溶液添加NaH(0.02g, 0.4878mmol), 并在相同温度下搅拌30分钟。在0℃下向所得反应物料添加3-氰基环戊烷羧酸4-硝基苯酯(0.094g, 0.7894mmol)在DMF中的溶液并在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后, 用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离, 并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中的0.5%甲醇作为洗脱液进行纯化, 以获得1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈(0.03g, 37.6%), 为黄色固体。

[0452] MS: 328.3 [M+1]

[0453] 步骤-7: 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈的合成

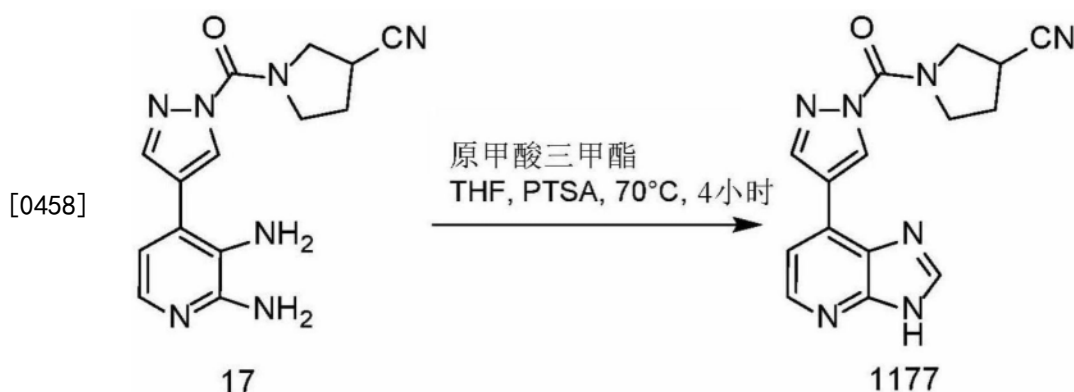


[0455] 使用氢气球通过10% Pd/C(0.003g, 10%wt/wt)对1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈(0.03g, 0.0917mmol)在甲醇(5mL)中的搅拌的溶液进行氢化。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后, 将反应物料通过硅藻土过滤, 并将滤液在减压下蒸发, 以得到2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈

(0.02g, 73.5%), 为棕色固体。

[0456] MS: 298.3 [M+1]

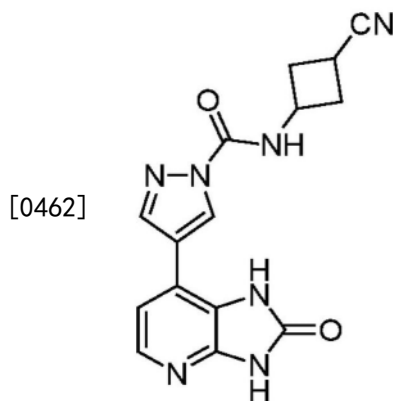
[0457] 步骤-8: 1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈的合成



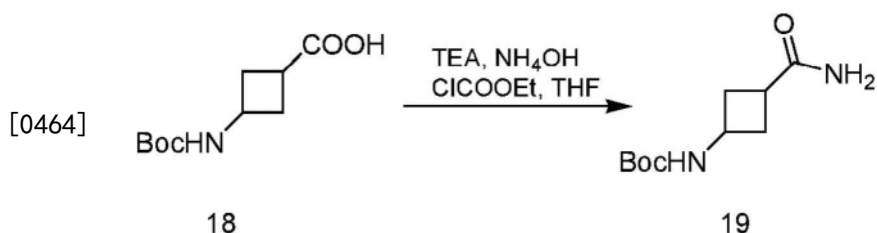
[0459] 向2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈(0.025g, 0.0841mmol)的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.0mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.004g)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水性碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH洗脱液进行纯化,以获得1-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈(0.01g, 40%),为灰白色固体。

[0460] MS: 308.3 [M+1]

[0461] 化合物No:1056:N-(3-氰基环丁基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



[0463] 步骤-1: 3-氨基甲酰基环丁基氨基甲酸叔丁酯的合成:

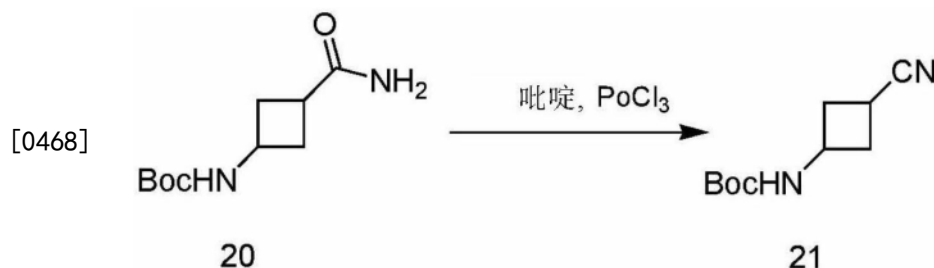


[0465] 在0°C下向3-氰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.500g, 2.325mmol)在THF(15mL)中的搅拌的溶液添加氯甲酸乙酯(0.301mg, 2.79mmol),并将反应在室温下搅拌1小时。在0°C下向

所得反应物料添加氢氧化铵溶液(5.0mL)并在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到以获得3-氨基甲酰基环丁基氨基甲酸叔丁酯(0.430g,85.65%),为无色液体。

[0466] MS:215.12[M+1]

[0467] 步骤-2:3-氰基环丁基氨基甲酸叔丁酯的合成:



[0469] 在0℃下向3-氨基甲酰基环丁基氨基甲酸叔丁酯(0.400g,1.869mmol)在吡啶(5.0mL)中的搅拌的溶液添加POCl₃(1.84g,1.200mmol),并将反应在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到以获得3-氰基环丁基氨基甲酸叔丁酯(0.340g,98.8%),为无色液体。

[0470] MS:197.15[M+1]

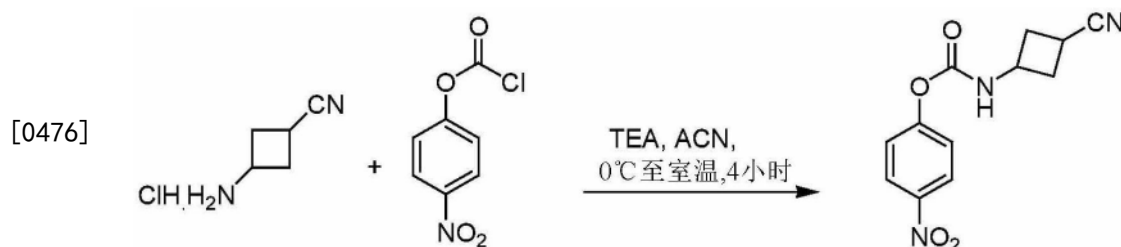
[0471] 步骤-3:3-氨基环丁烷甲腈盐酸盐的合成:



[0473] 在0℃下向3-氰基环丁基氨基甲酸叔丁酯(0.300g,1.522mmol)在DCM(5mL)中的搅拌的溶液添加二氧六环-HCl(2.5mL)并使反应在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将所有挥发物在减压下蒸发,将残余物用乙醚研制,过滤并干燥,以获得3-氨基环丁烷甲腈盐酸盐(0.240g,94.63%),为灰白色固体。

[0474] MS:133.05[M+1]

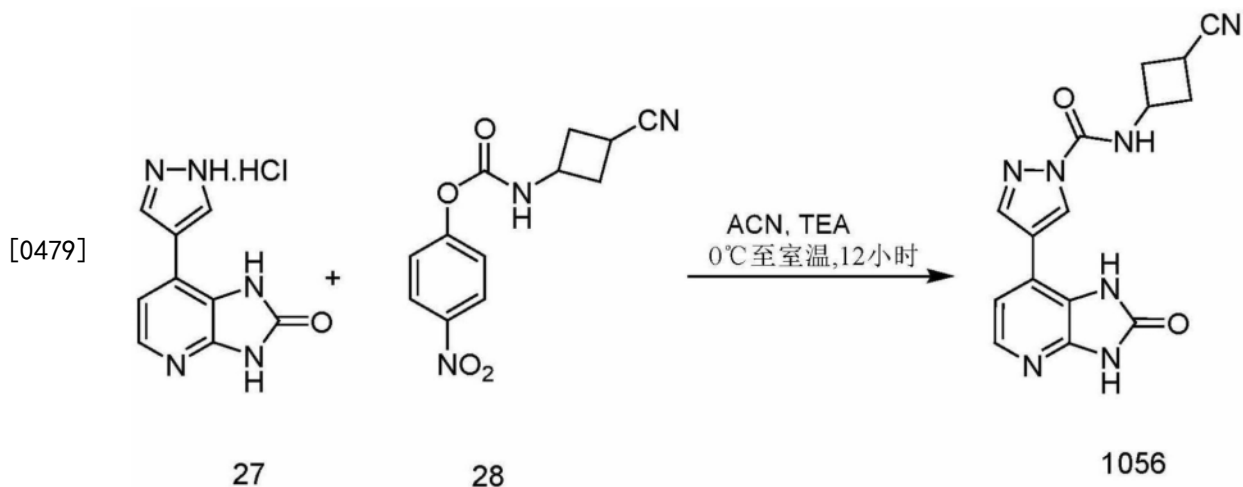
[0475] 步骤-4:3-氰基环丁基氨基甲酸4-硝基苯酯的合成



[0477] 在0℃下向3-氨基环丁烷甲腈盐酸盐(0.300g,2.247mmol)在ACN(5.0mL)中的搅拌的溶液添加三甲胺(0.493g,4.89mmol),随后添加氯甲酸4-硝基苯酯(0.544g,2.706mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到3-氰基环丁基氨

基甲酸4-硝基苯酯(0.250g, 42.23%), 为淡黄色固体。MS: 262.05 [M+1]

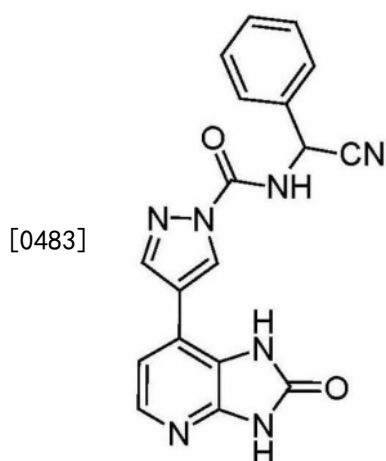
[0478] 步骤-5: N-(3-氰基环丁基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



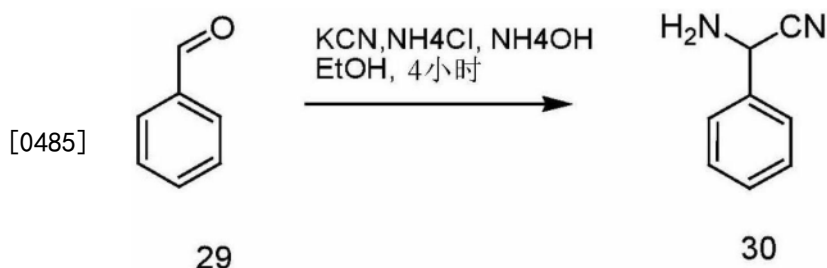
[0480] 在氮气下, 在0°C下, 向7-(1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮盐酸盐(0.05g, 0.210mmol)在ACN(2.5mL)中的搅拌的溶液添加TEA(0.053g, 0.527mmol), 并在相同温度下搅拌30分钟。在0°C下向所得反应物料, 添加3-氰基环戊基氨基甲酸4-硝基苯酯(0.081g, 0.315mmol)在ACN中的溶液, 随后在氮气下添加TEA(0.035g, 0.315mmol)并在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后, 用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离, 并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中的3至5%甲醇作为洗脱液进行纯化, 以获得N-(3-氰基环丁基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.03g, 37.6%), 为灰白色固体。

[0481] MS: 324.11 [M+1]

[0482] 化合物No.1063: N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



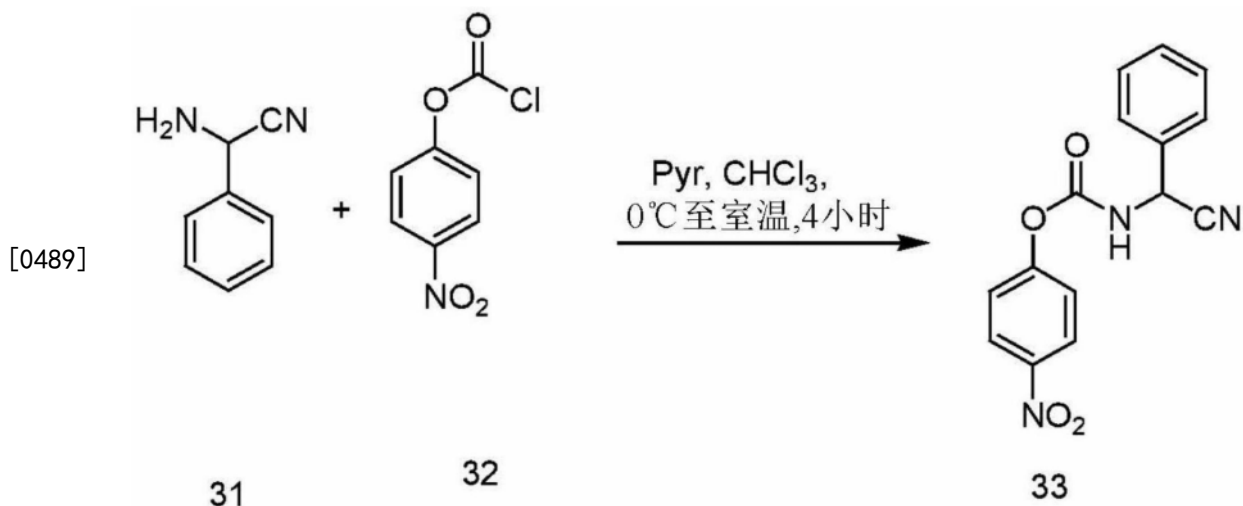
[0484] 步骤-1: 2-氨基-2-苯基乙腈



[0486] 在室温下向苯甲醛(1.0g, 0.934mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌的溶液添加氯化铵(0.99g, 1.86mmol)、氢氧化铵(12.5ml, 25%)和氰化钾(0.78g, 1.21mmol)。将所得反应混合物在相同温度下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,以获得2-氨基-2-苯基乙腈(0.600g, 48.3%),为橙色固体。

[0487] MS: 133.04 [M+1]

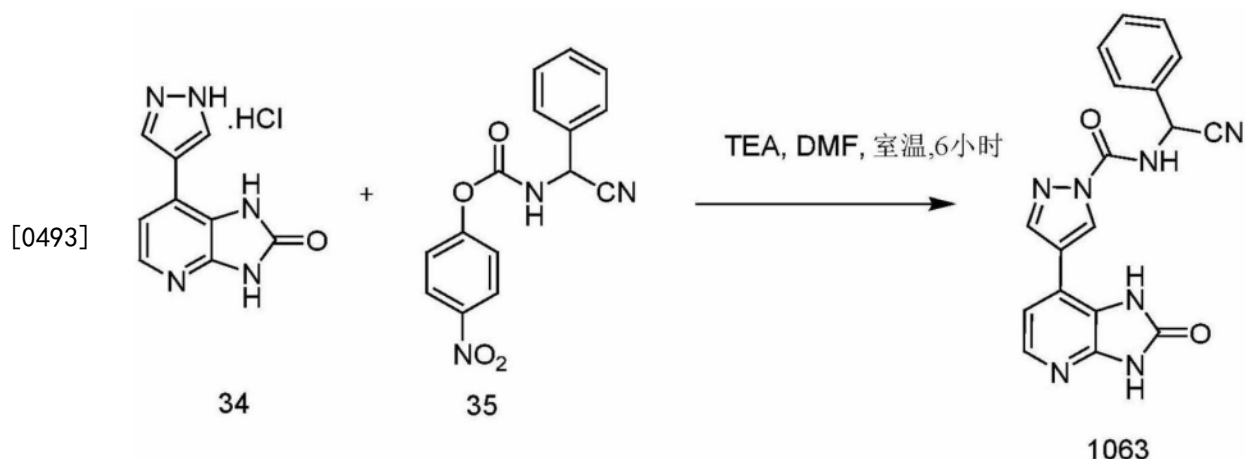
[0488] 步骤-2: 氰基(苯基)甲基氨基甲酸4-硝基苯酯



[0490] 在0℃下,向2-氨基-2-苯基乙腈(0.200g, 1.515mmol)在氯仿(5.0mL)中的搅拌的溶液添加吡啶(0.3g, 3.03mmol),随后添加氯甲酸4-硝基苯酯(0.3g, 1.515mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到氰基(苯基)甲基氨基甲酸4-硝基苯酯(0.200g, 44.4%),为白色固体。

[0491] MS: 298.25 [M+1]

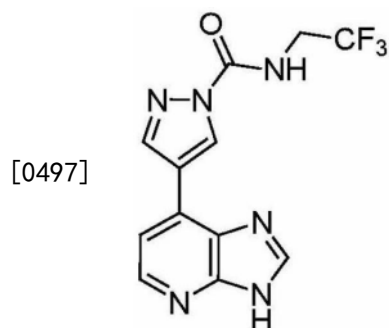
[0492] 步骤-3: 3N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



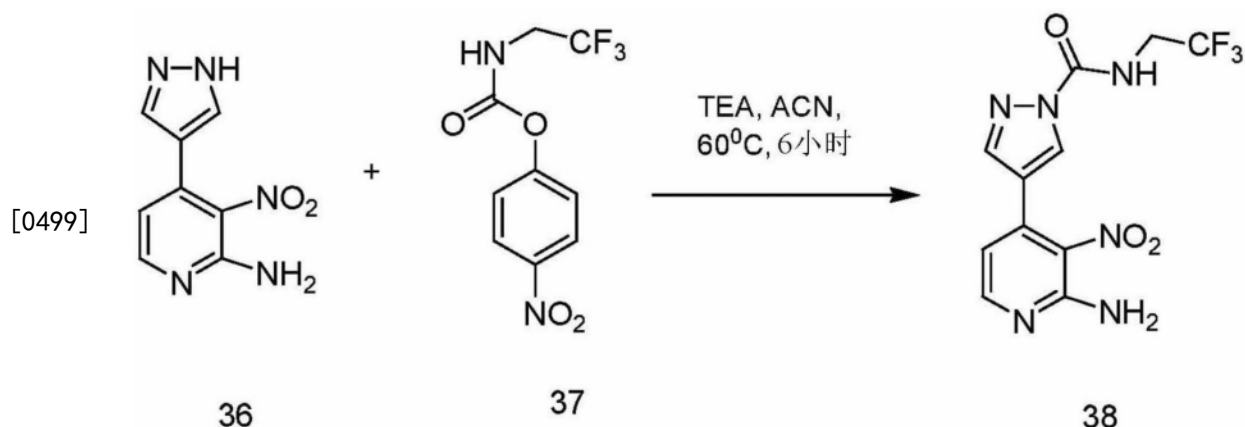
[0494] 向7-(1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮盐酸盐(0.030g, 0.0127mmol)在DMF(2.0mL)中的搅拌的溶液添加三甲胺(0.038g, 0.0381)和氰基(苯基)甲基氨基甲酸4-硝基苯酯(0.037g, 0.0127mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得N-(氰基(苯基)甲基)-4-(2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.004g, 8.7%),为灰白色固体。

[0495] MS: 360.1 [M+1]

[0496] 化合物No.1064:N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



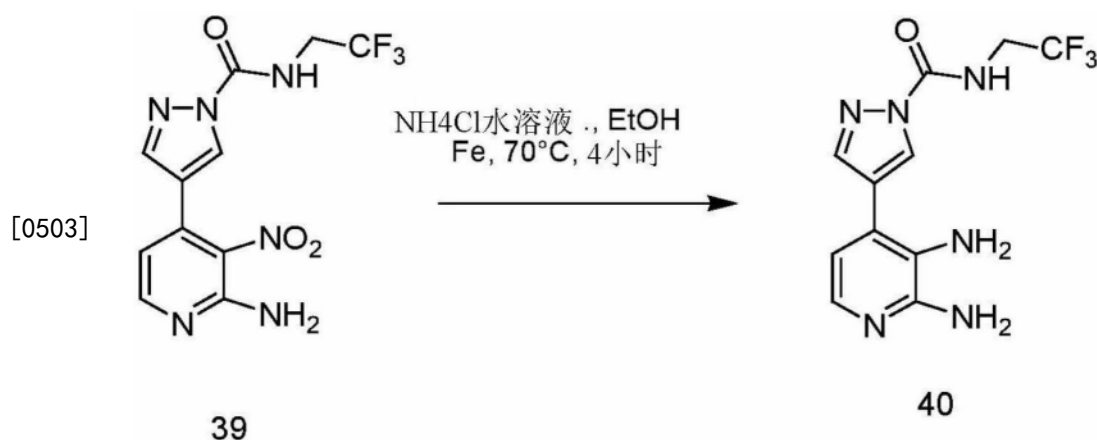
[0498] 步骤-1:4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



[0500] 在室温下,向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.150g,0.073mmol)在乙腈(10mL)和三甲胺(0.147g,0.146mmol)中的搅拌的溶液添加4-硝基苯基2,2,2-三氟乙基氨基甲酸酯(0.231g,0.087mmol)。将所得反应混合物在60℃温度下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以DCM中3至4%甲醇洗脱期望化合物,以获得4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.160g,67%),为黄色固体。

[0501] MS:331.04[M+1]

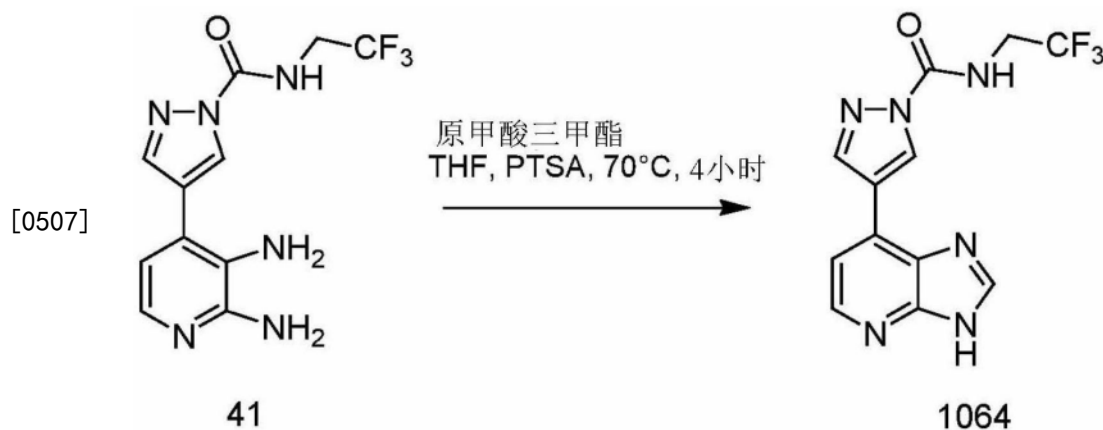
[0502] 步骤-2:4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



[0504] 在室温下,向4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.080g,0.024mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.064g,0.12mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.045g,62.5%),为深棕色固体物料。

[0505] MS:301.2[M+1]

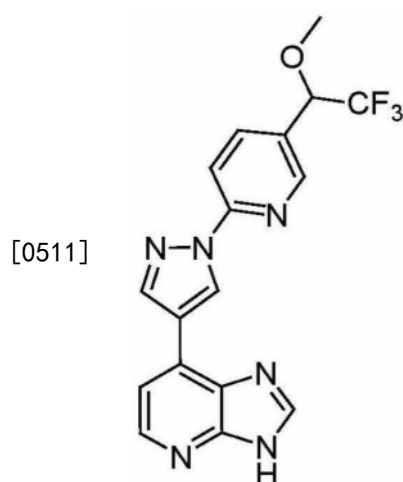
[0506] 步骤-3:N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



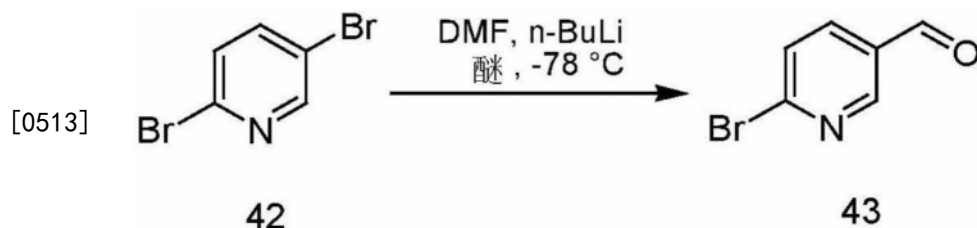
[0508] 向4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.045g, 0.015mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(2.0mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0051g, 0.0030mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.023g, 50%),为灰白色固体。

[0509] MS: 311.1[M+1]

[0510] 化合物No.1119: 7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



[0512] 步骤-1: 6-溴吡啶-3-甲醛的合成:

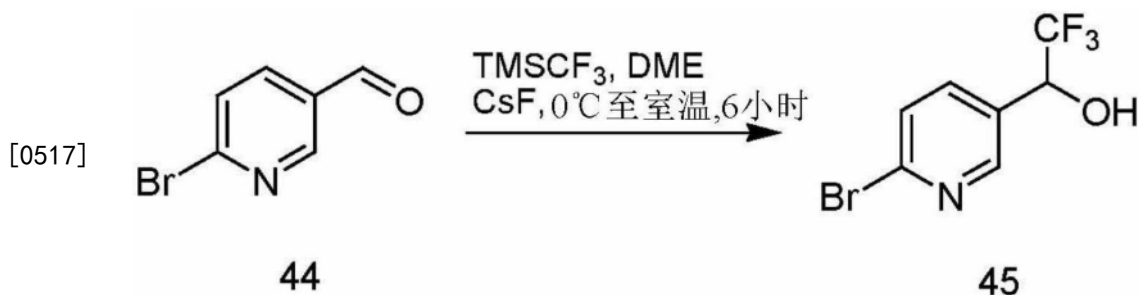


[0514] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶(26.0g, 109.75mmol)在乙醚(500mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(66mL, 164.63mmol),并在相同温度下搅拌1小时。然后将DMF(13mL, 164.63mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测

反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中4%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得6-溴吡啶-3-甲醛(12.20g,59.8%),为黄色油状物。

[0515] MS:187.0[M+1]

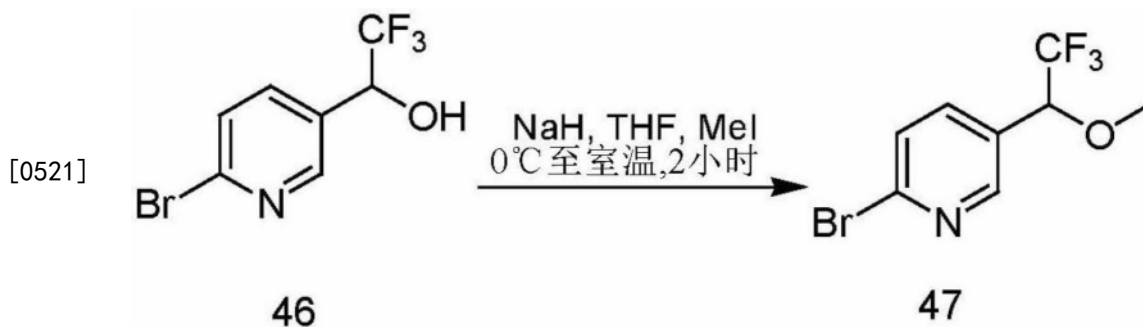
[0516] 步骤-2:1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇的合成



[0518] 在氮气下,在0℃下,向6-溴吡啶-3-甲醛(2.0g,10.75mmol)在DME(50mL)中的搅拌的溶液添加TMSCF₃(1.61g,16.12mmol),随后分批添加CsF(2.44g,16.12mmol)并在相同温度下搅拌1小时。使之温热至室温并搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用己烷中20%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(1.24g,47.69%),为黄色油状物。

[0519] MS:257.8[M+1]

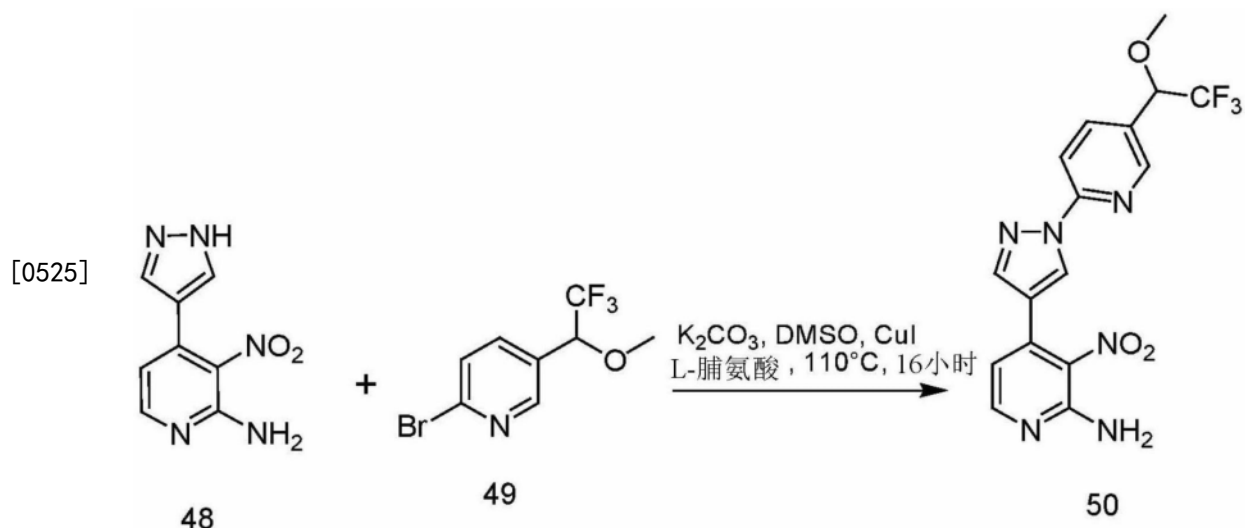
[0520] 步骤-3:2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶的合成



[0522] 在氮气下,在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.40g,15.56mmol)在THF(5.0mL)中的搅拌的溶液添加NaH(0.081g,20.23mmol)并在相同温度下搅拌1小时。向所得反应物料添加THF(3.0mL)中的MeI(0.232g,20.23mmol)。允许温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中10%丙酮作为洗脱液进行纯化,以获得2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶(0.39g,92.19%),为无色油状物。

[0523] MS:271.0[M+1]

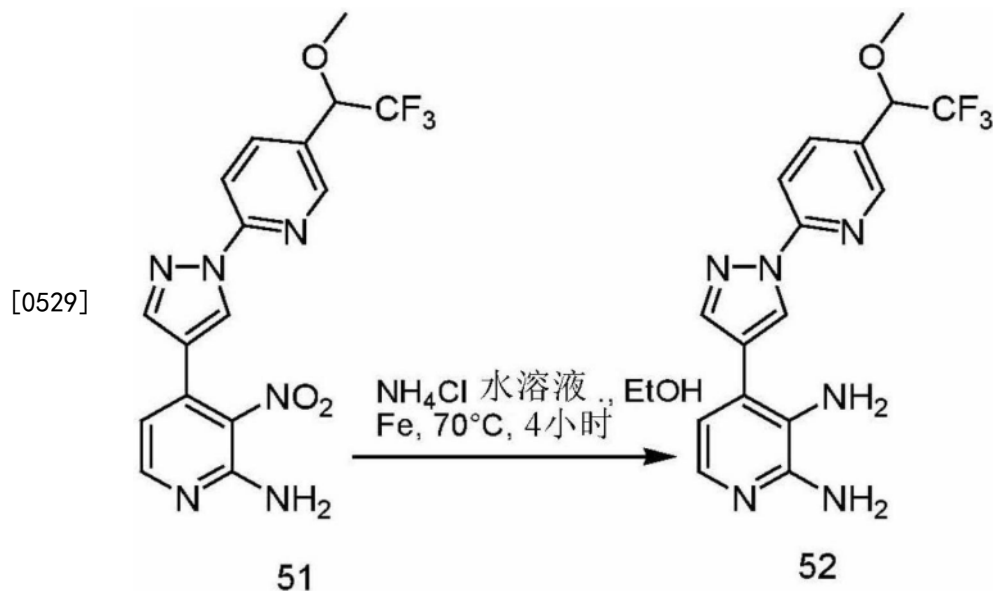
[0524] 步骤-4:4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成



[0526] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.15g, 0.73mmol)和化合物2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶(0.278g, 1.02mmol)在DMSO(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_2CO_3 (0.251g, 1.825mmol),随后添加CuI(0.013g, 0.073mmol)和L-脯氨酸(0.056g, 0.365mmol)。将反应在110°C下加热16小时。通过TLC监测反应。在反应完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中40至60%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.075g, 37.87%),为黄色固体。

[0527] MS: 394.4[M+1]

[0528] 步骤-5: 4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成

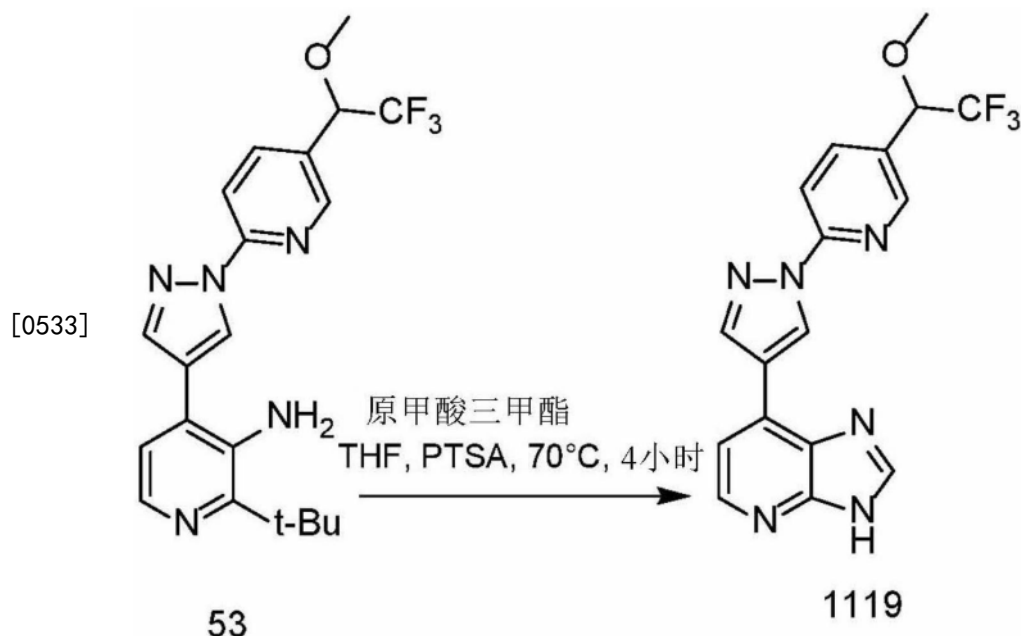


[0530] 在室温下,向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.070g, 1.77mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.025g, 0.45mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL, 5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反

应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以获得纯的4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.035g,53.03%),为深棕色固体物料。

[0531] MS:364.2[M+1]

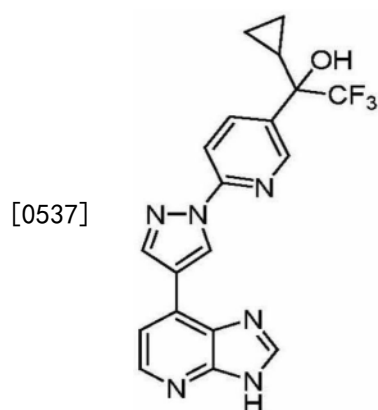
[0532] 步骤-6:7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



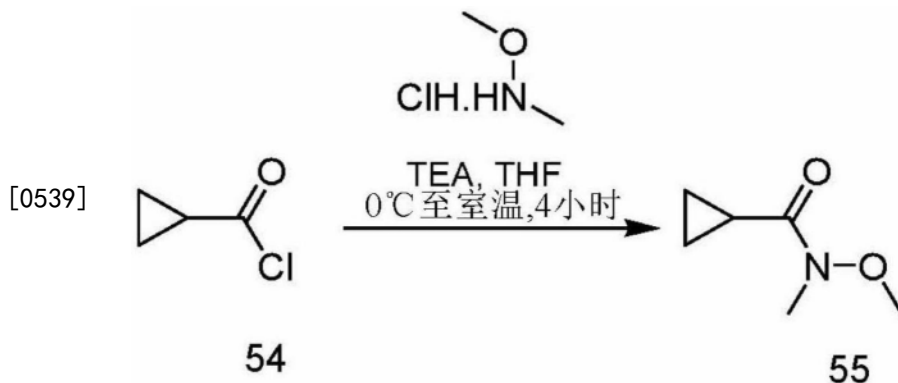
[0534] 向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.035g,0.093mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.002g,0.018mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.07g,19.44%),为灰白色固体。

[0535] MS:375.9[M+1]

[0536] 化合物No.1126:1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成



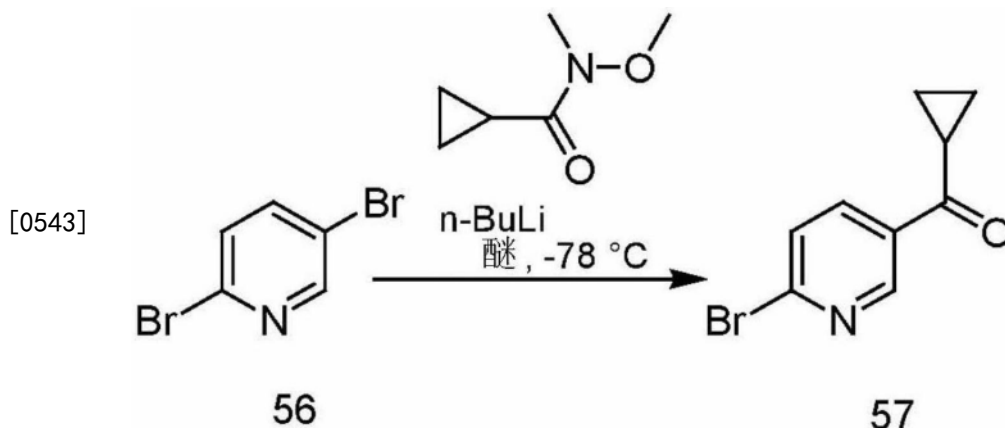
[0538] 步骤-1:N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺的合成:



[0540] 在0℃下,向环丙烷碳酰氯(10.0g,961.5mmol)和N-甲氧基甲胺盐酸盐(11.20g,1153.8mmol)在THF(150mL)中的搅拌的溶液逐滴添加TEA(24.20g,2403.8mmol)并允许搅拌30分钟。然后将所得反应物料置于室温下并搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,在减压下浓缩,以获得粗制物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以5%醚/正己烷洗脱期望化合物,以获得N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(7.45g,60%),为无色油状物料。

[0541] MS:130.07[M+1]

[0542] 步骤-2:(6-溴吡啶-3-基)(环丙基)甲酮的合成:



[0544] 在氮气下在-78℃下向2,5-二溴吡啶(12.0g,50.63mmol)在乙醚(250mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(24.30mL,65.81mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(7.1g,55.69mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中4%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得(6-溴吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(6.46g,68.07%),为黄色油状物。

[0545] MS:227.1[M+1]

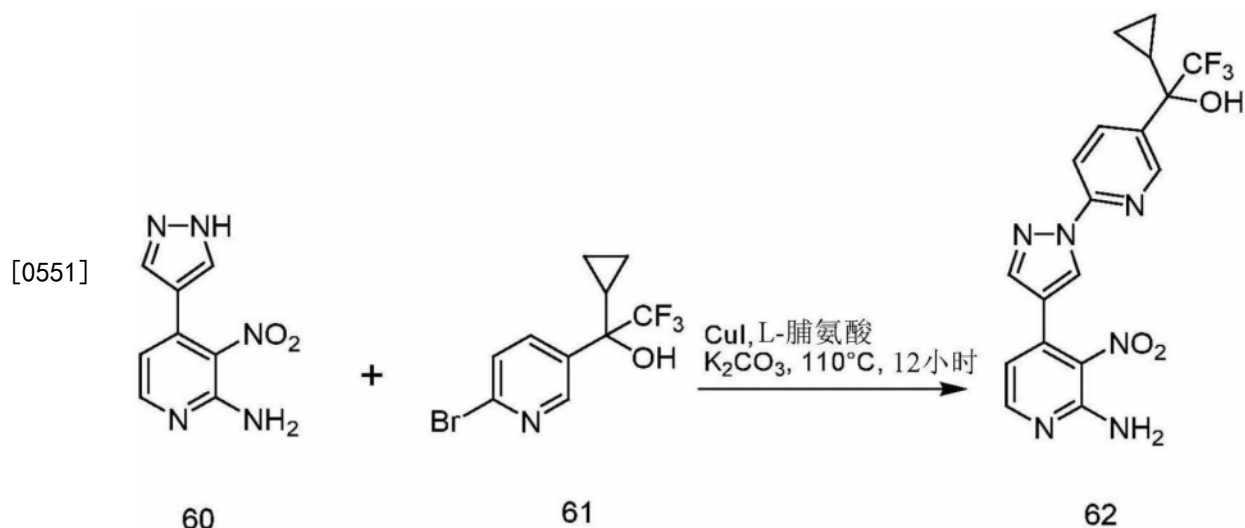
[0546] 步骤-3:1-(6-溴吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成



[0548] 在氮气下,在0℃下,向(6-溴吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(2.0g,88.49mmol)在DME(25mL)中的搅拌的溶液添加TMSCF₃(1.86g,132.74mmol),随后分批添加CsF(2.01g,132.74mmol)并在相同温度下搅拌1小时。使之温热至室温并搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用己烷中15至20%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(1.45g,55.76%),为黄色油状物。

[0549] MS:297.4[M+1]

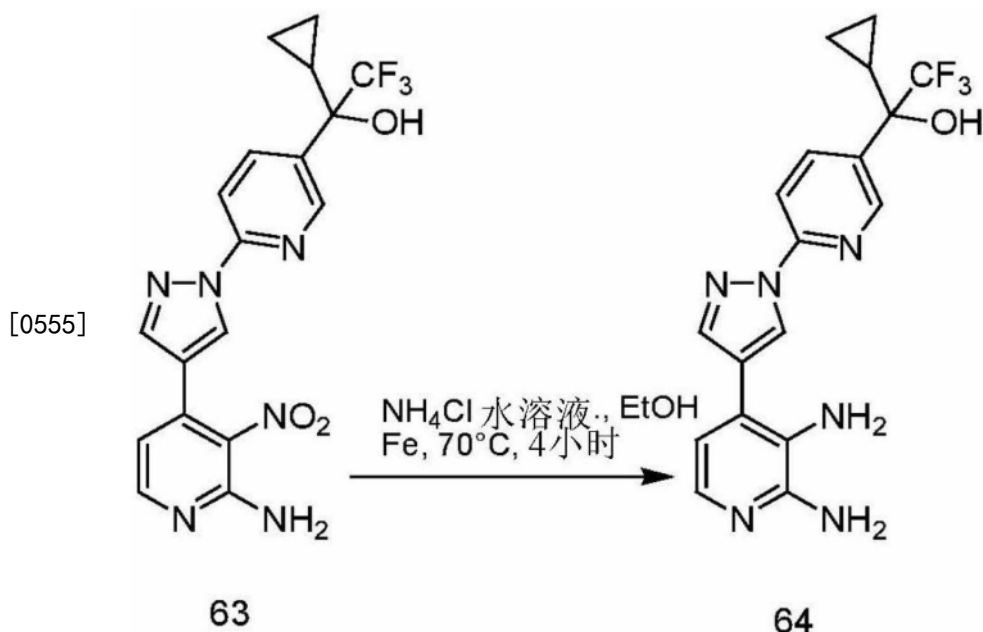
[0550] 步骤4:1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成



[0552] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.15g,0.73mmol)和化合物1-(6-溴吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.320g,1.02mmol)在DMSO(5ml)中的搅拌的溶液添加K₂CO₃(0.251g,1.825mmol),随后添加CuI(0.013g,0.073mmol)和L-脯氨酸(0.056g,0.365mmol)。将反应在110℃下加热12小时。通过TLC监测反应。在反应完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中40至60%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.065g,21.10%),为黄色固体。

[0553] MS:421.37[M+1]

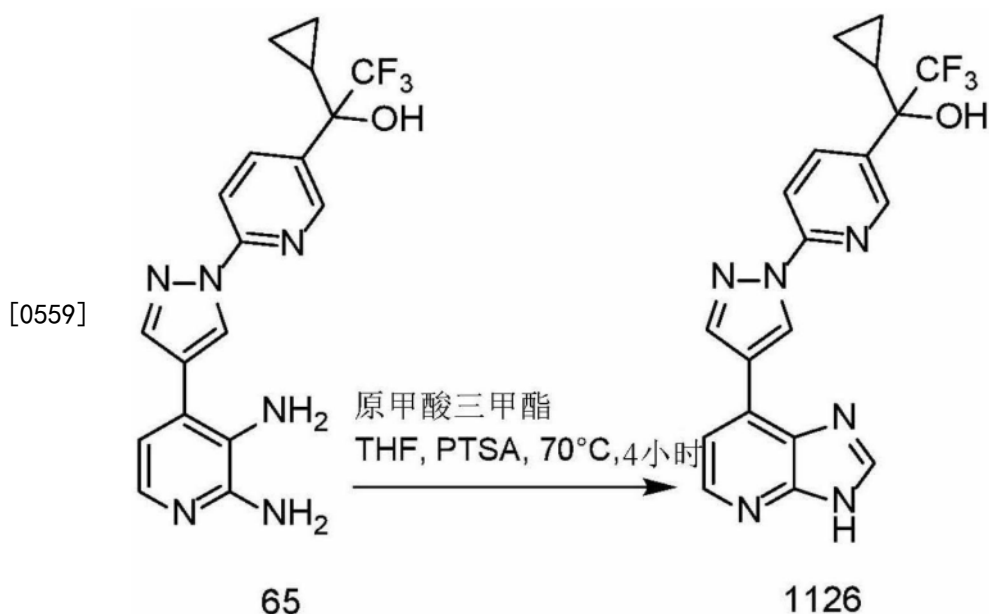
[0554] 步骤5:1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成



[0556] 在室温下,向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.065g,1.54mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.043g,7.8mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.035g,57.37%),为深棕色固体物料。

[0557] MS:391.2[M+1]

[0558] 步骤-6:1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成

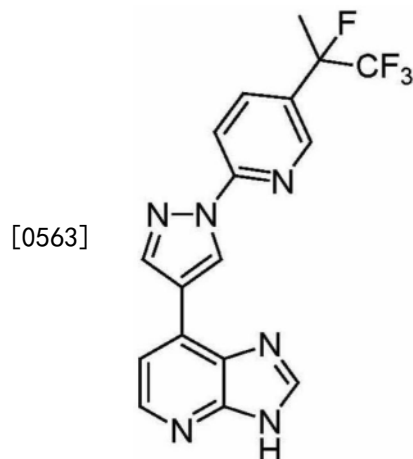


[0560] 向1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.035g,0.089mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯

