



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108290843 B

(45) 授权公告日 2021.08.24

(21) 申请号 201680070096.6

(22) 申请日 2016.09.29

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108290843 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(30) 优先权数据

3169/DEL/2015 2015.10.01 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/054464 2016.09.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/059080 EN 2017.04.06

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·J·布朗森 L·陈

J·L·迪塔 C·D·迪子尔巴

(续)

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 239/72 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

CN 101460491 A, 2009.06.17

CN 104144932 A, 2014.11.12

CN 104507941 A, 2015.04.08

CN 106458994 A, 2017.02.22

审查员 高原

权利要求书5页 说明书204页

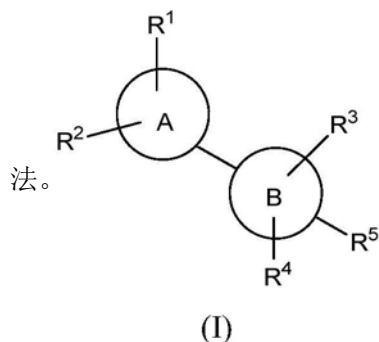
序列表1页 附图1页

(54) 发明名称

联芳基激酶抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及式(I)的联芳基化合物,其可抑制AAK1(衔接子相关激酶1)、包含所述化合物的组合物,以及使用所述化合物治疗诸如疼痛、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和精神分裂症的方



[接上页]

(72) 发明人 P·R·加拉甘 G·罗

J·E·马克尔 T·K·麦莎尔

S·J·娜拉 R·拉加玛尼

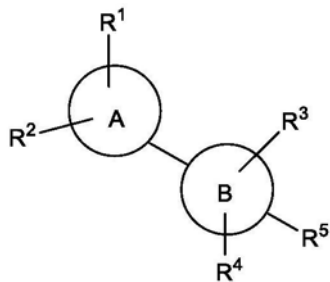
R·K·赛斯特拉 S·廷瓦尔

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

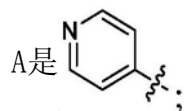
C07D 487/04 (2006.01)

1. 式(I)化合物

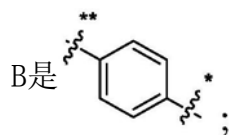


(I),

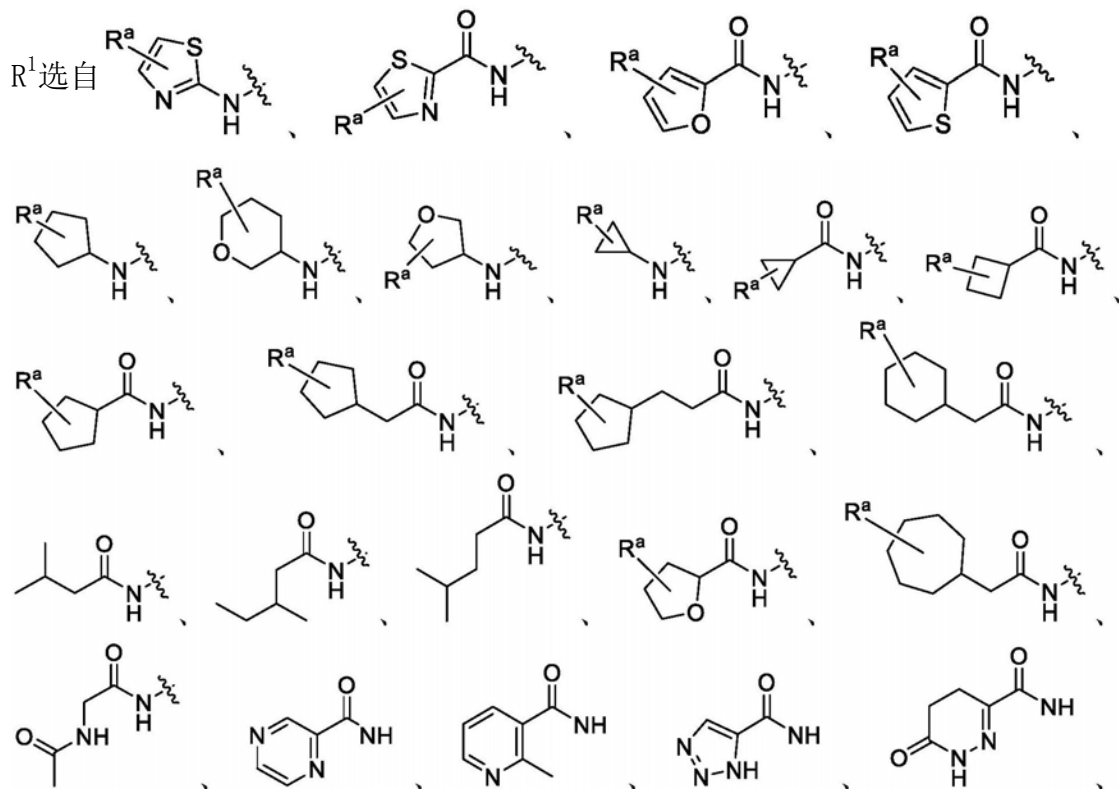
或其药学上可接受的盐,其中:

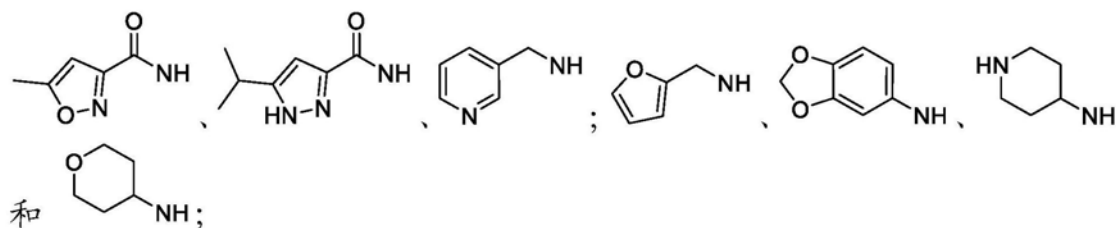


其中“”表示与B的连接点;



其中“*”表示与 R^5 的连接点并且“**”表示与环A的连接点;



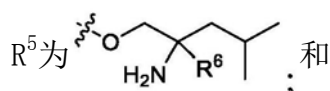


其中 R^0 选自氢、卤素和甲基；

R^2 选自氢、氰基、 $-CH_2OH$ 、卤素和甲基；

R^3 选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、甲基磺酰基、三氟甲氧基、三氟甲基和 $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

R^4 选自氢、卤素和甲基；



R^6 选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基。

2. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺;

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺;

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺;

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺;

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-

环戊基乙酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-环戊基丙酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺；

N-(4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)四氢呋喃-2-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环庚基乙酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)呋喃-2-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-溴呋喃-2-甲酰胺；

(S)-2-乙酰氨基-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲基烟酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺；

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺；

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-胺；

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(呋喃-2-基甲基)吡啶-2-胺；

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-2-胺；

(S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(哌啶-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈；

(S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈；

(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-

2-胺;和

4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺。

3. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺,非对映异构体混合物;按方法A1测定的LC/MS保留时间: $t_R=1.84\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.93 (d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=6.78, 1.76\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 3.75-3.97 (m, 3H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.66-1.96 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 6H) ppm;