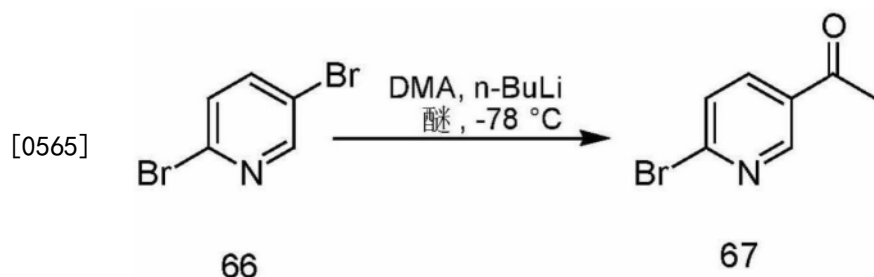
(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA (0.003g, 0.0017mmol) 并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭并用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.06g, 17.19%),为灰白色固体。

[0561] MS: 400.9 [M+1]

[0562] 化合物No.1128: 7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



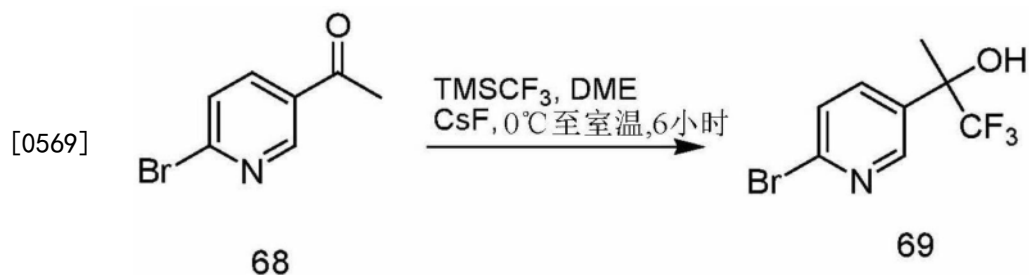
[0564] 步骤-1: 1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮的合成:



[0566] 在氮气下在-78℃下向2,5-二溴吡啶(12.0g, 50.63mmol)在乙醚(250mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(24.30mL, 65.81mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将DMA(7.89g, 60.75mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中4%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮(4.5g, 44.03%),为黄色油状物。

[0567] MS: 201.1 [M+1]

[0568] 步骤-2: 2-(6-溴吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇的合成



[0570] 在氮气下,在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮(2.0g,11.00mmol)在DME(50mL)中的搅拌的溶液添加TMSCF₃(2.33g,14.30mmol),随后分批添加CsF(2.50g,16.50mmol)并在相同温度下搅拌1小时。使之温热至室温并搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用己烷中15至20%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-溴吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇(1.45g,53.50%),为黄色油状物。

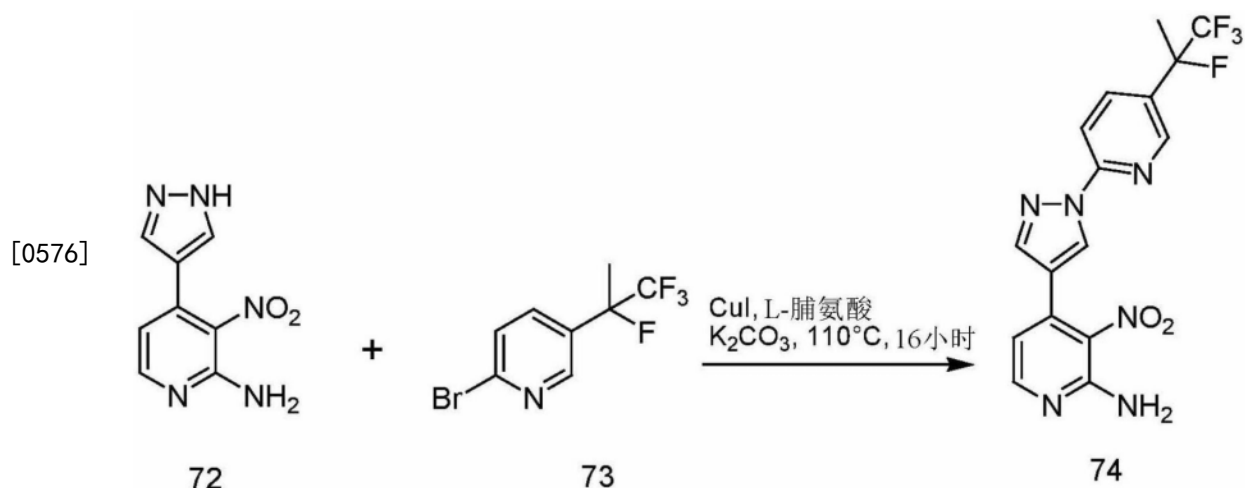
[0571] MS:271.0[M+1]

[0572] 步骤-3:2-溴-5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶的合成



[0574] 在氮气下,在0℃下,向2-(6-溴吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇(1.45g,53.70mmol)在DCE(35mL)中的搅拌的溶液添加DAST(1.12g,69.81mmol),随后在相同温度下搅拌15分钟。允许温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用己烷中15至20%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得2-溴-5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶(1.1g,75.86%),为黄色油状物。MS:273.04[M+1]

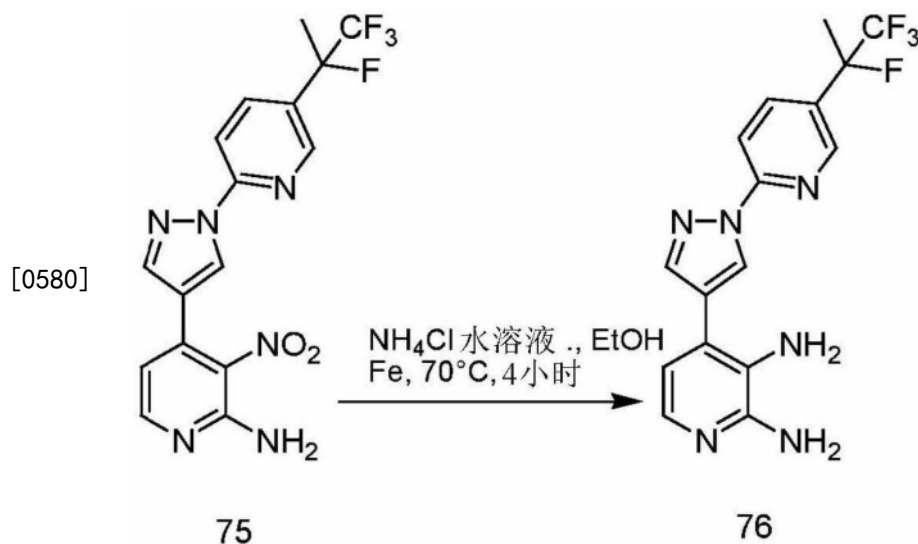
[0575] 步骤-4:4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成



[0577] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.15g, 0.73mmol)和化合物2-溴-5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶(0.298g, 1.09mmol)在DMSO(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_2CO_3 (0.251g, 1.825mmol),随后添加CuI(0.013g, 0.073mmol)和L-脯氨酸(0.056g, 0.365mmol)。将反应在110°C下加热16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中40至60%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.065g, 22.49%),为黄色固体。

[0578] MS: 397.1[M+1]

[0579] 步骤-5: 4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成

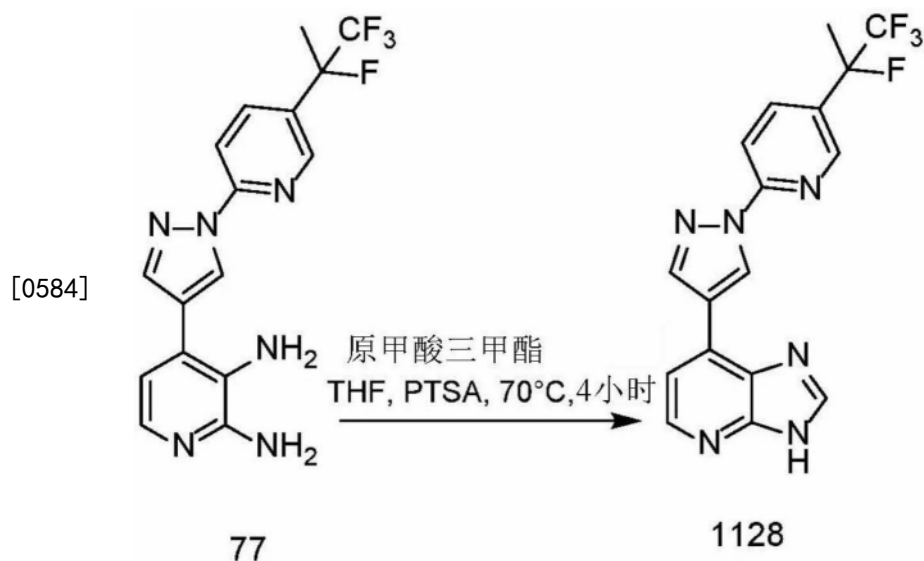


[0581] 在室温下,向4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.065g, 0.16mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.041g, 0.82mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL, 5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡

啉-2,3-二胺(0.035g,58.32%),为深棕色固体物料。

[0582] MS:367.4[M+1]

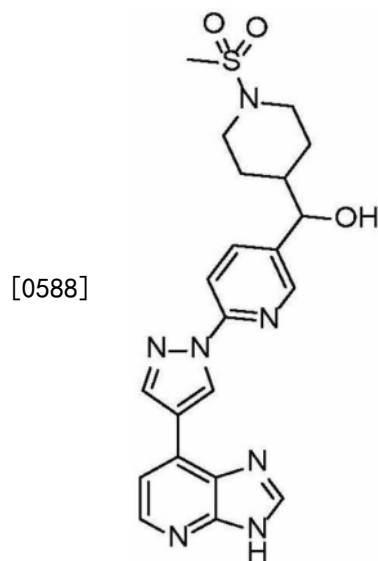
[0583] 步骤-6:7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



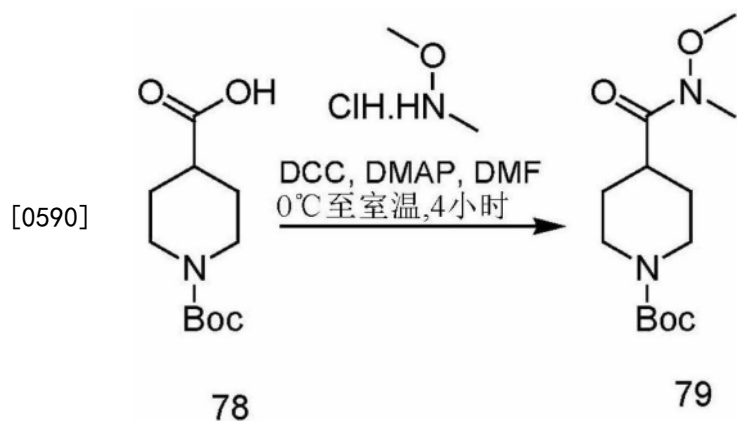
[0585] 向4-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.035g,0.095mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g,0.0017mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(5-(1,1,1,2-四氟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.06g,16.67%),为灰白色固体。

[0586] MS:377.2[M+1]

[0587] 化合物No.1164:(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲醇的合成



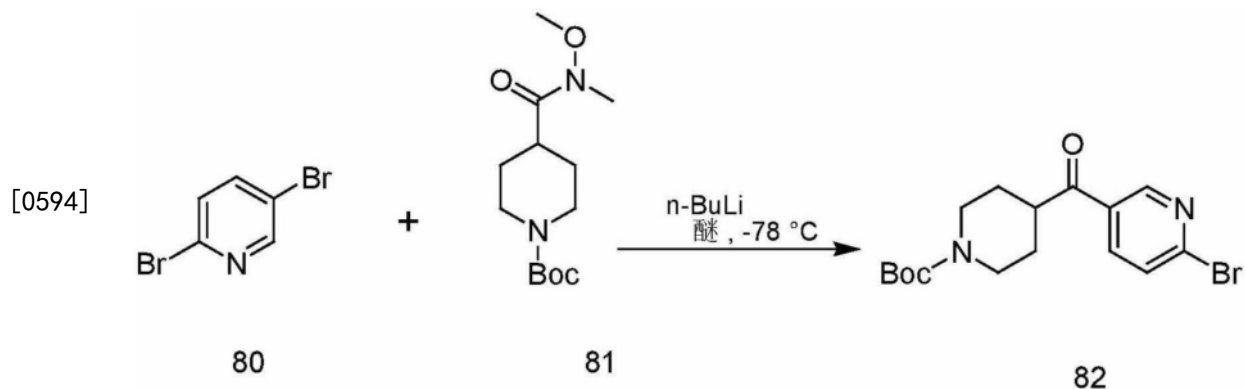
[0589] 步骤-1:N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺的合成:



[0591] 在0℃下,向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(10.0g,43.66mmol)和N-甲氧基甲胺盐酸盐(5.56g,56.76mmol)在DMF(35mL)中的搅拌的溶液依次添加DCC(13.51g,65.49mmol)和DMAP(1.60g,13.98mmol)并允许搅拌30分钟。使所得反应物料温热至室温并搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用1N HCl水淬灭反应混合物并用EtOAc萃取。将有机层用碳酸氢盐水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中20%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得4-(N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.45g,60%),为无色油状物料。

[0592] MS:273.1[M+1]

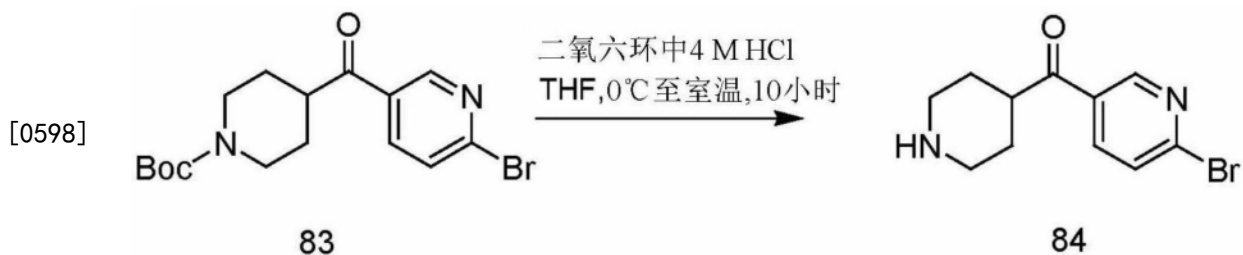
[0593] 步骤-2:4-(6-溴烟酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



[0595] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶(5.0g,21.18mmol)在乙醚(100mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(8.47mL,21.18mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将4-(N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.36g,23.29mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM中10% MeOH萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得4-(6-溴烟酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.8g,67.12%),为无色油状物料。

[0596] MS:371.0[M+1]

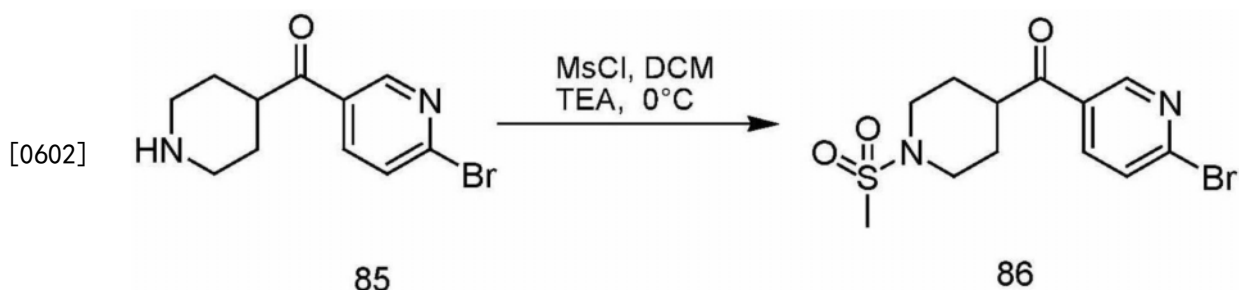
[0597] 步骤-3:(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮的合成:



[0599] 在氮气下,在0℃下,向4-(6-溴烟酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0g,13.51mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液添加二氧六环(25mL)中的4M HCl。使反应混合物温热至室温并搅拌10小时。在完成之后,将反应混合物用碳酸氢盐溶液淬灭并用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中4至5% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮(3.45g,94.52%),为无色结晶固体。

[0600] MS:271.0[M+1]

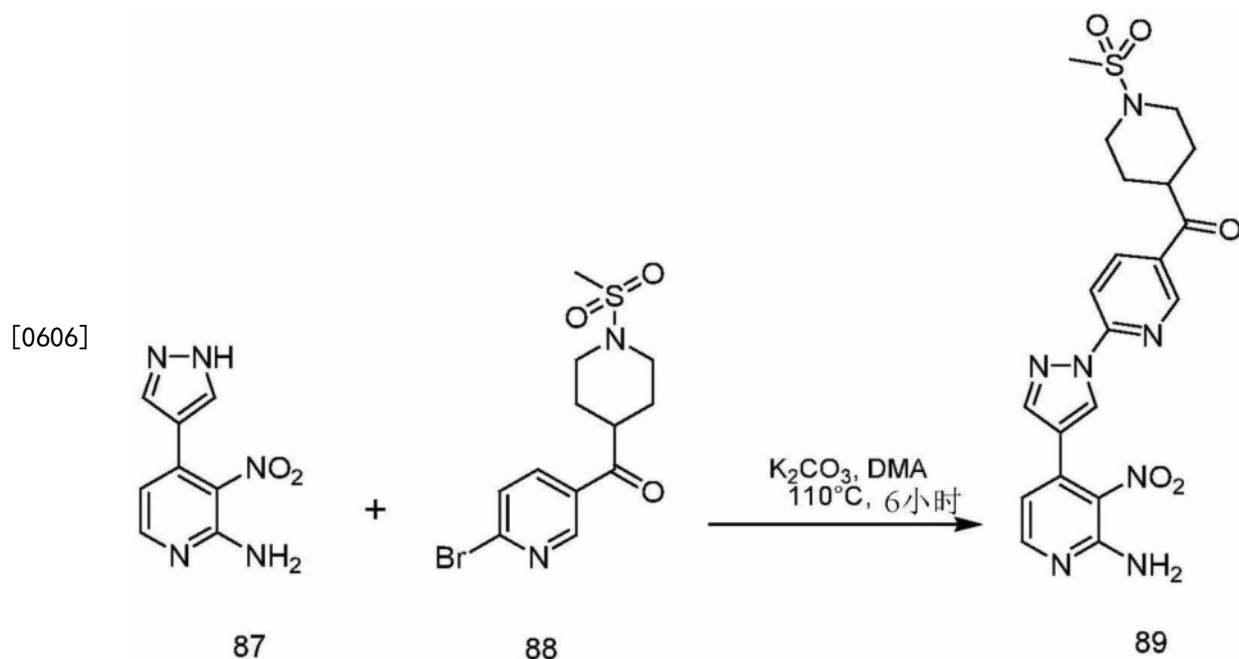
[0601] 步骤-4: (6-溴吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮的合成



[0603] 在氮气下,在0℃下,向(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮(2.0g,7.44mmol)在无水DCM(20mL)中的搅拌的溶液添加MsCl(1.11g,9.66mmol)。向所得反应混合物,将TEA(1.12g,11.16mmol)逐滴添加至反应混合物,在0℃下搅拌1小时。允许温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用DCM中2至3%乙基MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得(6-溴吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮(1.40g,56.00%),为灰白色固体。

[0604] MS:349.01[M+1]

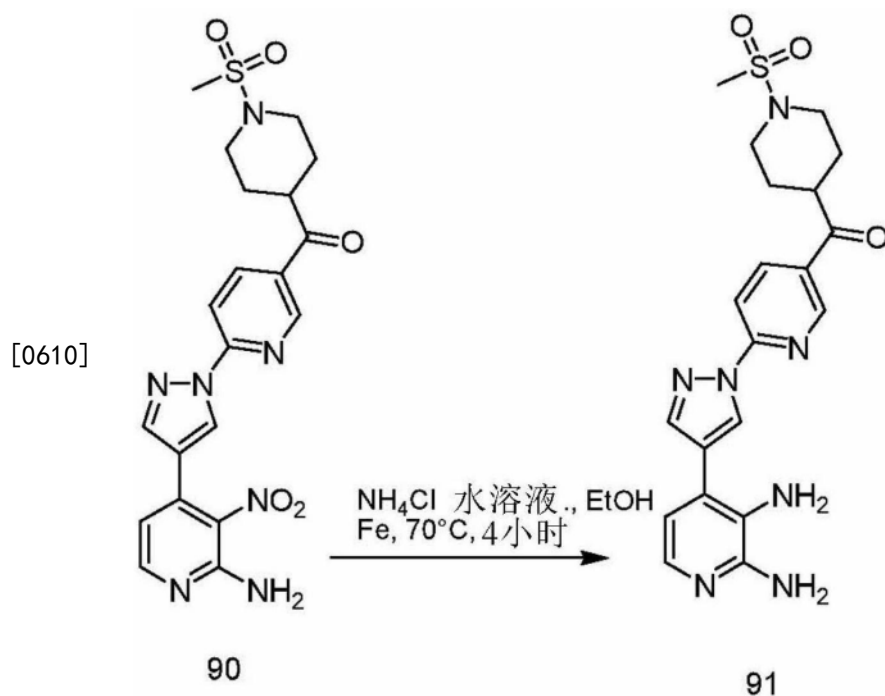
[0605] 步骤-5: (6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮的合成



[0607] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.15g, 0.73mmol)和化合物(6-溴吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮(0.254g, mmol)在DMA(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_2CO_3 (0.251g, 1.825mmol)。将反应在110°C下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并且用EtOAc萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用DCM中4至5% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮(0.065g, 18.84%),为黄色固体。

[0608] MS: 472.02 [M+1]

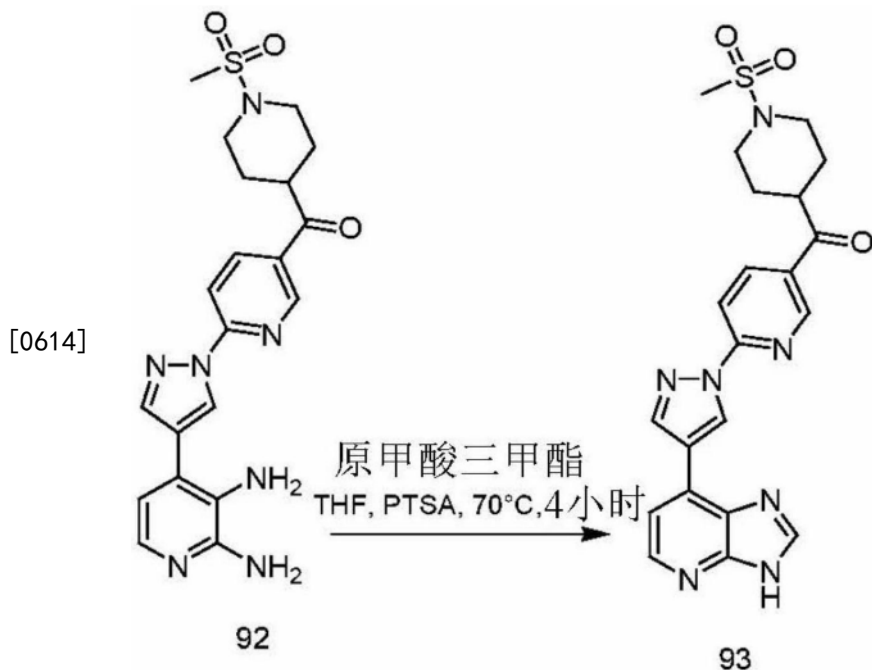
[0609] 步骤-6: 1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成



[0611] 在室温下,向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.065g,1.37mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.037g,6.8mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.035g,57.37%),为深棕色固体物料。

[0612] MS:442.0[M+1]

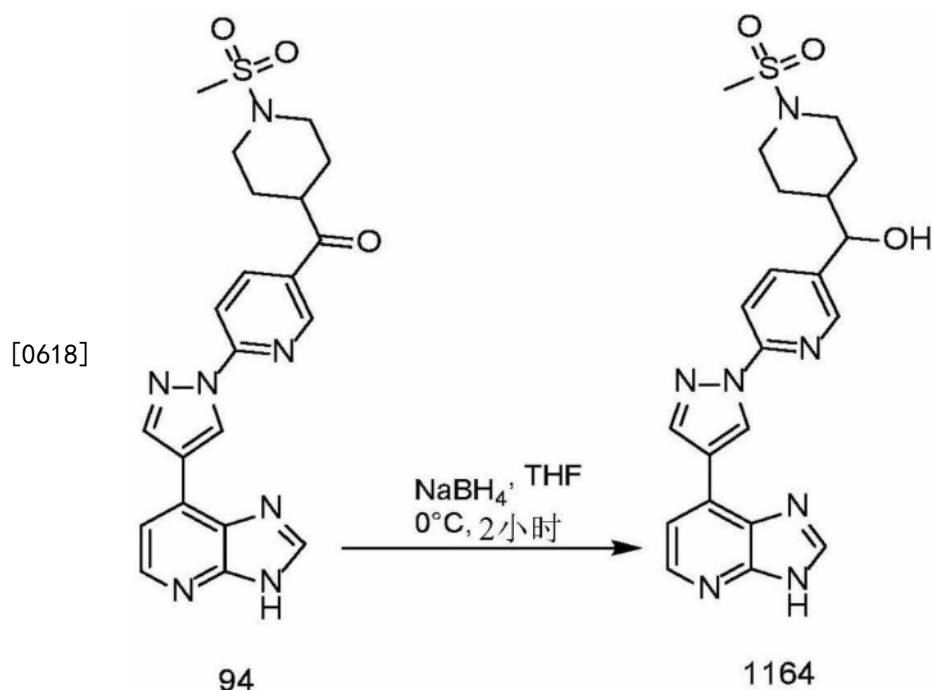
[0613] 步骤-7:(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮的合成



[0615] 向1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇(0.035g,7.93mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g,0.0017mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用DCM中5至6% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮(0.006g,17.41%),为灰白色固体。

[0616] MS:452.0[M+1]

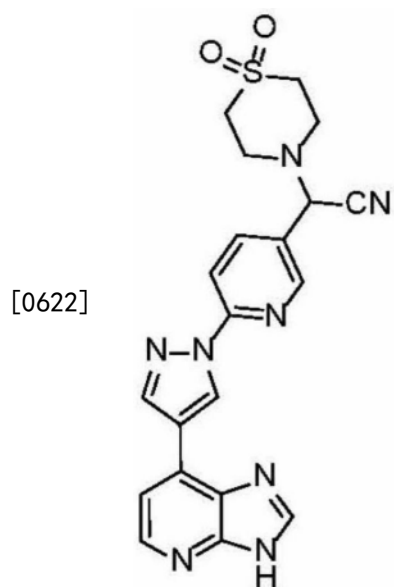
[0617] 步骤-8:1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙醇的合成



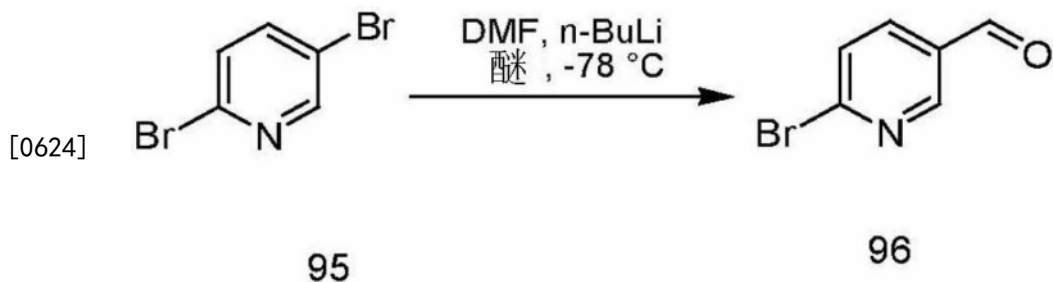
[0619] 向(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲酮(0.006g,0.013mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加 NaBH_4 (0.001g,0.026mmol),并在 0°C 下搅拌2小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲醇(0.03g,50.00%),为灰白色固体。

[0620] MS:454.0[M+1]

[0621] 化合物No.1166:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈的合成



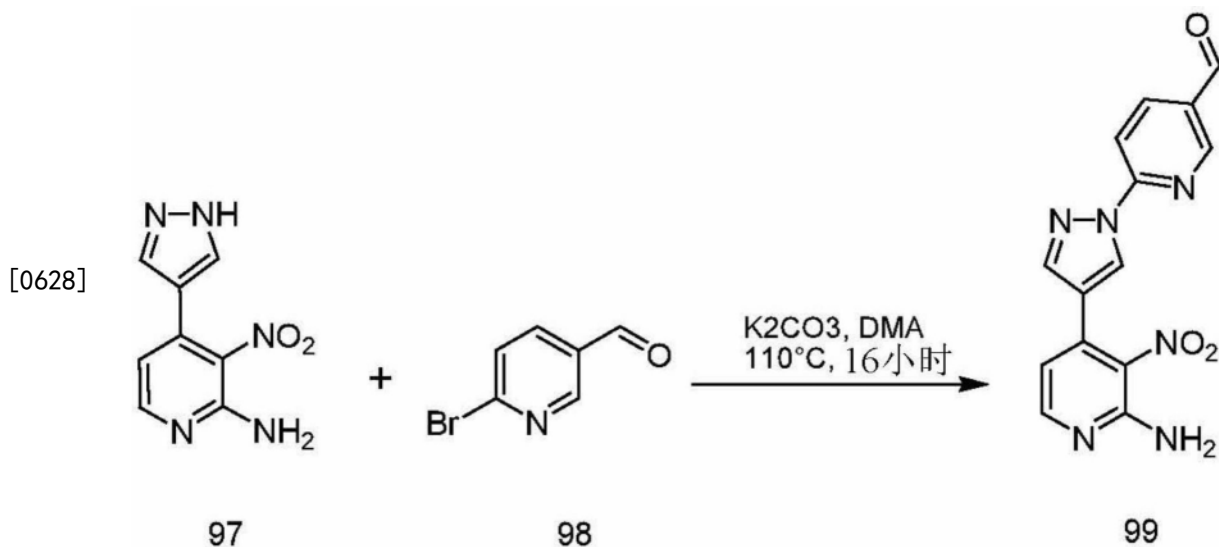
[0623] 步骤-1:6-溴吡啶-3-甲醛的合成:



[0625] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶(26.0g,109.75mmol)在乙醚(500mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(66mL,164.63mmol),并在相同温度下搅拌1小时。然后将DMF(13mL,164.63mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中4%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得6-溴吡啶-3-甲醛(12.20g,59.8%),为黄色油状物。

[0626] MS:187.0[M+1]

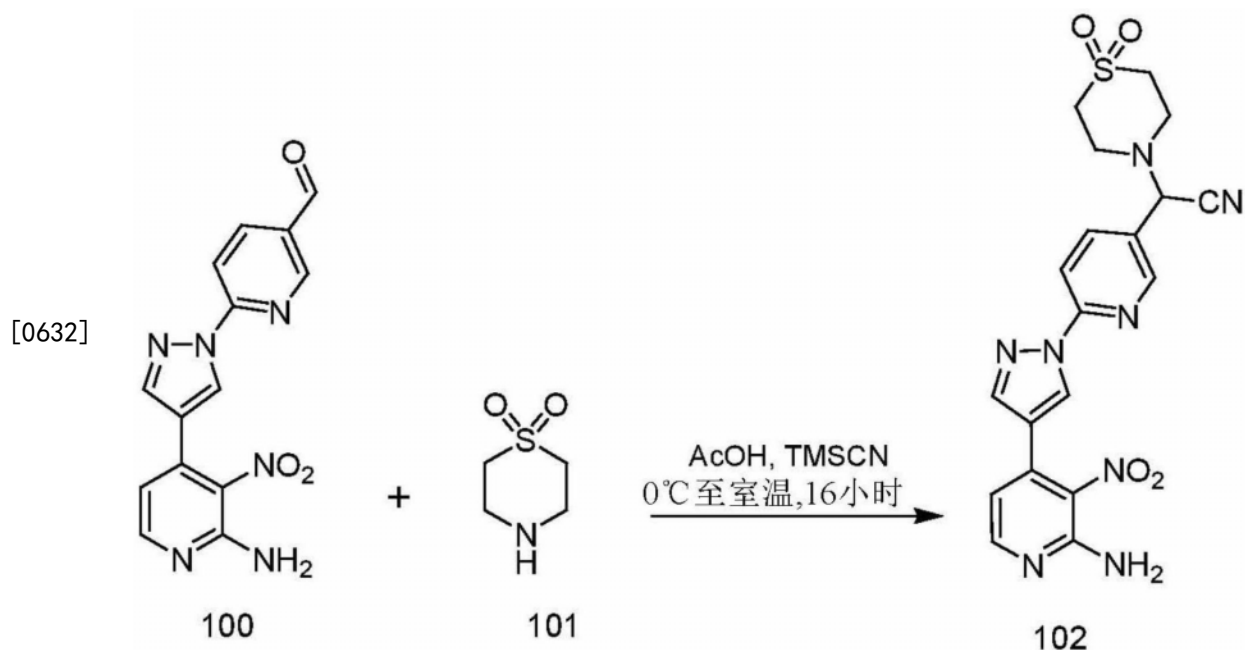
[0627] 步骤-2:6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛的合成



[0629] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.075g,0.36mmol)和化合物6-溴吡啶-3-甲醛(0.075g,0.40mmol)在DMA(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_2CO_3 (0.124g,0.90mmol),并在110℃下加热反应16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:1%至3% MeOH/DCM为洗脱液进行纯化,以获得6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛(0.065g,51.58%),为黄色固体。

[0630] MS:311[M+1]

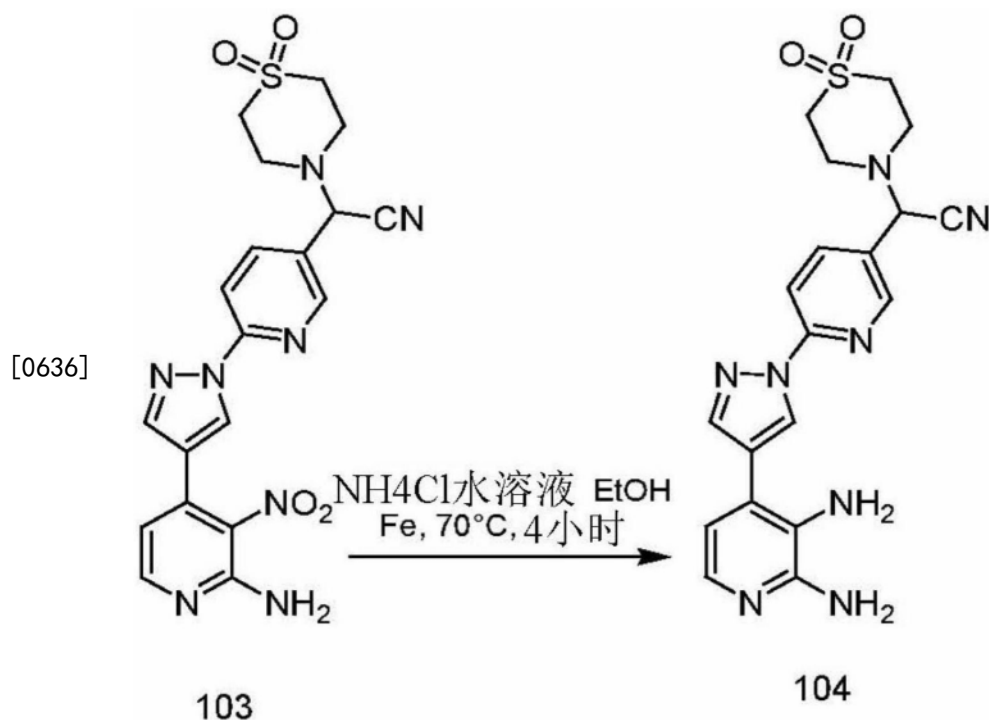
[0631] 步骤-3:2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈



[0633] 在0℃下,向6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛(0.065g,0.20mmol)在AcOH(5mL)中的搅拌的溶液添加AcOH(1mL)中的三甲基甲硅烷基氰化物(TMSCN)(0.031g,0.31mmol)和TMSCN(0.051g,0.38mmol),并允许温热至室温。搅拌16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用碳酸氢盐水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中2至3% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得获得的2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈(0.045g,47.36%),为黄色固体。

[0634] MS:454[M+1]

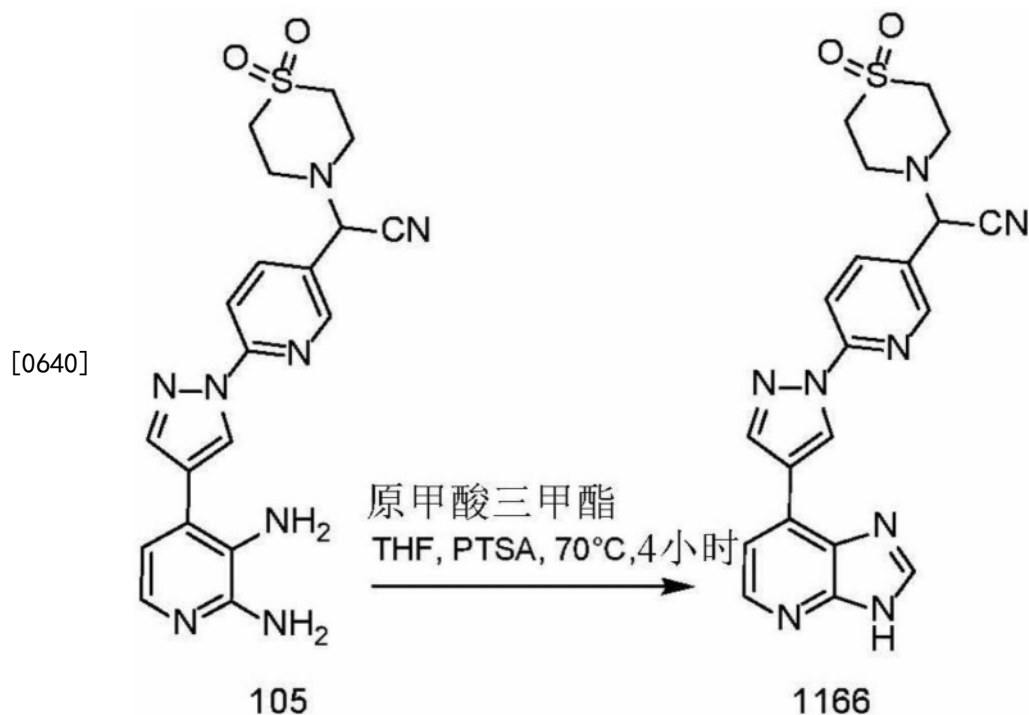
[0635] 步骤-4:2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈



[0637] 在室温下,向2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈(0.045g,0.09mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.027g,0.49mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc 5:5(50mL)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈(0.016g,37.20%),为深棕色固体物料。

[0638] MS:425.1[M+1]

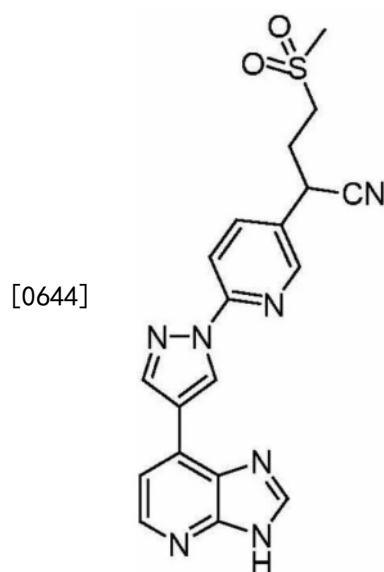
[0639] 步骤-5:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈



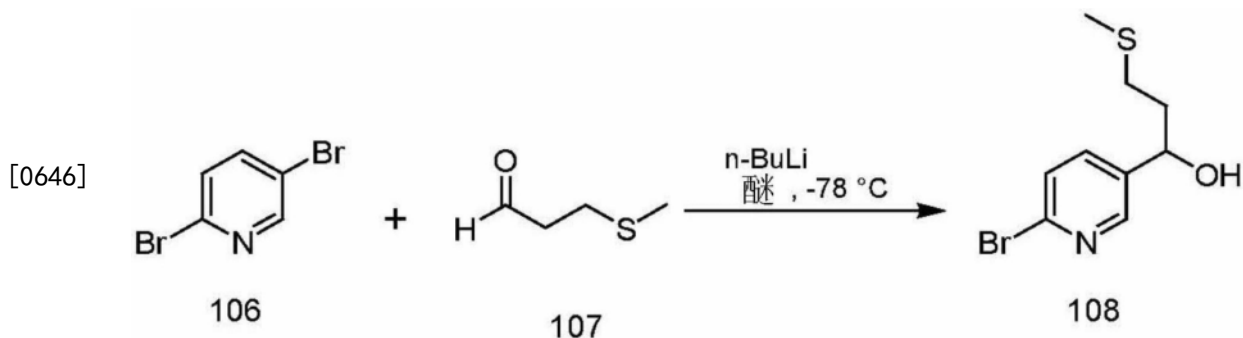
[0641] 向2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈(0.016g, 0.037mmol)在THF(3.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g, 0.07mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中4至6% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙腈(0.03g, 58.82%),为灰白色固体。

[0642] MS: 435.2[M+1]

[0643] 化合物No.1116:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈的合成



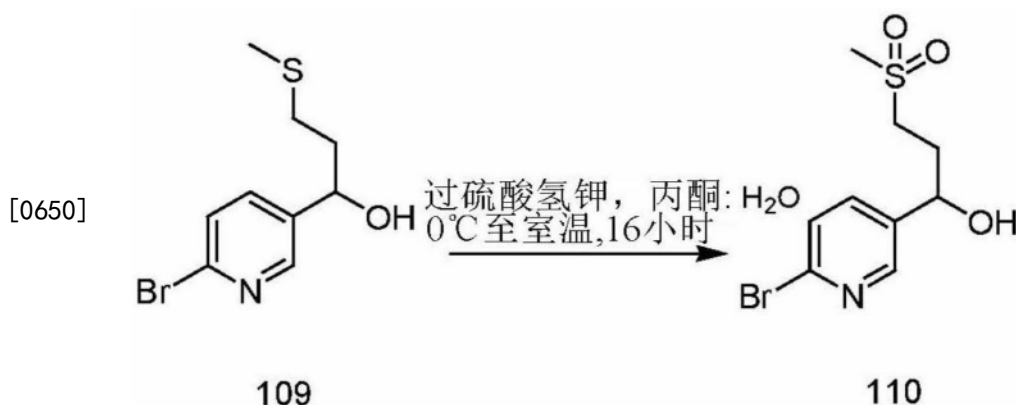
[0645] 步骤-1: 1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙烷-1-醇的合成:



[0647] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶(1.5g,6.32mmol)在乙醚(25mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(2.5mL,6.32mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将3-(甲硫基)丙醛(0.73g,6.965mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中4%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙烷-1-醇(0.580g,35.15%),为无色油状物。

[0648] MS:264.0[M+1]

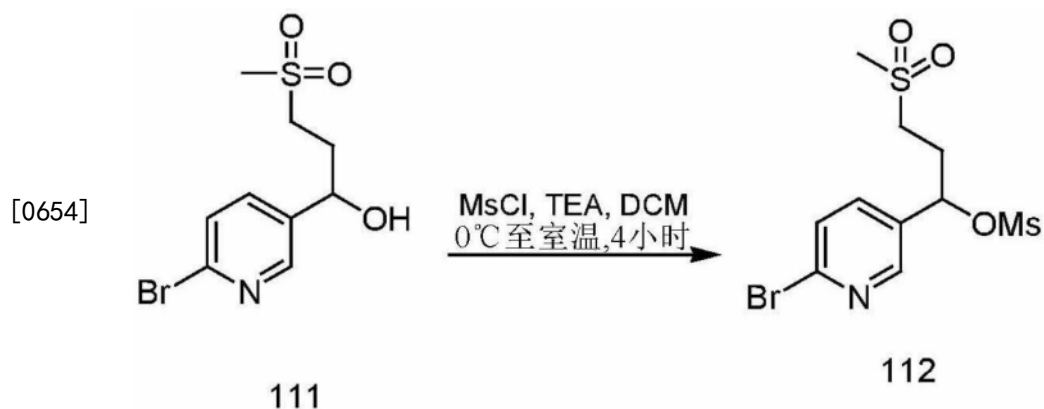
[0649] 步骤-2: 1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺酰基)丙烷-1-醇的合成:



[0651] 在氮气下,在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙烷-1-醇(0.58g,2.19mmol)在丙酮:H₂O(50mL,7:3)中的搅拌的溶液添加过硫酸氢钾(oxone)(1.68g,5.49mmol),并在相同的温度下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中3%MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺酰基)丙烷-1-醇(0.60g,93.02%),为无色油状物。

[0652] MS:296.0[M+1]

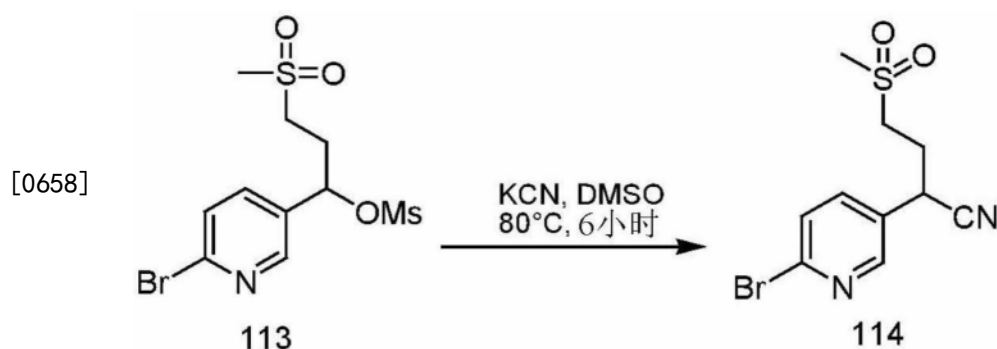
[0653] 步骤-3: 1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺酰基)丙基甲磺酸酯的合成:



[0655] 在氮气下,在0℃下,向2,5-二溴吡啶(0.30g,1.02mmol)在DCM(5.0mL)中的搅拌的溶液添加MsCl(0.151g,1.32mmol)。向所得反应混合物逐滴添加DCM(1.0mL)中的TEA(0.153g,1.52mmol)溶液,在0℃下搅拌15分钟。使反应混合物缓慢提高温度至室温并通过TLC监测反应进程。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将水层用碳酸氢盐碱化至pH试纸呈碱性,并随后用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩获得1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲基磺酰基)丙基甲磺酸酯(0.320g,84.43%),为粗制黄色油状物料。

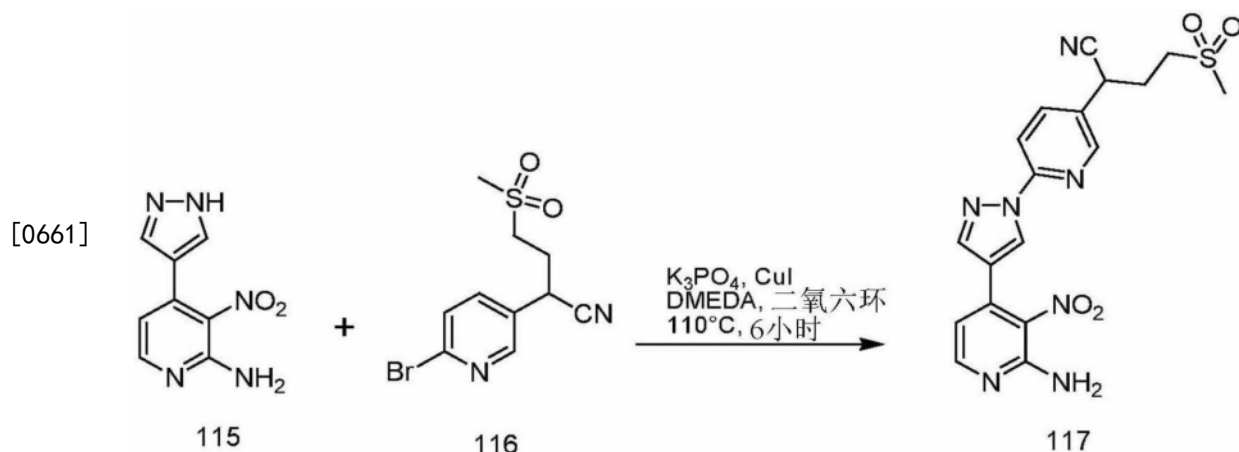
[0656] MS:374.02[M+1]

[0657] 步骤-4:2-(6-溴吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈的合成:



[0659] 在氮气下,在室温下,向2,5-二溴吡啶(0.320g,8.56mmol)在DMSO(1.5mL)中的搅拌的溶液添加氰化钾(0.067g,10.27mmol),并在80℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中2至3% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-溴吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈(0.120g,46.15%),为深棕色黏性物料。MS:305.01[M+1]

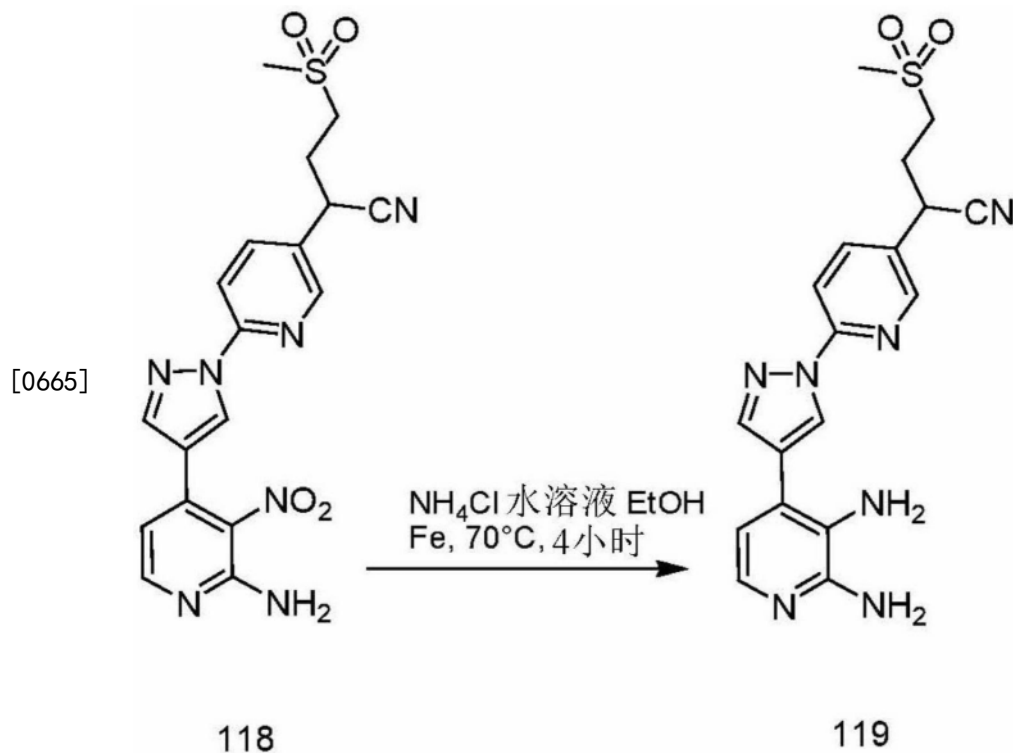
[0660] 步骤-5:2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈的合成



[0662] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.07g, 0.34mmol)和化合物2-(6-溴吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈(0.155g, 0.51mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.166g, 0.78mmol), 随后添加CuI(0.006g, 0.034mmol)和DMEDA(0.015g, 0.175mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后, 将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物, 将其通过硅胶(100至200目)柱色谱: DCM中2至3% MeOH为洗脱液进行纯化, 以获得2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈(0.030g, 20.54%), 为黄色固体。

[0663] MS: 428.1 [M+1]

[0664] 步骤-6: 2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈的合成

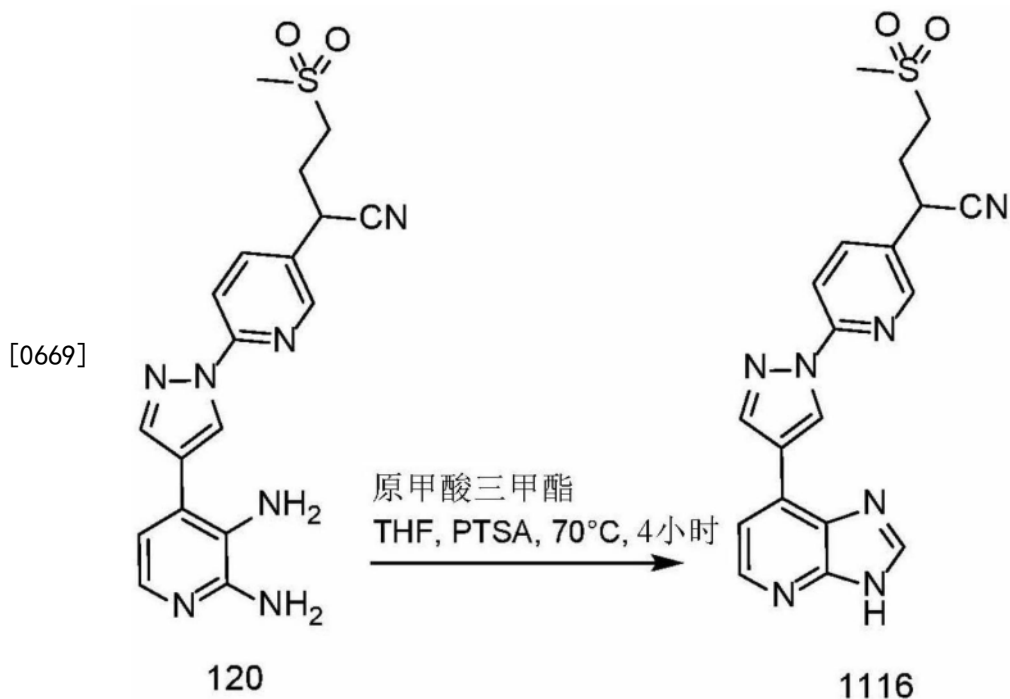


[0666] 在室温下, 向2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈(0.030g, 0.070mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl

(1.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.019g,0.35mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以获得纯的4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.015g,53.57%),为深棕色固体物料。

[0667] MS:398.2[M+1]

[0668] 步骤-7:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈的合成

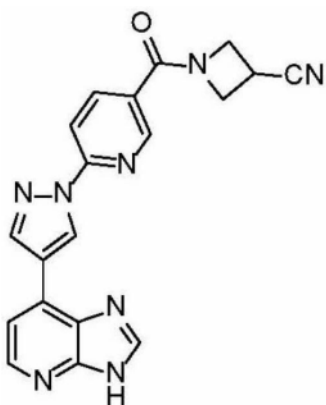


[0670] 向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.015g,0.037mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0012g,0.018mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4-(甲基磺酰基)丁腈(0.004g,25.92%),为灰白色固体。

[0671] MS:408.0[M+1]

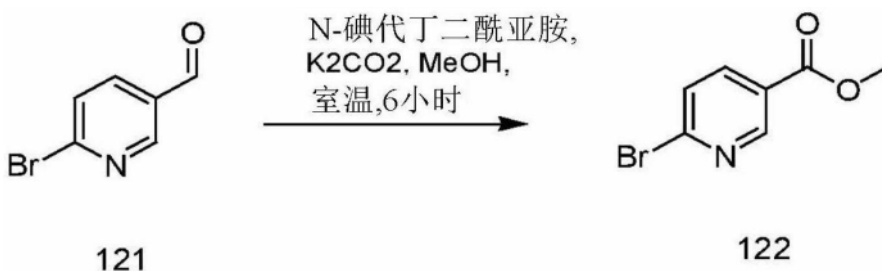
[0672] 化合物No.1089:1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈的合成

[0673]



[0674] 步骤-1: 6-溴吡啶-3-羧酸甲酯的合成

[0675]

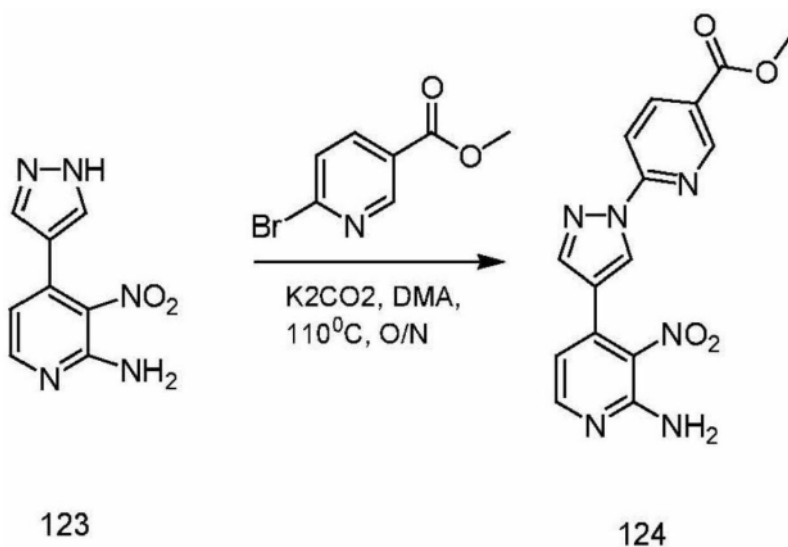


[0676] 在黑暗下,在室温下,向6-溴吡啶-3-甲醛(1.5g,0.810mmol)在甲醇(45mL)中的搅拌的溶液添加N-碘代丁二酰亚胺(2.72g,1.210mmol)和碱碳酸钾(1.66g,1.210mmol),并在相同温度下搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中8至12%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得6-溴吡啶-3-羧酸甲酯(1.05g,59.8%),为白色固体。

[0677] MS: 215.0[M+1]

[0678] 步骤-2: 6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯的合成

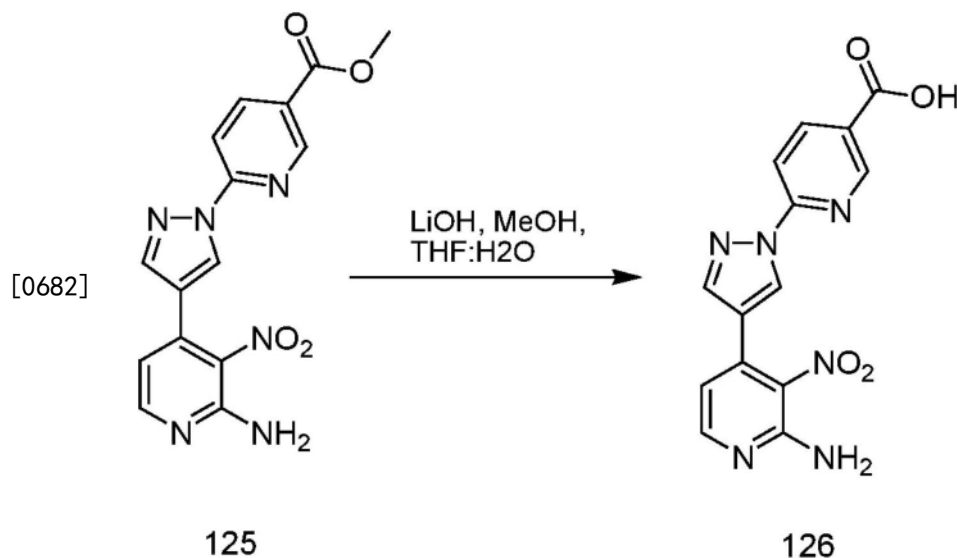
[0679]



[0680] 在室温下,向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.300g,0.138mmol)和化合物6-溴吡啶-3-羧酸甲酯(0.44g,0.207mmol)在DMA(7ml)中的搅拌的溶液添加K₂CO₃(0.381g,

0.276mmol)。将反应在110℃下加热16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中40至60%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯(0.210g,42.85%),为黄色固体。MS:341.09[M+1]

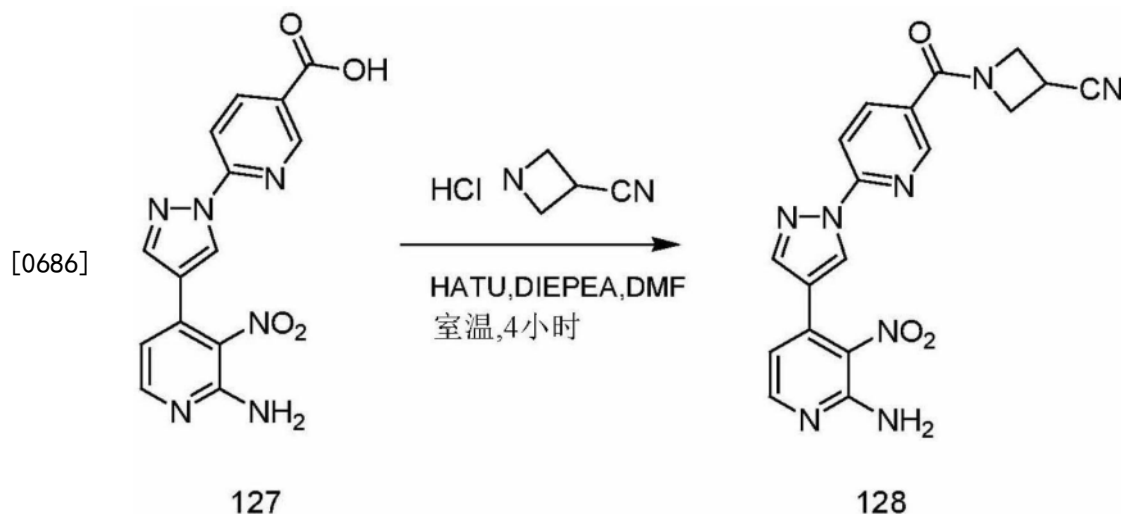
[0681] 步骤-3:6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸



[0683] 向6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸甲酯(0.2g, 0.058mmol)在THF:MeOH:H₂O(18mL,5:3:1)的混合物中的搅拌的溶液添加LiOH(0.044g, 0.117mmol)。并允许在室温下搅拌2小时。在完成之后,将所有挥发物在减压下蒸发。将反应物料用水稀释,用6N HCl酸化,调节pH为6并用EtOAc萃取。将有机部分合并,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸(0.170g,89%),为黄色固体。

[0684] MS:327[M+1]

[0685] 步骤-4:1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈

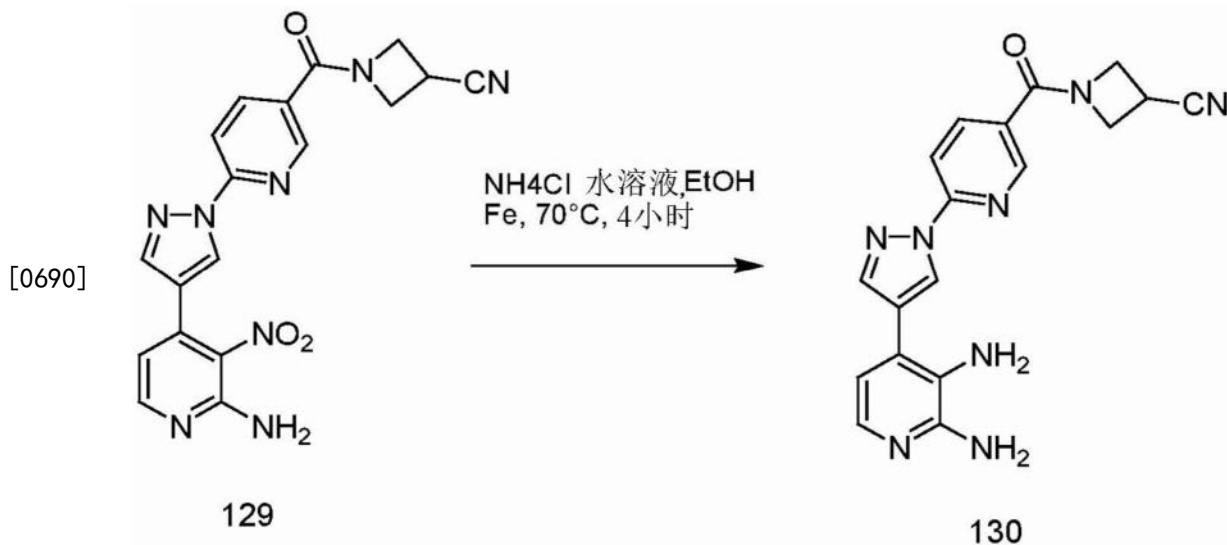


[0687] 向6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-羧酸(0.080g,

0.0271mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐 (0.039g, 0.049mmol) 在 DMF (3mL) 中的搅拌的溶液添加 HATU (0.139g, 0.036mmol, 和 DIPEA (0.063g, 0.049mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌 6 小时。通过 TLC 监测反应。在完成之后, 用水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发, 以得到粗产物。通过硅胶 (100 至 200 目) 柱色谱: 以 DCM 中 4% MeOH 为洗脱液进行粗制品的纯化, 以获得 1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基) 烟酰基) 氮杂环丁烷-3-甲腈 (0.055g, 58%), 为浅黄色固体。

[0688] MS: 391.09 [M+1]

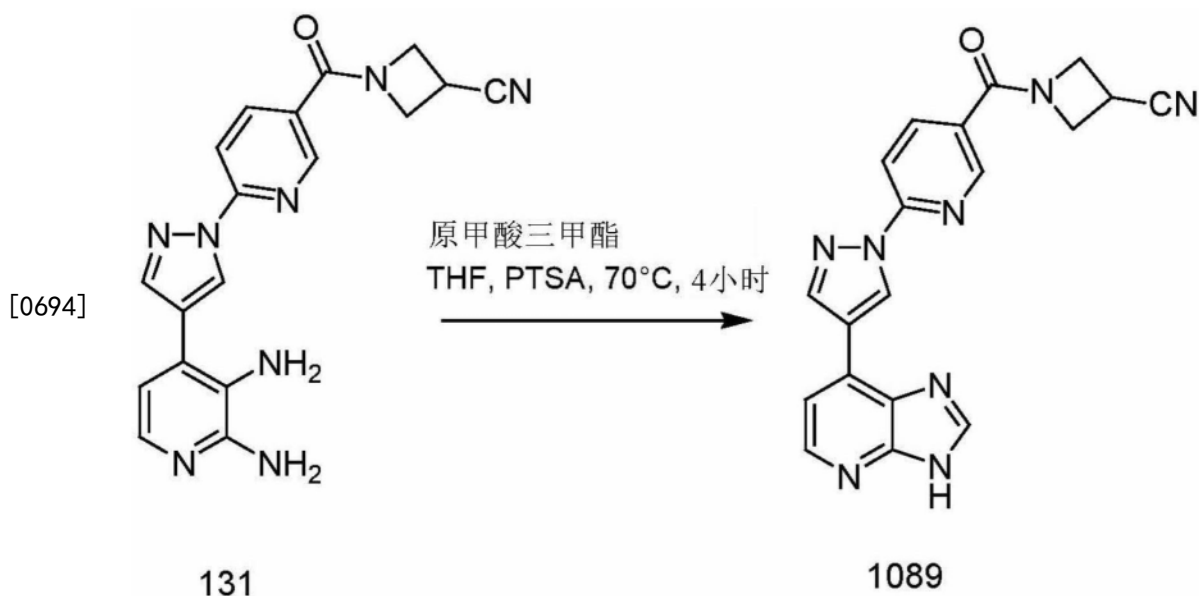
[0689] 步骤-5: 1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基) 烟酰基) 氮杂环丁烷-3-甲腈



[0691] 在室温下, 向 1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基) 烟酰基) 氮杂环丁烷-3-甲腈 (0.050g, 0.012mmol) 在 EtOH (3.0mL) 中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.5mL)。向所得反应混合物添加 Fe 粉 (0.033g, 0.064mmol) 并在 70°C 下搅拌 4 小时。通过 TLC 监测反应的完成。在完成之后, 将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL, 5:5) 稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得 1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基) 烟酰基) 氮杂环丁烷-3-甲腈 (0.035g, 76%), 为深棕色固体物料。

[0692] MS: 361.2 [M+1]

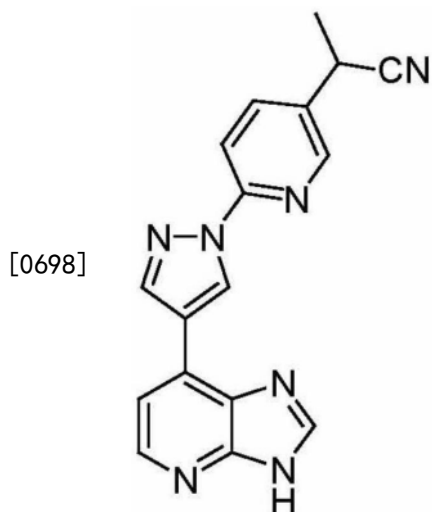
[0693] 步骤-6: 1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基) 烟酰基) 氮杂环丁烷-3-甲腈



[0695] 向1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(0.035g, 0.097mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g, 0.0017mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中5%至6% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)烟酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(0.018g, 51.42%),为灰白色固体。

[0696] MS: 371.1 [M+1]

[0697] 化合物No.1107: 2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈的合成



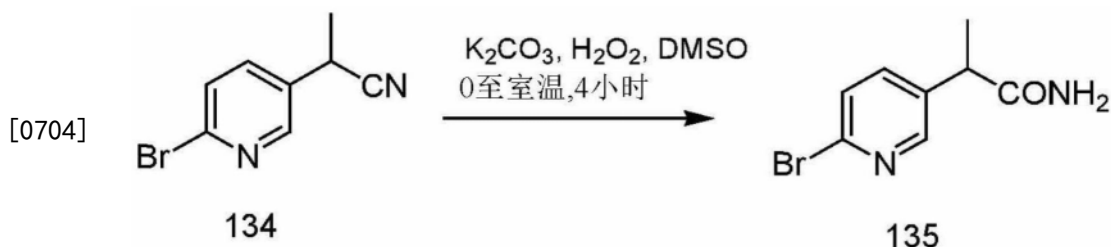
[0699] 步骤-1: 2-(6-溴吡啶-3-基)丙腈的合成:



[0701] 在0℃下,在惰性条件下,向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮(0.4g,0.20mmol)在DME(12mL)中的搅拌的溶液添加TosMIC(0.585g 0.30mmol)。然后将碱叔丁醇钾(0.336g,0.30mmol)在叔丁醇中的溶液逐滴添加至反应混合物。在添加之后将混合物在室温下搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中15%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-溴吡啶-3-基)丙腈(0.240g,57.14%),为无色油状物。

[0702] MS:211[M+1]

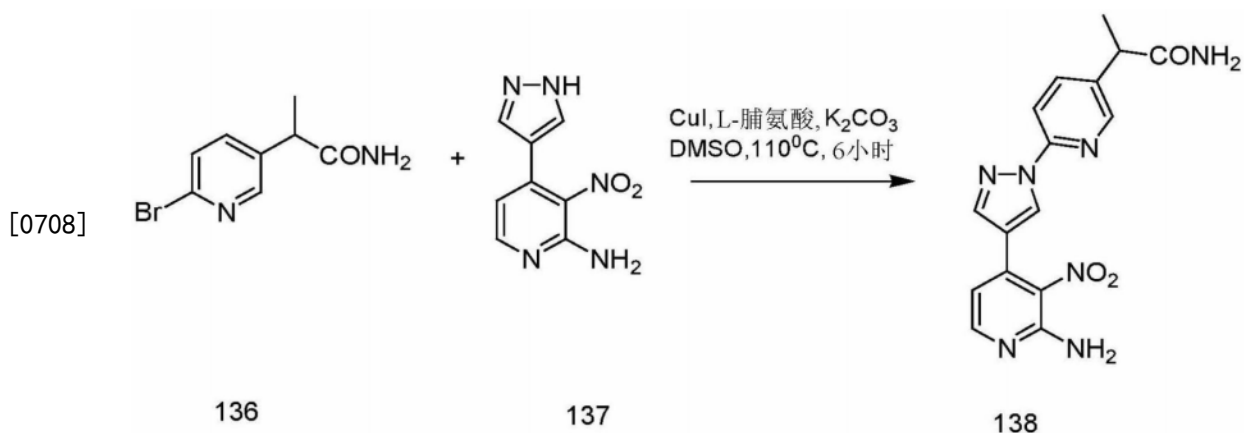
[0703] 步骤-2:2-(6-溴吡啶-3-基)丙酰胺的合成



[0705] 在0℃下,在N₂下,向2-(6-溴吡啶-3-基)丙腈(0.240g,0.114mmol)和DMSO(4ml)的搅拌的溶液添加碱碳酸钾(0.315g,0.228mmol)。在0℃下逐滴添加过氧化氢(0.7ml)并将所得混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到纯产物2-(6-溴吡啶-3-基)丙酰胺(0.230g,88.46%),为灰白色固体。

[0706] MS:228[M+1]

[0707] 步骤-3:2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺的合成:

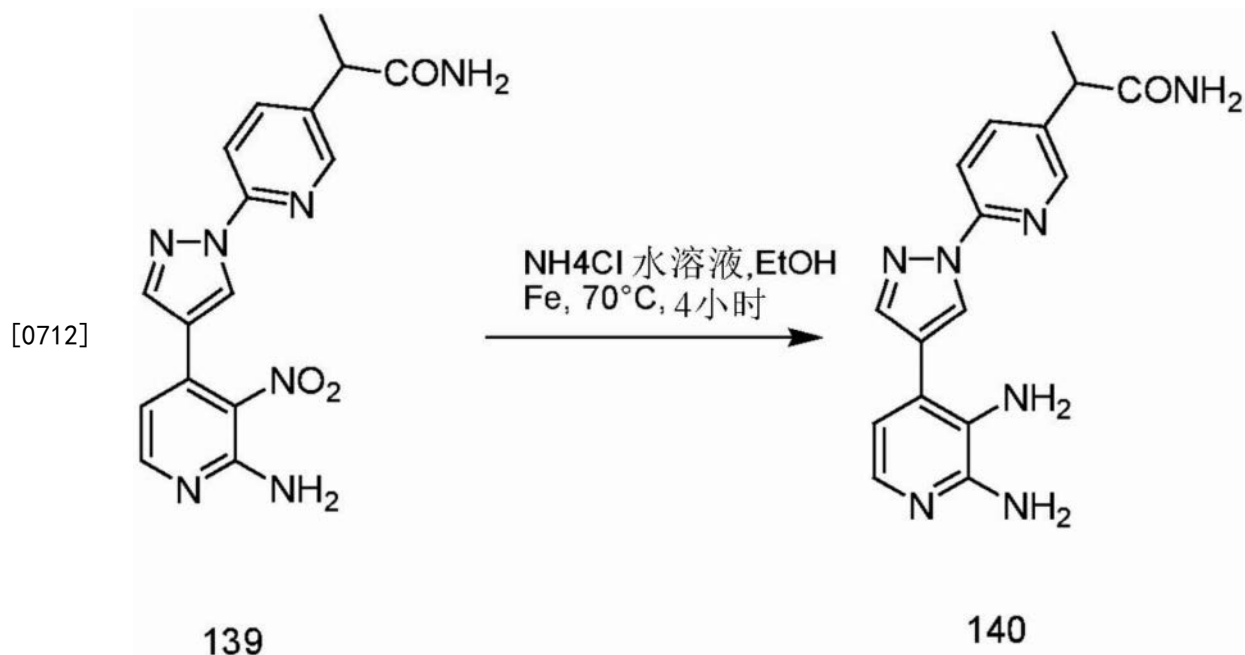


[0709] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.160g,0.078mmol)和化合物2-(6-溴吡啶-3-基)丙酰胺(0.200g,0.078mmol)在DMSO(5ml)中的搅拌的溶液添加K₂CO₃(0.215g,

0.156mmol),随后添加CuI(0.029g,0.00156mmol)和L-脯氨酸(0.017g,0.00156mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺(0.140g,45.45%),为黄色固体。

[0710] MS:354.1[M+1]

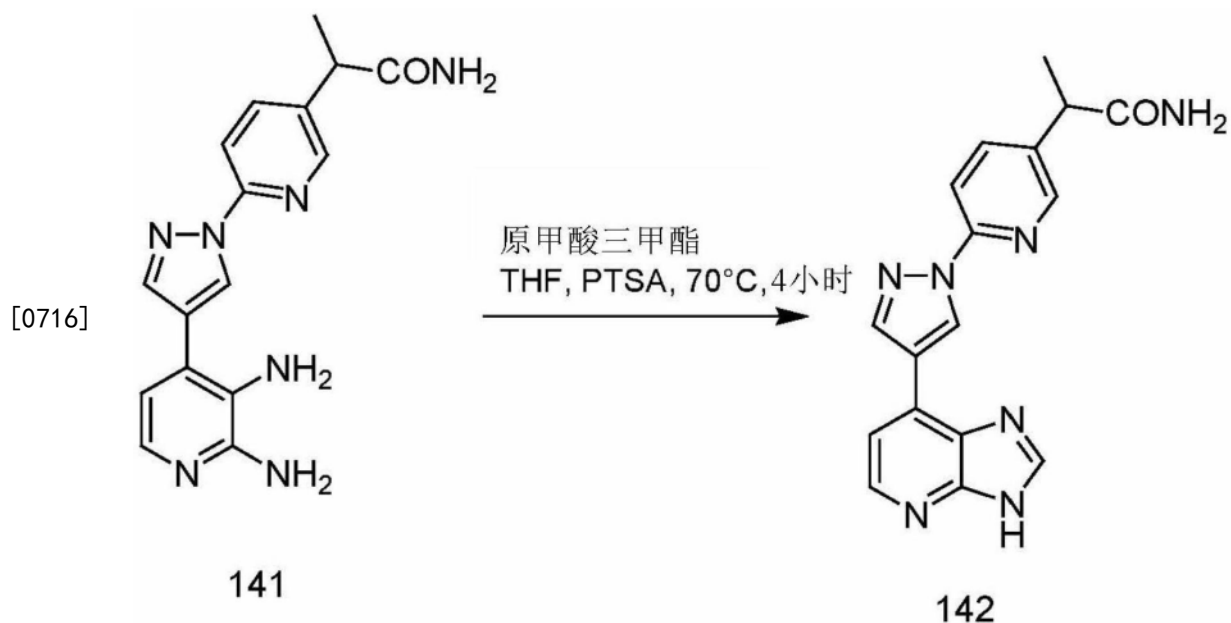
[0711] 步骤-4:2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺的合成



[0713] 在室温下,向2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺(0.140g,0.039mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.105g,0.198mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺(0.090g,70%),为深棕色固体物料。

[0714] MS:324.2[M+1]

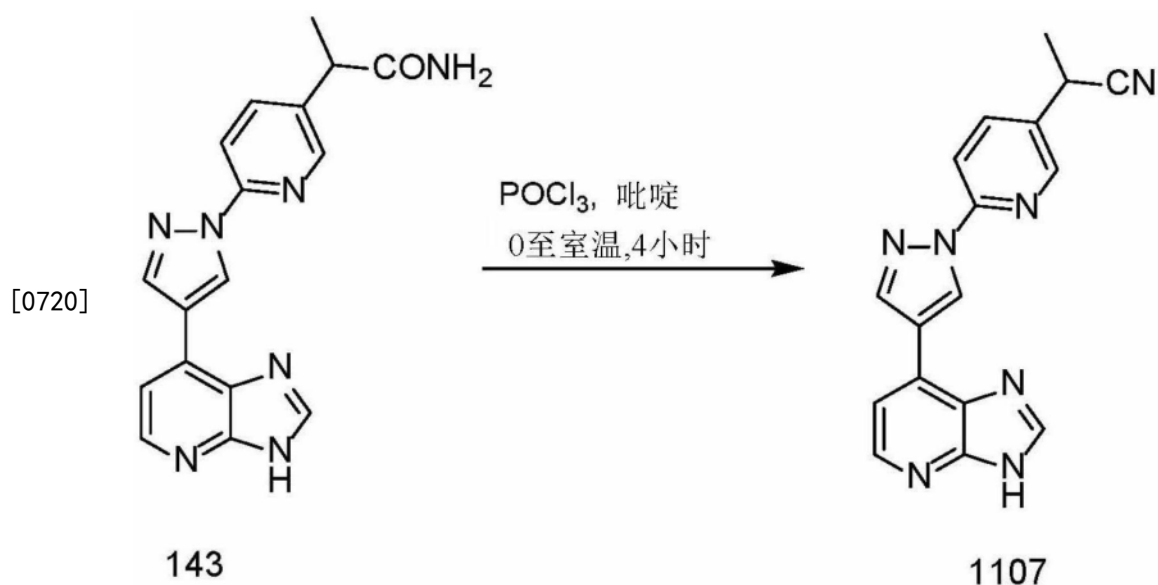
[0715] 步骤-5:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺的合成:



[0717] 向2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺(0.090g, 0.0278mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0095g, 0.0055mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺(0.048g, 52.17%),为灰白色固体。

[0718] MS: 334.1 [M+1]

[0719] 步骤-6: 2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈的合成:

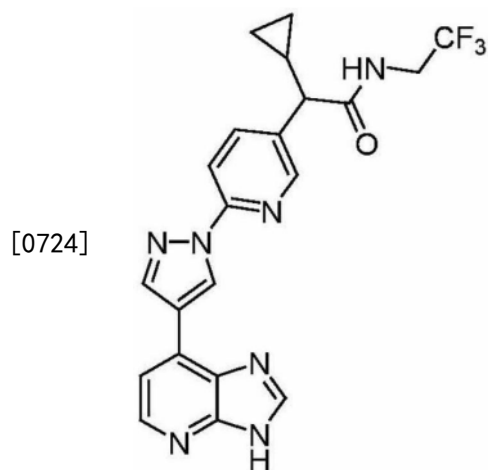


[0721] 在0°C下,向2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙酰胺(0.040g, 0.0120mmol)在吡啶(3.0mL)中的搅拌的溶液逐滴添加POCl₃(0.091g, 0.60mmol)。在添加之后在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸

氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中4至6% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)丙腈(0.021g,56.7%),为灰白色固体。

[0722] MS:316.1[M+1]

[0723] 化合物No.1167:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺的合成



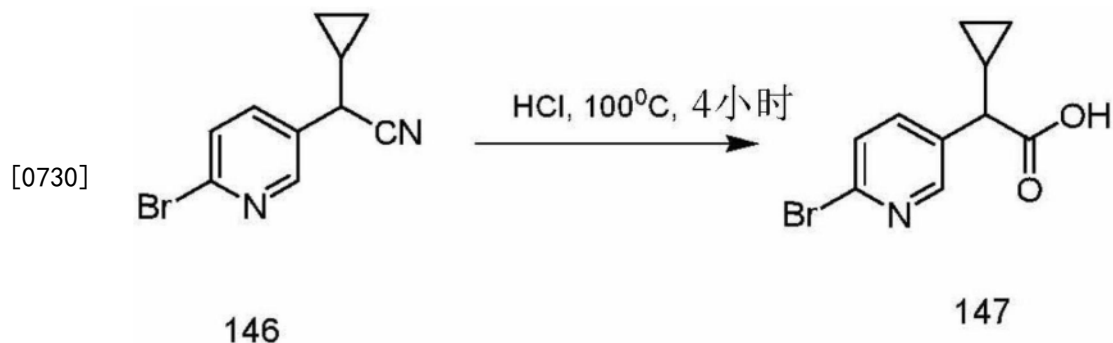
[0725] 步骤-1:2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基乙腈的合成:



[0727] 在0℃下,在惰性条件下,向(6-溴吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(1.0g,0.442mmol)在DME(12mL)中的搅拌的溶液添加TosMIC(1.29g 0.663mmol)。然后将碱叔丁醇钾(0.991g,0.884mmol)在叔丁醇(1.0ml)中的溶液逐滴添加至反应混合物。在添加之后将混合物在室温下搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中15%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基乙腈(0.6g,56.60%),为无色油状物。

[0728] MS:239[M+2]

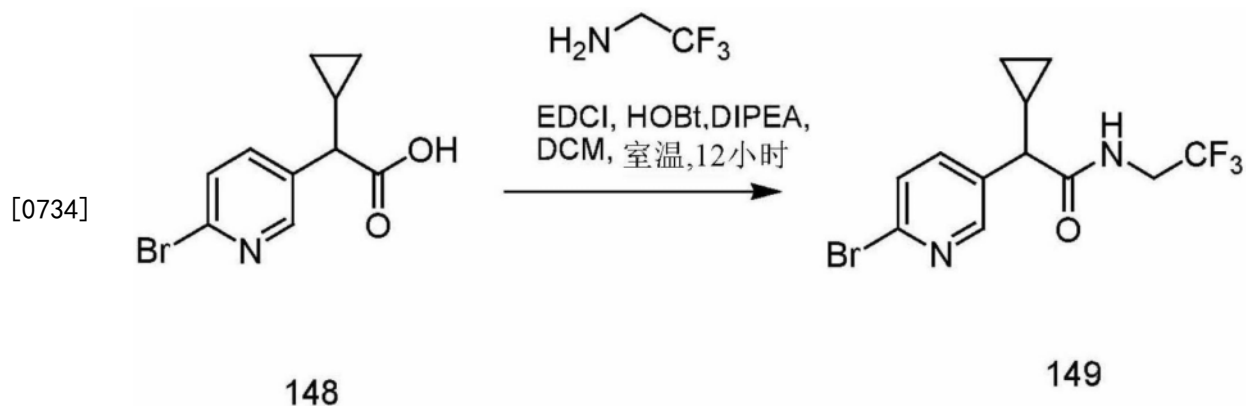
[0729] 步骤-2:2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基乙酸的合成:



[0731] 在室温下,向2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基乙腈(0.500g,0.210mmol)的搅拌的溶液添加4M HCl(5.0mL)。将所得反应混合物在100℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到纯的期望产物2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基乙酸(0.320g,59.25%),为黏性油状物。

[0732] MS:258[M+2]

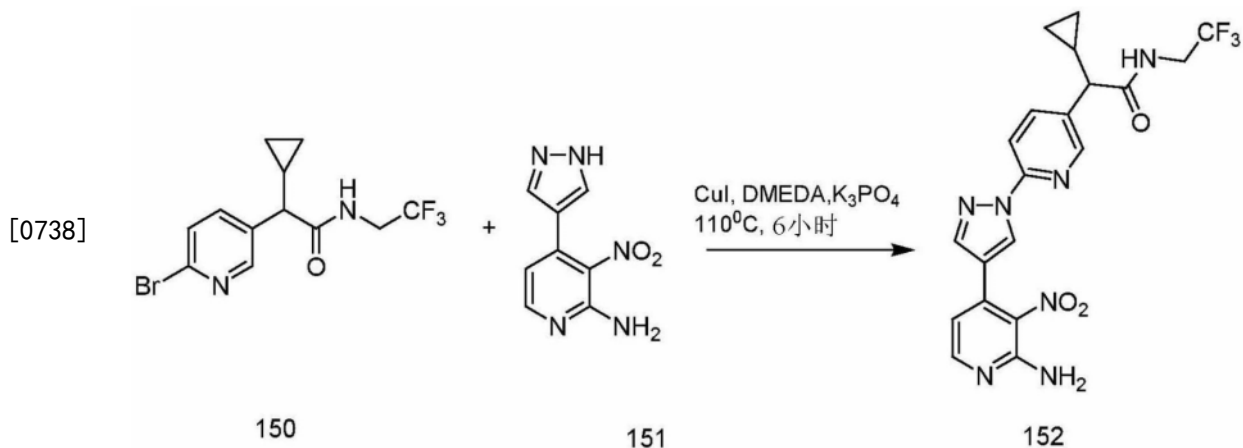
[0733] 步骤-3:2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺的合成:



[0735] 向2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基乙酸(0.32g,0.125mmol)和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(0.185g,0.187mmol)在DMF(3mL)中的搅拌的溶液添加EDCI(0.357g,0.187mmol)、HOBT(0.252g,0.187mmol)和DIPEA(0.322g,0.250mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌12小时。通过TLC监测反应。在完成之后,用水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发,以得到粗产物。通过硅胶(100至200目)柱色谱:以己烷中30%乙酸乙酯为洗脱液进行粗制品的纯化,以获得2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.260g,61.90%),为灰白色固体。

[0736] MS:339.09[M+2]

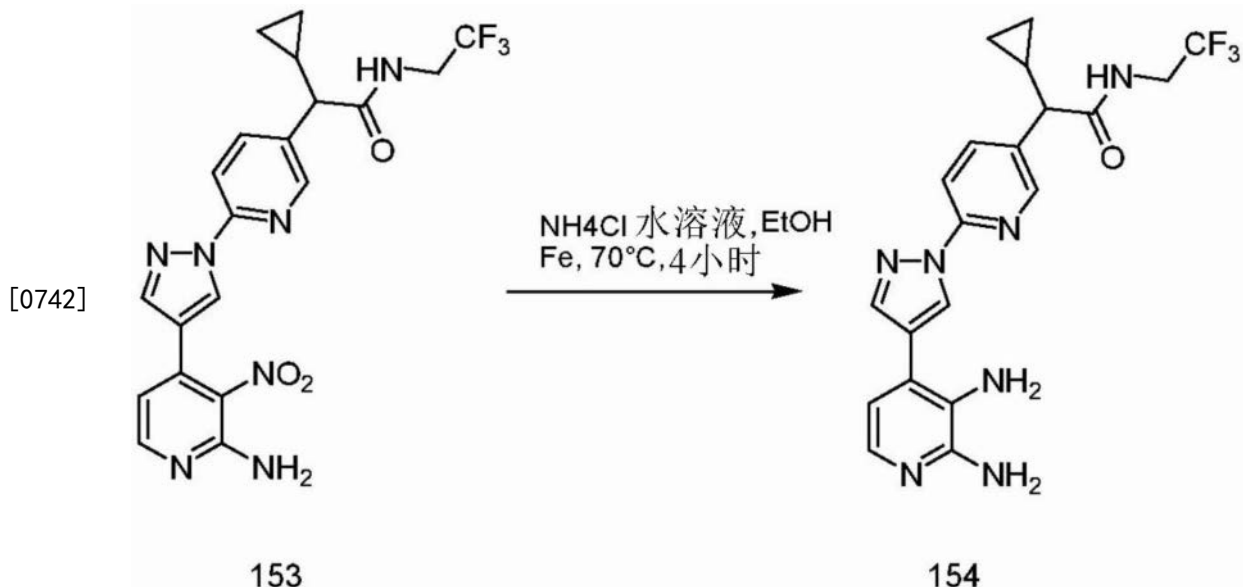
[0737] 步骤-4:2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺的合成



[0739] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.100g, 0.0487mmol)和化合物2-(6-溴吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.163g, 0.0487mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.206g, 0.0974mmol), 随后添加CuI(0.018g, 0.00974mmol)和DMEDA(0.085g, 0.0974mmol)。将反应在110°C下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后, 将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物, 将其通过硅胶(100至200目)柱色谱: 以DCM中4至6% MeOH为洗脱液进行纯化, 以获得2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.130g, 59%), 为黄色固体。

[0740] MS: 462.1 [M+1]

[0741] 步骤-5: 2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺的合成

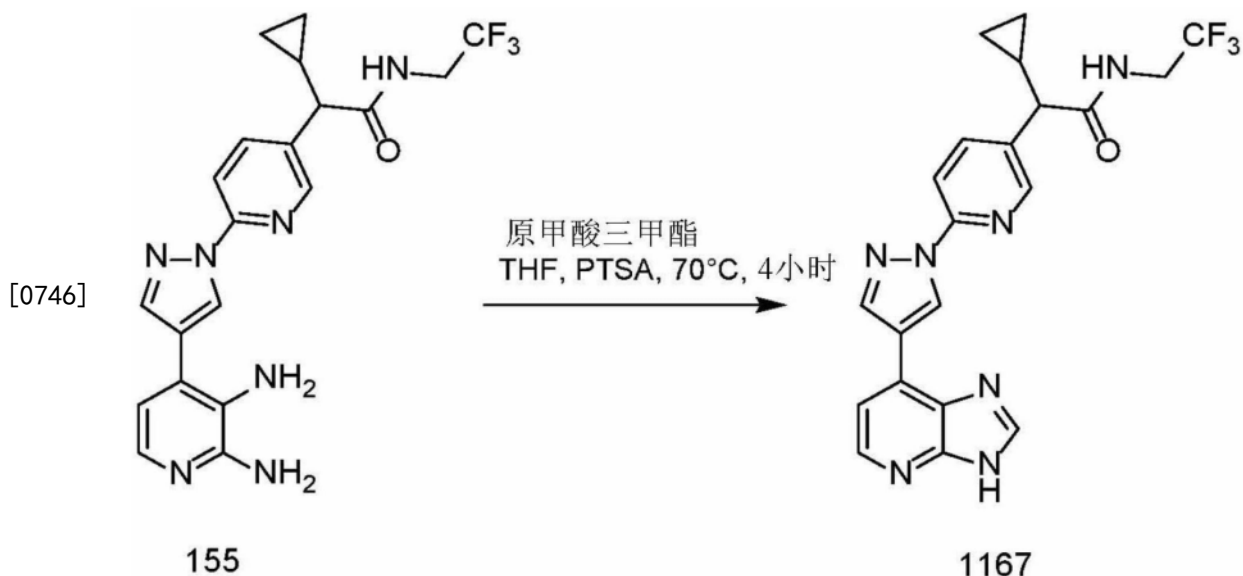


[0743] 在室温下, 向2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.080g, 0.0173mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.045g, 0.0867mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后, 将反应混合物用 H_2O :EtOAc(50mL, 5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐