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺,单一非对映异构体1;按方法H测定的LC/MS保留时间: $t_R=2.53\text{min}$;按方法I测定的LC/MS保留时间: $t_R=1.81\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ = 7.92 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.76-3.60 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 2.13 (dd, $J=12.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.07-1.01 (m, 6H) ppm;

4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺,单一非对映异构体2;按方法H测定的LC/MS保留时间: $t_R=2.55\text{min}$;按方法I测定的LC/MS保留时间: $t_R=1.80\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ = 7.93 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 6H) ppm;

其中

方法A1:

Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μm);流动相:A=10mM NH_4OAc 于水中的溶液/ACN (98:2), B=10mM NH_4OAc 于水中的溶液/ACN (2:98);运行:0-100%B历经1.7min,然后100%B历经1.3min,然后100-0%B历经0.2min;流速=1mL/min; $\lambda=254\text{nm}$;

方法H:

Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μm);流动相:A=95%水:5%乙腈;10mM NH_4OAc , B=5%水:95%乙腈;10mM NH_4OAc ;运行:0-100%B历经3min,然后100%B历经1.2min;流速=1.1mL/min;柱温箱=50 $^{\circ}\text{C}$;

方法I:

Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μm);流动相:A=95%水:5%乙腈;0.1%TFA, B=5%水:95%乙腈;0.1%TFA;运行:0-100%B历经3min,然后100%B历经1.2min;流速=1.1mL/min;柱温箱=50 $^{\circ}\text{C}$ 。

4. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

外消旋的4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-

2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺;按方法H测定的LC/MS保留时间: $t_R=1.87\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): $\delta 7.87\text{--}7.99$ (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), $6.77\text{--}6.82$ (m, 2H), $3.92\text{--}4.12$ (m, 4H), $3.77\text{--}3.81$ (m, 1H), $3.51\text{--}3.54$ (m, 1H), $1.98\text{--}2.07$ (m, 3H), $1.58\text{--}1.85$ (m, 5H), 1.38 (s, 3H), $0.98\text{--}1.03$ (m, 6H) ppm;

4- (4- ((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3- (三氟甲基)苯基)-N- (四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺, 非对映异构体1;按方法A1测定的LC/MS保留时间: $t_R=1.95\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): $\delta 7.90\text{--}8.00$ (m, 1H), $7.86\text{--}7.90$ (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), $6.76\text{--}6.82$ (m, 2H), $3.94\text{--}4.07$ (m, 4H), $3.48\text{--}3.81$ (m, 2H), $2.03\text{--}2.11$ (m, 1H), $1.80\text{--}1.85$ (m, 2H), $1.55\text{--}1.69$ (m, 5H), 1.34 (s, 3H), $0.88\text{--}0.99$ (m, 6H) ppm;

4- (4- ((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3- (三氟甲基)苯基)-N- (四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺, 非对映异构体2;按方法A1测定的LC/MS保留时间: $t_R=1.95\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): $\delta 7.96\text{--}8.00$ (m, 1H), $7.85\text{--}7.89$ (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), $6.76\text{--}6.81$ (m, 2H), $3.94\text{--}4.05$ (m, 4H), $3.47\text{--}3.81$ (m, 2H), $2.01\text{--}2.09$ (m, 1H), $1.76\text{--}1.85$ (m, 2H), $1.55\text{--}1.75$ (m, 5H), 1.41 (s, 3H), $0.92\text{--}1.01$ (m, 6H) ppm;

其中

方法A1:

Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μm);流动相:A=10mM NH_4OAc 于水中的溶液/ACN (98:2), B=10mM NH_4OAc 于水中的溶液/ACN (2:98);运行:0-100%B历经1.7min,然后100%B历经1.3min,然后100-0%B历经0.2min;流速=1mL/min; $\lambda=254\text{nm}$;

方法H:

Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μm);流动相:A=95%水:5%乙腈;10mM NH_4OAc , B=5%水:95%乙腈;10mM NH_4OAc ;运行:0-100%B历经3min,然后100%B历经1.2min;流速=1.1mL/min;柱温箱=50 $^{\circ}\text{C}$ 。

5. 一种组合物,其包含药学上可接受的量的权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

6. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制衔接子相关激酶1活性的药物中的用途。

7. 权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或控制由衔接子相关激酶1活性介导的疾病或病症的药物中的用途。

8. 权利要求7的用途,其中该疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、双相型障碍、疼痛、帕金森氏病和精神分裂症。

9. 权利要求8的用途,其中所述疼痛是神经性疼痛。

10. 权利要求9的用途,其中所述神经性疼痛为纤维肌痛或周边神经病。

联芳基激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月1日提交的印度临时申请序列号3169/DEL/15的优先权,其通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开一般地涉及可抑制衔接子相关激酶1 (AAK1) 的化合物、包含所述化合物的组合物和抑制AAK1的方法。

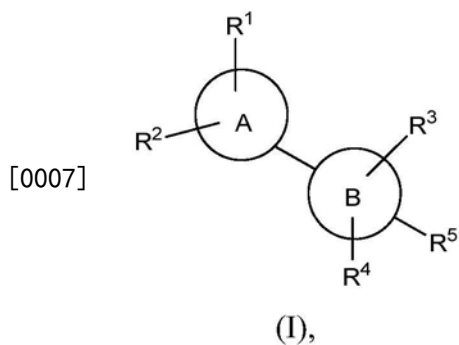
背景技术

[0004] 衔接子相关激酶1 (AAK1) 为丝氨酸/苏氨酸激酶的Ark1/Prk1家族的成员。AAK1mRNA以两种拼接形式(称为短形式及长形式)存在。长形式为主要形式且高度表达于脑及心脏中(Henderson及Conner, Mol. Biol. Cell. 2007, 18, 2698-2706)。AAK1富含于突触体标本中且与所培养细胞中的胞饮结构共定位。AAK1调节网格蛋白包覆的胞饮作用,其为突触小泡再循环及受体介导的胞饮作用中的一个重要过程。AAK1与AP2复合物有关,该复合物为将运货受体(receptor cargo)连接于网格蛋白包覆物的杂四聚体。网格蛋白与AAK1的结合刺激AAK1激酶活性(Conner等人, Traffic 2003, 4, 885-890; Jackson等人, J. Cell. Biol. 2003, 163, 231-236)。AAK1磷酸化AP-2的mu-2亚单元,这促进mu-2结合于运货受体上含有酪氨酸的分选基序(Ricotta等人, J. Cell Bio. 2002, 156, 791-795; Conner及Schmid, J. Cell Bio. 2002, 156, 921-929)。受体摄取并不需要Mu2磷酸化,但磷酸化提高内化的效率(Motely等人, Mol. Biol. Cell. 2006, 17, 5298-5308)。

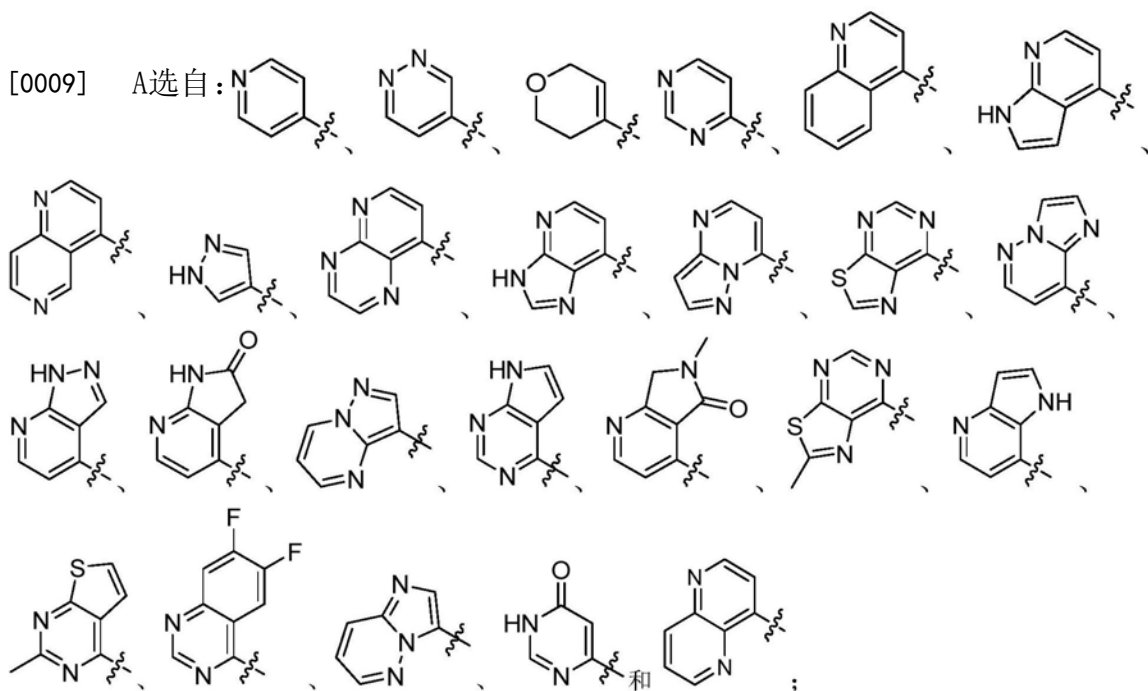
[0005] AAK1已被鉴别为PC12细胞中的神经调节蛋白(Neuregulin)-1/ErbB4信号传导的抑制剂。经由RNA干扰介导的基因沉默或用激酶抑制剂K252a(其抑制AAK1激酶活性)处理使AAK1表达缺失会导致神经调节蛋白-1诱导的神经突生长增强。这些处理导致质膜中或质膜附近ErbB4的表达增加及ErbB4的积累(Kuai等人, Chemistry and Biology 2011, 18, 891-906)。NRG1及ErbB4为推定的精神分裂症敏感基因(Buonanno, Brain Res. Bull. 2010, 83, 122-131)。两种基因中的SNP与多种精神分裂症内在表型有关(Greenwood等人, Am. J. Psychiatry 2011, 168, 930-946)。神经调节蛋白1及ErbB4K0小鼠模型已显示精神分裂症相关形态变化及行为表型(Jaaro-Peled等人, Schizophrenia Bulletin 2010, 36, 301-313; Wen等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010, 107, 1211-1216)。另外, AAK1基因的内含子中的单核苷酸多态现象与帕金森氏病(Parkinson's disease)的发作年龄有关(Latourelle等人, BMC Med. Genet. 2009, 10, 98)。这些结果表明抑制AAK1活性在治疗精神分裂症、精神分裂症中的认知缺陷、帕金森氏病、神经性疼痛、双相型障碍及阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)中可具有效用。

发明内容

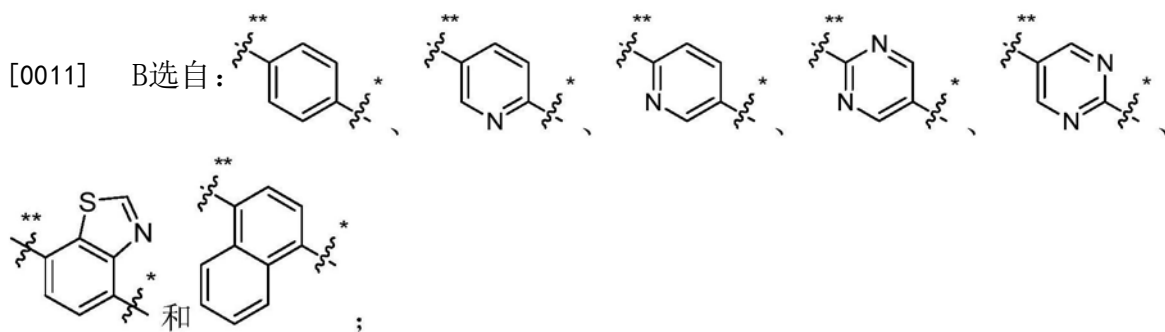
[0006] 在其第一个方面中,本公开提供了式(I)化合物



[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:

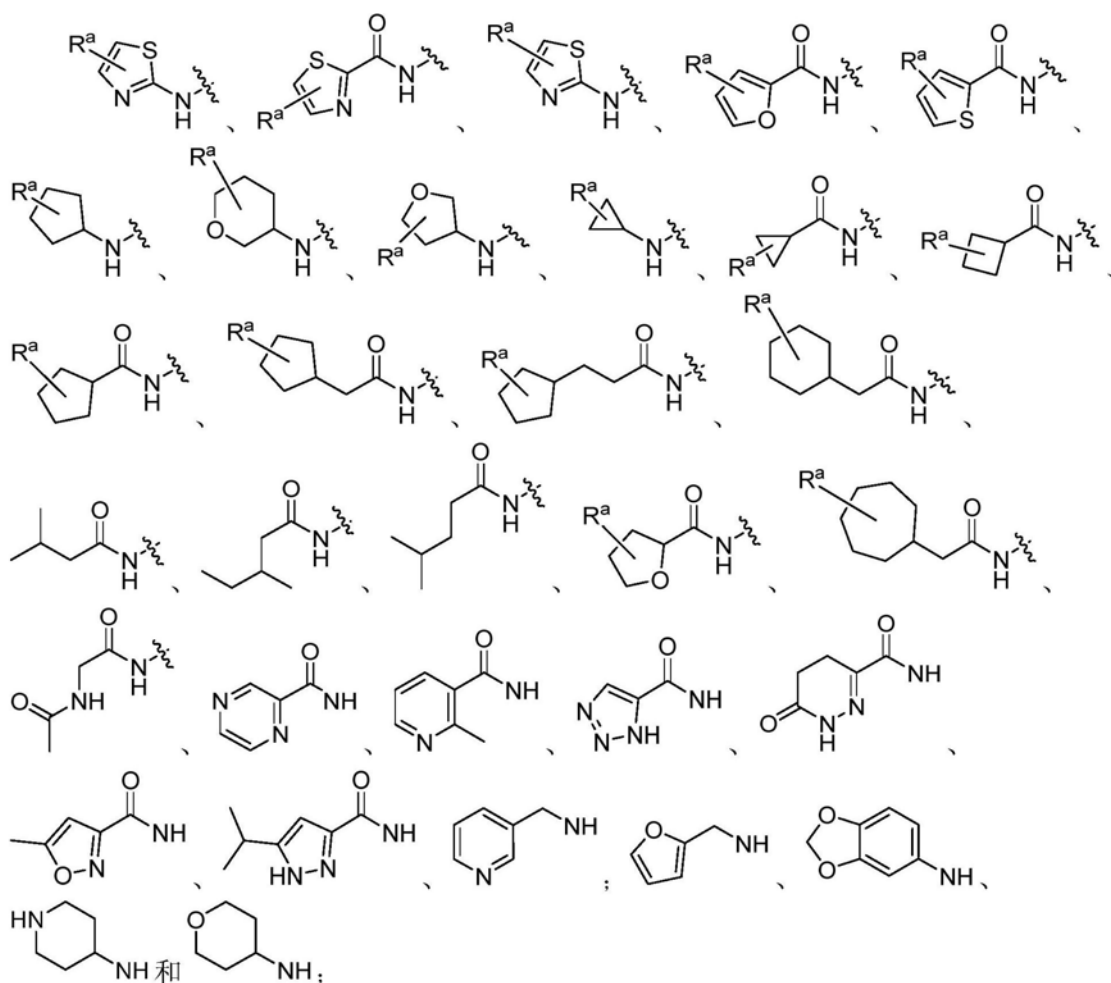


[0010] 其中“”表示与B的连接点;



[0012] 其中“*”表示与R5的连接点并且“**”表示与环A的连接点;

[0013] R^1 选自氢、氨基、 $-CO_2H$ 、环丙基、二氟甲基、乙基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲氧基甲基、甲基、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCO_2CH_3$ 、三氟甲氧基、三氟甲基、

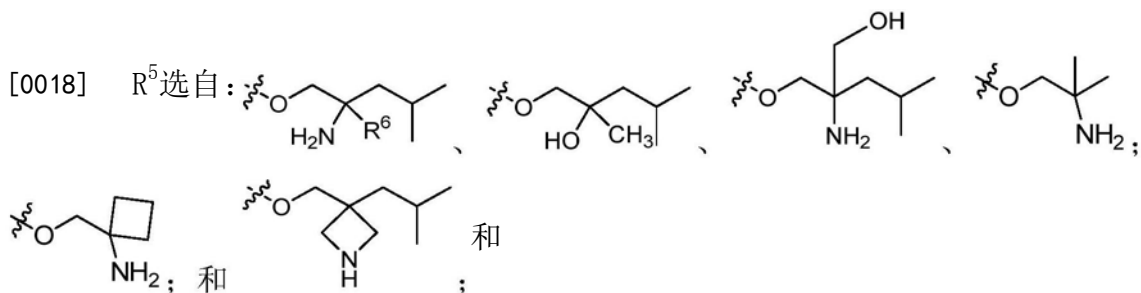


[0014] 其中R^a选自氢、卤素和甲基;

[0015] R²选自氢、氰基、-CH₂OH、卤素和甲基;

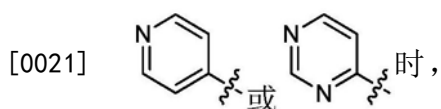
[0016] R³选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、甲基磺酰基、三氟甲氧基、三氟甲基、-CH₂N(CH₃)₂和含有1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元芳环；

[0017] R^4 选自氢、卤素和甲基;

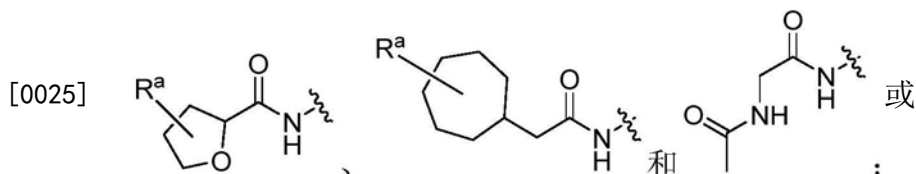
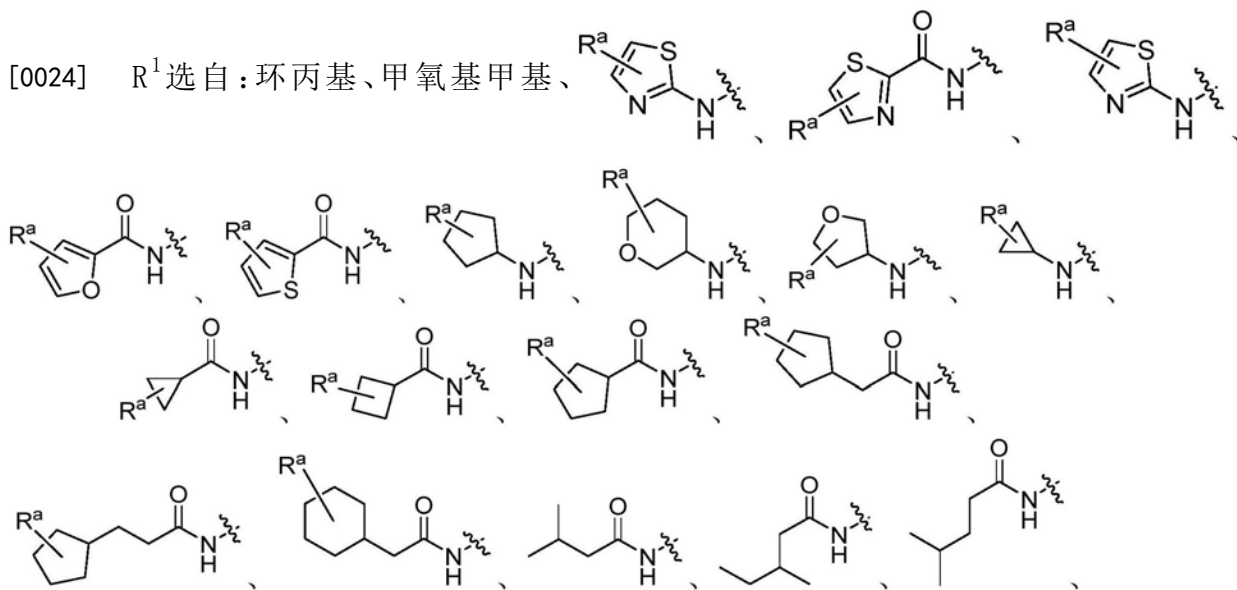
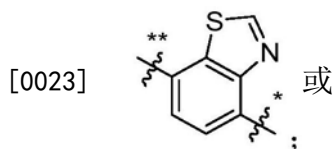


[0019] R⁶选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基;