水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.061g,82.43%),为深棕色固体物料。

[0744] MS:432.2[M+1]

[0745] 步骤-6:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺的合成:

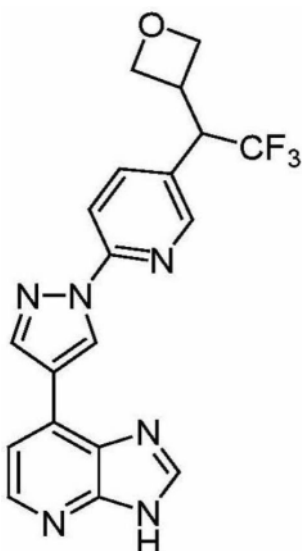


[0747] 向2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.060g,0.0139mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0046g,0.0027mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中7至8% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-环丙基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(0.035g,57.37%),为灰白色固体。

[0748] MS:442.1[M+1]

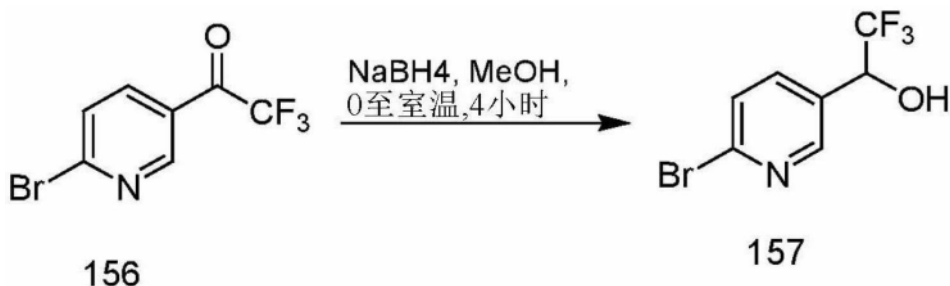
[0749] 化合物No.1136:-7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

[0750]



[0751] 步骤-1: 1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇的合成

[0752]

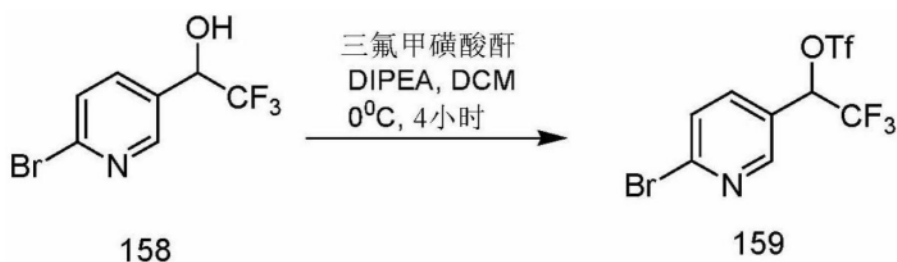


[0753] 在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮(2.5g,0.984mmol)在MeOH(50mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.744g,1.962mmol)。使反应在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以产生1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(2.3g,91%),为白色固体。

[0754] MS: 256.2[M+1]

[0755] 步骤-2: 1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯的合成

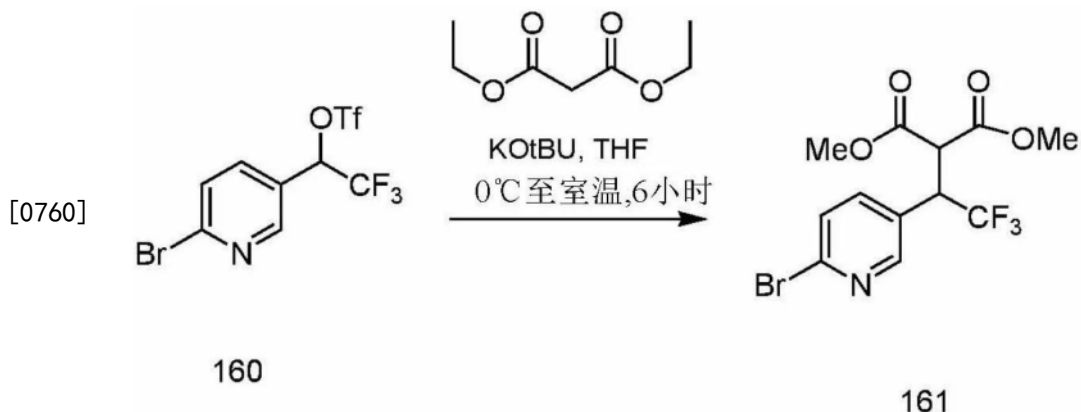
[0756]



[0757] 在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(2.3g,0.898mmol)在DCM(46mL)中的搅拌的溶液添加DIPEA(2.31g,1.796mmol)。在0℃下在10分钟内向所得反应物料逐滴添加三氟甲磺酸酐(3.7g,1.347mmol)并在相同温度下搅拌反应混合物4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用DCM萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以10%丙酮/正己烷洗脱期望化合物,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(2.5g,72%),为白色固体。

[0758] MS: 388[M+1]

[0759] 步骤-3:2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸二乙酯的合成



[0761] 在室温下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(2.4g, 0.620mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液添加丙二酸二乙酯(1.63g, 1.240mmol)并将其冷却至10℃。在10℃下分批添加碱叔丁醇钾(1.38g, 1.240mmol)并在室温下继续搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并用15%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸二乙酯(1.6g, 70%),为黄色油状物。

[0762] MS: 398.2 [M+1]

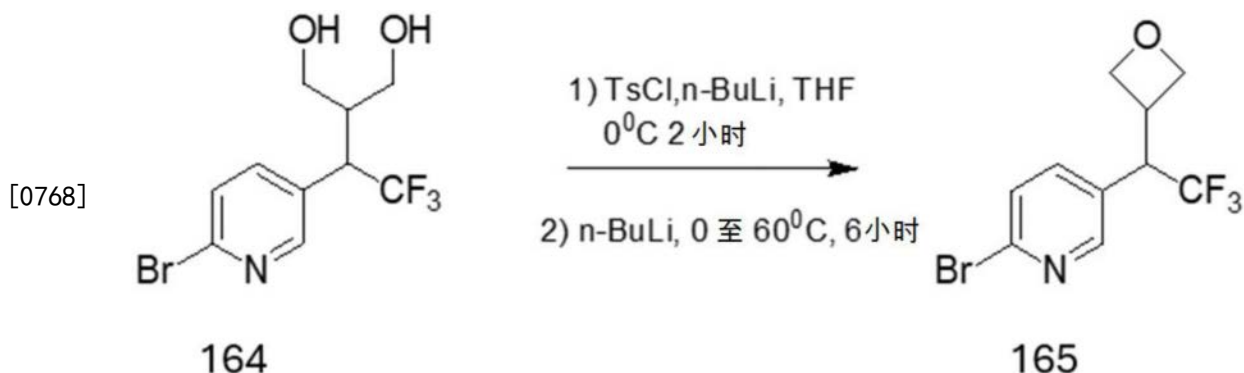
[0763] 步骤-4:2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二醇的合成



[0765] 在0℃下,向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙二酸二乙酯(1.6g, 0.402mmol)在EtOH(32mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.450g, 1.206mmol)。使反应在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以30%丙酮/正己烷洗脱期望化合物,以获得2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二醇(0.460g, 35%),为澄清油状物。

[0766] MS: 314 [M+1]

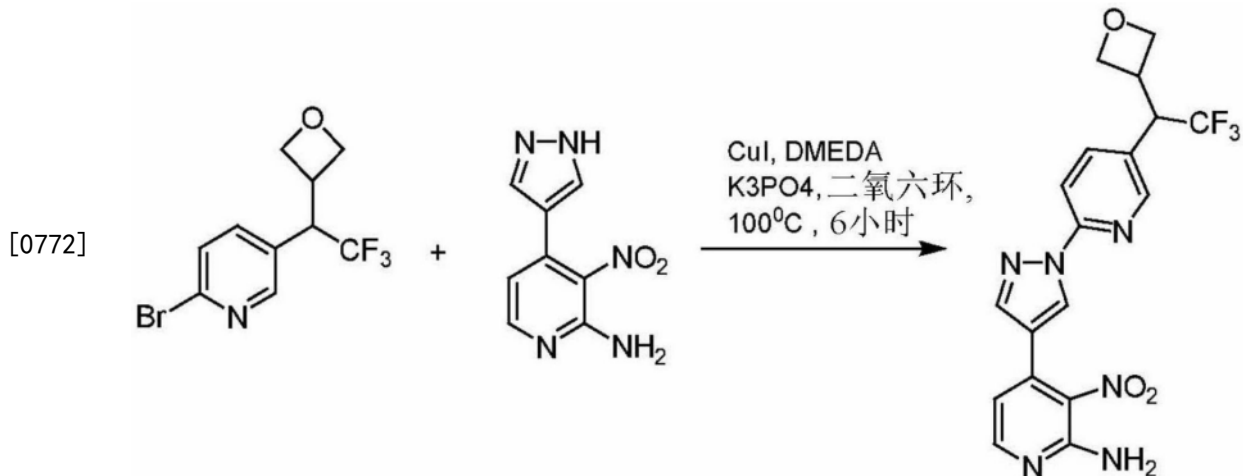
[0767] 步骤-5:2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶的合成



[0769] 在0℃下,在N₂下,向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)丙烷-1,3-二醇(0.450g,0.143mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌的溶液。在0℃下逐滴添加正丁基锂(己烷中1.6M)(0.890mL,0.143mmol)并将其搅拌30分钟。缓慢添加对甲苯磺酰氯(0.271g,0.143mmol)在无水THF中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,并逐滴添加第二批正丁基锂(己烷中1.6M)(0.890mL,0.143mmol)。在添加之后将混合物在60℃下加热并搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,获得粗产物。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以10%丙酮/正己烷洗脱期望化合物,以获得2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶(0.130g,31%),为澄清油状物。

[0770] MS:296.1[M+1]

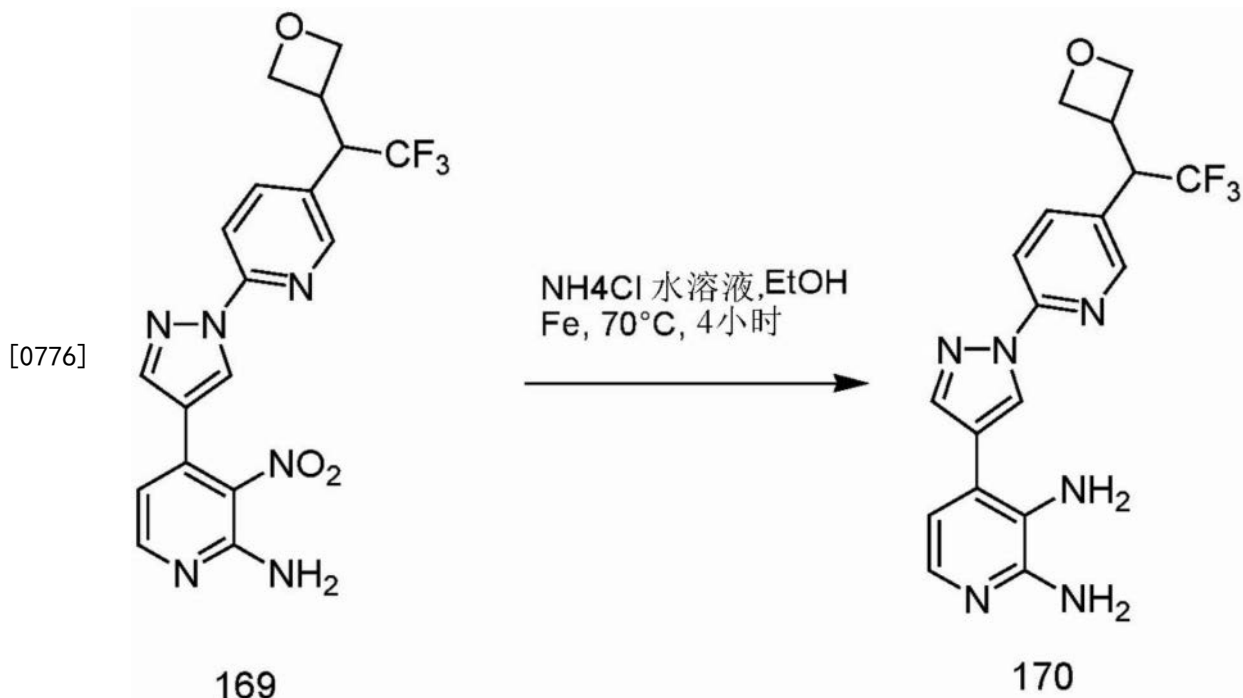
[0771] 步骤-6:4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成



[0773] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.088g,0.0429mmol)和化合物2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶(0.128g,0.0429mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加K₃PO₄(0.182g,0.0864mmol),随后添加CuI(0.016g,0.00864mmol)和DMEDA(0.076g,0.0864mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中4至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.085g,47.22%),为黄色固体。

[0774] MS:421.1[M+1]

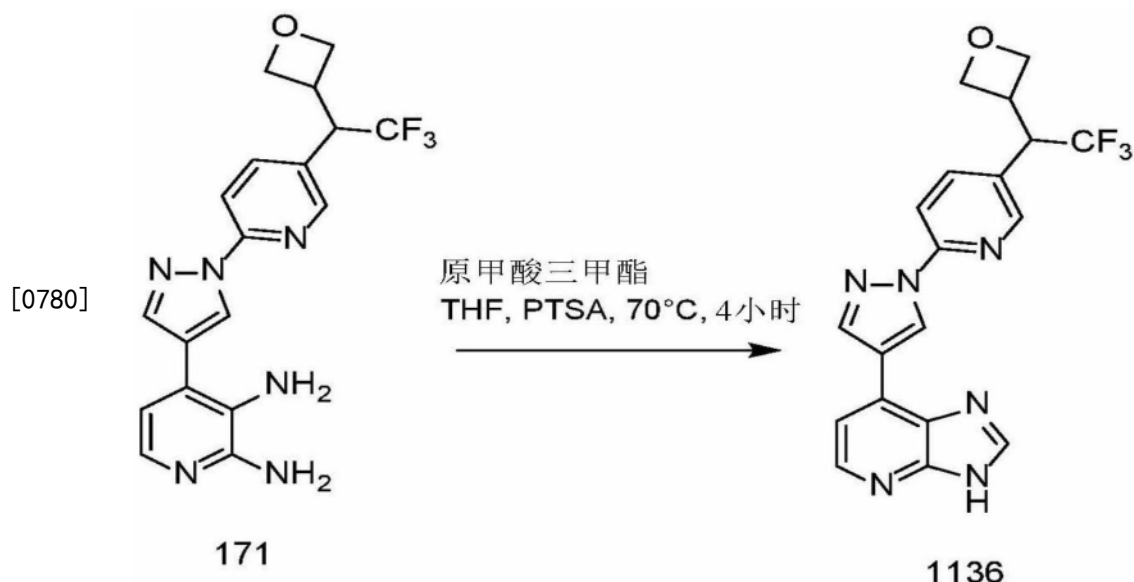
[0775] 步骤-7:4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成



[0777] 在室温下,向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.050g,0.0119mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (1.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.031g,0.0591mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.032g,69.56%),为深棕色固体物料。

[0778] MS:391.2[M+1]

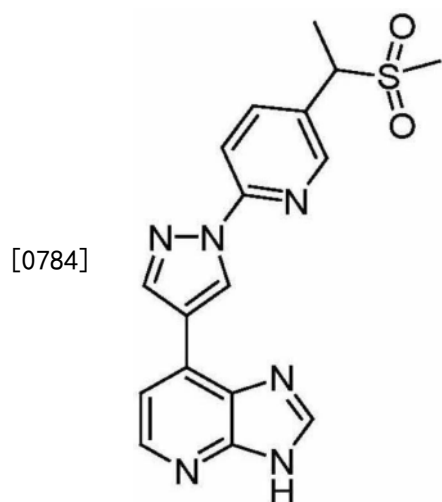
[0779] 步骤-8:7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



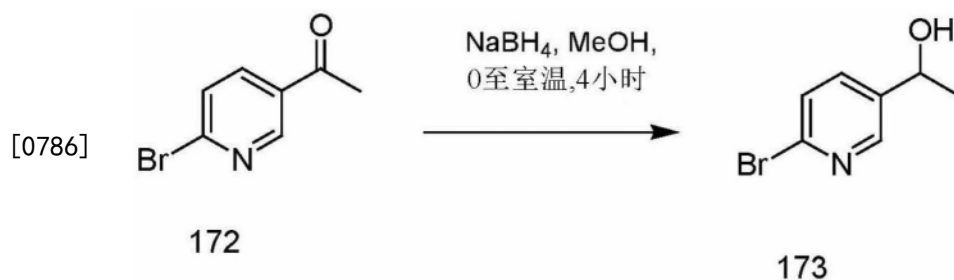
[0781] 向4-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.030g, 0.0076mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.004g, 0.0015mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(5-(2,2,2-三氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.021g, 70%),为灰白色固体。

[0782] MS: 401.0[M+1]

[0783] 化合物No.1158: 7-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



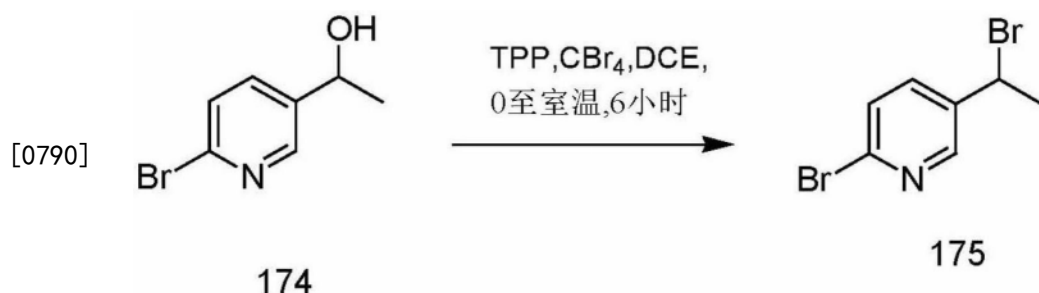
[0785] 步骤-1: 1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇的合成:



[0787] 在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮(0.5g,0.250mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.190g,0.500mmol)。使反应在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以25%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇(0.450g,89.10%),为澄清油状物。

[0788] MS:202.1[M+1]

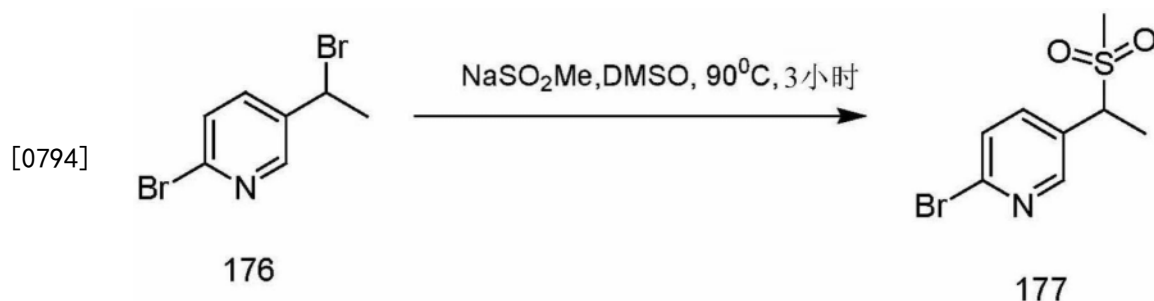
[0789] 步骤-2:2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶的合成



[0791] 在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)乙醇(0.400g,0.198mmol)在DCE(20mL)中的搅拌的溶液添加TPP(0.778g,0.297mmol),并随后分批添加四溴化碳(0.932g,0.297mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中12%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶(0.290g,55.98%),为白色固体。

[0792] MS:263.1[M+1]

[0793] 步骤-3:2-溴-5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶的合成:

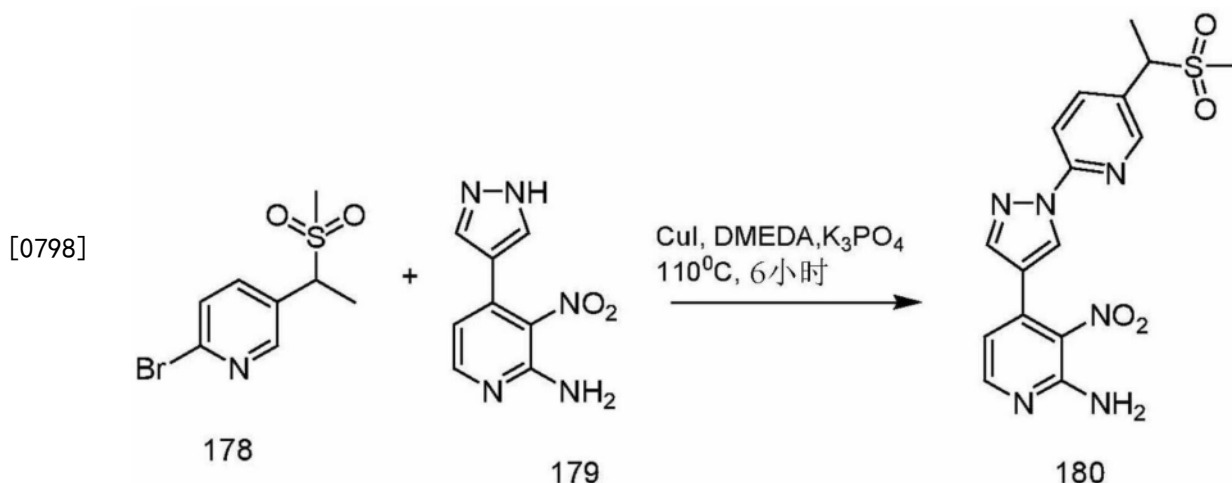


[0795] 向2-溴-5-(1-溴乙基)吡啶(0.280g,0.106mmol)在DMSO(3.0mL)中的搅拌的溶液添加甲磺酸钠(0.163g,0.160mmol)。向所得反应混合物添加,在90℃下搅拌3小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到纯的期望产物2-溴-5-(1-(甲基磺酰基)乙

基)吡啶 (0.155g, 55.35%), 为澄清油状物。

[0796] MS: 263 [M+1]

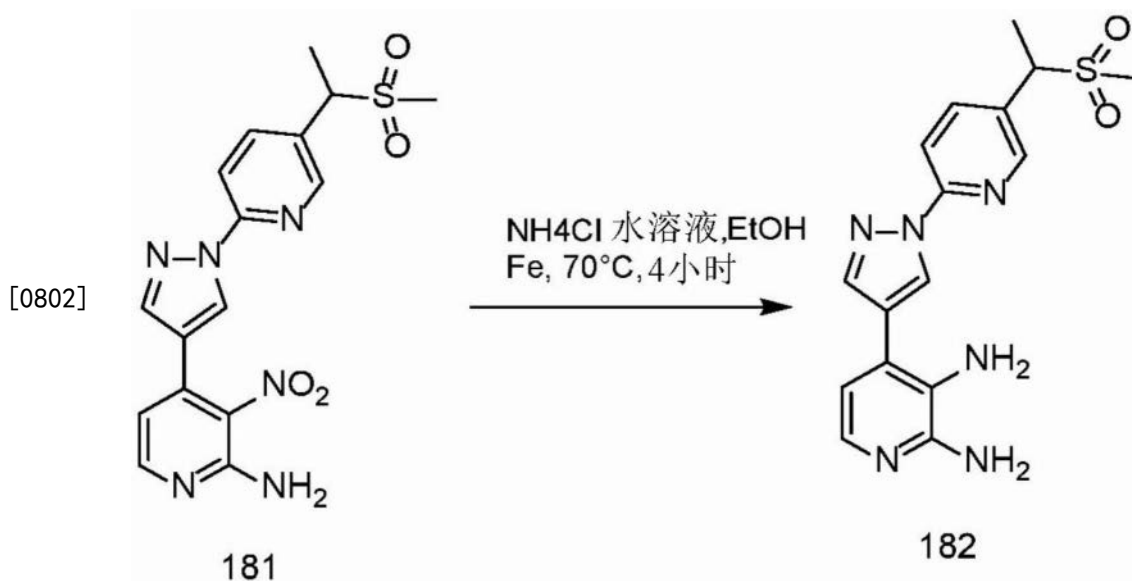
[0797] 步骤-4: 4-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成



[0799] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (0.117g, 0.057mmol) 和化合物2-溴-5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶 (0.150g, 0.057mmol) 在二氧六环 (7ml) 中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.241g, 0.114mmol), 随后添加 CuI (0.021g, 0.0114mmol) 和 DMEDA (0.100g, 0.114mmol)。将反应在 110°C 下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后, 将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物, 将其通过硅胶 (100至200目) 柱色谱: 以DCM中5至6% MeOH为洗脱液进行纯化, 以获得4-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.095g, 42.79%), 为黄色固体。

[0800] MS: 389.1 [M+1]

[0801] 步骤-5: 4-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成:

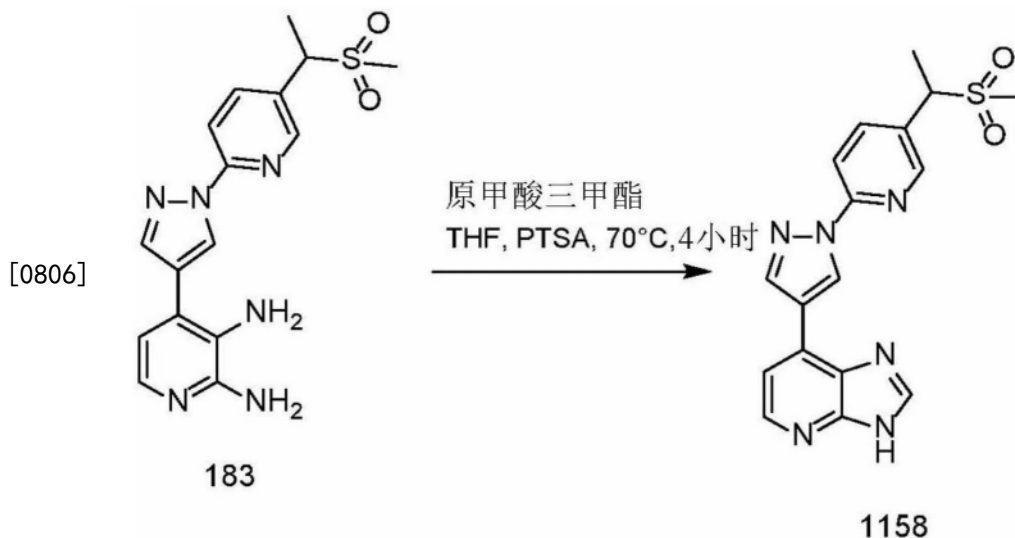


[0803] 在室温下, 向4-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝

基吡啶-2-胺 (0.095g, 0.024mmol) 在 EtOH (7.0mL) 中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加 Fe 粉 (0.064g, 0.122mmol) 并在 70°C 下搅拌 4 小时。通过 TLC 监测反应的完成。在完成之后, 将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL, 5:5) 稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的 4-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.060g, 68.96%), 为深棕色固体物料。

[0804] MS: 359.2 [M+1]

[0805] 步骤-6: 7-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成:

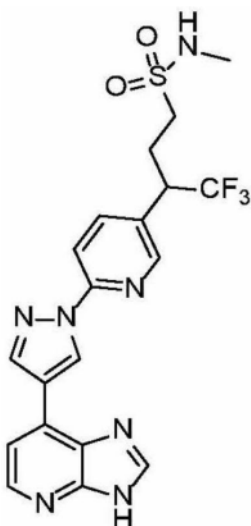


[0807] 向 4-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.060g, 0.0136mmol) 在 THF (1.0mL) 中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反应混合物添加 PTSA (0.0046g, 0.0027mmol) 并在 70°C 下搅拌 4 小时。通过 TLC 监测反应的完成。在完成之后, 用碳酸氢盐水淬灭, 用 DCM 中 10% MeOH 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物, 将其通过硅胶 (100 至 200 目) 柱色谱: 以 DCM 中 7 至 8% MeOH 为洗脱液进行纯化, 以获得 7-(1-(5-(1-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (0.027g, 44.26%), 为灰白色固体。

[0808] MS: 369.1 [M+1]

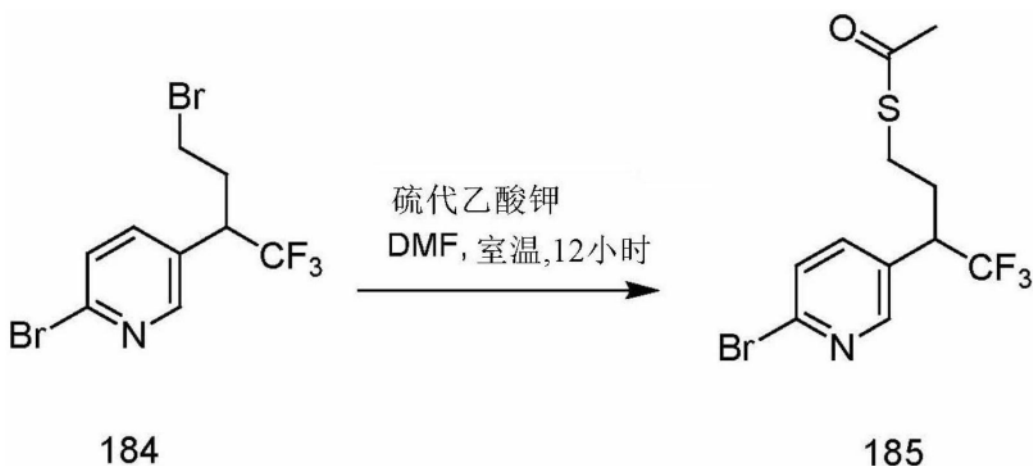
[0809] 化合物 No. 1142: 3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺的合成

[0810]



[0811] 步骤-1: S-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基硫代乙酸酯的合成:

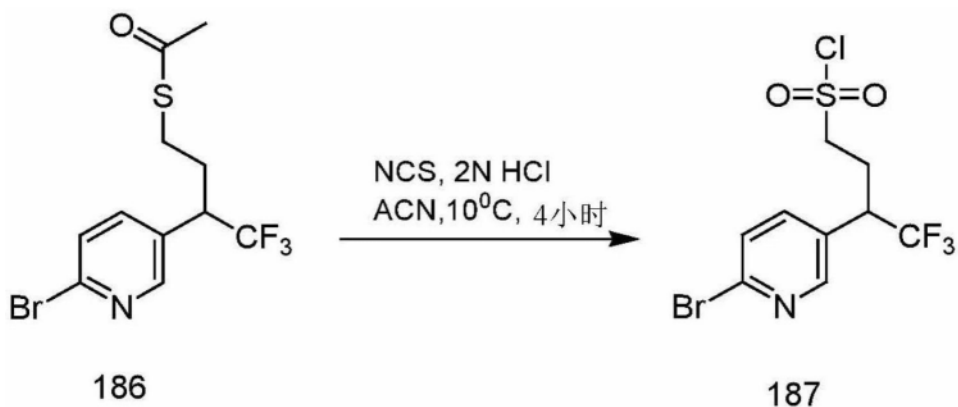
[0812]



[0813] 在氮气下,向2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶(0.300g,0.086mmol)在DMF(5mL)中的搅拌的溶液添加硫代乙酸钾(0.197,0.172mmol),并在室温下搅拌12小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中18%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得S-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基硫代乙酸酯(0.200g,68.96%),为黑色固体。

[0814] 步骤-2: 3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰氯的合成

[0815]

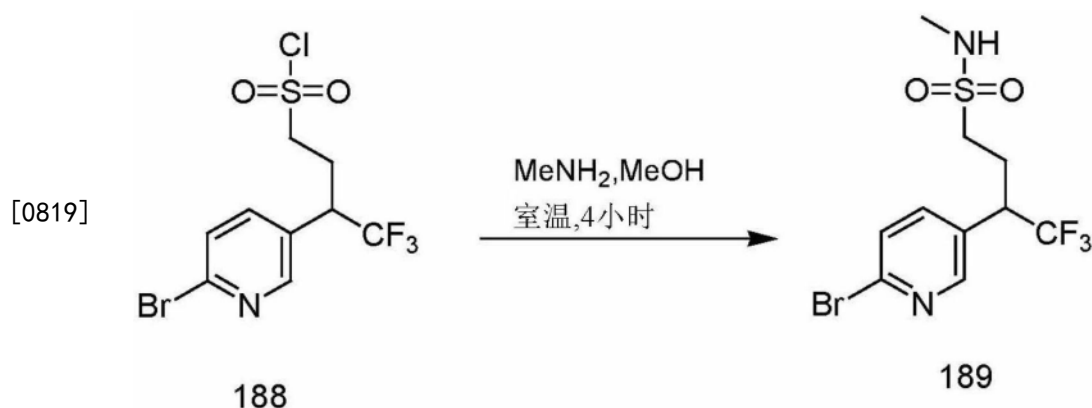


[0816] 在0℃下,在N₂下,向N-氯丁二酰胺(0.470g,0.350mmol)和2N HCl(0.5ml)在ACN中

的搅拌的溶液逐滴添加S-3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基硫代乙酸酯(0.300g, 0.877mmol)在ACN中的溶液。将所得混合物在室温下在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以9至15% EA/己烷为洗脱液进行纯化,得到3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰氯(0.225g,72.58%),为黄色油状物。

[0817] MS:366[M+1]

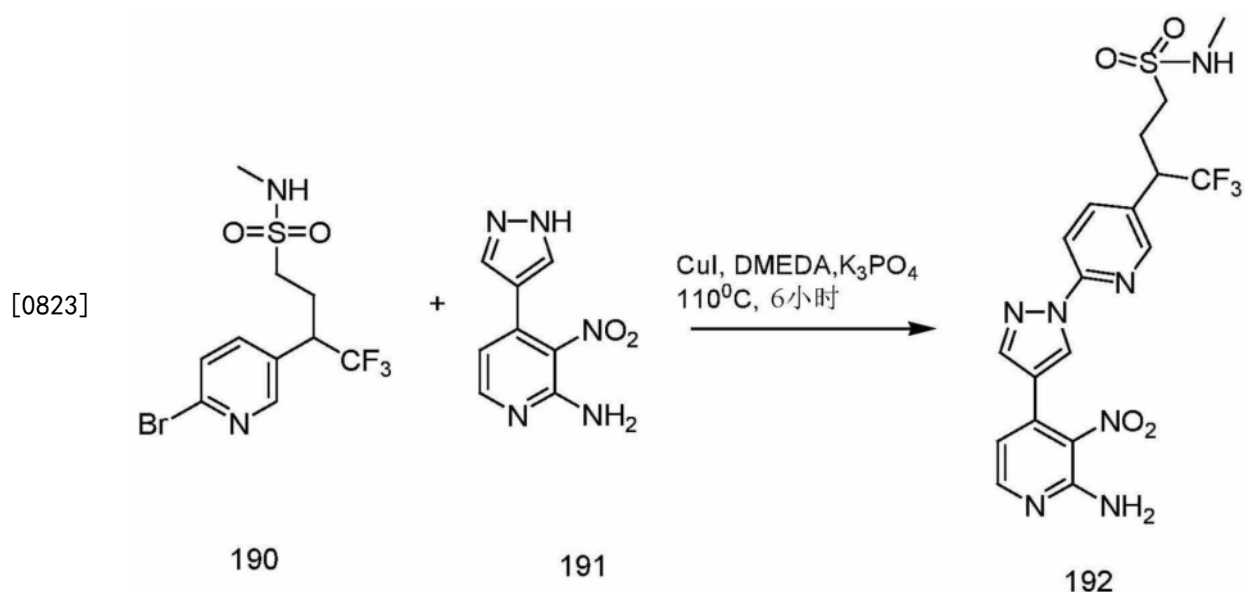
[0818] 步骤-3:3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺的合成



[0820] 向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰氯(0.150g,0.0409mmol)在MeOH(7mL)中的搅拌的溶液添加碱三甲胺(0.124g,0.122mmol)。然后添加甲胺。在室温下添加HCl(0.082g,0.122mmol)。将反应在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得纯化化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.130g,87.83%),为澄清油状物。

[0821] MS:361[M+1]

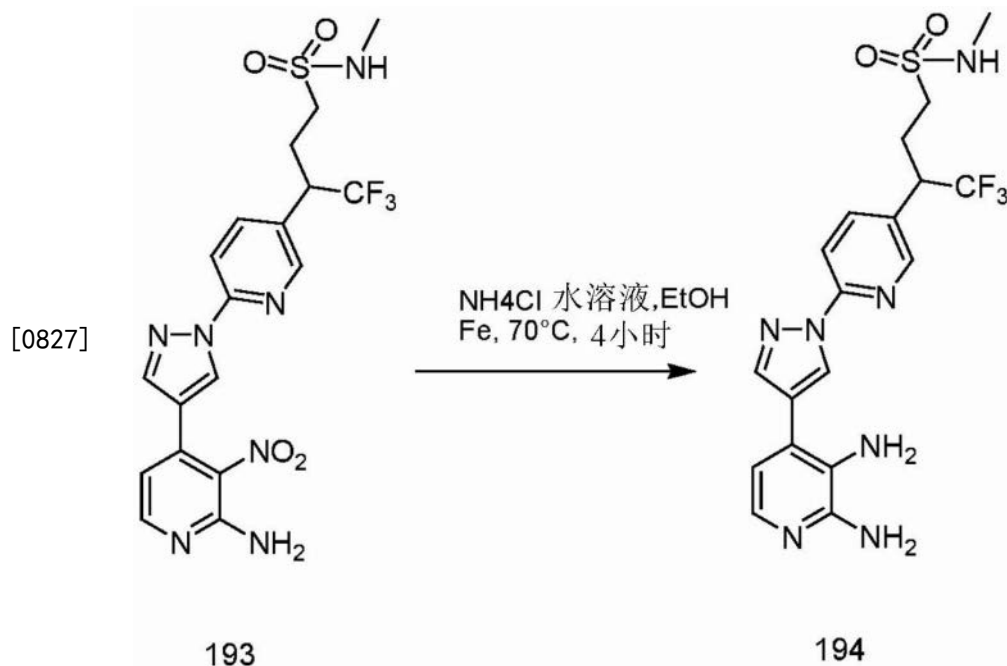
[0822] 步骤-4:3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺的合成



[0824] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.073g,0.036mmol)和化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.130g,0.036mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.152g,0.072mmol),随后添加CuI(0.013g,0.0072mmol)和DMEDA(0.0066g,0.072mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化以获得3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.09g,45%),为黄色固体。

[0825] MS:486.1[M+1]

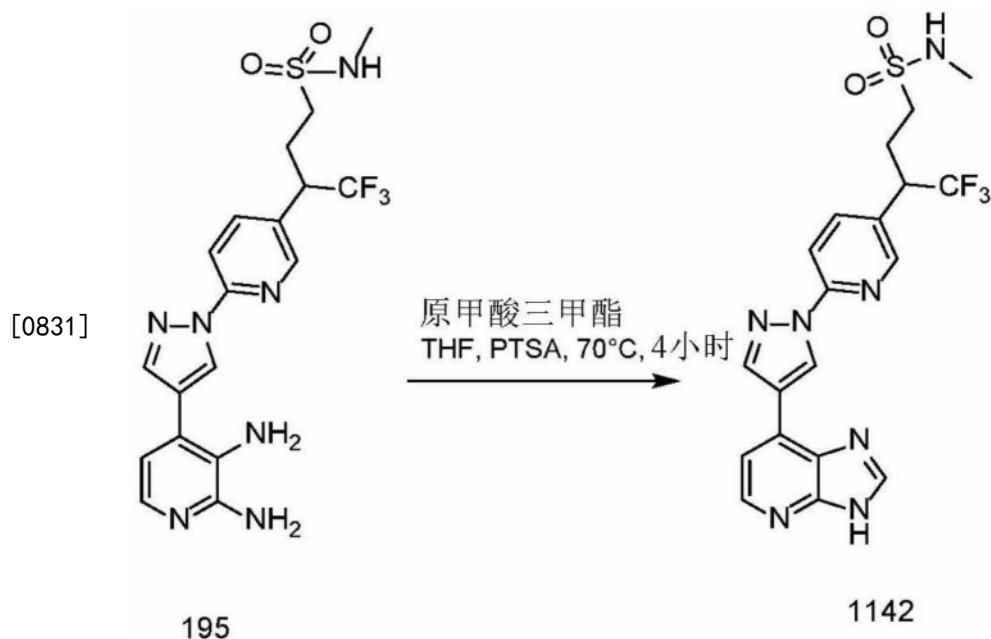
[0826] 步骤-5:3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺的合成



[0828] 在室温下,向3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.070g,0.0144mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.40g,0.76mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $H_2O:EtOAc$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.045g,69.23%),为深棕色固体物料。

[0829] MS:456.2[M+1]

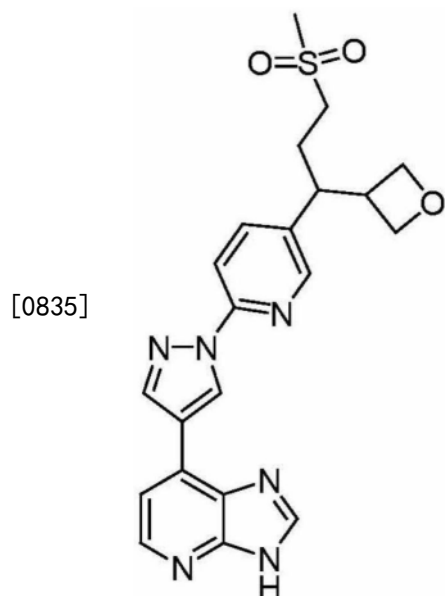
[0830] 步骤-6:3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺的合成:



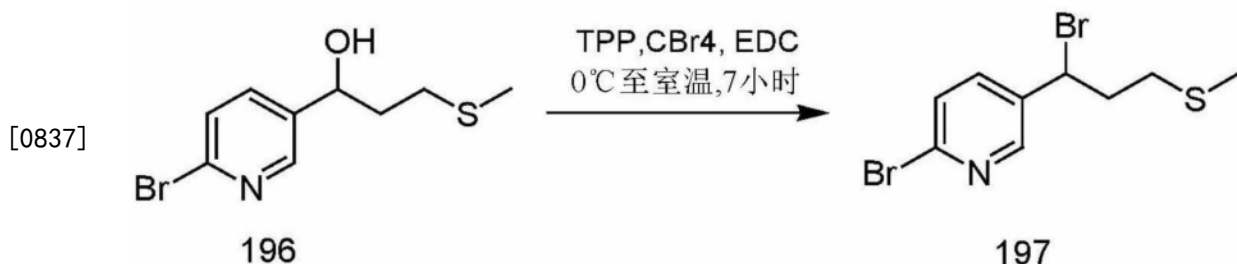
[0832] 向3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.045g,0.0098mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0034g,0.0019mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-磺酰胺(0.021g,46.66%),为灰白色固体。

[0833] MS:466.1[M+1]

[0834] 化合物No.1160:7-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



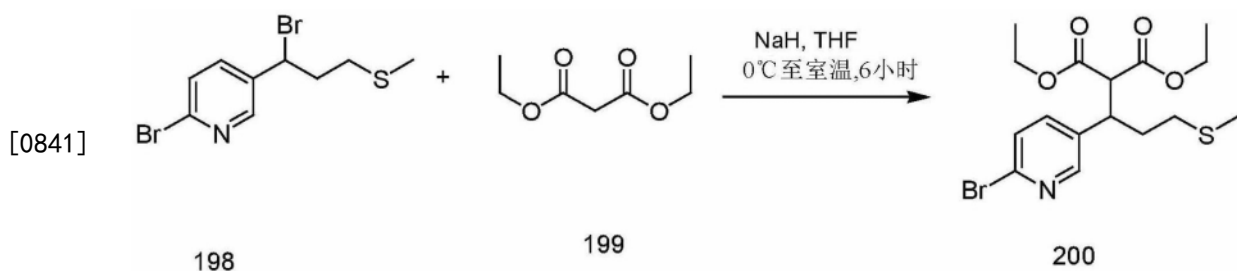
[0836] 步骤-1:2-溴-5-(1-溴-3-(甲硫基)丙基)吡啶的合成:



[0838] 在0℃下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙烷-1-醇(3.5g,1.33mmol)在DCE(70mL)中的搅拌的溶液添加TPP(4.5g,1.73mmol),并随后分批添加四溴化碳(5.7g,1.73mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌7小时。通过TLC监测反应的完成。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中4%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得2-溴-5-(1-溴-3-(甲硫基)丙基)吡啶(2.65g,61.05%),为黄色油状物。

[0839] MS:326.1[M+1]

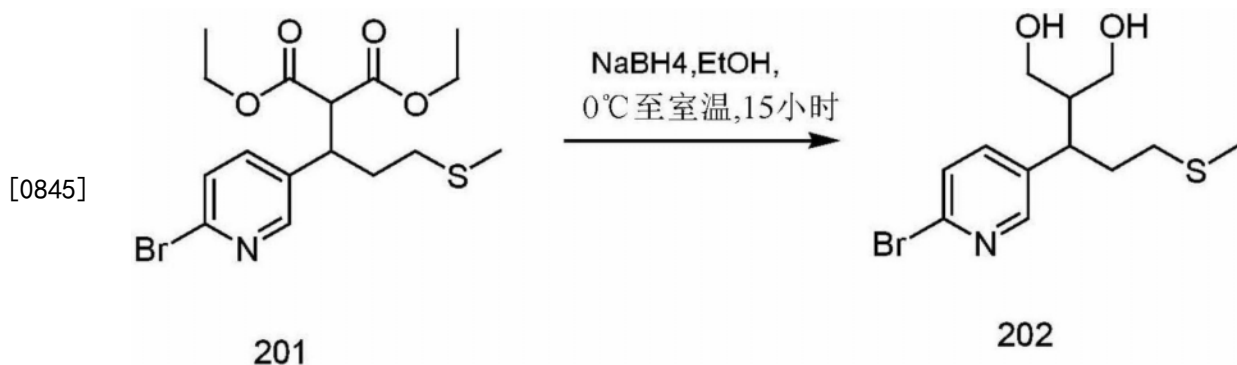
[0840] 步骤-2:2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙基)丙二酸二乙酯的合成:



[0842] 在室温下,向2-溴-5-(1-溴-3-(甲硫基)丙基)吡啶(2.34g,0.720mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液添加丙二酸二乙酯(1.72g,1.08mmol),并将其冷却至10℃。在10℃下分批添加碱氢化钠(0.420g,1.08mmol)并在室温下继续搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并以15%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙基)丙二酸二乙酯(1.05g,37.5%),为黄色油状物。

[0843] MS:404.2[M+1]

[0844] 步骤-3:2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙基)丙烷-1,3-二醇的合成:

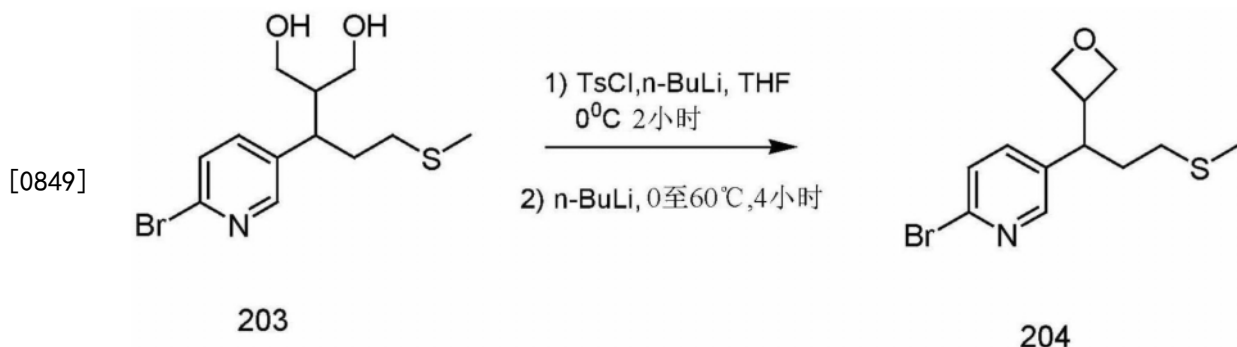


[0846] 在0℃下,向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基)丙基)丙二酸二乙酯(1.05g,

0.259mmol) 在EtOH (20mL) 中的搅拌的溶液添加NaBH₄ (0.290g, 0.777mmol)。使反应在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应。在完成之后, 将反应用水淬灭, 用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶 (100至200目) 柱色谱进行粗制品的纯化, 并且以30% 丙酮/正己烷洗脱期望化合物, 以获得2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基) 丙基) 丙烷-1,3-二醇 (0.500g, 60.16%), 为澄清油状物。

[0847] MS: 320 [M+1]

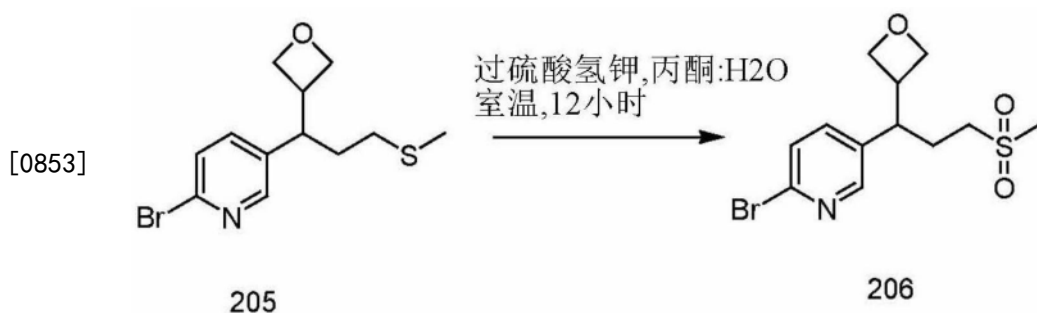
[0848] 步骤-4: 2-溴-5-(3-(甲硫基)-1-(氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶的合成:



[0850] 在0℃下, 在N₂下, 向2-(1-(6-溴吡啶-3-基)-3-(甲硫基) 丙基) 丙烷-1,3-二醇 (0.470g, 0.146mmol) 在无水的THF (30mL) 中的搅拌的溶液。在0℃下逐滴添加正丁基锂 (己烷中1.6M) (0.908mL, 0.146mmol) 并将其搅拌30分钟。缓慢添加对甲苯磺酰氯 (0.277g, 0.146mmol) 在无水的THF中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时, 并逐滴添加第二批正丁基锂 (己烷中1.6M) (0.908mL, 0.146mmol)。在添加之后将混合物在60℃下加热并搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在反应完成之后, 用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离, 并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 获得粗产物。通过硅胶 (100至200目) 柱色谱进行粗制品的纯化, 并且以11% 丙酮/正己烷洗脱期望化合物, 以获得2-溴-5-(3-(甲硫基)-1-(氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶 (0.160g, 36.1%), 为澄清油状物。

[0851] MS: 302.1 [M+1]

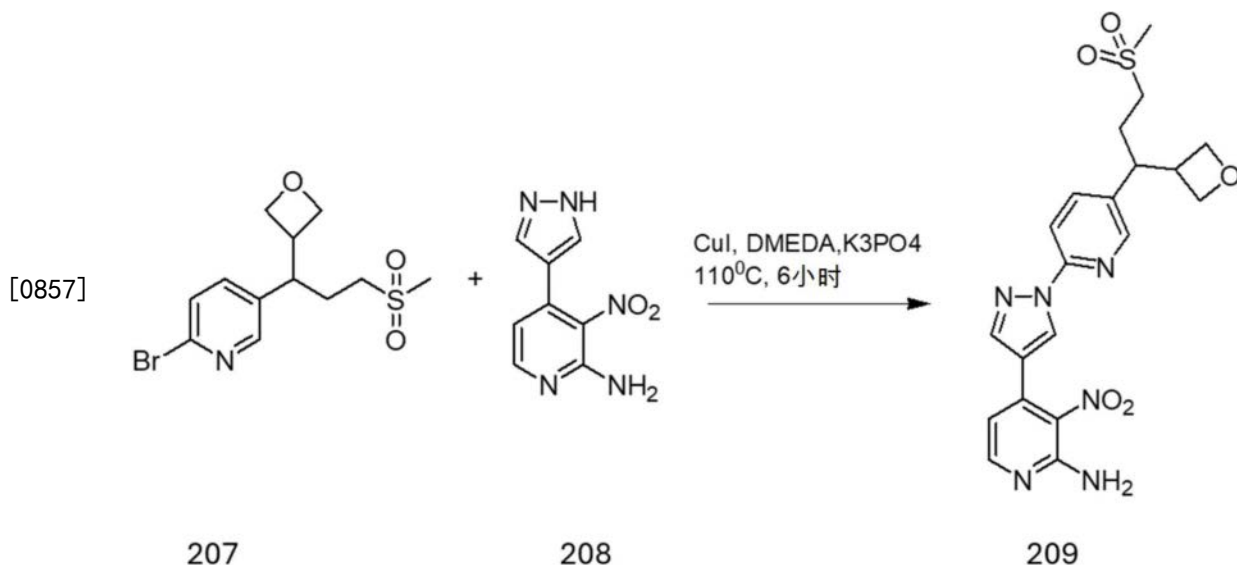
[0852] 步骤-5: 2-溴-5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶的合成:



[0854] 在氮气下, 在0℃下, 向2-溴-5-(3-(甲硫基)-1-(氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶 (0.160g, 0.0520mmol) 在丙酮:H₂O (20mL, 7:3) 中的搅拌的溶液添加过硫酸氢钾 (0.487g, 0.158mmol) 并在相同的温度下搅拌12小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后, 用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离, 并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶 (100至200目) 柱色谱使用DCM中3% MeOH作为洗脱液进行纯化, 以获得2-溴-5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基) 丙基) 吡啶 (0.130g, 73.86%), 为无色油状物。

[0855] MS:334.0[M+1]

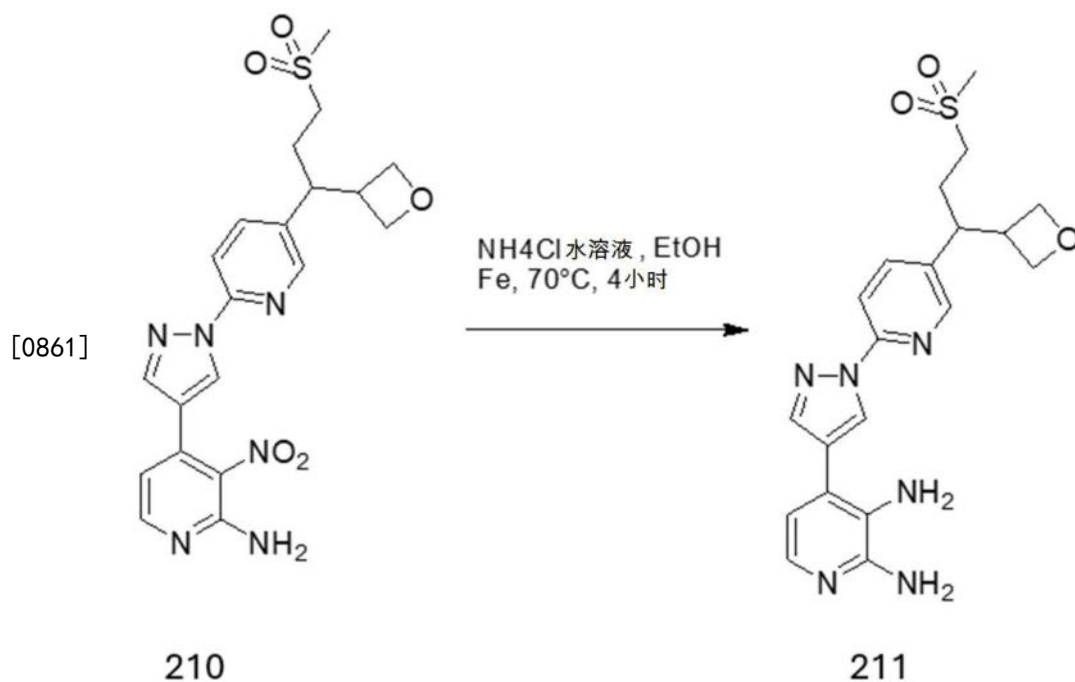
[0856] 步骤-6:4-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成:



[0858] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.079g,0.0389mmol)和化合物2-溴-5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶(0.130g,0.0389mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.164g,0.0778mmol),随后添加CuI(0.014g,0.0077mmol)和DMEDA(0.068g,0.0778mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中4至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.085g,47.22%),为黄色固体。

[0859] MS:459.1[M+1]

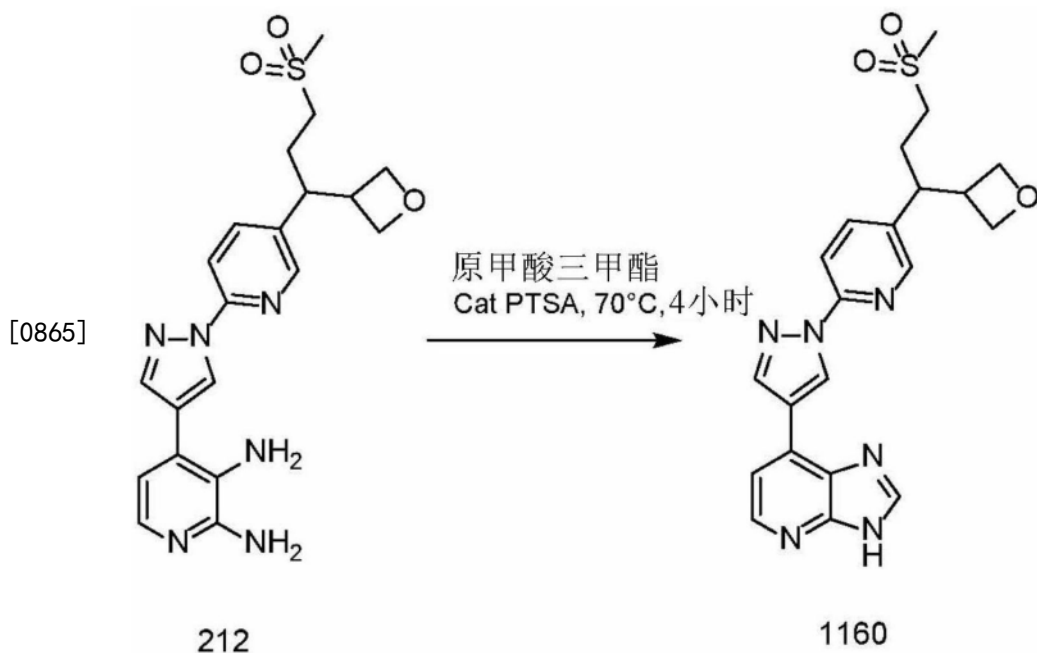
[0860] 步骤-7:4-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成



[0862] 在室温下,向4-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.060g,0.0131mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.034g,0.06591mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的4-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.045g,80.35%),为深棕色固体物料。

[0863] MS:429.2[M+1]

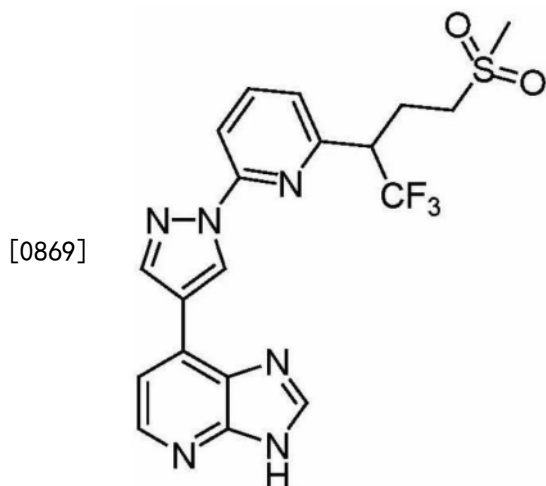
[0864] 步骤-8:7-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成:



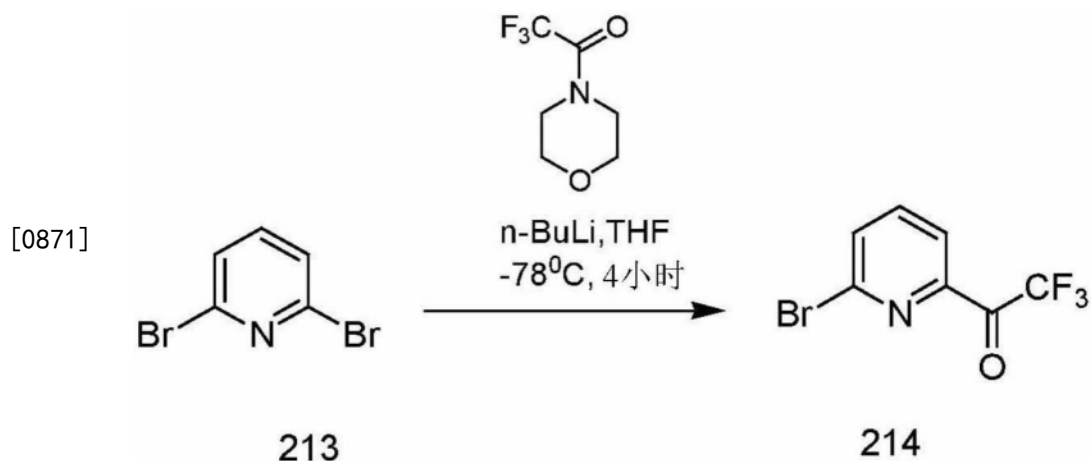
[0866] 向4-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.045g,0.0105mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0036g,0.0021mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(5-(3-(甲基磺酰基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.025g,54%),为灰白色固体。

[0867] MS:439.0[M+1]

[0868] 化合物No.1175:7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

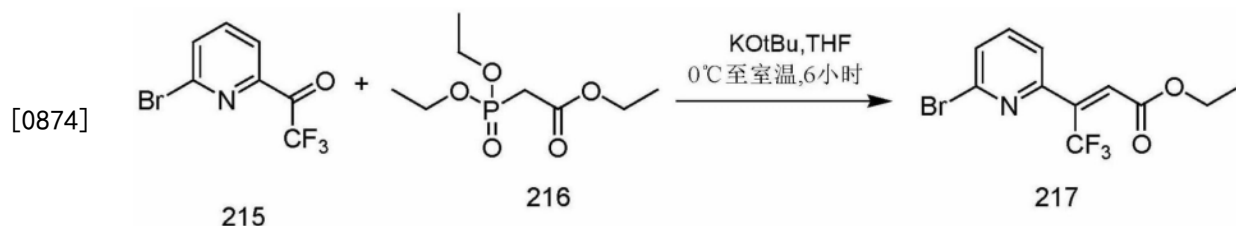


[0870] 步骤-1:1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮的合成:



[0872] 在氮气下,在-78℃下,向2,6-二溴吡啶(5.0g,2.12mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(12.5mL,3.18mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将2,2,2-三氟-1-吗啉代乙酮(5.06g,2.76mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中18%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.5g,64.81%),为无色油状物。

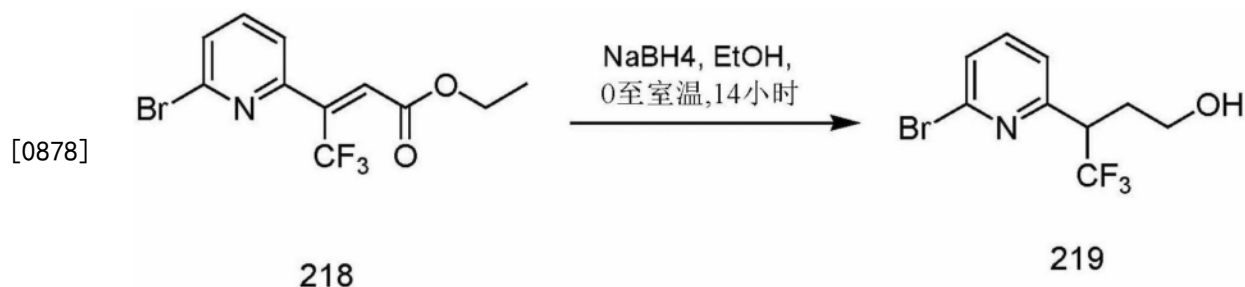
[0873] 步骤-2: (E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯的合成



[0875] 在0℃下,在N₂下,向膦酰基乙酸三乙酯(3.9g,1.77mmol)和THF(60ml)的搅拌的溶液分批添加碱叔丁醇钾(1.98g,1.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时以产生阴离子。缓慢添加1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.0g,1.18mmol)在THF(15ml)中的溶液。在添加之后在室温下搅拌混合物6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以9至15% EA/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(E/Z)乙基3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,40%),为黄色油状物。

[0876] MS: 324 [M+1]

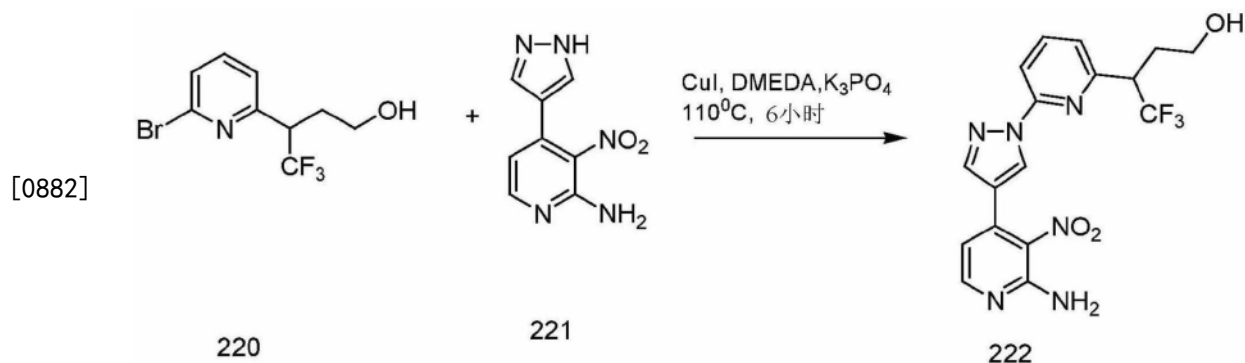
[0877] 步骤-3: 3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成:



[0879] 在0℃下,向(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g, 462mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.520g, 1380mmol)。使反应在室温下搅拌14小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以30%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.610g, 46.5%),为澄清油状物。

[0880] MS: 284 [M+1]

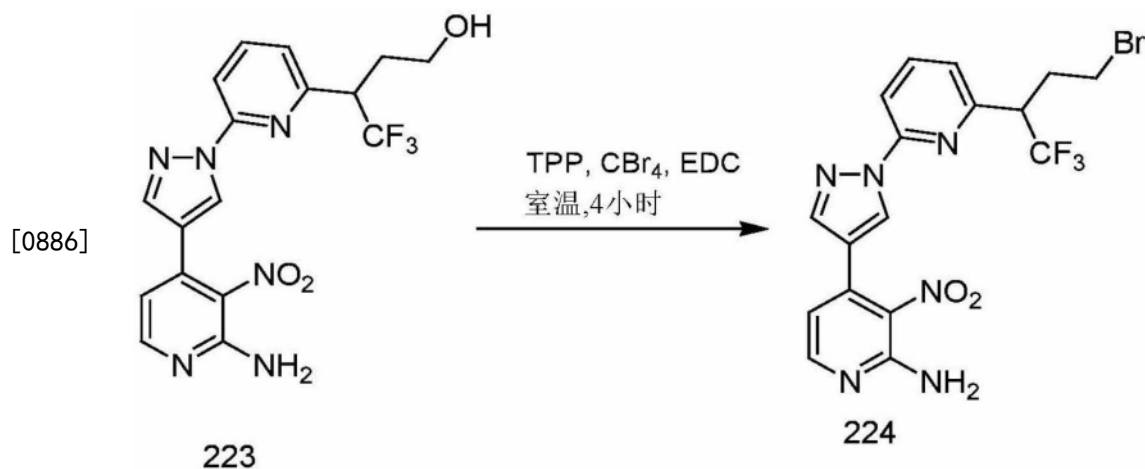
[0881] 步骤-4: 3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成



[0883] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.253g, 123mmol)和化合物3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.350g, 123mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加K₃PO₄(0.521g, 246mmol),随后添加CuI(0.046g, 0.246mmol)和DMEDA(0.216g, 246mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.250g, 50%),为黄色固体。

[0884] MS: 409.1 [M+1]

[0885] 步骤-5: 4-(1-(6-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成

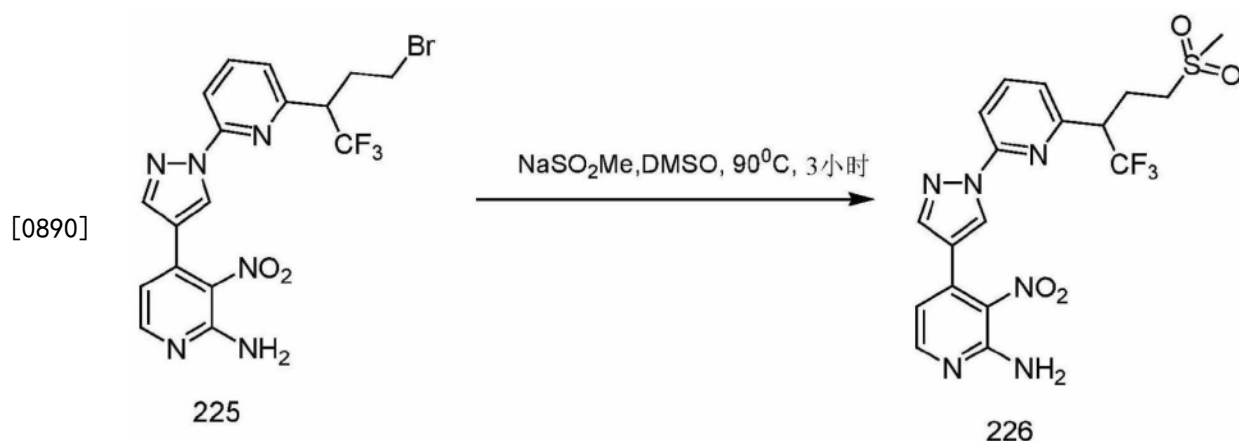


[0887] 在0℃下,向3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-4,

4,4-三氟丁烷-1-醇 (0.120g, 0.29mmol) 在DCE (10mL) 中的搅拌的溶液添加TPP (0.115g, 0.44mmol), 并随后分批添加四溴化碳 (0.145g, 0.44mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌7小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后, 用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离, 并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶 (100至200目) 柱色谱使用DCMA中2至3% 甲醇作为洗脱液进行纯化, 以获得4- (1- (6- (4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 47.05%), 为黄色固体。

[0888] MS: 471.1 [M+1]

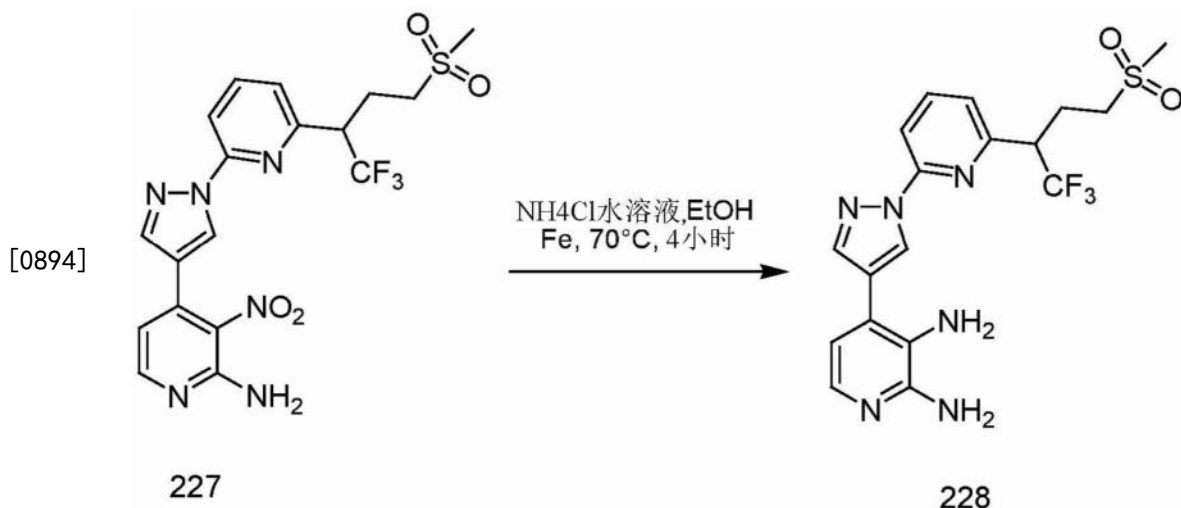
[0889] 步骤-6: 4- (1- (6- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3-硝基吡啶-2-胺的合成:



[0891] 向4- (1- (6- (4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 0.130mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的搅拌的溶液添加甲烷亚磺酸钠 (0.027g, 0.20mmol)。向所得反应混合物添加, 在90°C下搅拌3小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后, 用碳酸氢盐淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物, 将其通过硅胶 (100至200目) 柱色谱: 以6至7% MeOH/DCM为洗脱液进行纯化, 以获得4- (1- (6- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) -3-硝基吡啶-2-胺 (0.052g, 81.20%), 为黄色固体。

[0892] MS: 471 [M+1]

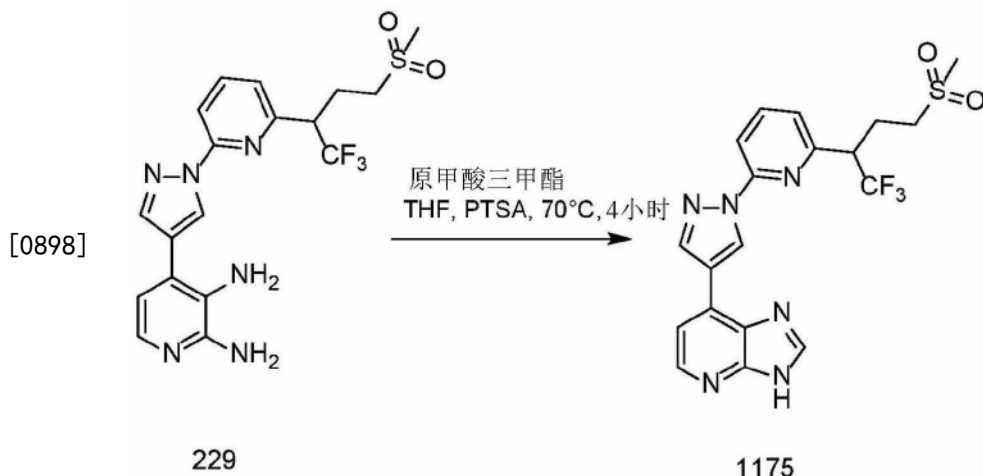
[0893] 步骤-7: 4- (1- (6- (1,1,1-三氟-4- (甲基磺酰基) 丁烷-2-基) 吡啶-2-基) -1H-吡唑-4-基) 吡啶-2,3-二胺的合成:



[0895] 在室温下,向4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.052g,0.11mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.029g,0.55mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.036g,75%),为深棕色固体物料。

[0896] MS:441.2[M+1]

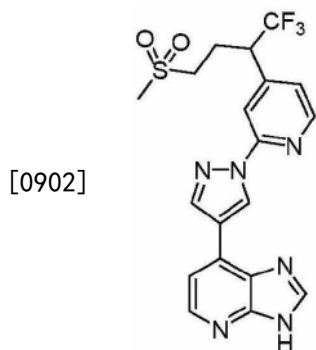
[0897] 步骤-8:7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成:



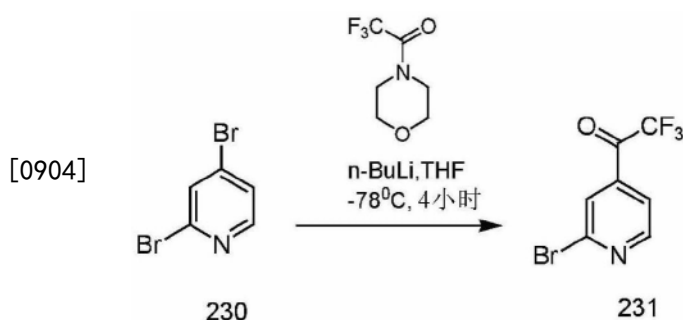
[0899] 向4-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.035g,0.079mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0027g,0.015mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.021g,60%),为灰白色固体。

[0900] MS: 451.1 [M+1]

[0901] 化合物No.1176: 7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成

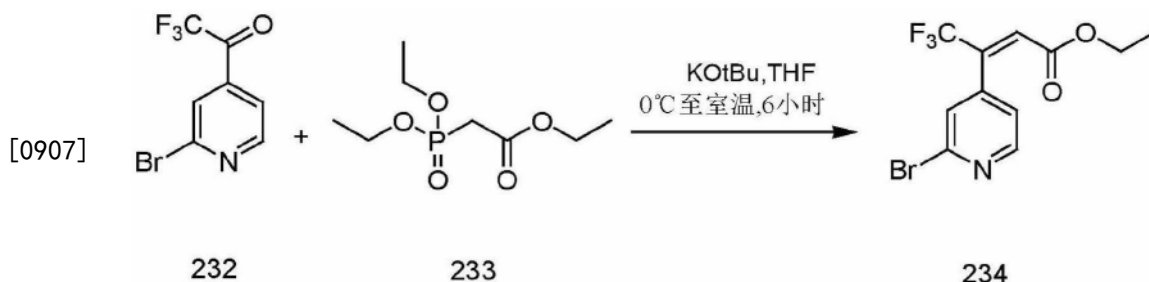


[0903] 步骤-1: 1-(2-溴吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酮的合成:



[0905] 在氮气下,在-78℃下,向2,4-二溴吡啶(5.0g,2.12mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(12.5mL,3.18mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将2,2,2-三氟-1-吗啉代乙酮(5.06g,2.76mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中18%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(2-溴吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.5g,64.81%),为无色油状物。

[0906] 步骤-2: (E/Z)-乙基3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯的合成

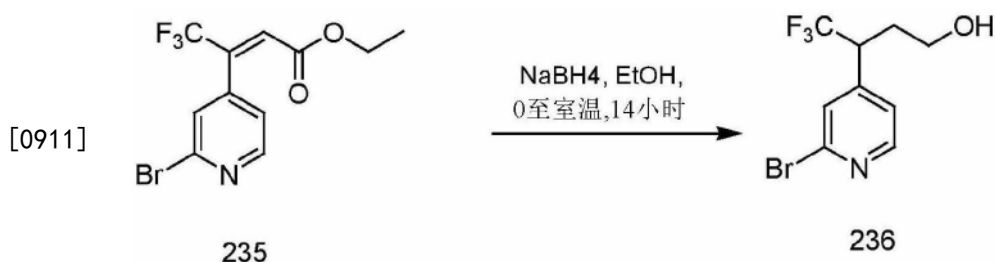


[0908] 在0℃下,在N₂下,向磷酸基乙酸三乙酯(3.9g,1.77mmol)和THF(60ml)的搅拌的溶液分批添加碱叔丁醇钾(1.98g,1.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时以产生阴离子。缓慢添加1-(2-溴吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.0g,1.18mmol)在THF(15ml)中的溶液。在添加之后在室温下搅拌混合物6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以9至15% EA/己烷为洗脱液进行纯

化,以获得(E/Z)-乙基3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,40%),为黄色油状物。

[0909] MS:324[M+1]

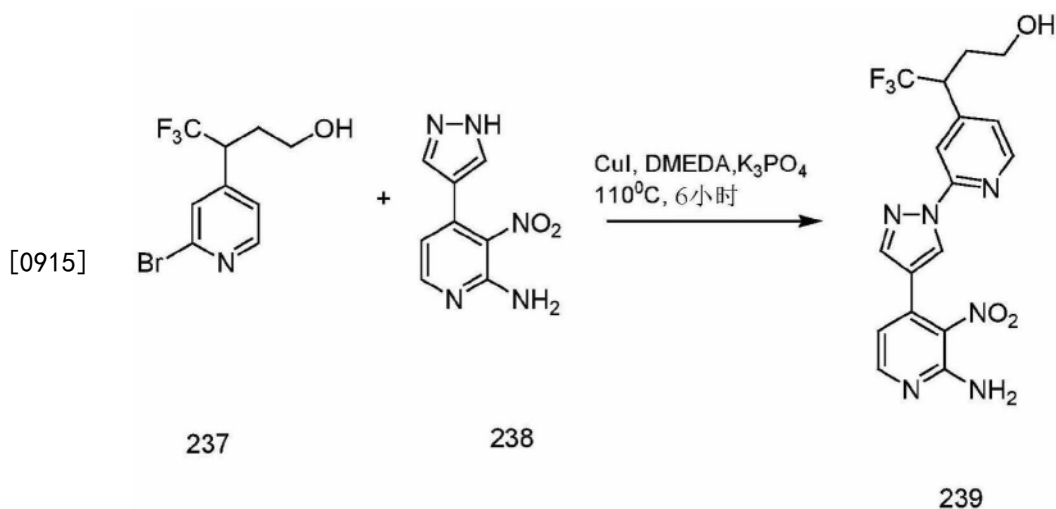
[0910] 步骤-3:3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成:



[0912] 在0℃下,向(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,462mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.520g,1380mmol)。使反应在室温下搅拌14小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以30%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.610g,46.5%),为澄清油状物。

[0913] MS:284[M+1]

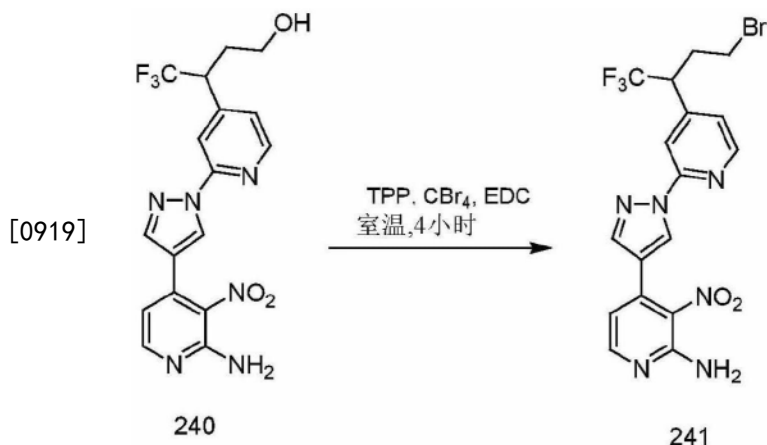
[0914] 步骤-4:3-(2-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成



[0916] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.253g,123mmol)和化合物3-(2-溴吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.350g,123mmol)在二氧六环(5mL)中的搅拌的溶液添加K₃PO₄(0.521g,246mmol),随后添加CuI(0.046g,0.246mmol)和DMEDA(0.216g,246mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得3-(2-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.250g,50%),为黄色固体。

[0917] MS:409.1[M+1]

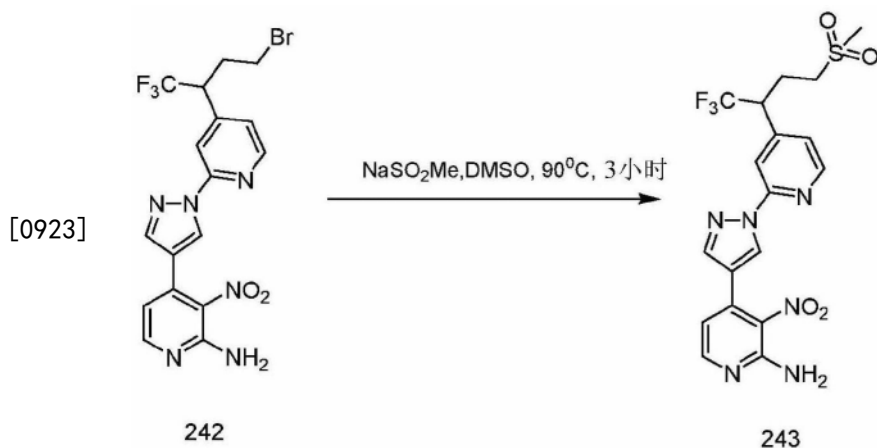
[0918] 步骤-5: 4-(1-(4-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成



[0920] 在0℃下,向3-(2-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.120g,0.29mmol)在DCE(10mL)中的搅拌的溶液添加TPP(0.115g,0.44mmol),并随后分批添加四溴化碳(0.145g,0.44mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌7小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCMA中2至3%甲醇作为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(4-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.065g,47.05%),为黄色固体。

[0921] MS:471.1[M+1]

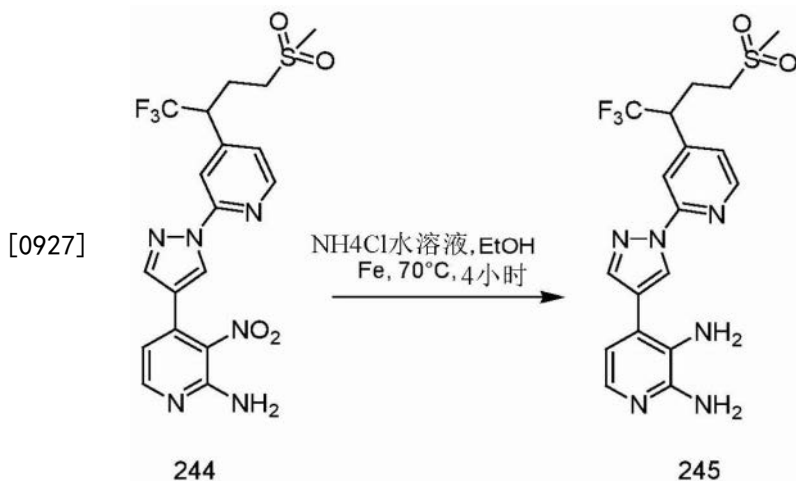
[0922] 步骤-6: 4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成:



[0924] 向4-(1-(4-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.065g,0.130mmol)在DMSO(3.0mL)中的搅拌的溶液添加甲烷亚磺酸钠(0.027g,0.20mmol)。向所得反应混合物添加,在90℃下搅拌3小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以6至7% MeOH/DCM为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.052g,81.20%),为黄色固体。

[0925] MS:471[M+1]

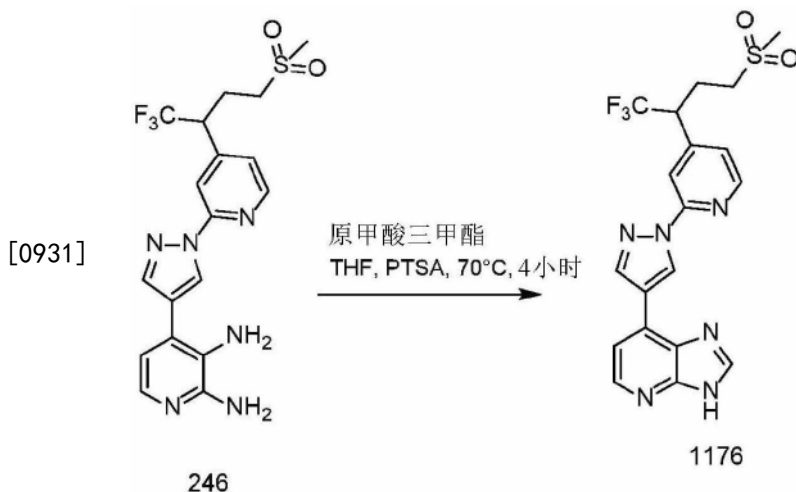
[0926] 步骤-7:4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成:



[0928] 在室温下,向4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.052g,0.11mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.029g,0.55mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的4-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.036g,75%),为深棕色固体物料。

[0929] MS:441.2[M+1]

[0930] 步骤-8:7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成:

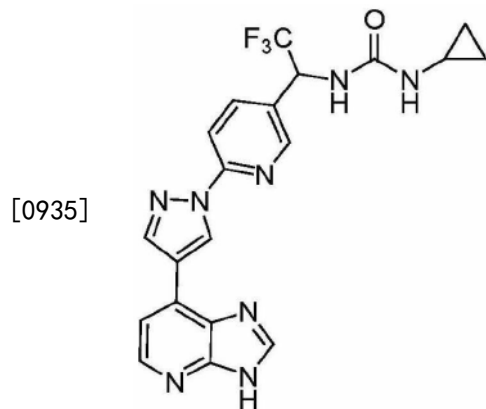


[0932] 向4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺((0.035g,0.079mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0027g,0.015mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至

200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(4-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.021g, 60%),为灰白色固体。

[0933] MS:451.1[M+1]

[0934] 化合物No.1178:1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲的合成



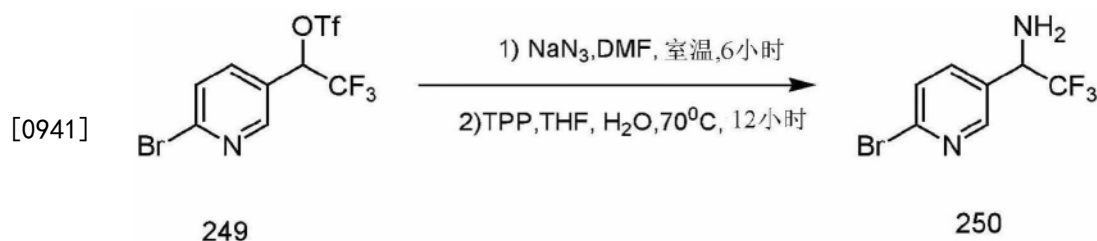
[0936] 步骤-1:4-硝基苯基环丙基氨基甲酸酯的合成:



[0938] 在0℃下,向环丙胺(2.0g,3.508mmol)在DCM(60.0mL)中的搅拌的溶液添加三甲胺(5.3g,5.26mmol),随后添加4-硝基苯基氯甲酸酯(9.1g,4.55mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将固体析出物(solid fall out)在buckner上直接过滤,并随后用DCM洗涤以获得纯产物(1.2g,15.58%),为白色固体。

[0939] MS:223[M+1]

[0940] 步骤-2:1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺的合成

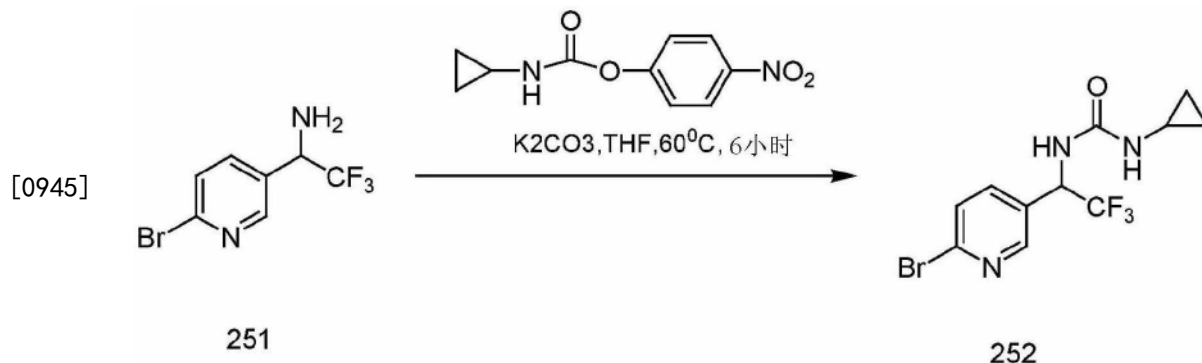


[0942] 在室温下,向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(0.650g, 0.167mmol)在DMF(5ml)中的搅拌的溶液添加叠氮化钠(0.108g,0.167mmol)。在相同温度下搅拌反应混合物6小时。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到纯中间体。在室温下,向叠氮化物中间体(0.550g,0.192mmol)的溶液添加THF:H₂O(8:2ml)中的TPP(0.512g,0.192mmol),并随后在60℃下继续搅拌12小时。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有

机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以己烷中20至30%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺(0.160g,32%),为黄色油状物。

[0943] MS:255.1[M+1]

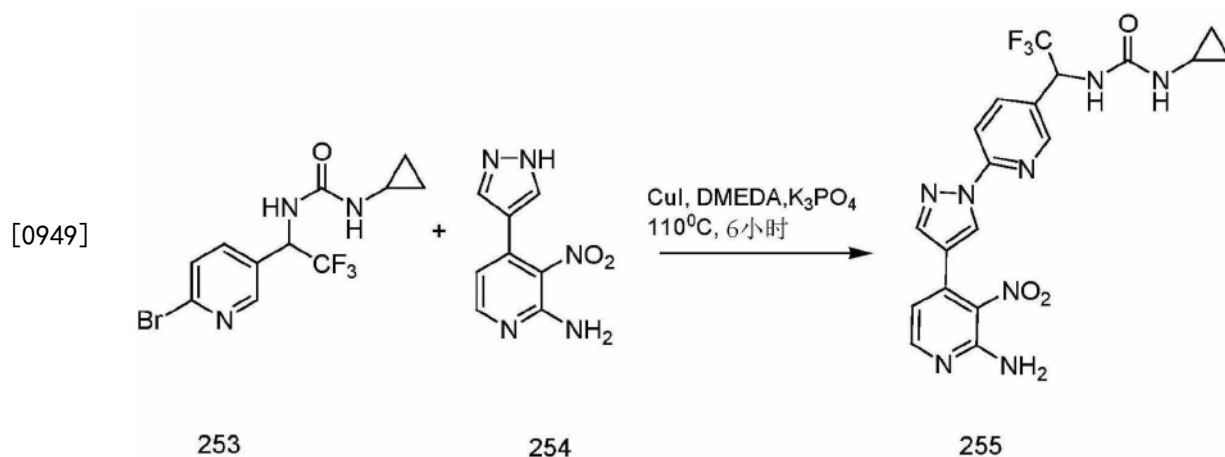
[0944] 步骤-3:1-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲的合成



[0946] 向1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙胺(0.200g,0.078mmol)在THF(10.0mL)中的搅拌的溶液添加碳酸钾(0.107g,0.078mmol),随后添加4-硝基苯基环丙基氨基甲酸酯(0.248g,0.011mmol)。将所得反应混合物在60°C下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以15至20%丙酮/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(0.120g,50.84%),为白色固体。

[0947] MS:338[M+1]

[0948] 步骤-4:1-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲的合成

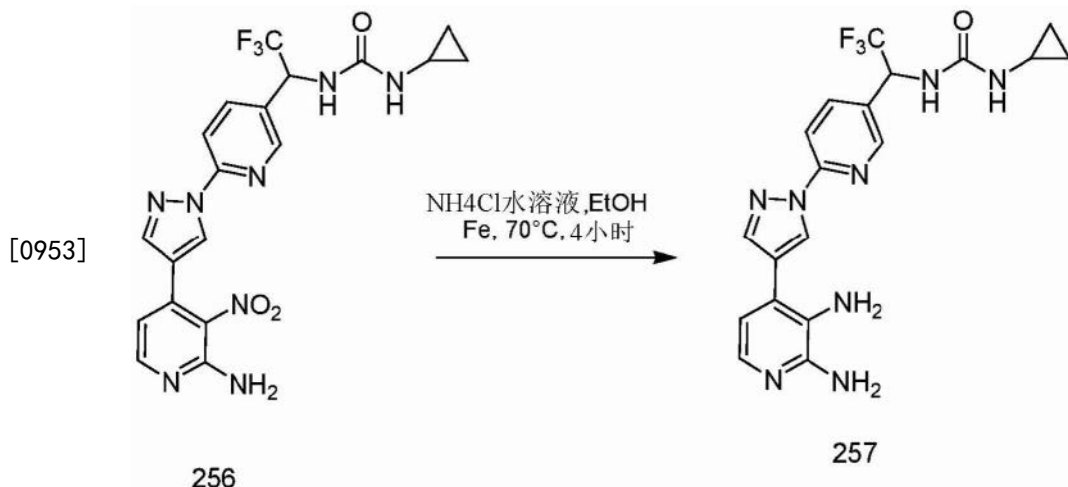


[0950] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.090g,0.0443mmol)和化合物1-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲(0.150g,0.0443mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.122g,0.0886mmol),随后添加CuI(0.016g,0.00886mmol)和DMEDA(0.077g,0.0886mmol)。将反应在110°C下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中9至10% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得1-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-

基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲(0.090g,45%),为黄色固体。

[0951] MS:463.1[M+1]

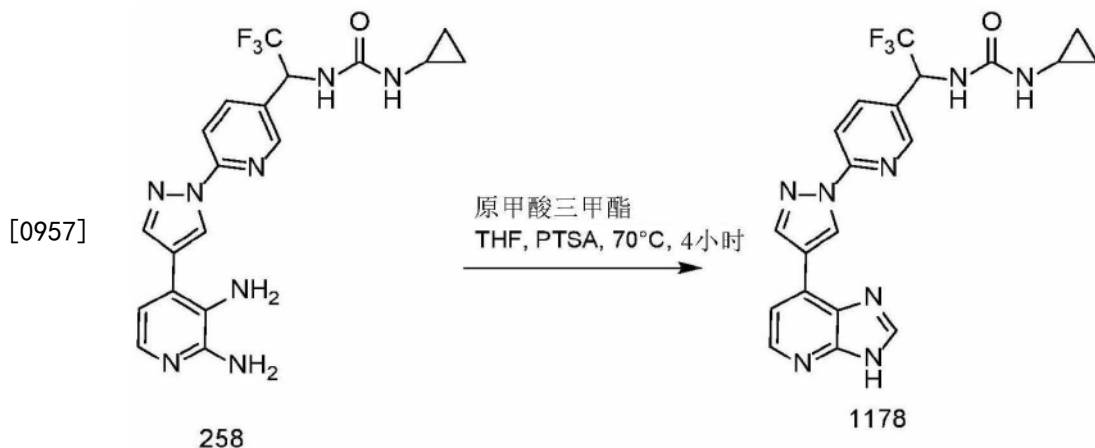
[0952] 步骤-5:1-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲的合成



[0954] 在室温下,向1-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲(0.085g,0.0183mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.048g,0.0919mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的1-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲(0.045g,56.96%),为深棕色固体物料。

[0955] MS:433.2[M+1]

[0956] 步骤-6:1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲的合成:

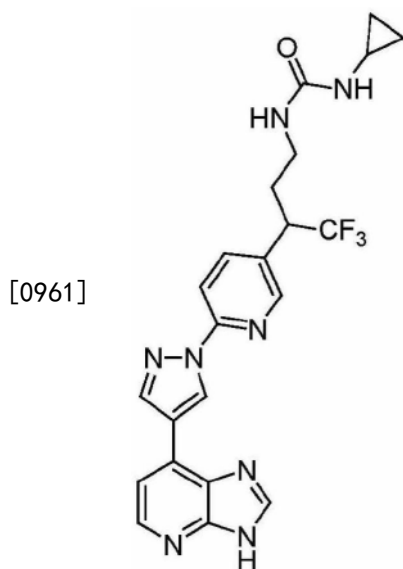


[0958] 向1-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲((0.045g,0.0104mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0035g,0.0020mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层

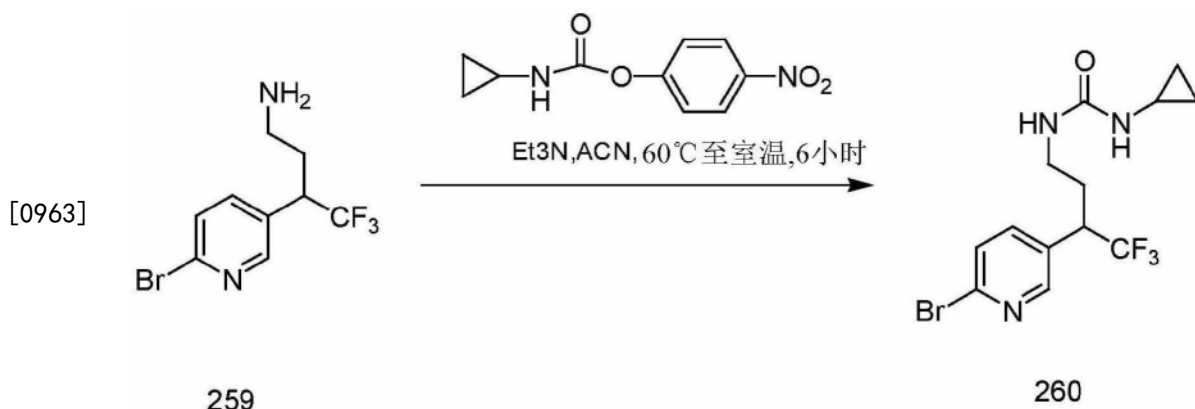
用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中10至11% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得1-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-环丙基脲(0.023g, 51%),为灰白色固体。

[0959] MS:443.1[M+1]

[0960] 化合物No.1179:1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲的合成



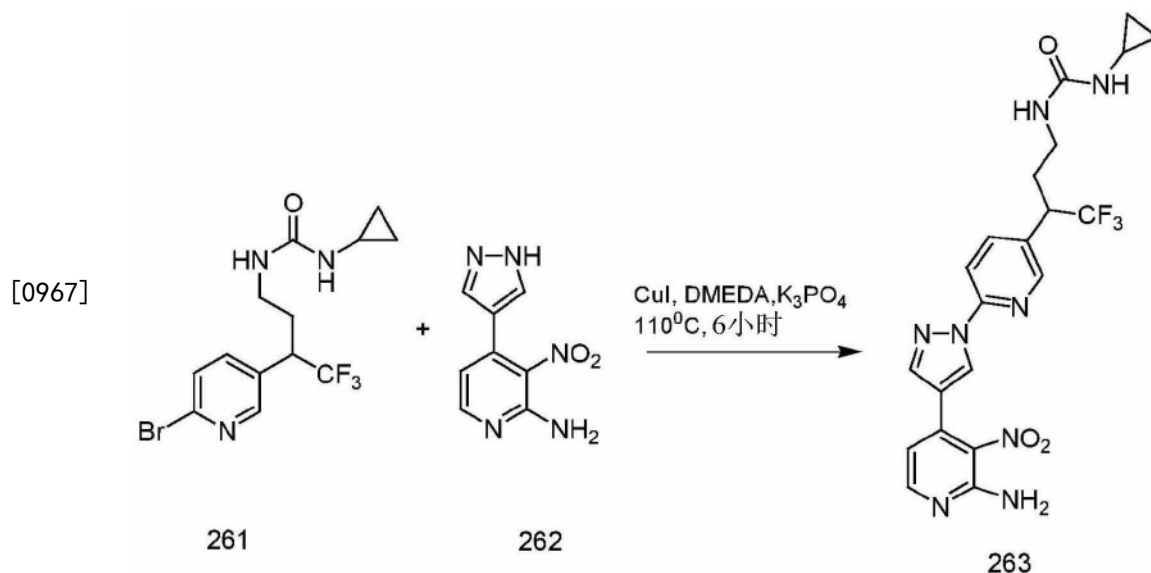
[0962] 步骤-1:1-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲的合成:



[0964] 向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-胺(0.130g, 0.045mmol)在ACN(10.0mL)中的搅拌的溶液添加三甲胺(0.136g, 0.135mmol),随后添加4-硝基苯基环丙基氨基甲酸酯(0.152g, 0.068mmol)。将所得反应混合物在60℃下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以25至30%丙酮/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(0.140g, 83.83%),为黏性油状物。

[0965] MS:367[M+2]

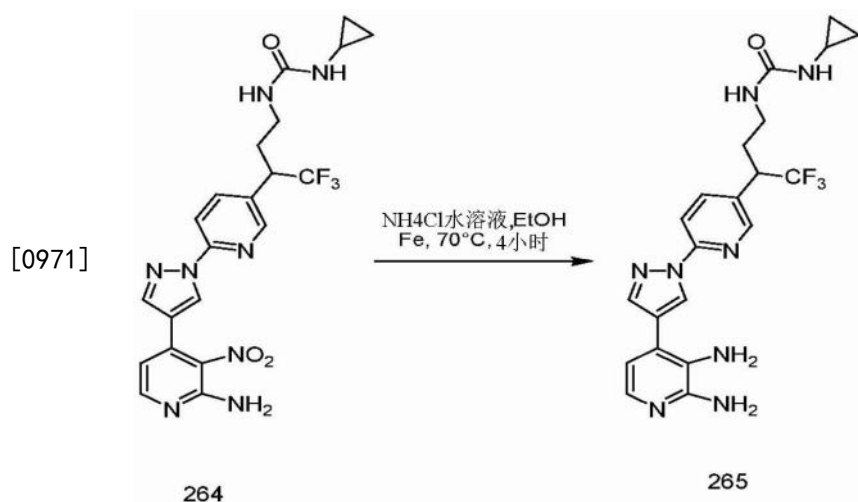
[0966] 步骤-2:1-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲的合成



[0968] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.073g, 0.0356mmol)和化合物1-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲(0.130g, 0.0356mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.150g, 0.0712mmol),随后添加CuI(0.013g, 0.00712mmol)和DMEDA(0.062g, 0.0712mmol)。将反应在110°C下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中7至8% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得1-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲(0.080g, 45.97%),为黄色固体。

[0969] MS: 491.1 [M+1]

[0970] 步骤-3: 1-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲的合成

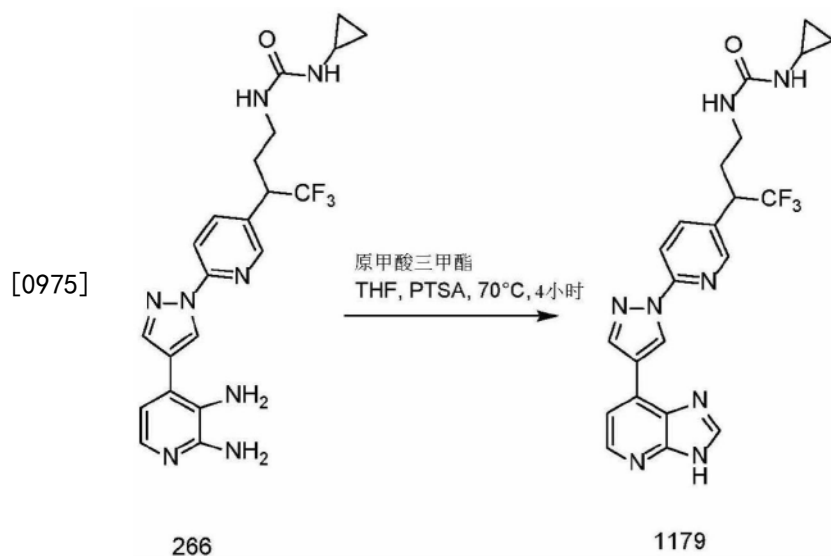


[0972] 在室温下,向1-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲(0.060g, 0.0122mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.032g, 0.0612mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 H_2O :EtOAc(50mL, 5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水

洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的1-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲(0.042g,75%),为深棕色固体物料。

[0973] MS:461.2[M+1]

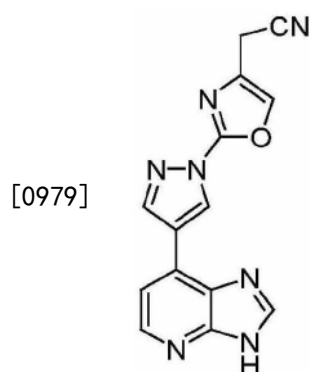
[0974] 步骤-4:1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲的合成:



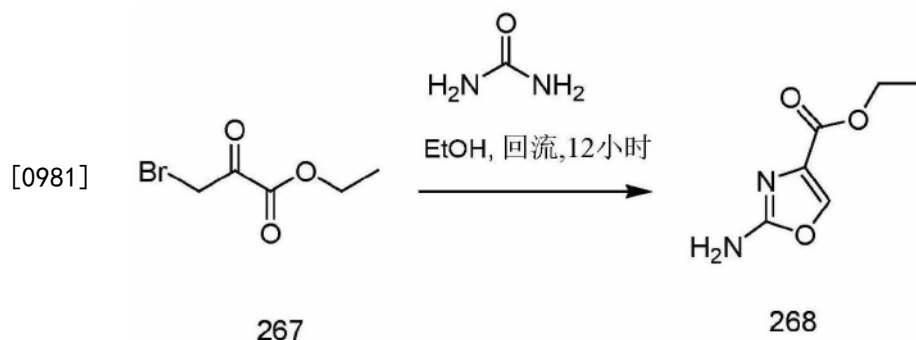
[0976] 向1-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲((0.042g,0.0091mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0031g,0.0018mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得1-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)-3-环丙基脲(0.021g,48.83%),为灰白色固体。

[0977] MS:471.1[M+1]

[0978] 化合物No.1075:2-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈的合成



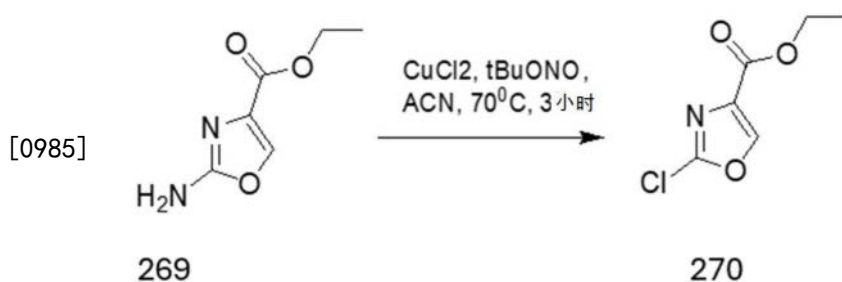
[0980] 步骤-1:2-氨基噁唑-4-羧酸乙酯的合成



[0982] 在室温下,向3-溴-2-氧代丙酸乙酯(1.0g,5.128mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌的溶液添加脲(0.462g,7.692mmol)。将所得反应混合物在回流温度下搅拌过夜。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以40%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得2-氨基噁唑-4-羧酸乙酯(0.700g,87.5%),为乳白色固体。

[0983] MS:157.2[M+1]

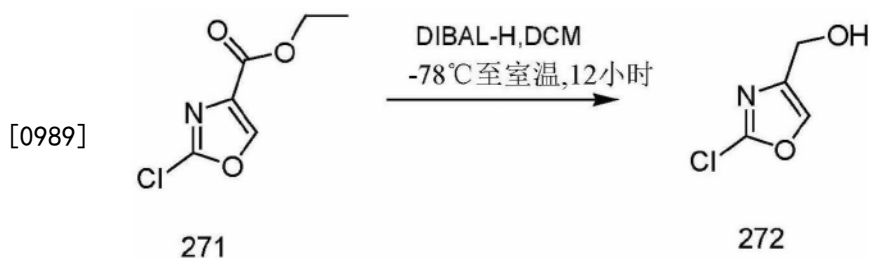
[0984] 步骤-2:2-氯噁唑-4-羧酸乙酯的合成:



[0986] 在室温下,向 CuCl_2 (1.29g,9.609mmol)在ACN(20mL)中的搅拌的溶液添加叔丁腈(0.991g,9.609mmol)。将所得反应物料在65°C下加热。在65°C下分批添加所添加的化合物2-氨基噁唑-4-羧酸乙酯(1.0g,6.406mmol)并继续搅拌2小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物冷却至0°C并用6N HCl酸化并用醚萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以18%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物以获得2-氯噁唑-4-羧酸乙酯(0.500g,44.6%),为棕色固体。

[0987] MS:176[M+1]

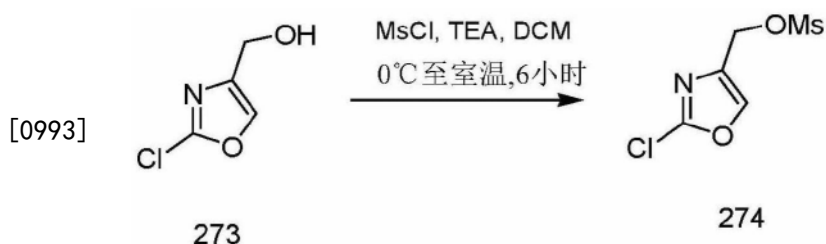
[0988] 步骤-3:(2-氯噁唑-4-基)甲醇的合成



[0990] 在惰性条件下,向2-氯嘧啶-4-羧酸乙酯(0.400g,2.271mmol)在冷却至-78℃的DCM(10mL)中的搅拌的溶液。在-78℃下添加DIBAL-H(3.4ml,3.410mmol)并在相同温度下继续搅拌1小时。在此之后将其在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物用碎冰随后用1N HCl淬灭,用醚萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,以获得粗制(2-氯嘧啶-4-基)甲醇(0.250g,82.5%),为黄色液体,其直接(as such)用于下一步。

[0991] MS:134.1[M+1]

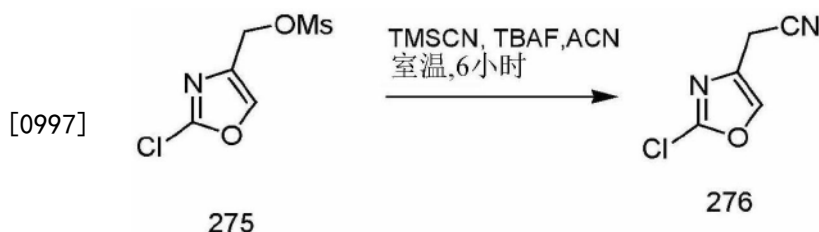
[0992] 步骤-4: (2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯的合成



[0994] 在室温下,向(2-氯嘧啶-4-基)甲醇(0.10g,0.749mmol)在DCM(10mL)中的搅拌的溶液添加碱三乙胺(0.114g,1.123mmol)并将其冷却至0℃。在0℃下逐滴添加甲磺酰氯(0.103g,0.898mmol)并继续搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用DCM萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩获得纯的(2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯(0.155g,97.77%),为灰白色固体。

[0995] MS:211.1[M+1]

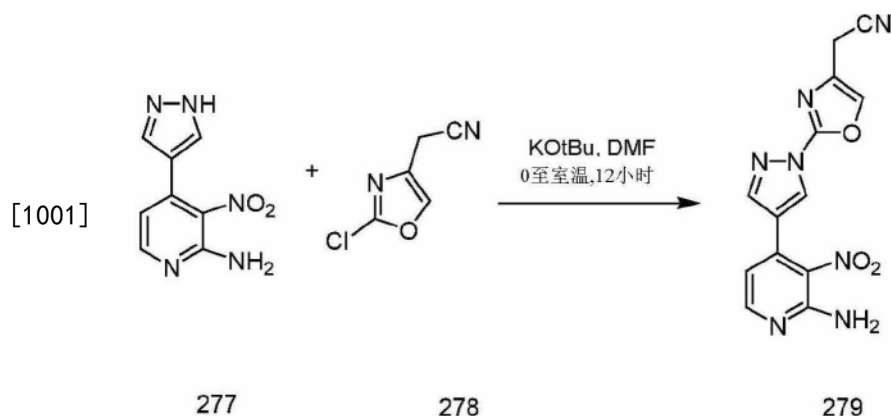
[0996] 步骤-5: 2-(2-氯嘧啶-4-基)乙腈的合成



[0998] 在室温下,向(2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯(0.500g,2.362mmol)在ACN(10mL)中的搅拌的溶液添加THF(4.72ml,4.725mmol)中的TBAF 1M,并随后添加TMSCN(0.469g,4.725mmol)。在室温下搅拌所得反应混合物6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以18%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物以获得纯的2-(2-氯嘧啶-4-基)乙腈(0.210g,62.31%),为白色固体。

[0999] MS:143.2[M+1]

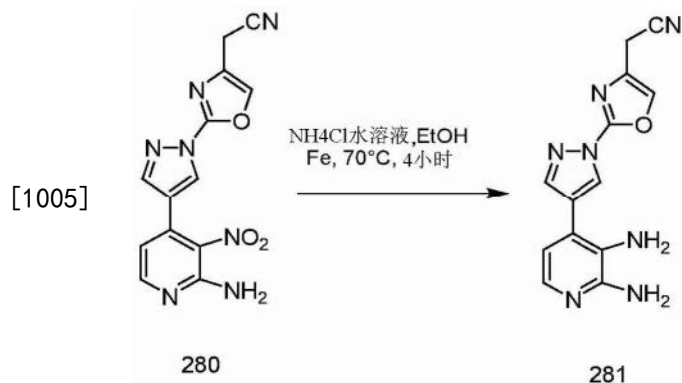
[1000] 步骤-6: 2-(2-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)乙腈的合成



[1002] 在室温下,向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.040g,0.195mmol)的搅拌的溶液添加DMF(4ml)、叔丁醇钾(0.022g,0.195mmol)和化合物2-(2-氯噁唑-4-基)乙腈(0.028g,0.39mmol)。将反应在80℃下加热12小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中5至6% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(2-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈(0.030g,49.45%),为黄色固体。

[1003] MS:312.1[M+1]

[1004] 步骤-7:2-(2-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈的合成

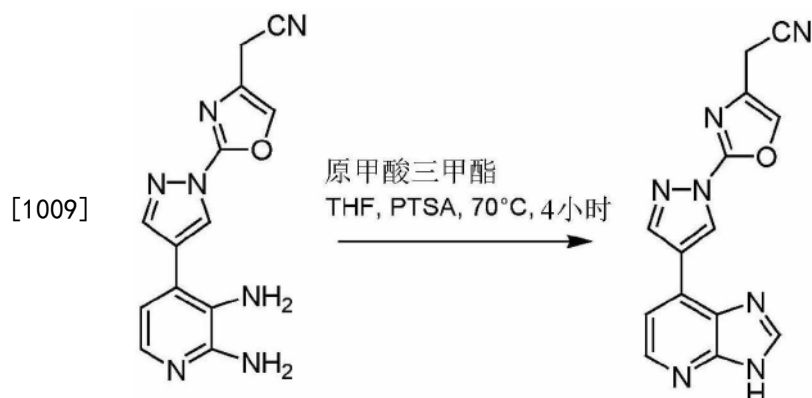


[1006] 在室温下,向2-(2-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈(0.030g,0.096mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.017g,0.48mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得2-(2-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙腈(0.025g,92%),为深棕色固体物料。

[1007] MS:283.2[M+1]

[1008] 步骤-8:2-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-基)乙

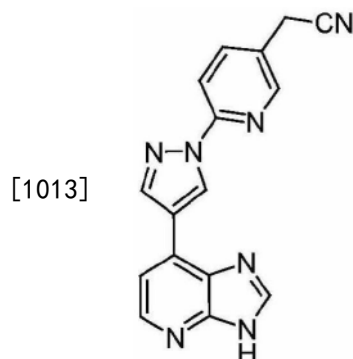
腈的合成



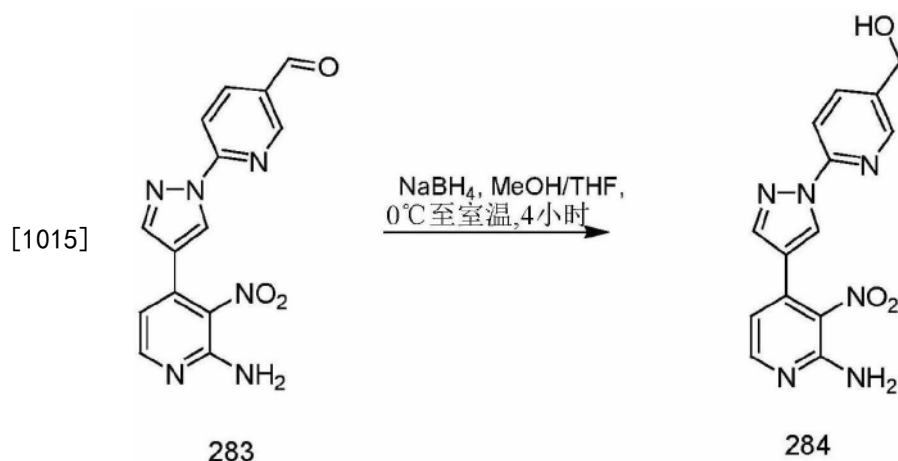
[1010] 向2-(2-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)咪唑-4-基)乙腈(0.025g, 0.088mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g, 0.0017mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(2-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)咪唑-4-基)乙腈(0.011g, 44%),为灰白色固体。

[1011] MS: 293.1 [M+1]

[1012] 化合物No.1078: 2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈的合成



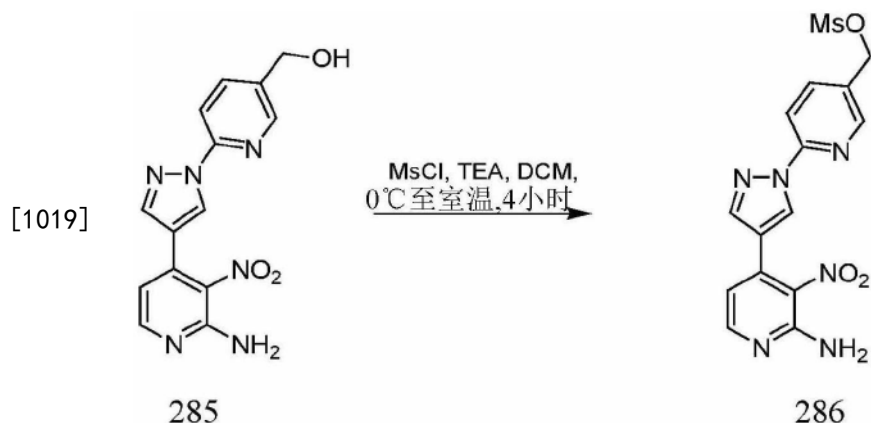
[1014] 步骤-1: (6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇的合成:



[1016] 在0℃下,向6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲醛(0.50g,1.612mmol)在甲醇/THF(10mL,1:1)中的搅拌的溶液添加硼氢化钠(0.069g,1.612mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将水(10mL)添加至反应混合物并用乙酸乙酯萃取产物。将有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以得到(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇(0.5g,100%),为黄色固体。

[1017] MS:313.28[M+1]

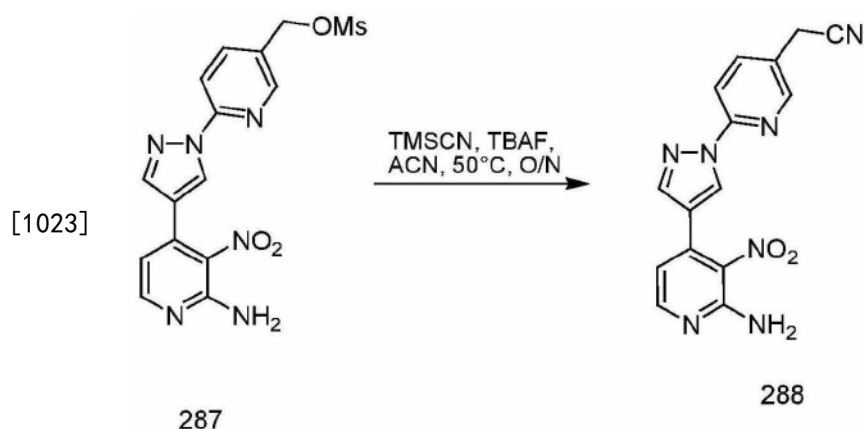
[1018] 步骤-2: (6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基甲磺酸酯的合成



[1020] 在氮气下,在0℃下,向(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲醇(0.15g,0.480mmol)在DCM(5.0mL)中的搅拌的溶液添加MsCl(0.06g,0.528mmol)。向所得反应混合物逐滴添加DCM(1.0mL)中的TEA(0.063g,0.629mmol)溶液,在0℃下搅拌15分钟,并随后温热至室温,并通过TLC监测反应进程。在完成之后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,以获得(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基甲磺酸酯(0.19g,100%),为粗制黄色油状物料。

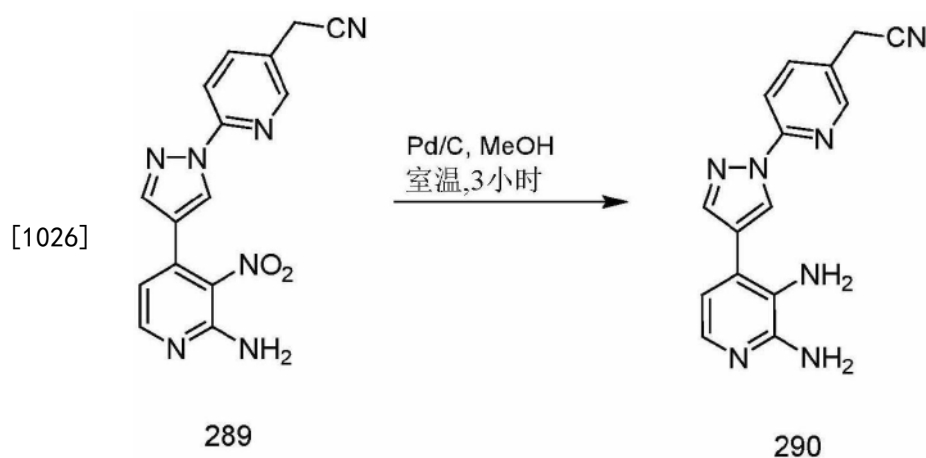
[1021] MS:391.37[M+1]

[1022] 步骤-3: 2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈的合成



[1024] 在氮气下,在0℃下,向(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基甲磺酸酯(0.25g,0.641mmol)在ACN(5mL)中的搅拌的溶液添加TMS-CN(0.13g,1.282mmol),随后添加TBAF(THF中1M溶液,1.3mL,1.282mmol),将所得溶液在50℃下加热过夜。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将反应物料冷却至0℃并用1M HCl淬灭。将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用1%MeOH/DCM作为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈(0.08g,40%),为黄色油状物。MS: 322.29[M+1]

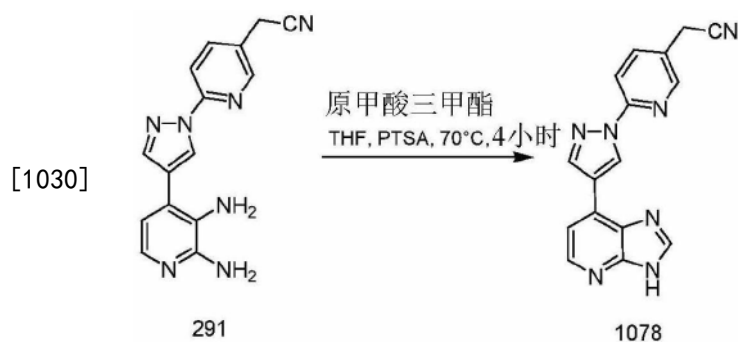
[1025] 步骤-4:2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈的合成



[1027] 使用氢气球,通过10% Pd/C(0.005g,10%wt/wt)对2-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈(0.05g,0.1557mmol)在甲醇(5mL)中的搅拌的溶液进行氢化。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后将反应物料通过硅藻土过滤,并将滤液在减压下蒸发以得到2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈(0.044g,99%),为棕色固体。

[1028] MS:292.31[M+1]

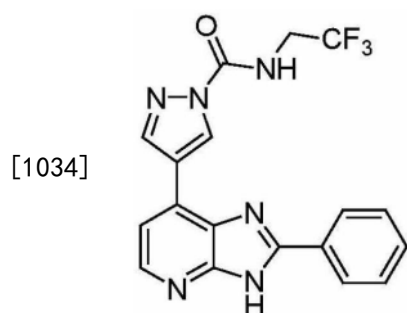
[1029] 步骤-5:2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈的合成



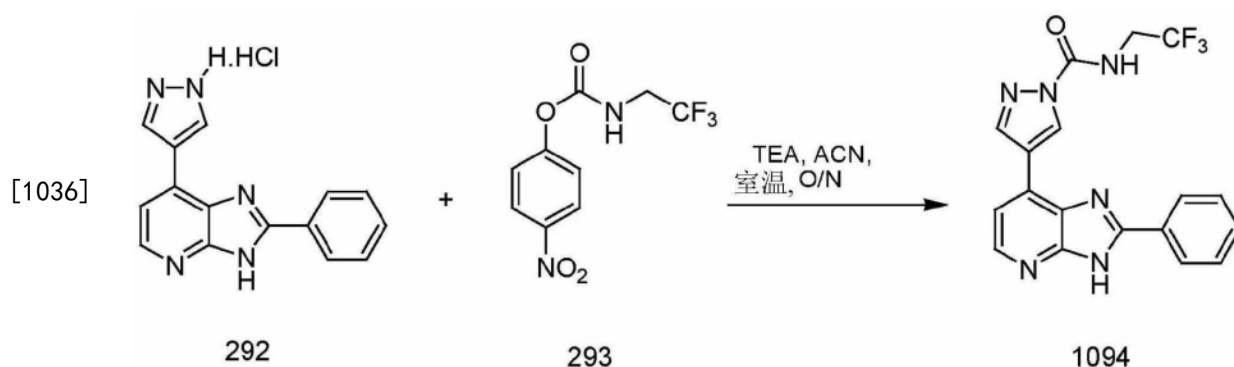
[1031] 向2-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈(0.045g, 0.1512mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.0mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.005g, 0.0302mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水性碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中3%至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得2-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙腈(0.05g, 10%),为灰白色固体。

[1032] MS: 302.31 [M+1]

[1033] 化合物No.1094:N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成



[1035] 步骤-1:N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺的合成:

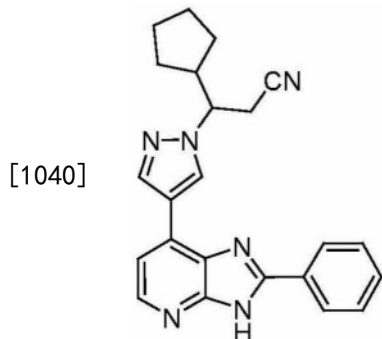


[1037] 向叔丁基2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(0.015g, 0.05042mmol)和4-硝基苯基2,2,2-三氟乙基氨基甲酸酯(0.013g, 0.05042mmol)在无水ACN(3mL)中的搅拌的溶液添加三乙胺(0.01g, 0.1008mmol)并在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将反应物料用冰冷的水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中2%甲醇作

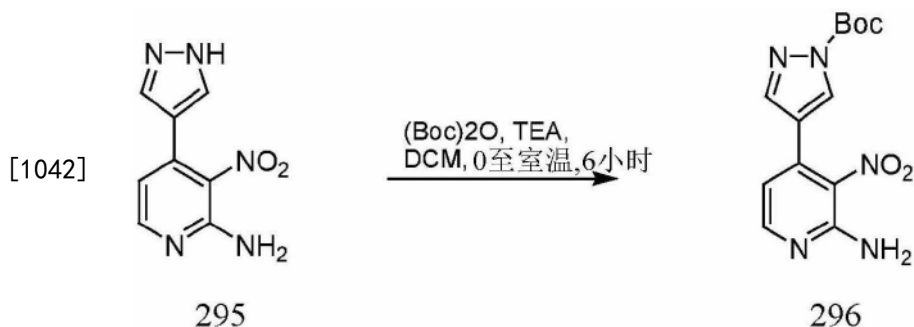
为洗脱液进行纯化,以得到N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-甲酰胺(0.004g,20%),为白色固体。

[1038] MS:387.33[M+1]

[1039] 化合物No.1180:3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的合成



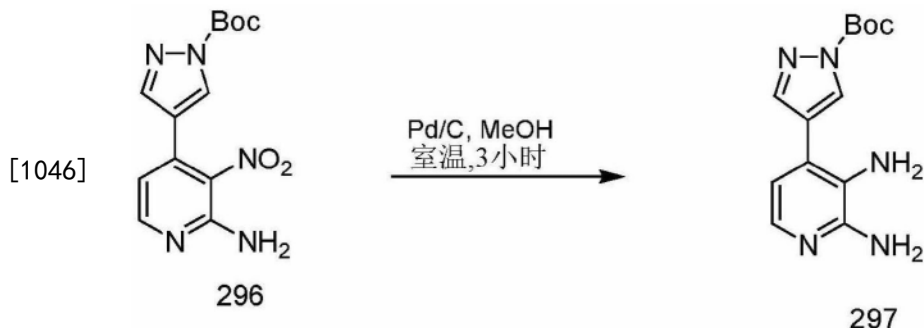
[1041] 步骤-1:4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成:



[1043] 在室温下,向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(1g,4.878mmol)在DCM(10mL)中的搅拌的溶液逐滴添加TEA(2.0mL,14.634mmol)并允许反应搅拌15分钟。在15分钟之后添加Boc酸酐(1.59g,7.317mmol)并使其搅拌6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,用水淬灭反应,用DCM萃取。将有机层用水、NaHCO₃、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中1%MeOH为洗脱液进行纯化,以获得4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(1.2g,81.0%),为黄色固体。

[1044] MS:306.29[M+1]

[1045] 步骤-2:4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成:

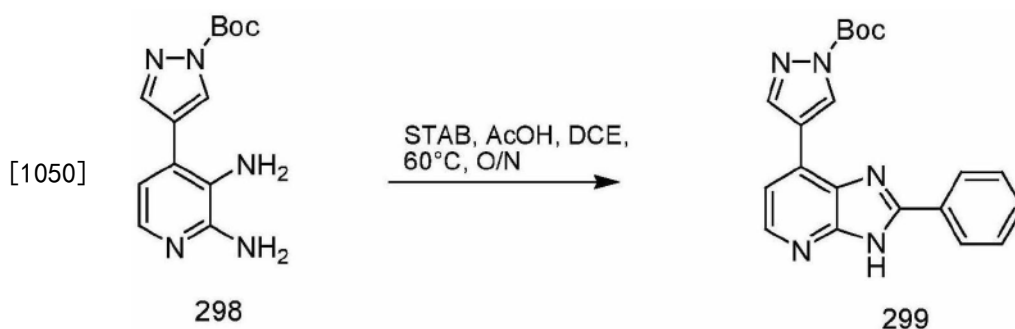


[1047] 使用氢气球,通过10% Pd/C(0.05g,10%wt/wt)对4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.5g,1.639mmol)在甲醇(5mL)中的搅拌的溶液进行氢化。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后将反应物料通过硅藻土过滤,并将滤液在减压下蒸发

以得到4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.45g,99.8%),为棕色固体。

[1048] MS:276.31[M+1]

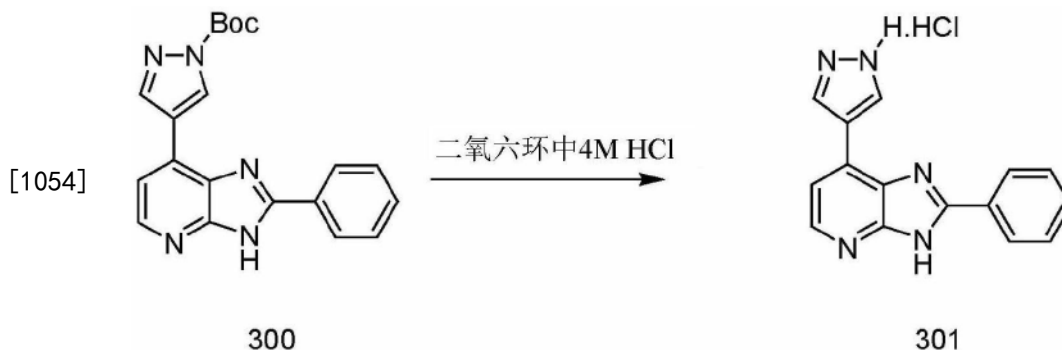
[1049] 步骤-3:4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯的合成:



[1051] 在0℃下,向4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.4g,1.452mmol)和苯甲醛(0.15g,1.452mmol)在DCE(5mL)中的搅拌的溶液添加AcOH(0.4mL)并搅拌30分钟。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.13g,2.179mmol)并将所得混合物在60℃下加热过夜。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将反应物料冷却至0℃并用冰冷的水淬灭。将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用1% MeOH/DCM作为洗脱液进行纯化,以获得4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.3g,57.1%),为白色固体。

[1052] MS:362.4[M+1]

[1053] 步骤-4:叔丁基2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐的合成:

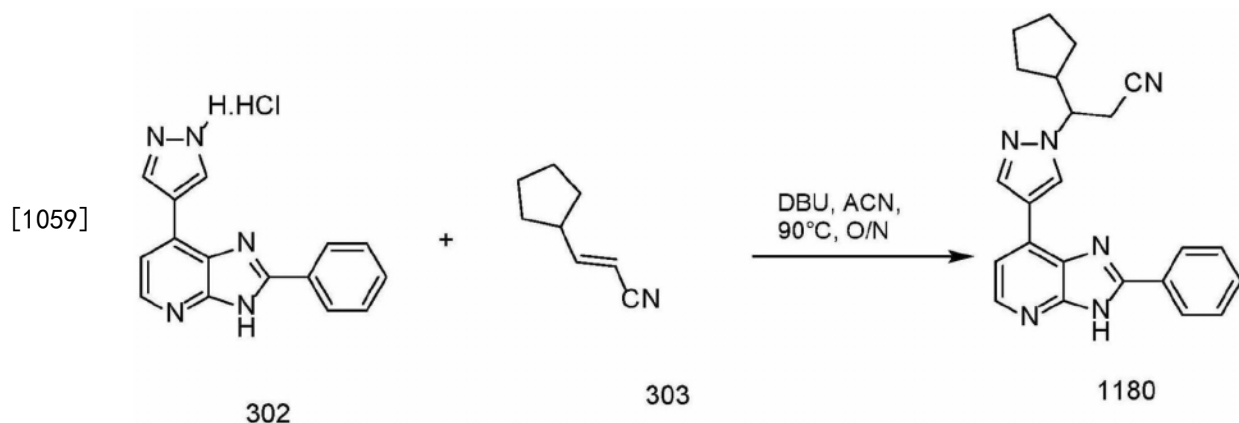


[1055] 向4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.3g,0.831mmol)添加二氧六环(3mL)中4M HCl并在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将反应物料在减压下浓缩,用乙醚洗涤并干燥以得到叔丁基2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(0.25g,100%),为白色固体。

[1056] MS:298.4[M+1]

[1057] 步骤-5:3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)

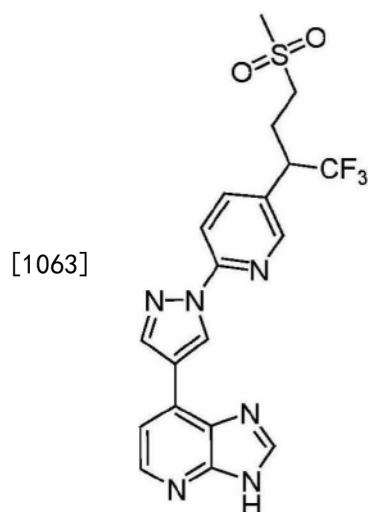
[1058] 丙腈的合成:



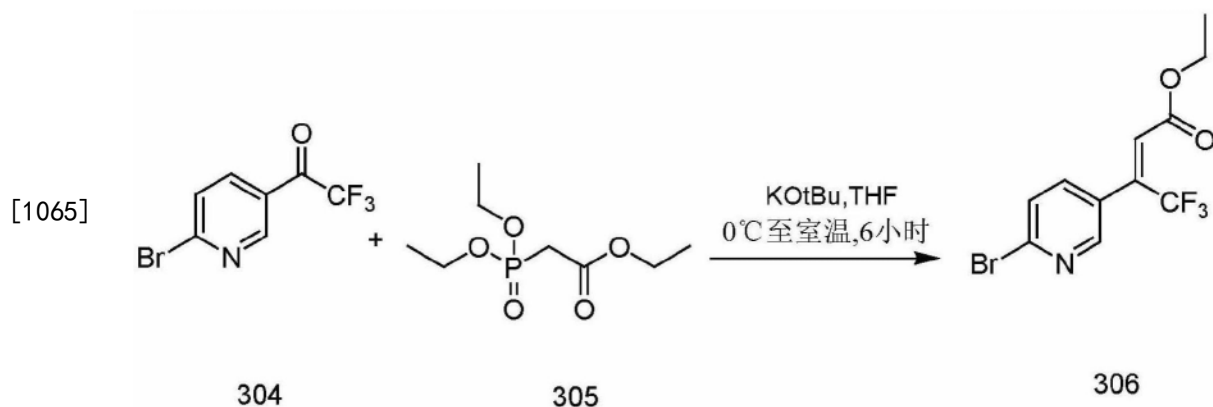
[1060] 向叔丁基-2-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐(0.03g, 0.115mmol)和3-环戊基丙烯腈(0.015g, 0.126mmol)在无水ACN(5mL)中的搅拌的溶液添加DBU(0.052g, 0.3448mmol)并在90℃下加热过夜。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,将反应物料用冰冷的水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中3%甲醇作为洗脱液进行纯化,以得到3-环戊基-3-(4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(0.005g, 11.3%),为白色固体。