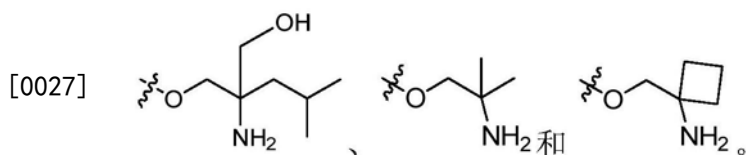
[0020] 条件是当A是



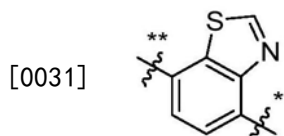
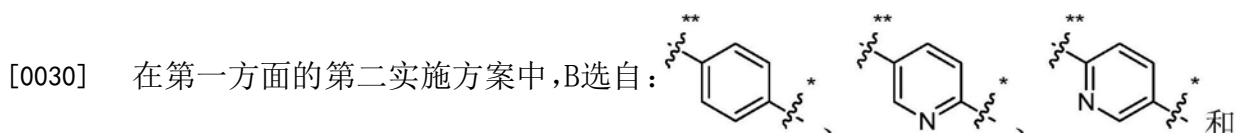
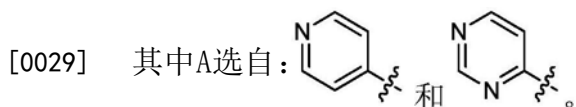
[0022] 则B是



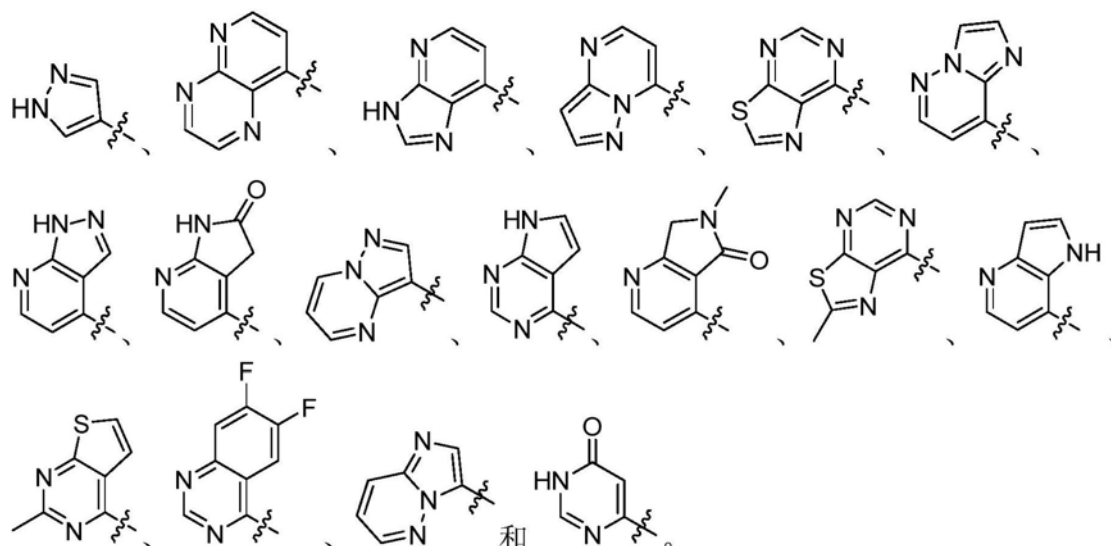
[0026] R^5 选自



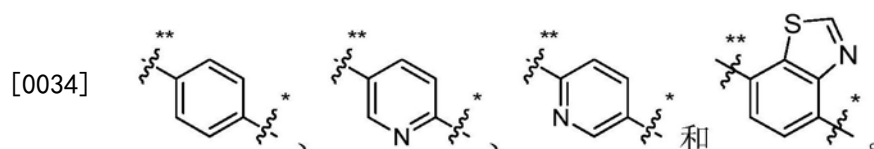
[0028] 在第一方面的第一实施方案中,本公开提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,



[0032] 在第一方面的第三实施方案中,本公开提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其中A选自:



[0033] 在第四实施方案中,B选自



[0035] 在第二方面中,本公开提供了一种组合物,其包含药学上可接受的量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0036] 在第三方面中,本公开提供了一种抑制衔接子相关激酶1(AAK1)活性的方法,其包括使AAK1与式(I)化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0037] 在第四方面中,本公开提供了一种治疗或控制由AAK1活性介导的疾病或病症的方法,该方法包括给有此需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在第四方面的第一实施方案中,该疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、双相型障碍、疼痛、帕金森氏病及精神分裂症。在第二实施方案中,所述疼痛为神经性疼痛。在第三实施方案中,所述神经性疼痛为纤维肌痛或周边神经病。

[0038] 本公开的其它方面可包括本文中所公开的实施方案的合适的组合。

[0039] 其它方面及实施方案可见于本文所提供的描述中。

附图说明

[0040] 图1说明本公开的各方面,该图展示自使用AAK1纯合子(-/-)基因敲除小鼠及其野生型(+/+)同窝出生者的福尔马林疼痛模型获得的结果。AAK1纯合子(-/-)基因敲除小鼠展示相较于其野生型(+/+)同窝出生者急性与持续疼痛反应均明显减少。

具体实施方式

[0041] 本公开部分基于AAK1基因敲除小鼠对疼痛展现高抗性的发现。此发现促成最终发现AAK1抑制剂、包含它们的组合物及使用它们的方法的研究。

[0042] 本文中,本公开的描述应理解为符合化学键合的规则及原理。在一些情况下,可能需要移除氢原子以在任何给定位置上容纳取代基。

[0043] 应了解,本公开所涵盖的化合物为适当地稳定而可用作药剂的那些。

[0044] 如本说明书所用,下述术语具有所指示的含义:

[0045] 本说明书中所引用的所有专利、专利申请及参考文献均以全文引用的方式并入本文中。在不一致的情况下,以本公开(包括定义)为准。

[0046] 除非上下文另外明确规定,否则如本文中所用的单数形式“一”及“该”包括复数个指示物。

[0047] 在一些情况下,在任何特定基团的叙述的前面示出该基团中的碳原子数。举例而言,术语“C₁₋₆烷基”表示含有一至六个碳原子的烷基。若存在这种命名,则其居先于本文所含的所有其它定义。

[0048] 如本文所用,术语“卤素”是指Br、Cl、F和/或I。

[0049] 本公开的化合物中可存在不对称中心。应了解,本公开涵盖所有立体化学异构形式或其混合物,其具有抑制AAK1的能力。化合物的个别立体异构体可由含有手性中心的可商购获得的起始原料以合成方式制备,或通过制备对映异构产物的混合物继而分离(诸如转化为非对映异构体的混合物继而分离或重结晶、色谱技术或直接在手性色谱柱上分离对映异构体)来制备。特定立体化学的起始化合物可商购获得或可通过本领域中已知的技术来制备和拆分。

[0050] 本公开的某些化合物亦可以可分离的不同稳定构形形式存在。归因于例如由于位阻或环应力而产生的围绕不对称单键的限制性旋转的扭转不对称性可允许分离不同构象异构体。本公开包括这些化合物的各构象异构体及其混合物。

[0051] 术语“本公开的化合物”及等效表述意欲涵盖式(I)化合物及其药学上可接受的对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,若上下文允许,则提及中间体意欲涵盖其盐。

[0052] 本公开意欲包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数、但不同质量数的那些原子。举一般实例且不加以限制,氢同位素包括氕及氘。碳同位素包括¹³C及¹⁴C。经同位素标记的本公开的化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法使用适当经同位素标记的试剂替代另外使用的未经标记的试剂来制备。这种化合物可具有各种可能用途,例如在测定生物活性时作为标准物及试剂。在稳定同位素的情况下,这种化合物可具有有利地修改生物学、药理学或药物动力学特性的潜能。

[0053] 本公开化合物可以药学上可接受的盐形式存在。如本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本公开化合物的可溶解或分散于水或油的盐或两性离子形式,其在合理医学判断范畴内适于与患者的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相符,且对于其所欲用途为有效的。这种盐可在化合物最终分离及纯化期间制备或单独地通过使适合的氮原子与适合的酸反应来制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐;二葡萄糖酸盐、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐及十一烷酸盐。可用于形成药学上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸,诸如盐酸、氢溴

酸、硫酸及磷酸；及有机酸，诸如草酸、马来酸、丁二酸及柠檬酸。

[0054] 碱加成盐可在化合物最终分离及纯化期间通过使羧基与适合的碱（诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或与氨或有机伯、仲或叔胺反应来制备。药学上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁及铝，以及无毒季胺阳离子，诸如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因（procaine）、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙胺及N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

[0055] 本公开的一个实施方案涵盖在体外与体内抑制衔接子相关激酶1（AAK1）的方法，其包括使AAK1与式I化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0056] 当有可能将治疗有效量的式（I）化合物以及其药学上可接受的盐作为化学原料施用以用于治疗时，可以药物组合物形式提供活性成分。因此，本公开进一步提供药物组合物，其包括治疗有效量的式（I）化合物或其药学上可接受的盐和一或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。除非另外指明，否则化合物的“治疗有效量”为在治疗或控制疾病或病状中足以提供治疗效益、或延缓或最小化一或多种与该疾病或病状有关的症状的量。术语“治疗有效量”可涵盖改良总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或原因、或提高另一治疗剂的治疗功效的量。

[0057] 如本文所用的术语“治疗有效量”指在治疗或控制疾病或病状中足以提供治疗效益、或延缓或最小化一或多种与该疾病或病状有关的症状的一种化合物或多种化合物的量。化合物的“治疗有效量”意谓单独或与其它治疗组合的治疗剂在治疗或控制疾病或病状中提供治疗效益的量。术语“治疗有效量”可涵盖改良总体治疗、降低或避免疾病或病状的症状或原因、或提高另一治疗剂的治疗功效的量。当应用于单独施用的个别活性成分时，该术语仅指该成分。当应用于组合时，该术语指产生治疗作用的活性成分的组合量，无论是组合、连续或同时施用这些活性成分都是如此。式（I）化合物及其药学上可接受的盐如上所述。载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分兼容且对其接受者无害的意义上为可接受的。根据本公开的另一面，还提供一种制备药物制剂的方法，其包括混合式（I）化合物或其药学上可接受的盐与一或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。如本文所用的术语“药学上可接受的”指这些化合物、材料、组合物和/或剂型在合理医学判断范畴内适于与患者的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的效益/风险比相符，且对于其所欲用途为有效的。

[0058] 药物制剂可以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型提供。每天每千克体重约0.01毫克至约250毫克（“mg/kg”）、优选每天每千克体重约0.05mg至约100mg剂量的本公开化合物为预防及治疗疾病的单一疗法中的典型剂量水平。通常，本公开的药物组合物将每天施用约1至约5次，或者以连续输注方式施用。该施用可用作长期或短期治疗。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将视所治疗的病状、病状的严重性、施用时间、施用途径、所用化合物的排泄率、治疗持续时间及患者的年龄、性别、体重及健康状况而变化。优选的单位剂量制剂为含有如上文所述的日剂量或亚剂量或其适当分率的活性成分的那些。可以实质上小于最佳剂量的小剂量的化合物开始治疗。此后，以小增量增加剂量直至达到该情况下的最佳效果。一般而言，化合物最适宜以一般将提供有效结果但不会导致任

何有害或不利副作用的浓度水平施用。

[0059] 当本公开组合物包含本公开化合物与一或多种其它治疗性或预防性药剂的组合时,该化合物与该其它药剂通常以单一治疗方案中通常所施用剂量的约10%至150%且更优选为约10%至80%的剂量来提供。

[0060] 本公开化合物可与一或多种其它治疗性或预防性药剂组合施用。举例而言,当用于治疗疼痛时,可能的其它药剂包括免疫抑制剂、消炎剂和/或用于治疗疼痛的其它药剂。

[0061] 适用于本公开的方法及组合物的免疫抑制剂包括本领域中已知的那些。实例包括氨基喋呤(aminopterin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢素A(cyclosporin A)、D-青霉胺(D-penicillamine)、金盐、羟氯喹(hydroxychloroquine)、来氟米特(leflunomide)、甲氨喋呤(methotrexate)、米诺环素(minocycline)、雷帕霉素(rapamycin)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、他克莫司(tacrolimus)(FK506)及其药学上可接受的盐。特定免疫抑制剂为甲氨喋呤。

[0062] 免疫抑制剂的其它实例包括抗TNF抗体,诸如阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)及英利昔单抗(infliximab)。其它免疫抑制剂包括介白素-1阻断剂,诸如阿那白滞素(anakinra)。其它免疫抑制剂包括抗B细胞(CD20)抗体,诸如利妥昔单抗(rituximab)。其它免疫抑制剂包括T细胞活化阻断剂,诸如阿巴西普(abatacept)。

[0063] 其它免疫抑制剂包括肌苷单磷酸去氢酶抑制剂,诸如霉酚酸吗啉乙酯(CellCept®)及霉酚酸(Myfortic®)。

[0064] 适用于本公开的方法及组合物的消炎药包括本领域中已知的消炎药。实例包括糖皮质激素及NSAID。糖皮质激素的实例包括醛固酮(alдостерone)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、可的松(cortisone)、脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)、地塞米松(dexamethasone)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、曲安西龙(triamcinolone)及其药学上可接受的盐。

[0065] NSAID的实例包括水杨酸盐(例如阿司匹林(aspirin)、amoxiprin、贝诺酯(benorilate)、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳(diflunisal)、法斯拉胺(faislamine)、水杨酸甲酯、水杨酸镁、水杨酸水杨酯及其药学上可接受的盐)、芳基烷酸(例如双氯芬酸(diclofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、溴芬酸(bromfenac)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indometacin)、萘丁美酮(nabumetone)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)及其药学上可接受的盐)、芳基丙酸(例如布洛芬(ibuprofen)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普嗪(oxaprozin)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)及其药学上可接受的盐)、芳基邻氨基苯甲酸(例如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)及其药学上可接受的盐)、吡唑烷衍生物(例如阿扎丙宗(azapropazone)、安乃近(metamizole)、羟布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、磺吡酮(sulfinprazone)及其药学上可接受的盐)、昔康(oxicam)(例如氯诺昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、吡罗昔康(piroxicam)、替诺昔康(tenoxicam)及其药学上可接受的

盐)、COX-2抑制剂(例如塞来昔布(celecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、罗美昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及其药学上可接受的盐)及磺苯胺(sulphonanilide)(例如尼美舒利(nimesulide)及其药学上可接受的盐)。