[1061] MS:383.46[M+1]

[1062] 化合物No.1174:7-(1-(6-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成



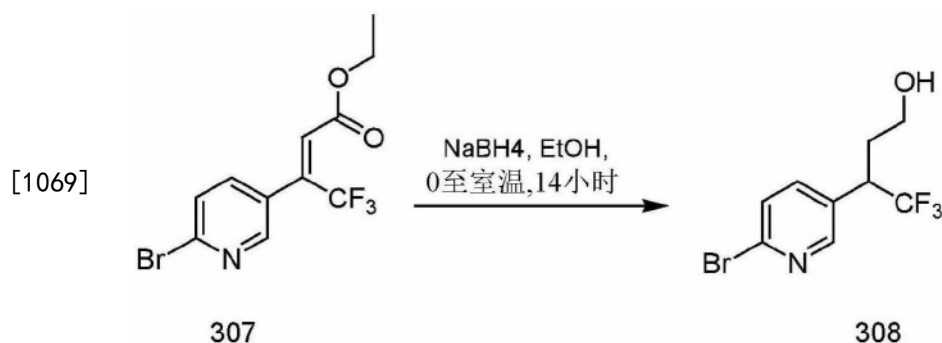
[1064] 步骤-1: (E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯的合成



[1066] 在0℃下,在N₂下,向膦酰基乙酸三乙酯(3.9g,1.77mmol)和THF(60ml)的搅拌的溶液分批添加碱叔丁醇钾(1.98g,1.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时以产生阴离子。缓慢添加1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.0g,1.18mmol)在THF(15ml)中的溶液。在添加之后在室温下搅拌混合物6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以9至15% EA/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,40%),为黄色油状物。

[1067] MS:324[M+1]

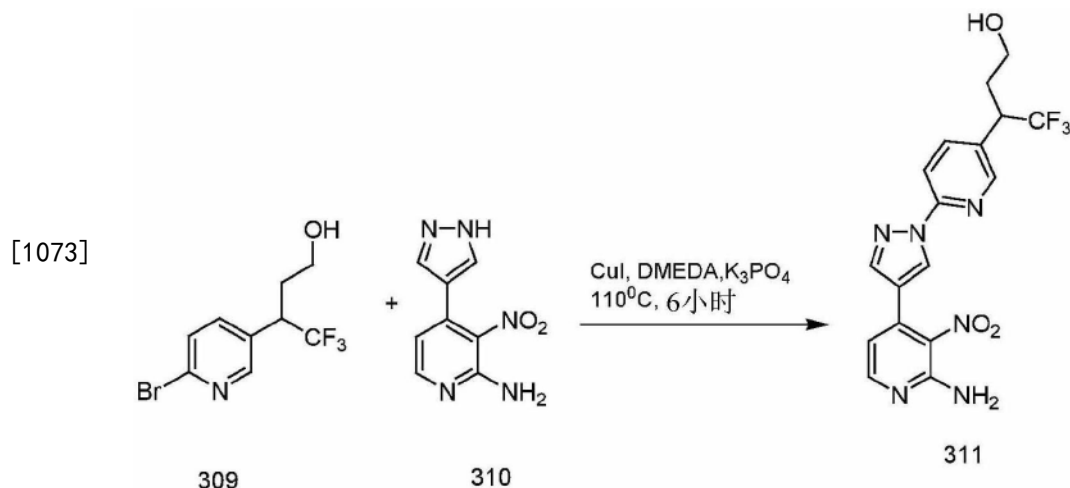
[1068] 步骤-2:3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成:



[1070] 在0℃下,向(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,462mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.520g,1380mmol)。使反应在室温下搅拌14小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以30%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.610g,46.5%),为澄清油状物。

[1071] MS:284[M+1]

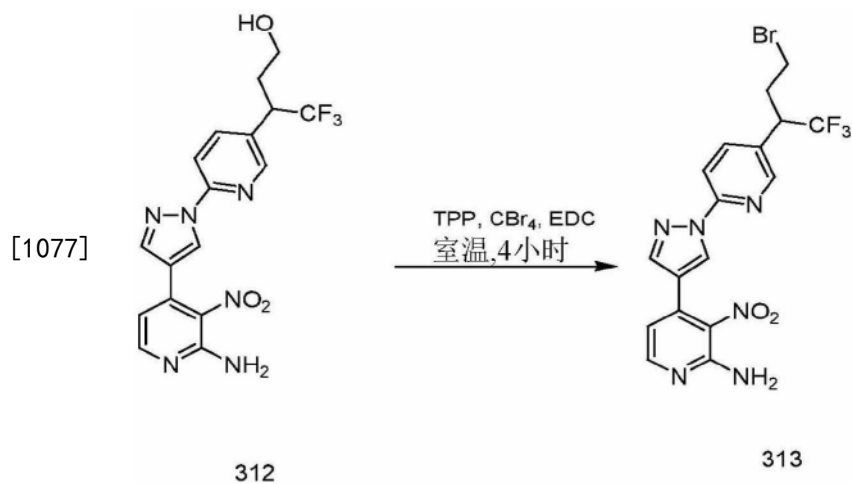
[1072] 步骤-3:3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成



[1074] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.253g, 123mmol)和化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.350g, 123mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.521g, 246mmol),随后添加CuI(0.046g, 0.246mmol)和DMEDA(0.216g, 246mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.250g, 50%),为黄色固体。

[1075] MS: 409.1[M+1]

[1076] 步骤-4:4-(1-(5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成

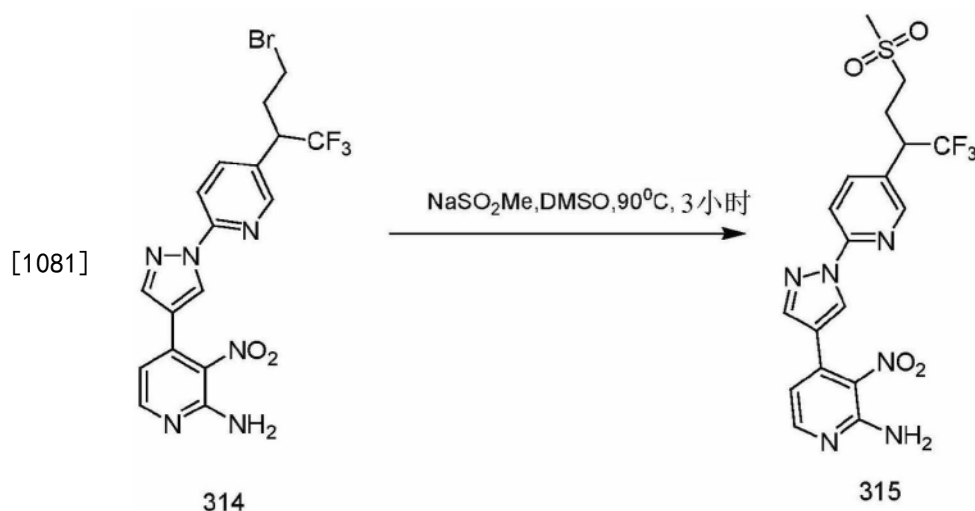


[1078] 在0℃下,向3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.120g, 0.29mmol)在DCE(10mL)中的搅拌的溶液添加TPP(0.115g, 0.44mmol),并随后分批添加四溴化碳(0.145g, 0.44mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌7小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCMA中2至3%甲醇作为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(0.065g, 47.05%),

为黄色固体。

[1079] MS: 471.1 [M+1]

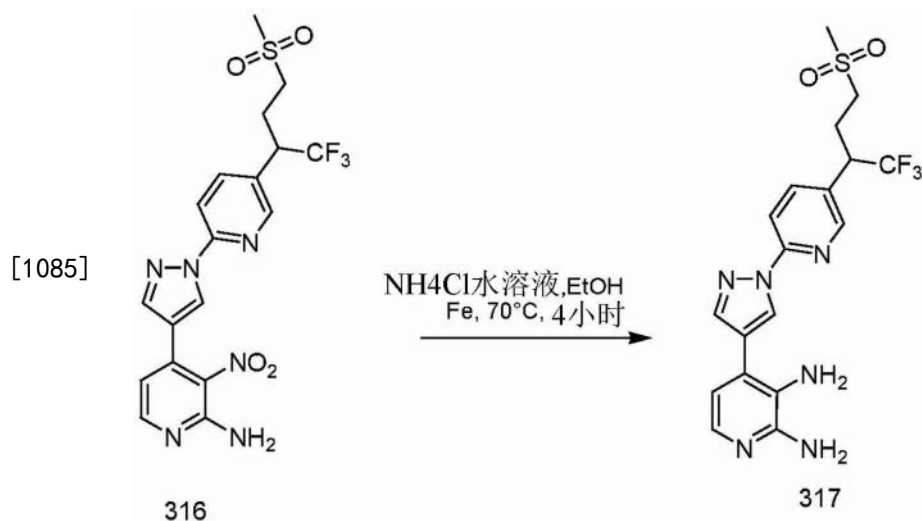
[1080] 步骤-5: 4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成:



[1082] 向4-(1-(5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.065g, 0.130mmol) 在DMSO (3.0mL) 中的搅拌的溶液添加甲烷亚磺酸钠 (0.027g, 0.20mmol)。向所得反应混合物添加, 在90℃下搅拌3小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后, 用碳酸氢盐淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物, 将其通过硅胶 (100至200目) 柱色谱: 以6至7% MeOH/DCM为洗脱液进行纯化, 以获得4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052g, 81.20%), 为黄色固体。

[1083] MS: 471 [M+1]

[1084] 步骤-6: 4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺的合成:

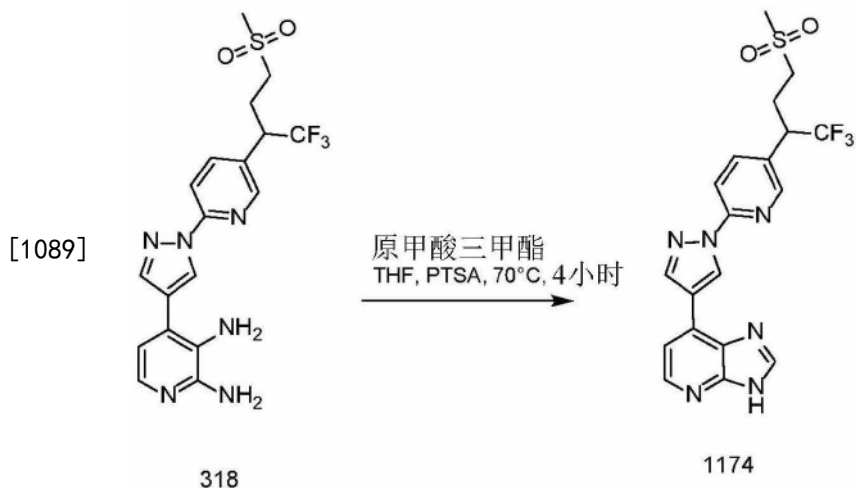


[1086] 在室温下, 向4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺 (0.052g, 0.11mmol) 在EtOH (7.0mL) 中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉 (0.029g, 0.55mmol) 并在70℃下搅拌4小时。通

过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc (50mL, 5:5) 稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.036g, 75%), 为深棕色固体物料。

[1087] MS: 441.2 [M+1]

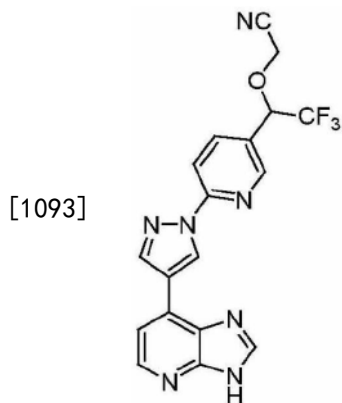
[1088] 步骤-7: 7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的合成:



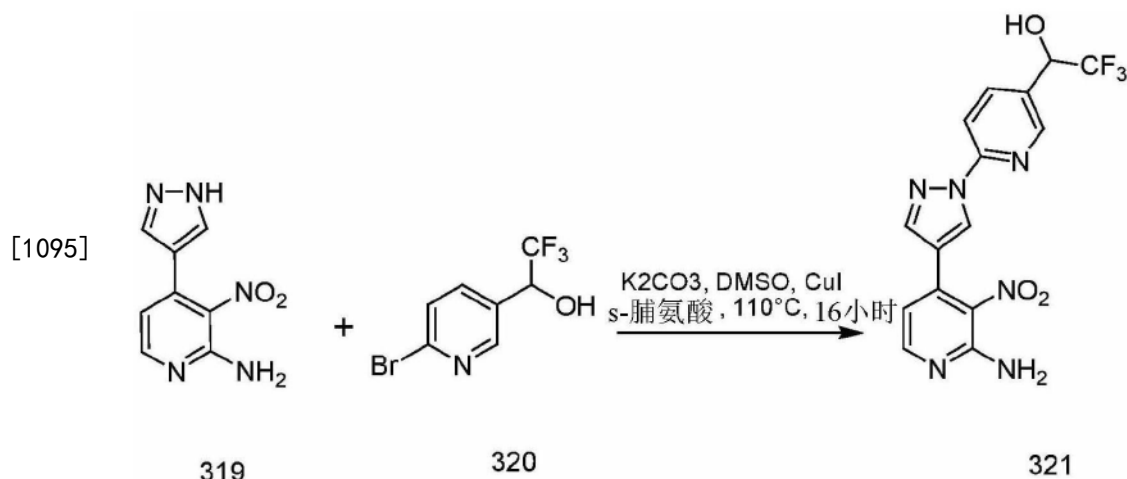
[1090] 向4-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺 (0.035g, 0.079mmol) 在THF (1.0mL) 中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯 (1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA (0.0027g, 0.015mmol) 并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶 (100至200目) 柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得7-(1-(5-(1,1,1-三氟-4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (0.021g, 60%), 为灰白色固体。

[1091] MS: 451.1 [M+1]

[1092] 化合物No.1157: 2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈的合成



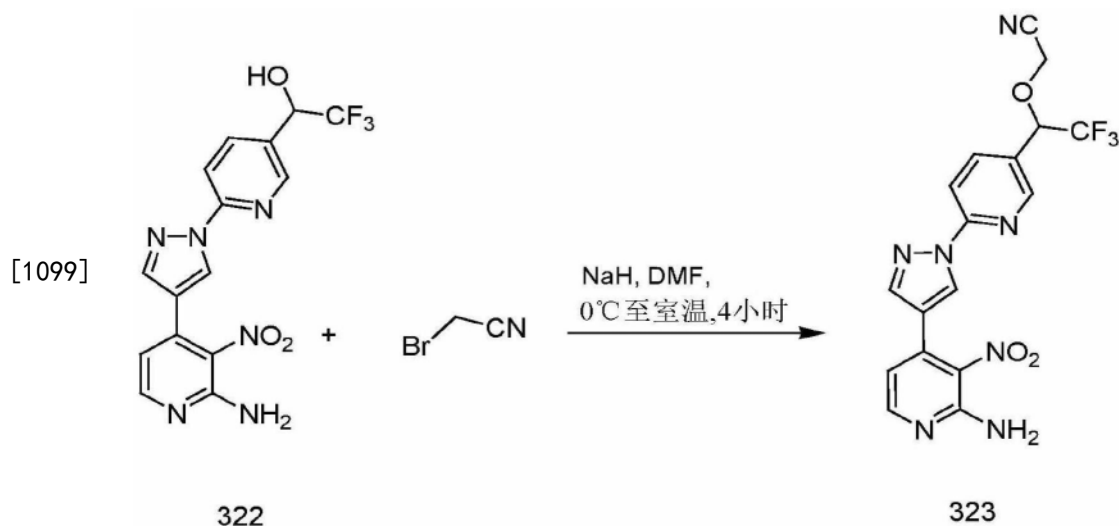
[1094] 步骤-1: 1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇的合成



[1096] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.500g, 2.439mmol)和化合物1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.68g, 2.682mmol)在DMSO(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_2CO_3 (1.0g, 7.317mmol),随后添加CuI(0.045g, 0.243mmol)和s-脯氨酸(0.146g, 1.219mmol)。将反应在110℃下加热16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中2至3% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.35g, 37.8%),为黄色固体。

[1097] MS: 381.28 [M+1]

[1098] 步骤-2: 2-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈的合成

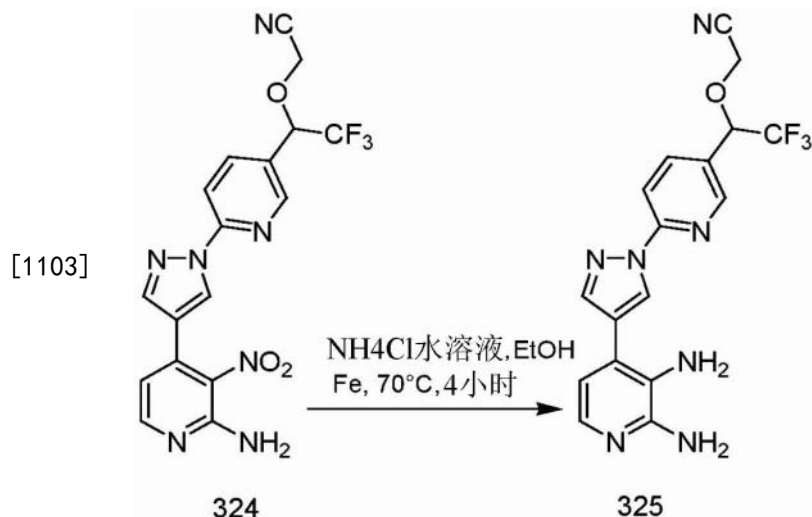


[1100] 在氮气下,在0℃下,向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.3g, 0.7894mmol)在DMF(10mL)中的搅拌的溶液添加NaH(0.31g, 0.7894mmol)并在相同温度下搅拌30分钟。向所得反应物料添加2-溴乙腈(0.094g, 0.7894mmol)并在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中1% 甲醇作为洗脱液进行

纯化,以获得2-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈(0.14g,42.4%),为黄色固体。

[1101] MS:420.32[M+1]

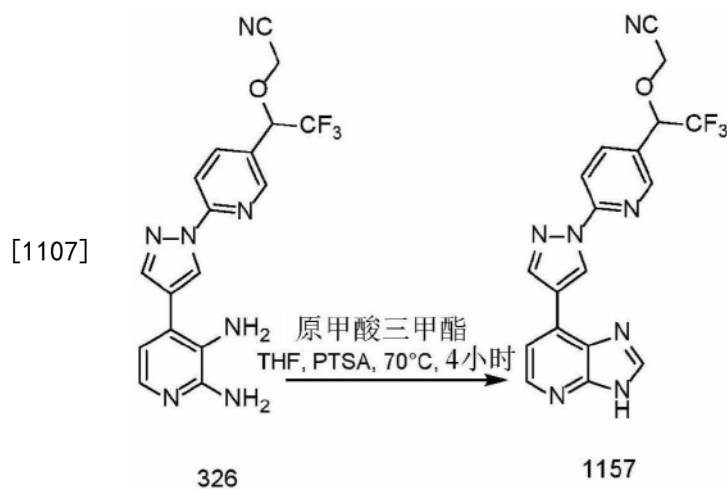
[1102] 步骤-3:2-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈的合成



[1104] 在室温下,向2-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈(0.050g,0.119mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.033g,0.59mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并通过硅藻土过滤以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的2-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈(0.040g,86.9%),为深棕色固体物料。

[1105] MS:389.33[M+1]

[1106] 步骤-4:2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈的合成

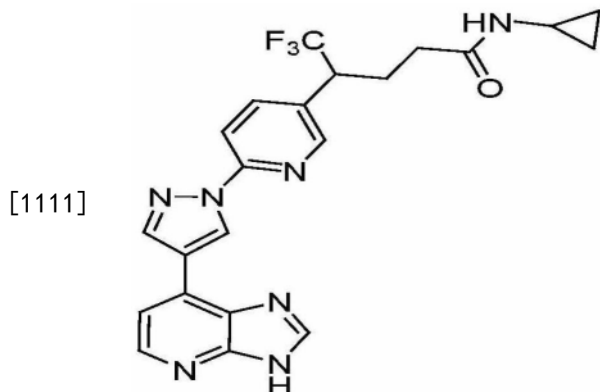


[1108] 向2-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈(0.040g,0.102mmol)在THF(3.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯

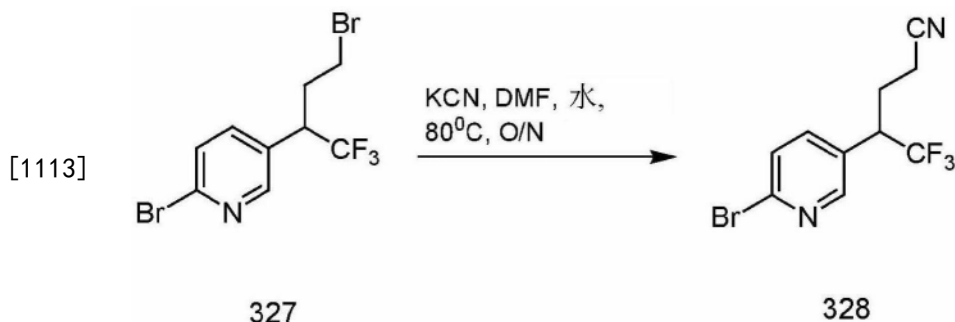
(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA (0.003g, 0.0205mmol) 并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中3%至5% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得2-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基)乙腈(0.008g, 19.5%), 为灰白色固体。

[1109] MS: 400.33 [M+1]

[1110] 化合物No.1150: 4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺的合成



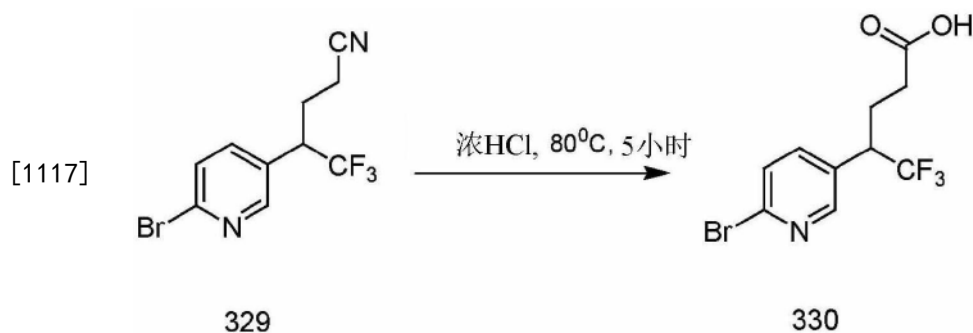
[1112] 步骤-1: 4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈的合成



[1114] 在氮气下,在室温下,向2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶(2.0g, 5.797mmol)在DMSO(10mL)和水(2mL)中的搅拌的溶液添加氰化钾(0.75g, 11.594mmol)并在80℃下加热过夜。通过TLC监测反应进程。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中15%丙酮作为洗脱液进行纯化,以获得4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈(1.1g, 65.08%), 为深棕色黏性物料。

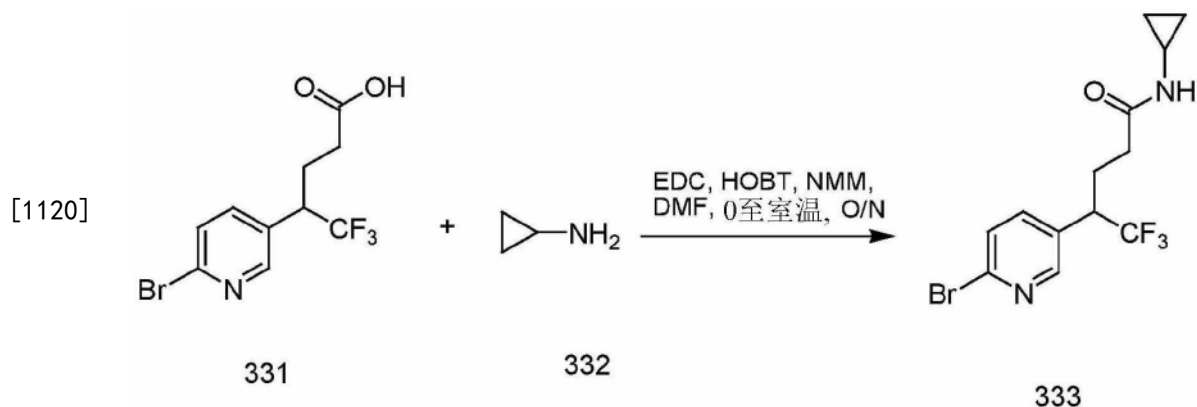
[1115] MS: 293.08 [M+1]

[1116] 步骤-2: 4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酸的合成



[1118] 在密封管中将浓HCl (10mL) 添加至4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊腈 (1.0g, 3.412mmol) 并加热至80℃持续5小时。通过TLC监测反应进程。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酸 (0.6g, 56.6%), 为深棕色黏性物料。MS: 312.08 [M+1]

[1119] 步骤-3: 4-(6-溴吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺的合成



[1121] 在10℃下,向4-(6-溴吡啶-3-基)-5,5,5-三氟戊酸 (0.15g, 0.4823mmol) 和环丙胺 (0.033g, 0.5787mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌的溶液添加EDCI (0.110g, 0.5787mmol)、HOBT (0.097g, 0.723mmol) 和NMM (0.146g, 1.446mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,用水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,以获得4-(6-溴吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺,为粗制品 (0.150g, 88.8%), 为黄色油状物。

[1122] MS: 351.16 [M+1]

[1123] 步骤-4: 4-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺的合成

[1124]

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 336 from 334 and 335.

Reaction conditions: CuI , DMEDA, K_3PO_4 , 110°C , 6 小时.

Structure 334: 4-bromo-2-(4-cyclopropylamino-4,4,4-trifluorobutyl)pyridine.

Structure 335: 2-amino-3-nitro-4-(1H-imidazol-2-yl)pyridine.

Structure 336: 2-amino-3-nitro-4-(2-(4-cyclopropylamino-4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazol-5-yl)pyridine.

[1125] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.06g, 0.292mmol)和化合物4-(6-溴吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺(0.150g, 0.536mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.124g, 0.585mmol),随后添加CuI(0.011g, 0.0585mmol)和DMEDA(0.128g, 1.463mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中2% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得4-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺(0.05g, 35.9%),为黄色固体。

[1126] MS: 476.42 [M+1]

[1127] 步骤-5:4-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺的合成

[1128]

337

$\xrightarrow[\text{Fe, 70}^\circ\text{C, 4小时}]{\text{NH}_4\text{Cl水溶液, EtOH}}$

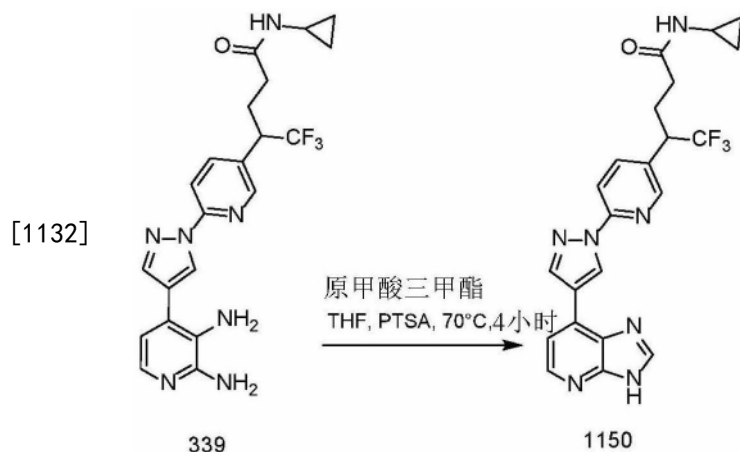
338

[1129] 在室温下,向4-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺(0.050g,0.105mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.029g,0.526mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并通过硅藻土过滤以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗

涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的4-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺(0.040g,85.4%),为深棕色固体物料。

[1130] MS:446.44[M+1]

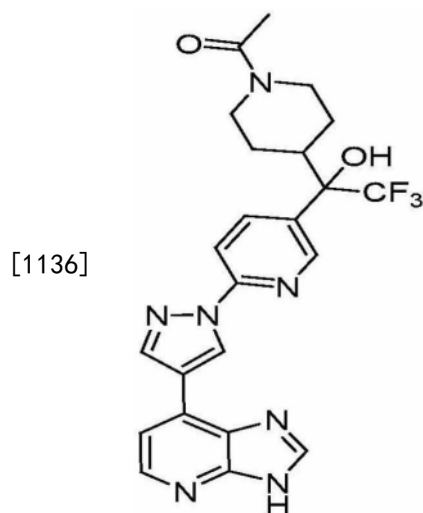
[1131] 步骤-6:4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺的合成



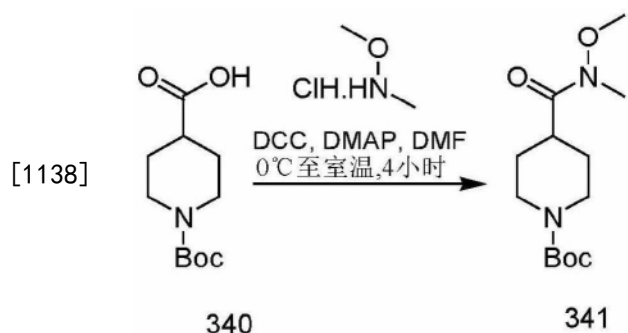
[1133] 向4-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺(0.040g,0.0898mmol)在THF(3.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g,0.0179mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中3%至5% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得4-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-N-环丙基-5,5,5-三氟戊酰胺(0.020g,49.0%),为灰白色固体。MS:456.44[M+1]

[1134] 化合物No.1131:1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)

[1135] 吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮的合成



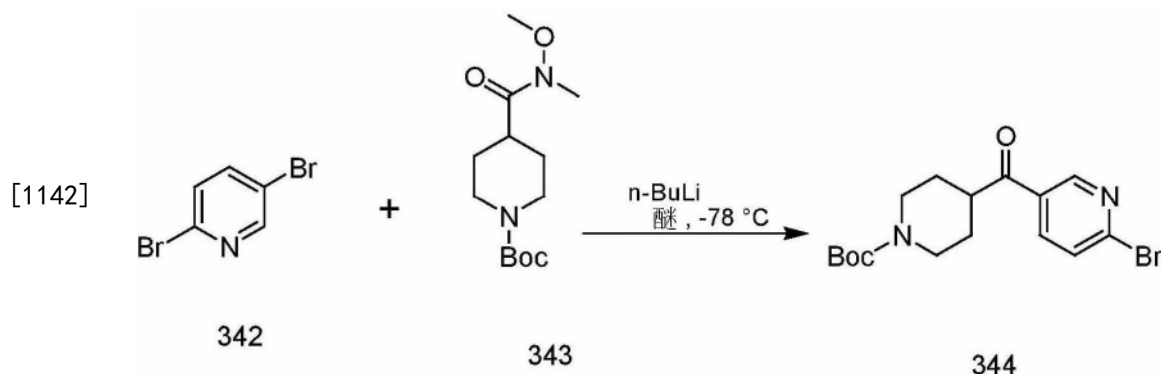
[1137] 步骤-1:N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺的合成:



[1139] 在0℃下,向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(10.0g,43.66mmol)和N-甲氧基甲胺盐酸盐(5.56g,56.76mmol)在DMF(35mL)中的搅拌的溶液依次添加DCC(13.51g,65.49mmol)和DMAP(1.60g,13.98mmol)并允许搅拌30分钟。使所得反应物料温热至室温并搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用1N HCl水淬灭反应混合物并用EtOAc萃取。将有机层用碳酸氢盐、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中20%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得4-(N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.45g,60%),为无色油状物料。

[1140] MS:273.1[M+1]

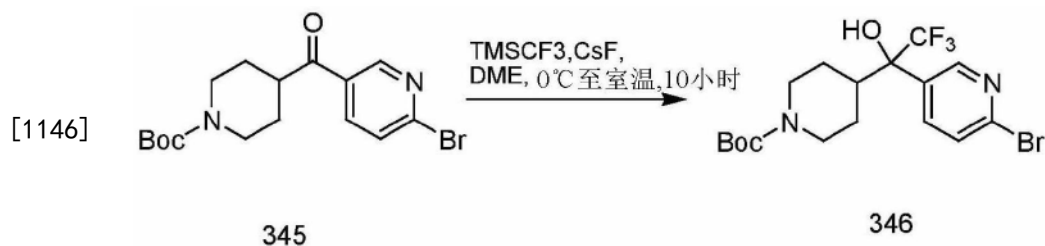
[1141] 步骤-2:4-(6-溴烟酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成:



[1143] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶(5.0g,21.18mmol)在乙醚(100mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(8.47mL,21.18mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将4-(N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.36g,23.29mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM中10% MeOH萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得4-(6-溴烟酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.8g,67.12%),为无色油状物料。

[1144] MS:371.0[M+1]

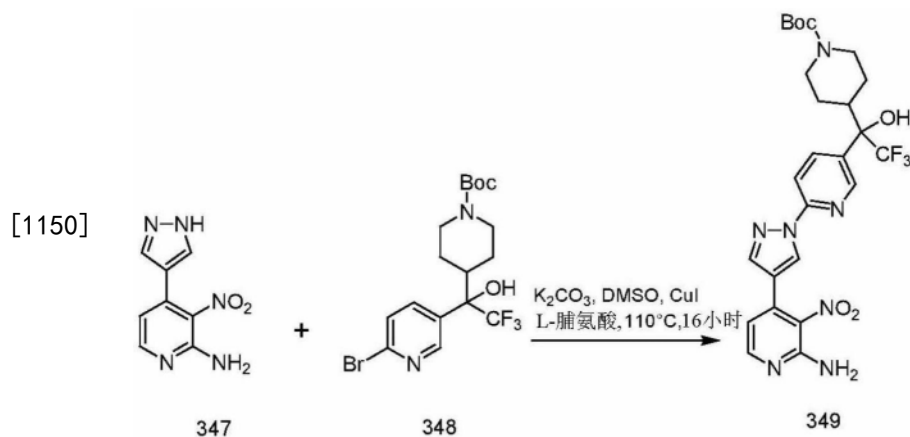
[1145] 步骤-3:4-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



[1147] 在氮气下,在0℃下,向4-(6-溴烟酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,2.71mmol)在DME(50mL)中的搅拌的溶液添加TMSCF₃(0.77g,5.43mmol)随后将CsF(0.82g,5.43mmol)分批添加至反应混合物。使反应混合物温热至室温并搅拌10小时。在完成之后,将反应混合物用0.1N HCL淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中10%丙酮作为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.52g,45.45%),为白色固体。

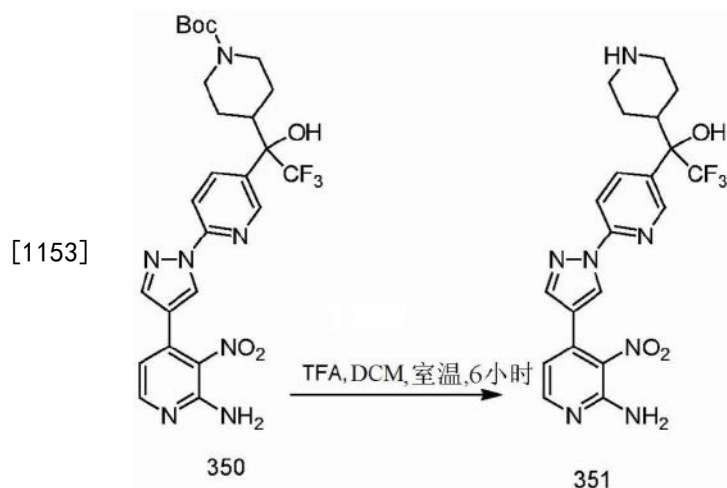
[1148] MS:440[M+2]

[1149] 步骤-4:4-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



[1151] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.20g,0.975mmol)和化合物4-(1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-羧酸酯(0.428g,0.975mmol)在DMSO(6ml)中的搅拌的溶液添加K₂CO₃(0.403g,2.92mmol),随后添加CuI(0.016g,0.0975mmol)和L-脯氨酸(0.056g,0.487mmol)。将反应在110℃下加热16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:正己烷中40至60%丙酮为洗脱液进行纯化,以获得4-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.075g,15.12%),为黄色固体。MS:564.02[M+1]

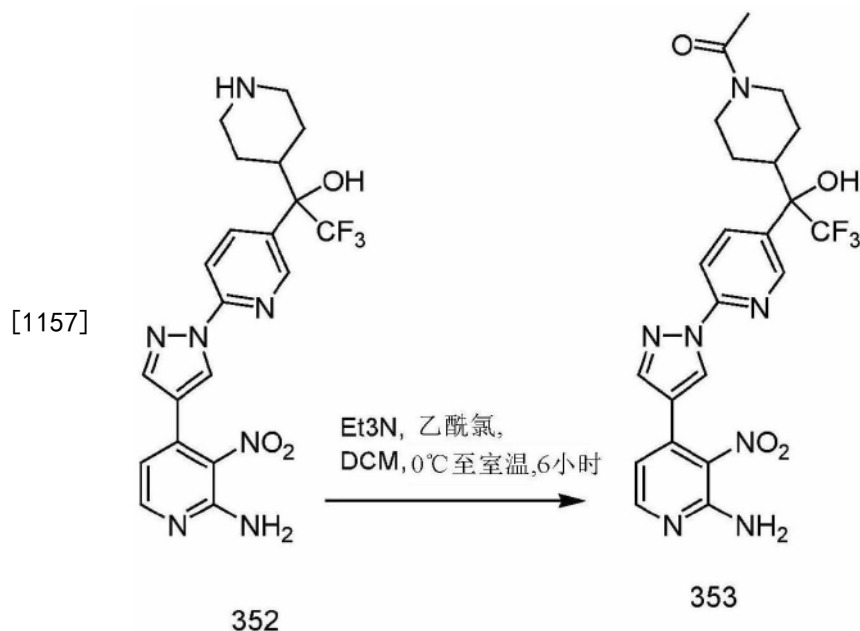
[1152] 步骤-5:1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙醇的合成



[1154] 在氮气下,在室温下,向4-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.075g,13.51mmol)在DCM(50mL)中的搅拌的溶液逐滴添加TFA(0.2g,13.51mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌6小时。在完成之后,将反应混合物用碳酸氢盐溶液淬灭并用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中4至5% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮(43g,74.52%),为黄色固体。

[1155] MS:364.16[M+1]

[1156] 步骤-6:1-(4-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮的合成

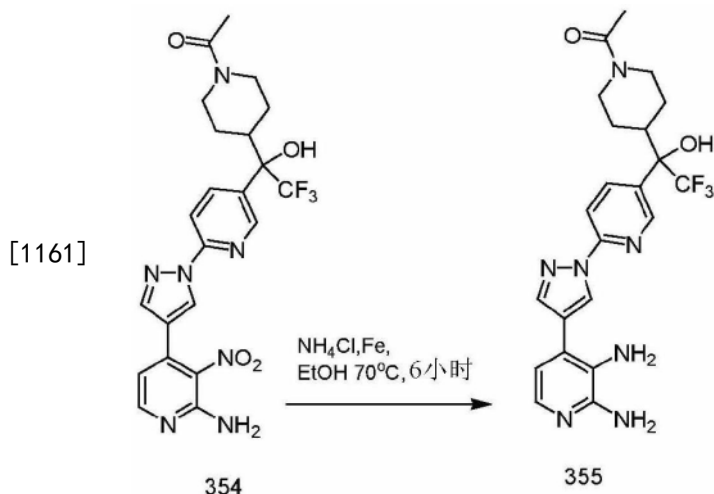


[1158] 在氮气下,在0°C下,向(6-溴吡啶-3-基)(哌啶-4-基)甲酮1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙醇(0.040g,0.109mmol)在无水DCM(5mL)中的搅拌的溶液添加Et₃N(0.033g,0.329mmol)。向所得反应混合物,逐滴添加乙酰氯(0.005g,0.109mmol)至反应混合物,在0°C下搅拌1小时。允许温热至室温并搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将

相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用DCM中2至3% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得1-(4-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮(0.035g,63.63%),为黄色固体。

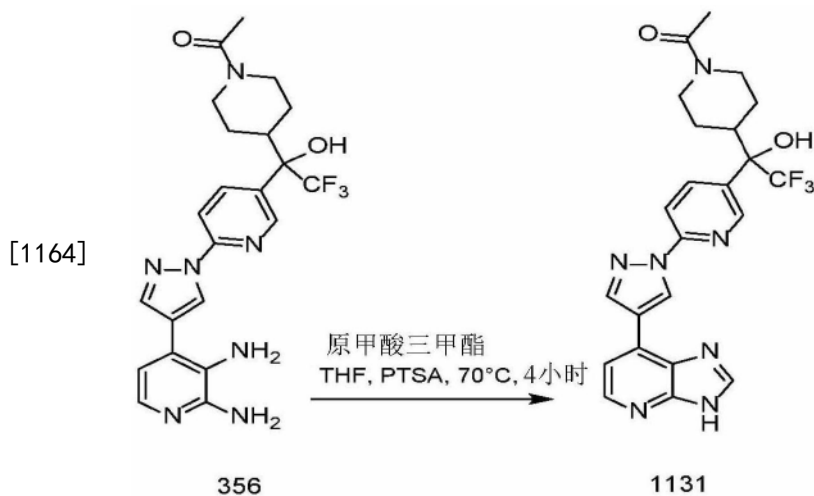
[1159] MS: 506.01 [M+1]

[1160] 步骤-7:1-(4-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙烯酮的合成



[1162] 在室温下,向1-(4-(1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮(0.035g,0.0693mmol)在EtOH(3.0mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.019g,0.346mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得1-(4-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙酮(0.025g,78.12%),为深棕色固体物料。MS:476.19[M+1]

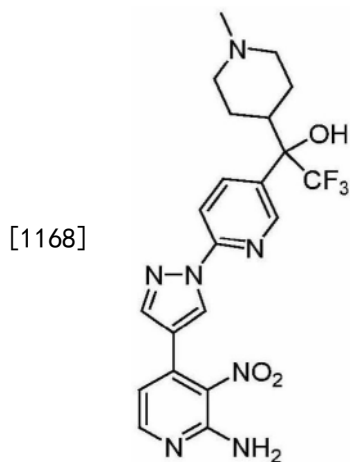
[1163] 步骤-8:1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙烯酮的合成



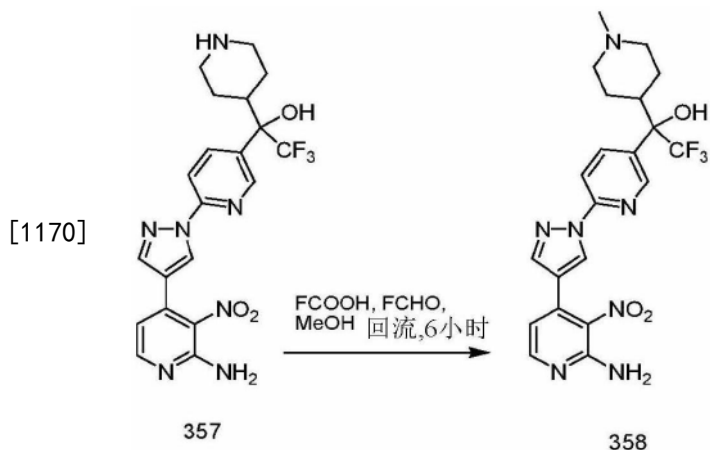
[1165] 向1-(4-(1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙醇0.025g,0.05263mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.003g,0.0052mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用DCM中5至6% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得1-(4-(1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)哌啶-1-基)乙醇(0.006g,17.41%),为灰白色固体。

[1166] MS:486.02[M+1]

[1167] 化合物No.1133:1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇的合成



[1169] 步骤-1:1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇的合成

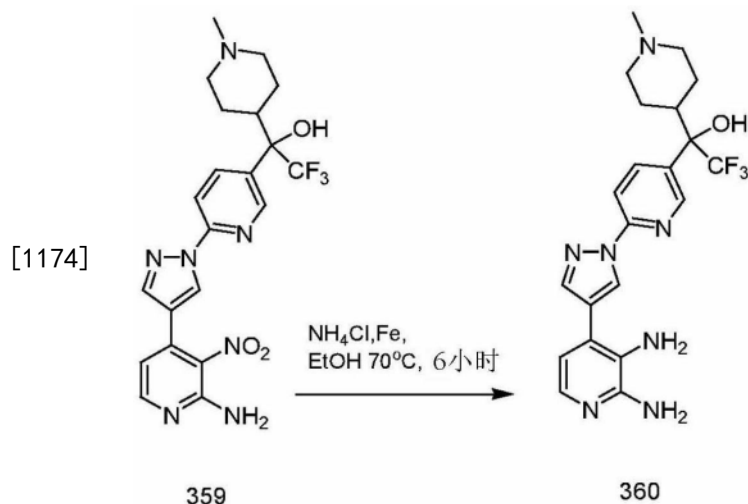


[1171] 在氮气下,在室温下,向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙醇(0.110g,0.023mmol)在无水甲醇(5mL)中的搅拌的溶液添加甲酸(0.030g,0.071mmol)和甲醛(0.021g,0.071mmol)。在70℃下搅拌反应混合物6小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)在快速柱色谱上使用DCM中5至6% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得

1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇(0.060g,53.63%),为黄色固体。

[1172] MS:478.01[M+1]

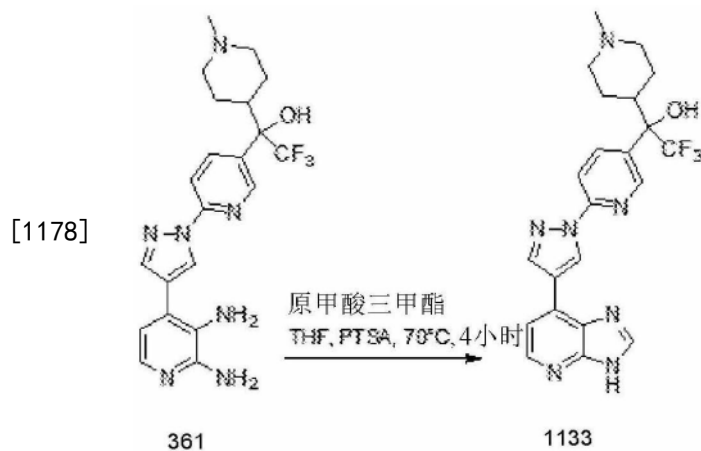
[1173] 步骤-2:1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇



[1175] 在室温下,向1-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇(0.060g,0.0125mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加NH₄Cl(2.5mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.033g,0.062mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用H₂O:EtOAc(50mL,5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇(0.040g,71.4%),为深棕色固体物料。

[1176] MS:448.19[M+1]