[0066] 用于治疗疼痛(包括但不限于神经性疼痛及炎性疼痛)的其它药剂包括但不限于如下药剂:例如普瑞巴林(pregabalin)、利多卡因(lidocaine)、度洛西汀(duloxetine)、加巴喷丁(gabapentin)、卡马西平(carbamazepine)、辣椒碱(capsaicin)及其它血清素/去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂,及阿片制剂(诸如奥施康定(oxycontin)、吗啡(morphine)及可待因(codeine))。

[0067] 在治疗由已知疾病或病状(诸如糖尿病、感染(例如带状疱疹或HIV感染)或癌症)引起的疼痛中,本公开化合物可与一或多种针对潜在疾病或病状的其它治疗性或预防性药剂组合施用。举例而言,当用于治疗糖尿病性神经病时,本公开化合物可与一或多种抗糖尿病剂、抗高血糖剂、降血脂/降脂剂、减肥剂、抗高血压剂及食欲抑制剂组合施用。抗糖尿病剂的实例包括双胍(例如二甲双胍(metformin)、苯乙双胍(phenformin))、葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、胰岛素(包括胰岛素促泌素及胰岛素增敏剂)、美格列奈(meglitinide)(例如瑞格列奈(repaglinide))、磺酰脲(sulfonylurea)(例如格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列齐特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)及格列吡嗪(glipizide))、双胍/格列本脲组合(例如格鲁瓦斯(Glucovance))、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)(例如曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白(aP2)的抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)或GLP-1受体的其它激动剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂及钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)及LX-4211)。

[0068] 药物制剂可配合通过任何适当途径施用,例如通过口服(包括颊内或舌下)、经直肠、经鼻、局部(包括颊内、舌下或透皮)、经阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或皮内注射或输注)途径施用。这样的制剂可由药学领域中已知的任何方法(例如,使活性成分与载体或赋形剂组合)制备。优选以口服施用或注射施用。

[0069] 适合于口服施用的药物制剂可呈离散单位形式提供,诸如胶囊或片剂;粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用发泡体或泡沫剂;或水包油型液体乳液或油包水型乳液。

[0070] 举例而言,为了呈片剂或胶囊的形式口服施用,可将活性药物组分与口服无毒的药学上可接受的惰性载体(诸如乙醇、甘油、水及其类似物)组合。粉末是通过将化合物粉碎至合适细度并与类似经粉碎的药用载体(诸如可食用碳水化合物,例如淀粉或甘露糖醇)混合来制备。亦可存在调味剂、防腐剂、分散剂及着色剂。

[0071] 胶囊是通过如上所述制备粉末混合物并填充成型的明胶外壳来制备。在填充操作之前,可将助流剂及润滑剂(诸如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇)添加至粉末混合物中。亦可添加崩解剂或增溶剂(诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠)以改良摄入胶囊时药物的可利用性。

[0072] 此外,有必要或需要时,亦可将合适粘合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂并入混合物中。合适粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然胶及合成胶(诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇及其类似物。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、氯化钠及其类似物。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶及其类似物。片剂是例如通过制备粉末混合物、粒化或击压、添加润滑剂及崩解剂并压成片剂来配制。粉末混合物是通过将经适当粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合并任选地与粘合剂(诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯啉酮)、溶解延迟剂(诸如石蜡)、再吸收促进剂(诸如季盐)和/或吸收剂(诸如膨润土、高岭土或磷酸氢钙)混合来制备。粉末混合物可通过用粘合剂(诸如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液)润湿并迫使其穿过筛网来粒化。作为粒化的替代方法,可使粉末混合物穿过压片机并结果为不完全成形的击压物裂解为颗粒。可借助于添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘附于片剂成形模具。随后,将经润滑的混合物压制成片剂。亦可将本公开化合物与自由流动性惰性载体组合并不经粒化或击压步骤直接压制成片剂。可提供由虫胶的密封涂层、糖或聚合物质的涂层及蜡的抛光涂层组成的透明或不透明保护层。可将染料添加至这些涂层中以区分不同单位剂量。

[0073] 可以单位剂型制备口服液(诸如溶液、糖浆及酏剂)以使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可通过将化合物溶解于经适当调味的水溶液中来制备,而酏剂经由使用无毒载体来制备。亦可添加增溶剂及乳化剂(诸如乙氧基化异硬脂醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味添加剂(诸如薄荷油或天然甜味剂,或糖精或其它人工甜味剂)及其类似物。

[0074] 适当时,用于口服施用的剂量单位制剂可经微胶囊化。亦可例如通过涂布或包埋微粒物质于聚合物、蜡或其类似物中来制备制剂以延长或持续释放。

[0075] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐亦可以脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大单层囊泡及多层囊泡)的形式施用。脂质体可由各种磷脂(诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)形成。

[0076] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐亦可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子缀合的个别载体来传递。这种化合物亦可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物缀合。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,该化合物可与一类可用于实现药物受控释放的可生物降解聚合物缀合,这些聚合物例如有聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

[0077] 适合于透皮施用的药物制剂可以意欲与接受者的表皮保持紧密接触较长时段的离散贴片形式提供。举例而言,活性成分可通过如Pharmaceutical Research 1986,3(6),318中一般地描述的离子透入疗法自贴片递送。

[0078] 适合于局部施用的药物制剂可配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊状物、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0079] 适合于经直肠施用的药物制剂可以栓剂形式或以灌肠剂形式提供。

[0080] 适合于经鼻施用的药物制剂(其中载体为固体)包括粒径例如在20至500微米范围内的粗粉末,其以用鼻吸气的方式施用,亦即通过自贴近鼻固持的粉末容器经由鼻道快速

吸入来施用。用于以经鼻喷雾剂或滴鼻剂形式施用的适合制剂(其中载体为液体)包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0081] 适合于通过吸入施用的药物制剂包括细粒粉剂或雾状物,其可借助于各种类型的定量加压气雾器、雾化器或吸入器而产生。

[0082] 适合于经阴道施用的药物制剂可以子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊状物、发泡体或喷雾制剂形式提供。

[0083] 适合于胃肠外施用的药物制剂包括可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑细菌剂及使得制剂与预定接受者的血液等张的溶质的水性及非水性无菌注射溶液;及可包括悬浮剂及增稠剂的水性及非水性无菌悬浮液。制剂可于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿及小瓶)中提供,且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临使用前添加无菌液体载体(例如注射用水)。临时注射溶液及悬浮液可自无菌粉末、颗粒及片剂制备。

[0084] 应了解,除以上特别提及的成分以外,考虑到所述制剂的类型,制剂亦可包括本领域中常规的其它药剂,例如适用于口服施用的制剂可包括调味剂。

[0085] 术语“患者”包括人类与其它哺乳动物。

[0086] 除非另外指明,否则术语“控制”涵盖防止已患有指定疾病或病症的患者的该疾病或病症复发、和/或延长已患有疾病或病症的患者保持缓解的时间。这些术语涵盖调节疾病或病症的临限值、发展和/或持续时间、或改变患者对疾病或病症作出反应的方式。