[1177] 步骤-3:1-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇的合成

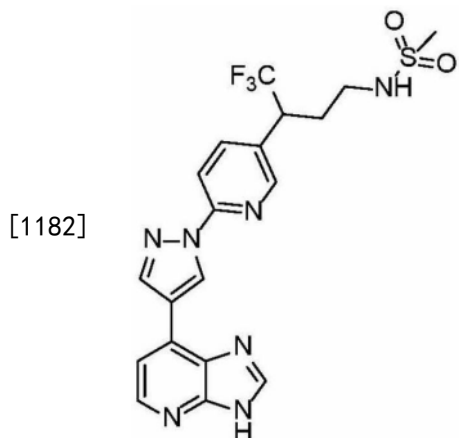


[1179] 向1-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙醇0.040g,0.0089mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三

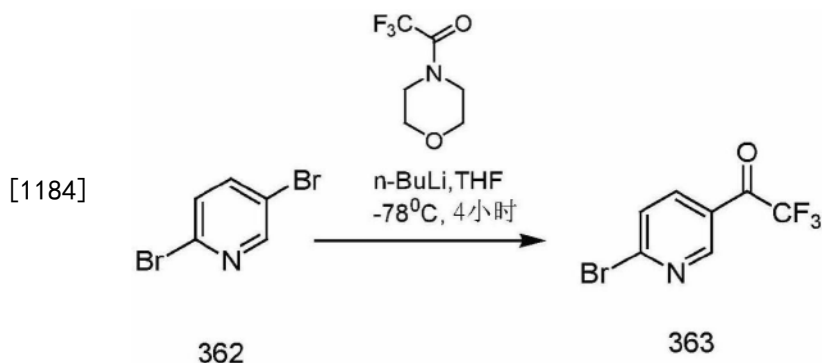
甲酯 (2.0mL)。向所得反应混合物添加PTSA (0.003g, 0.0052mmol) 并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶 (100至200目) 在快速柱色谱上使用DCM中5至6% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得1- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -2,2,2-三氟-1- (1-甲基哌啶-4-基) 乙醇 (0.014g, 34.41%), 为灰白色固体。

[1180] MS: 458.02 [M+1]

[1181] 化合物No.1146: N- (3- (6- (4- (3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -1H-吡唑-1-基) 吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁基) 甲烷磺酰胺的合成

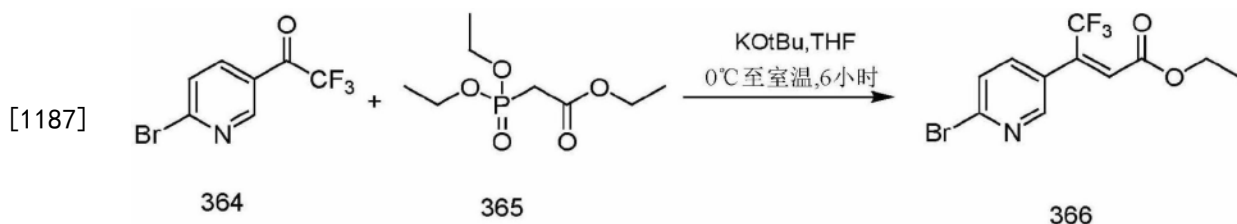


[1183] 步骤-1: 1- (6-溴吡啶-3-基) -2,2,2-三氟乙酮的合成:



[1185] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶 (5.0g, 2.12mmol) 在THF (50mL) 中的搅拌的溶液添加正丁基锂 (己烷中2.5M) (12.5mL, 3.18mmol) 并在相同温度下搅拌1小时。然后将2,2,2-三氟-1-吗啉代乙酮 (5.06g, 2.76mmol) 逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶 (100至200目) 柱色谱使用己烷中18%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1- (6-溴吡啶-2-基) -2,2,2-三氟乙酮 (3.5g, 64.81%), 为无色油状物。

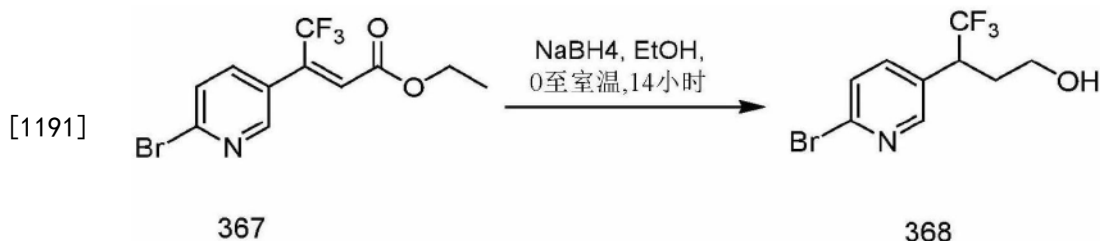
[1186] 步骤-2: (E/Z) -乙基3- (6-溴吡啶-3-基) -4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯的合成



[1188] 在0℃下,在N₂下,向膦酰基乙酸三乙酯(3.9g,1.77mmol)和THF(60ml)中的搅拌的溶液分批添加碱叔丁醇钾(1.98g,1.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时以产生阴离子。缓慢添加1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.0g,1.18mmol)在THF(15ml)中的溶液。在添加之后在室温下搅拌混合物6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以9至15% EA/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,40%),为黄色油状物。

[1189] MS:324[M+1]

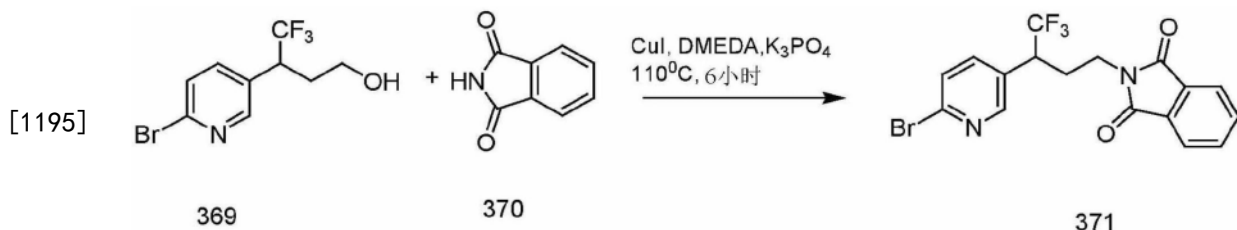
[1190] 步骤-3:3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成:



[1192] 在0℃下,向(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,462mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.520g,1380mmol)。使反应在室温下搅拌14小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以30%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.610g,46.5%),为澄清油状物。

[1193] MS:284[M+1]

[1194] 步骤-4:2-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

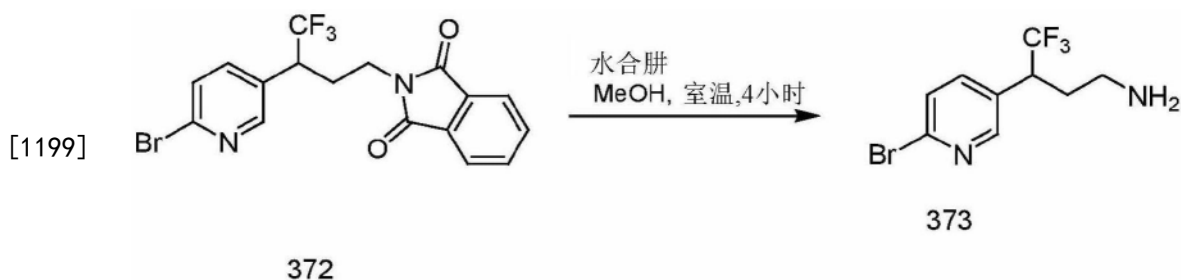


[1196] 向异吲哚啉-1,3-二酮(0.774g,5.28mmol)和化合物3-(6-溴吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(1g,3.53mmol)和TPP(1.3g,5.28mmol)在THF(10ml)中的冰冷的搅拌的溶液添加DEAD(0.919g,5.28mmol)。将反应在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以己烷中20%丙

酮为洗脱液进行纯化,以获得2-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.600g,42%),为淡黄色自由流动固体。

[1197] MS:409.1[M+1]

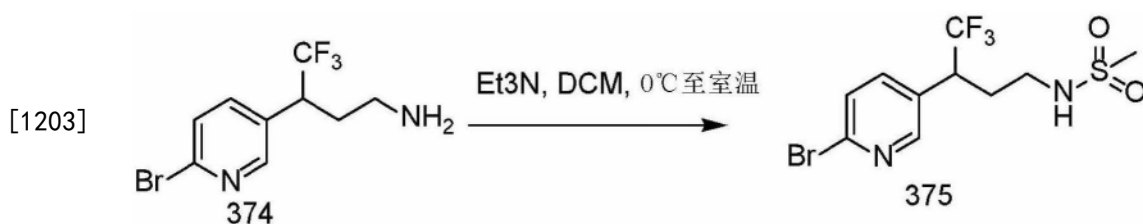
[1198] 步骤-5:3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-胺的合成



[1200] 在0℃下,向2-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.500g,0.29mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌的溶液逐滴添加水合肼(3mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用1N NaOH溶液淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。获得3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-胺(0.200g,47.05%),为微红色半固体,其直接用于下一步。

[1201] MS:284.09[M+1]

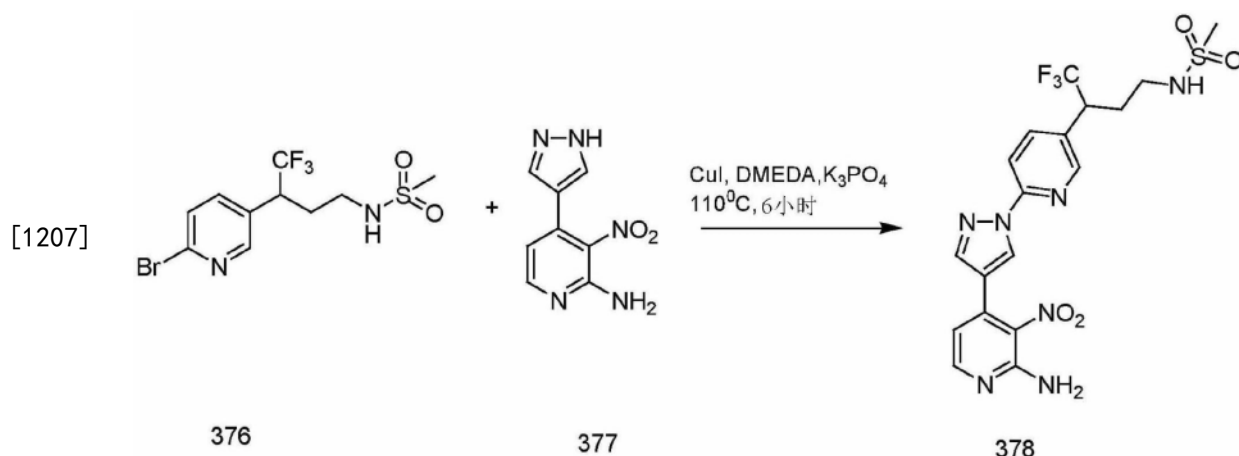
[1202] 步骤-6:以下的合成:



[1204] 向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-胺(0.080g,0.282mmol)在DCM(4.0mL)中的冰冷的搅拌的溶液添加三甲胺(0.057mL,0.424mmol),随后添加MsCl(0.035g,0.252mmol)。向所得反应混合物添加,在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐淬灭,用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以10至15%丙酮/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(0.070g,81.20%),为微红色半固体。

[1205] MS:363[M+2]

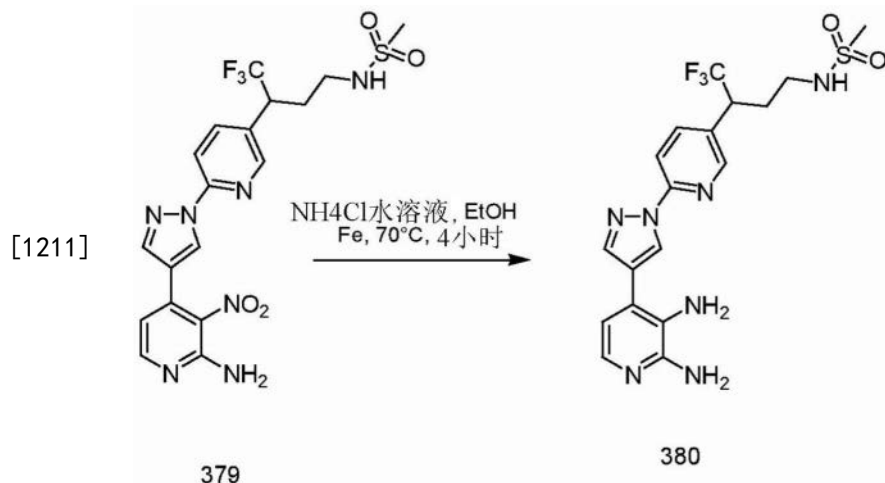
[1206] 步骤-7:N-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺的合成



[1208] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.040g, 0.195mmol)和化合物N-(3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺(0.070g, 0.195mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.080g, 0.585mmol),随后添加CuI(0.005g, 0.0195mmol)和DMEDA(0.017g, 0.195mmol)。将反应在110℃下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中6至7% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得N-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺(0.035g, 50%),为黄色固体。

[1209] MS: 466.1 [M+1]

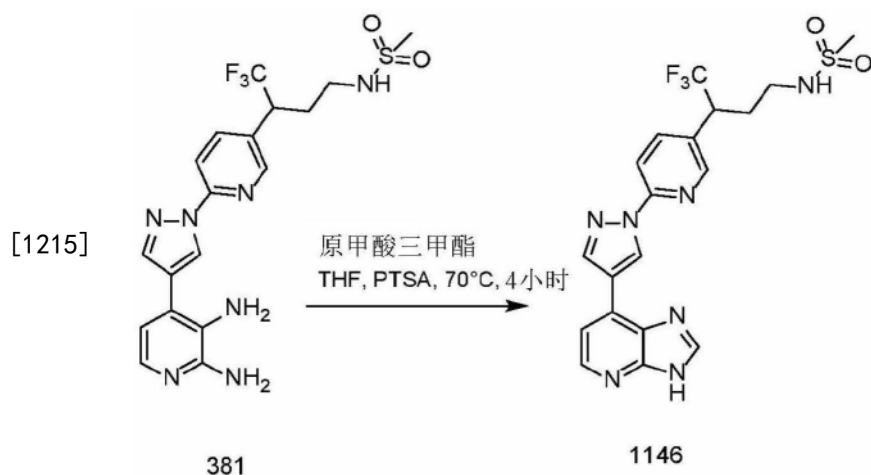
[1210] 步骤-8: N-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺的合成



[1212] 在室温下,向N-(3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺(0.035g, 0.11mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.029g, 0.55mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL, 5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的N-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺(0.025g, 75%),为深棕色固体物料。

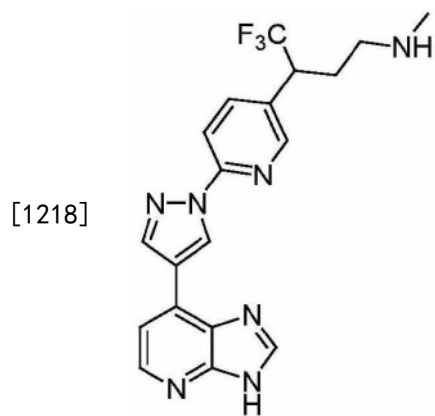
[1213] MS: 456.2 [M+1]

[1214] 步骤-9: N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺的合成:

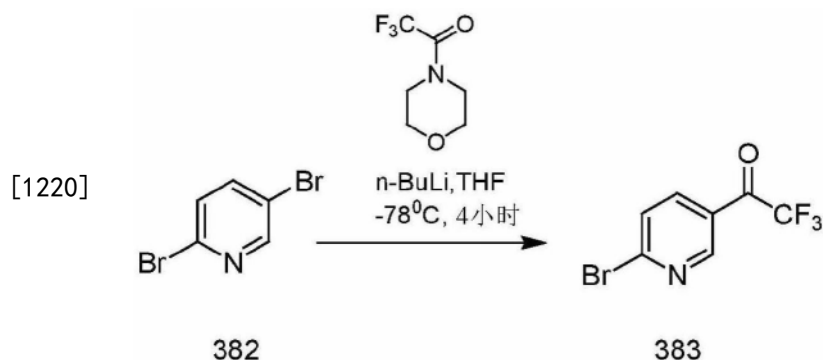


[1216] 向N-(3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺(0.025g, 0.079mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0027g, 0.015mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得N-(3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)甲烷磺酰胺(0.006g, 60%),为灰白色固体。MS: 466.45[M+1]

[1217] 化合物No.1152: 3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺的合成

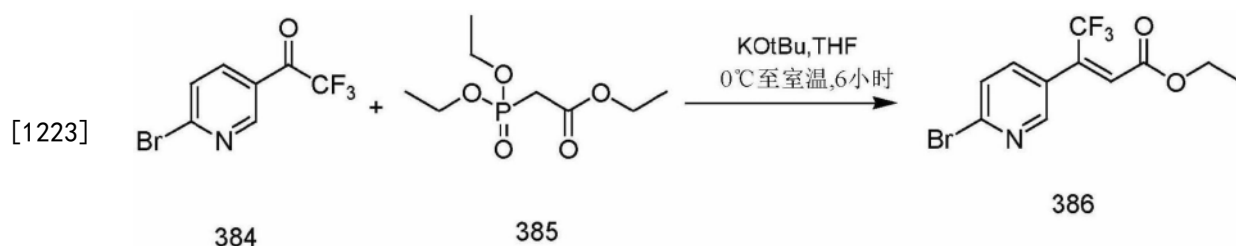


[1219] 步骤-1: 1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮的合成



[1221] 在氮气下,在-78℃下,向2,5-二溴吡啶(5.0g,2.12mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液添加正丁基锂(己烷中2.5M)(12.5mL,3.18mmol)并在相同温度下搅拌1小时。然后将2,2,2-三氟-1-吗啉代乙酮(5.06g,2.76mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用乙醚萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中18%乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化,以获得1-(6-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.5g,64.81%),为无色油状物。

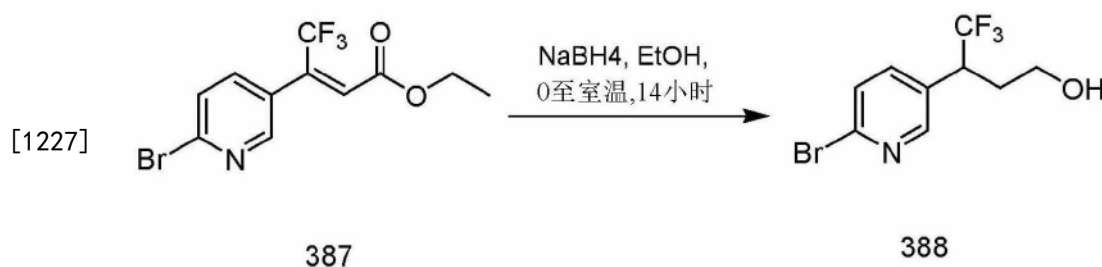
[1222] 步骤-2: (E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯的合成



[1224] 在0℃下,在N₂下,向膦酰基乙酸三乙酯(3.9g,1.77mmol)和THF(60ml)的搅拌的溶液分批添加碱叔丁醇钾(1.98g,1.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时以产生阴离子。缓慢添加1-(6-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮(3.0g,1.18mmol)在THF(15ml)中的溶液。在添加之后在室温下搅拌混合物6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以9至15% EA/己烷为洗脱液进行纯化,以获得(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,40%),为黄色油状物。

[1225] MS: 254[M+2]

[1226] 步骤-3: 3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇的合成:

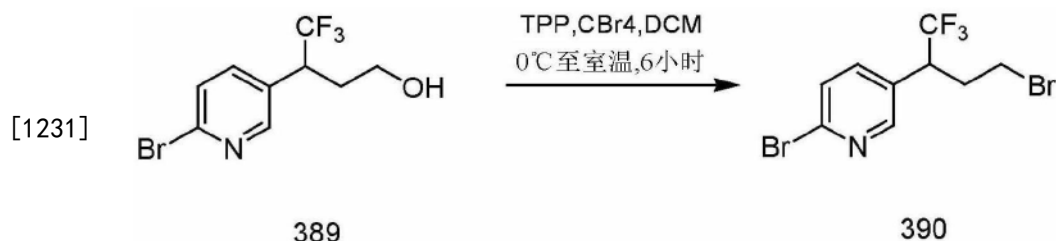


[1228] 在0℃下,向(E/Z)-乙基3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸酯(1.5g,462mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌的溶液添加NaBH₄(0.520g,1380mmol)。使反应在室温下搅

拌14小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应用水淬灭,用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下蒸发以获得粗制反应物料。通过硅胶(100至200目)柱色谱进行粗制品的纯化,并且以30%乙酸乙酯/正己烷洗脱期望化合物,以获得3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.610g,46.5%),为澄清油状物。

[1229] MS:284[M+1]

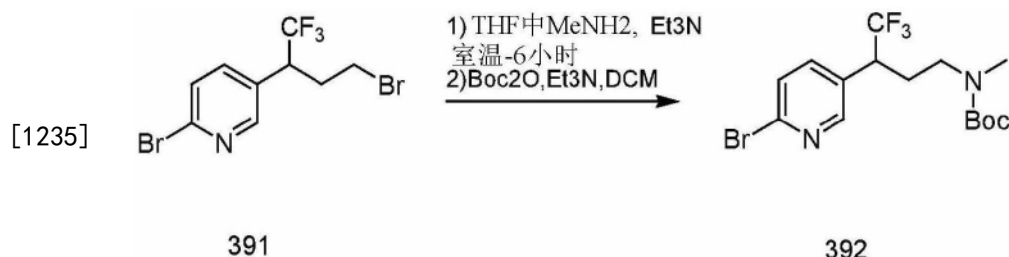
[1230] 步骤-4:2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶的合成



[1232] 在0℃下,向3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁烷-1-醇(0.500g,1.76mmol)在DCM(20mL)中的搅拌的溶液添加TPP(0.922g,3.52mmol),并随后分批添加四溴化碳(1.16g,3.521mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌7小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用冰冷的水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶(100至200目)柱色谱使用己烷中5至7%丙酮作为洗脱液进行纯化,以获得2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶(0.300g,47.05%),为微红色半固体。

[1233] MS:346.97[M+1]

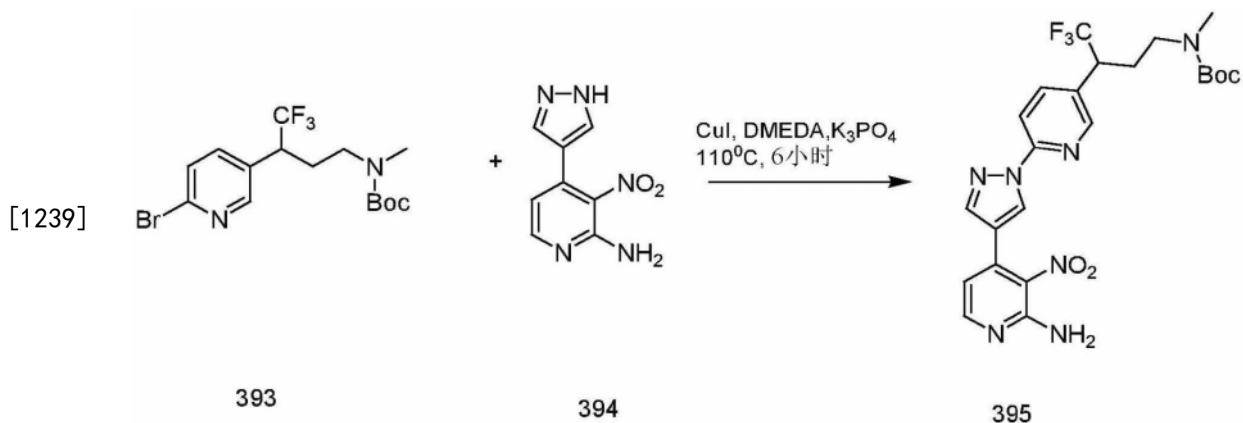
[1234] 步骤-5:3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯的合成



[1236] 在0℃下,向2-溴-5-(4-溴-1,1,1-三氟丁烷-2-基)吡啶(0.300g,0.867mmol)在THF(10mL)中的搅拌的溶液添加THF(3mL)中的甲胺,随后添加 Et_3N (0.262g,2.60mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭反应物料。将相分离,并用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将获得的3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺(93.75%)(0.240g,0.8080mmol)溶解于DCM(10mL)中,在0℃下添加Boc酸酐(0.264g,1.21mmol),随后添加 Et_3N (0.204g,2.02mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用水淬灭反应物料。将相分离,并用DCM萃取水层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。获得3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.200g,49.05%),为灰白色固体,其直接用于下一步。

[1237] MS:397.09[M+1]

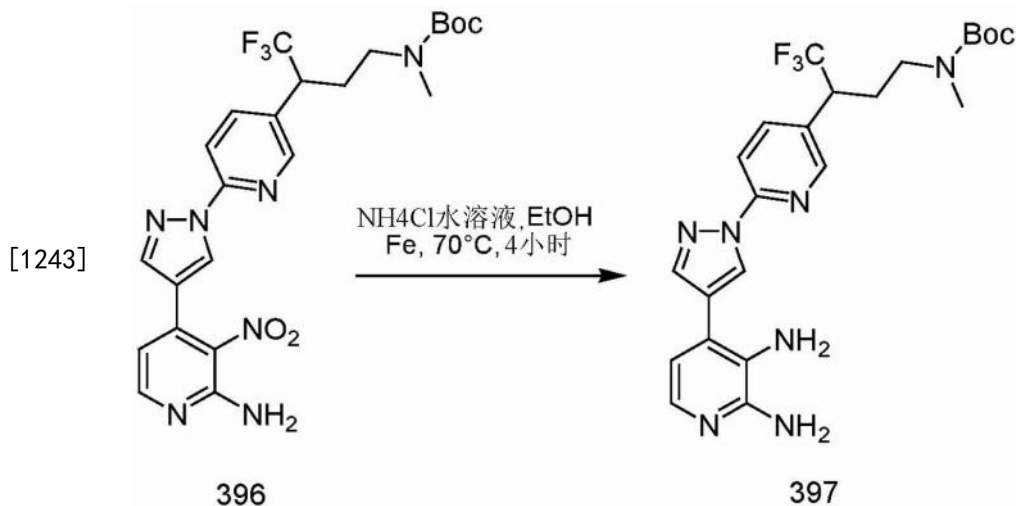
[1238] 步骤-6:3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯的合成



[1240] 向3-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(0.100g, 0.487mmol)和化合物3-(6-溴吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.193g, 0.48mmol)在二氧六环(5ml)中的搅拌的溶液添加 K_3PO_4 (0.305g, 1.44mmol),随后添加CuI(0.009g, 0.048mmol)和DMEDA(0.042g, 0.48mmol)。将反应在110°C下加热6小时。通过TLC监测反应。在完成之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:以DCM中3至5% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.070g, 50%),为黄色固体。

[1241] MS: 522.1 [M+1]

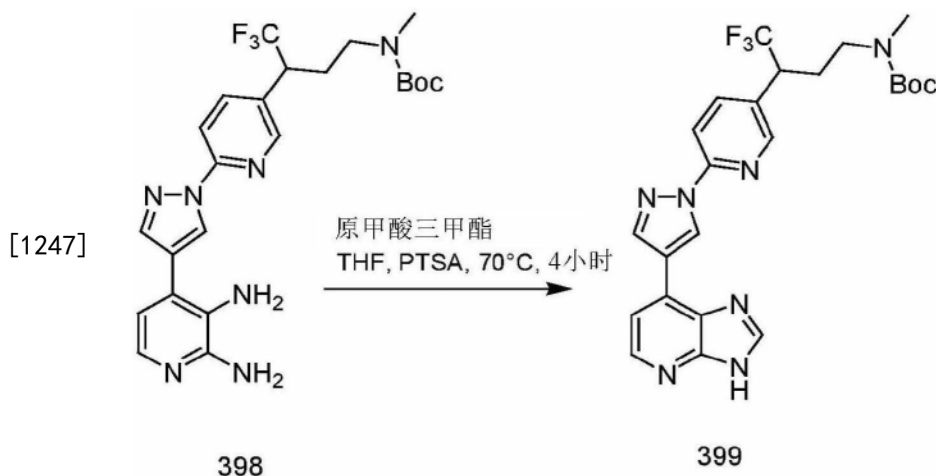
[1242] 步骤-7: 3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯的合成:



[1244] 在室温下,向3-(6-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.052g, 1.91mmol)在EtOH(7.0mL)中的搅拌的溶液添加 NH_4Cl (2.0mL)。向所得反应混合物添加Fe粉(0.52g, 9.51mmol)并在70°C下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (50mL, 5:5)稀释并使其通过硅藻土以从反应混合物中去除无机杂质。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得纯的3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.036g, 75%),为深棕色固体物料。

[1245] MS:492.2[M+1]

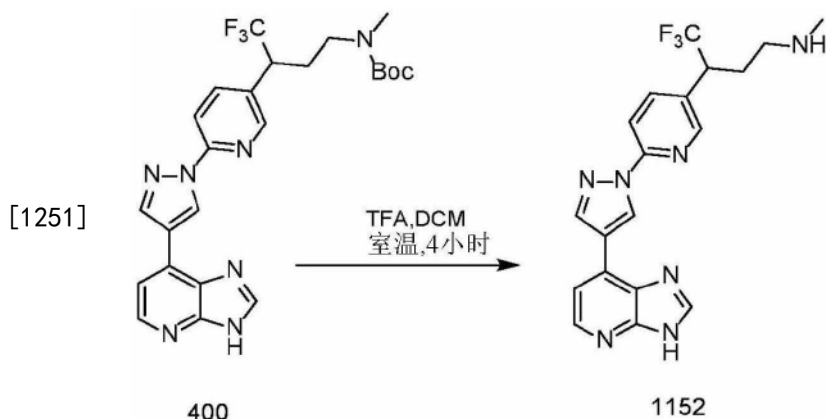
[1246] 步骤-8:3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯的合成:



[1248] 向3-(6-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.035g,0.079mmol)在THF(1.0mL)中的搅拌的溶液添加原甲酸三甲酯(1.5mL)。向所得反应混合物添加PTSA(0.0027g,0.015mmol)并在70℃下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。在完成之后,用碳酸氢盐水淬灭,用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗制期望产物,将其通过硅胶(100至200目)柱色谱:DCM中8至9% MeOH为洗脱液进行纯化,以获得3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.021g,60%),为灰白色固体。

[1249] MS:502.1[M+1]

[1250] 步骤-9:3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺的合成:



[1252] 在氮气下,在室温下,向3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基甲基氨基甲酸叔丁酯(0.021g,0.0419mmol)在DCM(50mL)中的搅拌的溶液逐滴添加TFA(0.004g,0.0419mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌6小时。在完成之后,将反应混合物用碳酸氢盐溶液淬灭并用DCM中10% MeOH萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制品通过硅胶(100至200目)柱色谱使用DCM中4

至5% MeOH作为洗脱液进行纯化,以获得3-(6-(4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟-N-甲基丁烷-1-胺(0.05g, 31.25%),为灰白色固体。

[1253] MS: 402.1 [M+1]

[1254] 测试了本发明化合物其活性,并发现其具有活性。测定和结果在下文呈现。

[1255] 生物实施例1: JAK生物化学测定。

[1256] 重组JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 (Carna Biosciences) 用于在50mM HEPES pH 7.5、1mM EGTA、10mM MgCl₂、2mM DTT和0.01%吐温-20中进行生物化学测定。通过各自的滴定和K_m研究,确定了每种激酶测定中待使用的酶量、底物(ULigh-JAK-1 (Tyr1023) 肽和ATP浓度。生物化学测定由LANCE Ultra TR-FRET技术(Perkin Elmer)开发。将酶和化合物在22℃下在白色384孔optiplate(Perkin Elmer)中孵育60分钟。将底物和ATP添加至以上混合物,并进一步孵育90分钟。通过添加EDTA终止反应,并添加检测抗体(钆抗磷酸酪氨酸(PT66)抗体)。在BMG FLUOstar多模式阅读仪中以TR-FRET模式测量测定读出。在320nm处辐照时,来自Eu供体的能量转移至ULight接纳体染料,其继而在665nm处产生光。光发射强度与ULight底物磷酸化水平成正比。干扰JAK酶活性的化合物显示出较少的底物磷酸化,并且值以与载剂对照相比%抑制来表示。

[1257] 生物实施例2: JAK细胞测定-通过IL-6和GMCSF进行STAT3和STAT5磷酸化

[1258] 将TF-1细胞在维持在37℃下的CO₂培养箱中在含有0.5%炭剥夺胎牛血清(charcoal stripped fetal bovine serum)、0.1mM非必需氨基酸(nonessential amino acid, NEAA)、1mM丙酮酸钠且不含酚红的OptiMEM培养基中饥饿过夜。第二天,将细胞重悬于不含酚红的RPMI中,并以每孔1,20,000个细胞的最终细胞密度分配到96孔板中。将化合物在DMSO中稀释并添加至细胞,并在维持在37℃下的CO₂培养箱中孵育30分钟。在基于细胞的测定中,最终DMSO浓度为0.2%。将人重组细胞因子IL-6(30ng/ml)和GMCSF(5ng/ml)与化合物一起添加至含有细胞的板,并且在每5分钟一次温和轻拍(gentle tapping)下孵育20分钟。通过HTRF方法,在通过使用CISBIO pSTAT3和pSTAT5检测试剂盒制备的裂解物中测量了化合物介导的对STAT3和STAT5磷酸化的作用。从载剂对照和经化合物处理的孔中减去从未被细胞因子活化的细胞获得的背景信号。化合物对pSTAT3/5水平的百分比抑制由载剂对照计算得出,载剂对照被视为100% pSTAT3/5对照。

[1259] 生物实施例3: 通过IL-2进行的STAT5磷酸化

[1260] 将HT-2细胞在维持在37℃下的CO₂培养箱中在含有10%胎牛血清的RPMI酚红中饥饿过夜4小时。将化合物在DMSO中稀释并添加至含有最终密度为每孔1,20,000个细胞的96孔板。将细胞和化合物在维持在37℃下的CO₂培养箱中孵育30分钟,并且在基于细胞的测定中,最终DMSO浓度为0.2%。将人重组细胞因子IL-2(50U/ml)添加至含有细胞和化合物的板,并且在每5分钟一次温和轻拍/摇动下孵育20分钟。通过HTRF方法,在通过使用CISBIO pSTAT5检测试剂盒制备的裂解物中测量了化合物介导的对STAT5磷酸化的作用。从载剂对照和经化合物处理的孔中减去从未被细胞因子活化的细胞中获得的背景信号。化合物对pSTAT5水平的百分比抑制由载剂对照计算得出,载剂对照被视为100% pSTAT5对照。

[1261] 生物实施例4: 通过IL-12在NK 92细胞中产生IFN- γ

[1262] 将NK 92细胞在不含IL-2的培养基中培养过夜。第二天,以5000个细胞/孔将NK 92细胞接种在96孔板中。将化合物添加至细胞并孵育1小时。随后,将10U/ml的IL-12添加至细

胞并孵育过夜。从孔中收集上清液,并通过使用人IFN- γ ELISA试剂盒测量IFN- γ 分泌。

[1263] 在BMG FLUOstar中,在450nm处测量吸光度。从载剂对照和经化合物处理的孔中减去从未被细胞因子活化的细胞中获得的背景信号。化合物对IFN- γ 分泌的百分比抑制由载剂对照计算得出,载剂对照被视为100% IFN- γ 分泌。

[1264] 本发明化合物已根据生物实施例1至4进行测试,并且结果在下表2中。

[1265] 表2:本发明化合物的活性。

[1266]

S. No.	生物化学测定 (μ M)				基于细胞的测定 (μ M)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	TF-1/IL-6/ pSTAT3	TF-1/GMCSF / pSTAT5	HT-2/IL-2/ pSTAT5	NK-92/IL-2/ IFN- γ
1001.	>10	>10	>10	>10				
1002.	<0.5	<0.5	<0.5	>0.5	>10	>10		
1003.	0.021	0.036	0.175	0.182	>10			
1004.	>10	>10	>10	>10				
1005.	0.5	0.5	0.5	>1	>10			
1006.	0.5	0.5	0.5	>1				
1007.	>0.5	>0.5	>1	>1	>10			
1008.	>1	>1	>1	>10				
1009.	>10	>0.5	>1	>10				
1010.	<0.5	<0.5	>0.5	>1				
1011.	0.5	>1	>1	>1	>10	>10	>10	
1012.	0.5	0.5	>1	1				
1013.	>10	>10	>10	>10				
1014.	0.5	1	>1	>1	>10	>10	>10	
1015.	1	>1	>1	>1				
1016.	>10	>10	>10	>10				
1017.	>1	>1	>10	>10				
1018.	>10	>10	>10	>10				
1019.	0.5	>1	>1	>1				
1020.	>10	>10	>10	>10				
1021.	1	>1	>1	>1				
1022.	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	>10			
1023.	>10	>10	>10	>10				
1024.	>1	>1	>1	>1				
1025.	>10	>10	>10	>10				
1026.	0.041	0.048	0.283	0.122	>1	>10		

[1267]

1231	.0003	0.005	0.003	0.1	0.05	1.5	0.15	>3
1232	0.003	0.023	0.015	0.2	0.09	>1	0.34	>3
1233	<0.1	<0.1	<0.1	<0.5	0.21	>1	>0.5	>3
1234	0.006	0.03	0.035	0.67	0.14	>1	0.47	>1
1235	0.001	>0.03	0.001	>1	0.36	>1	0.55	>1
1236	0.001	>0.03	>0.03	>0.1	>1		>0.75	
1237	0.001	0.01	0.005	0.1	0.19	>1	>0.5	>3
1238	0.003	>0.03	0.003	>0.1	>0.1	1	>0.1	
1239	0.006	0.056	0.023	0.06	0.05	0.26		
1240	>0.01	>0.03	>0.03	>1	>0.5	>1		
1241	<0.1	>0.1	<0.1	>1	>0.5	>1	>0.75	
1242	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	>1	>1	
1243	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1	>1	>1	
1244	<0.1	>0.1	>0.1	>1	>1			
1245	>.001	>0.03	>.003	>1	>1			
1246	0.006	0.034	0.006	0.79	1.5		2	
1247	0.01	0.06	0.023	0.19	>1		>1	
1248	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	>0.75		>0.8	
1249	>0.5	>0.5	>0.5	>1				
1250	<0.1	<0.1	<0.1	>1	>1		>1	
1251	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	1		>2	
1252	<0.1	<0.1	<0.1	>0.5	1.1		1.63	

[1268] 从表2可以清楚地看出,本发明的化合物均具有作为选择性JAK1抑制剂的活性。

[1269] 生物实施例5:与现有JAK抑制剂的比较

[1270] 举例来说,测试了某些示例性化合物其与现有JAK抑制剂相比的活性。在相同实验条件下将实施例1133、1181和1215与现有JAK抑制剂的结果进行比较,并且结果在表3中示出。

[1271] 表3:本发明示例性化合物与已知JAK抑制剂的比较

[1272]

实施例	生物化学IC ₅₀ (nM)				基于细胞的IC ₅₀ (μM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	TF-1/IL-6	TF-1/GM-CSF	HT-2/IL-2	NK-92/IL-12*
1133	8	152	100	850	0.6	>10	2.3	>10
1181	15	105	42	>1	0.35	>10	0.9	>10
1215	0.5	40	11	>100	0.3	>10	0.7	>10
非戈替尼	64	58	750	490	0.6	3.4	0.95	>10
托法替尼	1.2	1.7	0.34	33	0.033	0.24	0.019	3

[1273] *表示从细胞上清液中检出IFN-γ。

[1274] 将由此产生的化合物数据与两种参考标准品(非戈替尼(filgotinib)-JAK1选择

性抑制剂和托法替尼 (tofacitinib) - 泛JAK抑制剂) 进行比较。与非戈替尼 (0.9倍JAK1 vs JAK2; 12倍JAK1 vs JAK3) 相比, 实施例1133、1181和1215均显示出对于JAK1的效力及选择性更好 (对于JAK1 vs JAK2为7至80倍选择性; 对于JAK1 vs JAK3为3至22倍选择性)。与泛抑制剂 (例如托法替尼) 相比, 这些化合物在JAK1选择性方面也是远优于其的。

[1275] 生物实施例6: 类风湿性关节炎小鼠模型:

[1276] 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是可引起全身关节疼痛和损伤的自身免疫病。数种细胞因子例如IL-6和IFN- γ 激活Janus激酶/信号转导子和转录激活子 (JAK/STAT) 途径。抑制JAK/STAT途径被认为是治疗类风湿性关节炎的治疗性选择之一。关节炎的啮齿动物模型可用于评价预防性或治疗性地所给药化合物的治疗潜能。这些模型包括但不限于小鼠或大鼠胶原诱导的关节炎、大鼠佐剂诱导的关节炎和胶原抗体诱导的关节炎。

[1277] 在胶原诱导的小鼠关节炎模型中测试了本文中所述化合物的JAK/STAT途径抑制驱动的效力。将化合物经口给药, QD持续21天, 并且在研究结束时, 测量临床症状、体重以及踝和爪的组织病理。计算化合物以及参考标准品非戈替尼的关节炎评分。通过举例说明, 实施例1215、1181和1133显示出非常良好的效力, 并且优于或与非戈替尼相当。

[1278] 生物实施例7: 咪喹莫特诱导的银屑病的小鼠模型:

[1279] 咪喹莫特 (imiquimod, IMQ) 诱导的皮炎不仅在表型和组织学特征上与人银屑病病变非常相似, 而且在病变的发展中也非常相似。IMQ是toll样受体7 (toll-like receptor, TLR7) 和TLR8的配体, 并且是高效的免疫激活剂。IMQ在触发银屑病的免疫调节作用被归因于TLR7和TLR8对浆细胞样树突细胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) 的刺激和I型干扰素途径的上调。活化的真皮树突细胞迁移至皮肤中的淋巴结触发了一系列导致晚期银屑病的事件。在小鼠中的咪喹莫特诱导的皮炎中测试了本文中所述化合物的JAK抑制驱动的效力。

[1280] 对雌性BALB/c小鼠表面给药含有受试化合物的3%乳膏制剂。在施用受试化合物4小时之后, 将5%咪喹莫特施加在背部皮肤和右耳上5天。在给药受试化合物之后第6天, 监测银屑病的严重程度并将其根据银屑病面积和严重程度指数 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 进行分级。基于PASI评分评价化合物的效力。评估各组之间背部皮肤和耳的发红、厚度和脱屑 (scaling) 以进行评分。

[1281] 例如, 本发明化合物, 实施例1133、实施例1215以及非戈替尼显示出, 与载剂相比, 累积银屑病评分在统计学上显著地降低。施用实施例1133、1215和非戈替尼 (3%表面, QD) 之后, 背部皮肤厚度、耳厚度均显著降低。与1133和参考化合物非戈替尼相比, 实施例1215显示出更好的效力。数据通过图1示出。从图中可以清楚地看到, 当与可从市场上获得的化合物 (例如非戈替尼) 相比时, 本发明的示例性化合物显示出增强的效力。

[1282] 生物实施例9: 噁唑酮诱导的结肠炎的鼠模型:

[1283] 其中产生结肠炎的动物可以是任何哺乳动物, 并且可包括但不限于小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、兔、猫、狗、山羊、猴和黑猩猩。结肠炎可通过本领域已知的任何方法在动物中产生。利用噁唑酮诱导的结肠炎的小鼠模型以研究JAK抑制剂的效力。噁唑酮结肠炎在组织学上与人溃疡性结肠炎相似。溃疡性结肠炎中升高的促炎细胞因子依赖于酪氨酸激酶JAK

家族进行信号转导。已经提出JAK抑制可有益于溃疡性结肠炎的治疗。

[1284] 研究中使用10至12周龄的雄性BALB/c小鼠,在第1天,将4%噁唑酮(以4:1丙酮:橄榄油制剂)或载剂溶液施加在麻醉的动物的肩之间。在皮肤致敏之后7天,使小鼠禁食6小时,然后直肠内施用1%噁唑酮(以1:1乙醇:水制剂)。药物处理或载剂施用(P0,BID)于第6天开始,即直肠内噁唑酮攻击之前一天。对动物给药受试化合物或载剂,直至第9天。由处理不知情实验者对每只小鼠的疾病活动指数(disease activity index,DAI)进行分级。评估了体重减轻(0=无,2=>5至10%,4=>20%),粪便稠度(stool consistency)(0=正常,2=软而无颗粒,4=严重腹泻)和直肠出血(0=无血,2=血便,4=血液黏附至肛门和部分尾)的DAI评分。

[1285] 下表4述及了与经载剂处理组相比,化合物在疾病活动指数参数方面的评分。

[1286] 表4:在噁唑酮诱导的结肠炎的鼠模型中对本发明示例性化合物的测试:

[1287]

	粪便稠度指数	直肠出血指数	体重减轻指数	疾病活动指数
载剂	3至3.5	2.5至2.8	3.5至3.7	9至10
1181	1.5至2.0	1.5至1.8	1.7至1.9	2至3
1215	1.0至1.2	0.2至0.4	0.2至0.3	1至2
非戈替尼	0.9至1.3	0.3至0.5	0.2至0.3	1至2

[1288] 与载剂相比,本发明化合物例如实施例1181、1215以及非戈替尼显示出疾病活动指数在统计学上显著地降低。在施用实施例1181、1215和非戈替尼(30mpk、P0、BID)之后,粪便稠度、直肠出血和体重减轻参数均显著降低。与市售化合物非戈替尼相比,实施例1215显示出更好的效力。

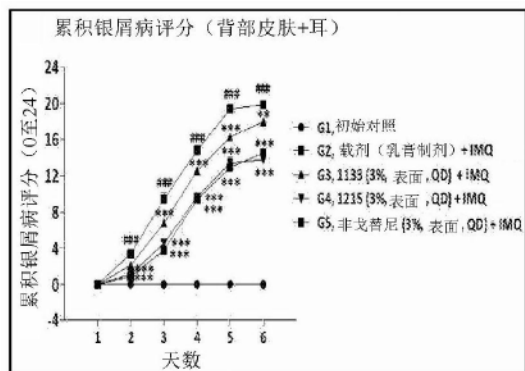


图1a

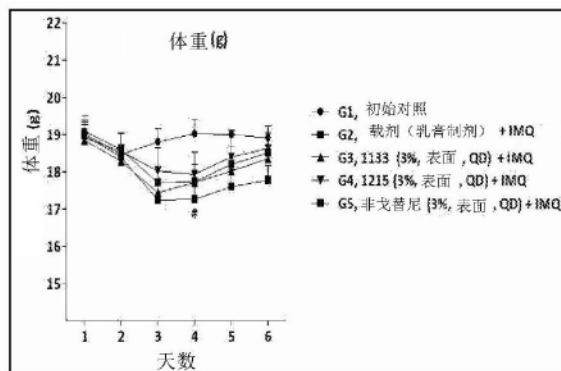


图1b

图1