[0087] 术语“治疗”指:(i)防止可能易患某一疾病、病症和/或病状但尚未被诊断为患有该疾病、病症和/或病状的患者该疾病、病症或病状出现;(ii)抑制该疾病、病症或病状,亦即使其发展停滞;及(iii)缓解该疾病、病症或病状,亦即使该疾病、病症和/或病状消退。

[0088] 本公开意欲涵盖通过合成方法或通过代谢过程(包括在人类或动物体内(体内)进行的代谢过程或在体外进行的代谢过程)制备的具有式(I)的化合物。

[0089] 实施例

[0090] 本公开现将结合某些实施方案进行描述,这样的实施方案不欲限制其范围。相反地,本公开涵盖可包括于权利要求范围内的所有替代、修改及等效形式。因此,以下实施例(包括特定实施方案)将说明本公开的一种实施方式,应了解这些实施例是用于说明某些实施方案的目的,且呈现以提供相信为对其程序及概念性方面的最有用及易于理解的描述的内容。

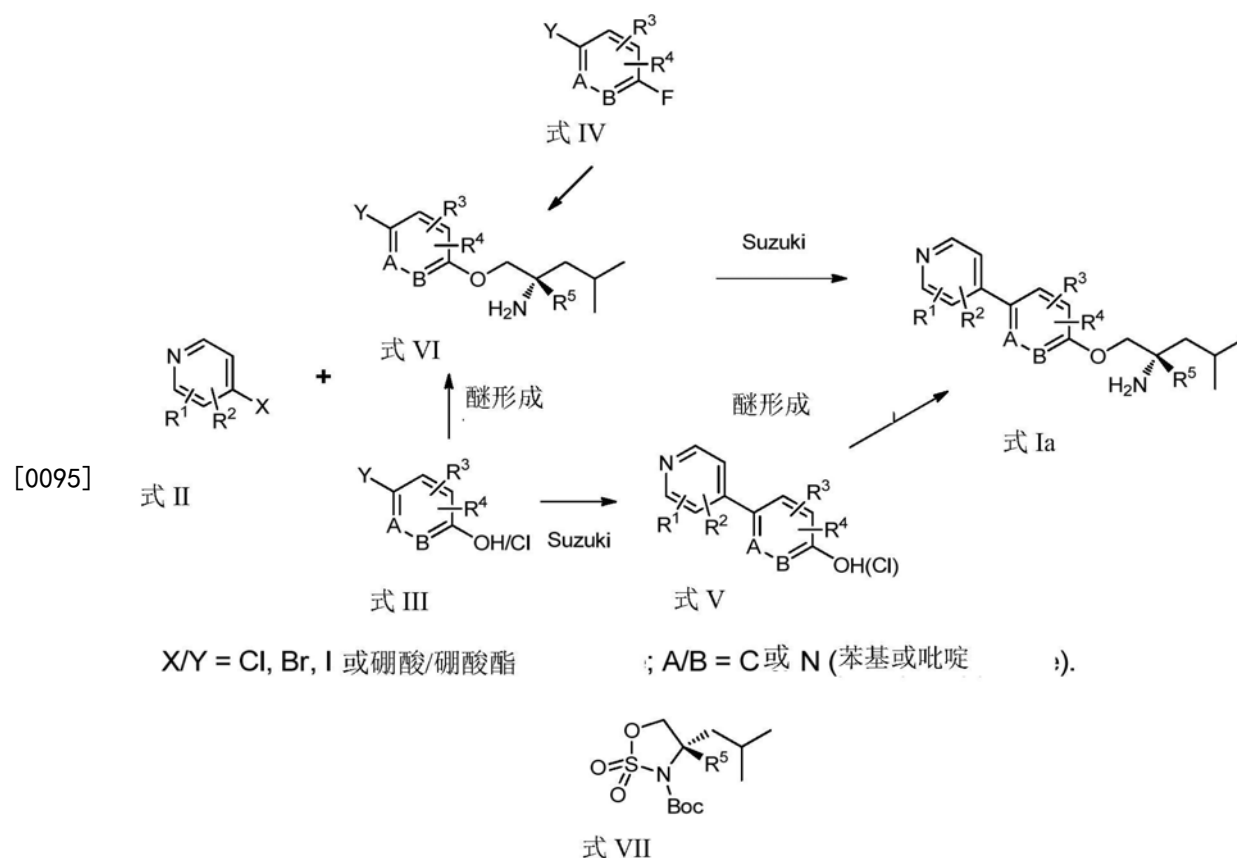
[0091] 本申请,尤其包括以下说明性方案及实施例中所用的缩写为本领域技术人员所熟知。一些可以使用的缩写如下:MeOH为甲醇;min为分钟,EtOAc或ETOAC为乙酸乙酯;h或hr或hrs为小时;Ph₃P为三苯基膦,DIAD为偶氮二甲酸二异丙酯;RT或rt或r.t.为室温或保留时间(上下文将指示);t_R为保留时间;EtOH为乙醇;DMSO为二甲亚砜;THF为四氢呋喃;dppf为二苯基膦基二茂铁;TFA为三氟乙酸;NMP为N-甲基吡咯烷;CBz或Cbz为苄氧羰基;DCM为二氯甲烷;IPA为异丙醇;DMAP为N,N-二甲基氨基吡啶;BOC或Boc为叔丁氧羰基;(BOC)₂O为二碳酸二叔丁酯;DMF为N,N-二甲基甲酰胺;OAc为乙酸酯;Cbz为苄氧羰基;TMS为三甲基甲硅烷;LDA为二异丙基氨基锂;MOM-Cl为氯甲基甲基醚;KHMDS为六甲基二硅氮烷钾盐;KOtBu为叔丁醇钾;DAST为二乙基氨基三氟化硫;BuOH为正丁醇;n-BuLi为正丁基锂;NBS为N-溴琥珀酰亚胺;LAH为氢化铝锂;DMF为N,N-二甲基甲酰胺;dppf为1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;TosMIC或TOSMIC为甲苯磺酰基甲基异脒;TEA为三乙胺;PMB为p-甲氧基苄基;Ac为乙酰基;

DDQ为2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌;和AIBN为2,2'-偶氮异丁腈。

[0092] 本公开化合物可使用此部分中所述的反应及技术以及本领域普通技术人员已知的其它合成方法制备。反应在适合于所用试剂及材料且适合于实现转化的溶剂中执行。此外,在描述下述合成方法时,应了解所提出的所有反应条件(包括所选溶剂、反应温度、实验持续时间及后处理程序)经选择为该反应的标准条件,其应易于由本领域技术人员所识别。有机合成领域的技术人员应了解,分子各部分上所存在的官能团必须与所提出的试剂及反应兼容。这些对于与反应条件兼容的取代基的限制将为本领域技术人员所显而易见,且因此必须可使用替代方法。

[0093] 式Ia化合物可以遵循一般方案I合成。两个关键的反应——Suzuki偶联和醚形成可以如所示的那样轮流进行,这取决于可商购获得的起始原料。Suzuki偶联底物——硼酸/硼酸酯是可商购获得的或采用各种标准文献条件从对应的卤素中间体(CI/Br/I)制备。醚形成可以如下实现:SN_{AR}(当可获得氟中间体(式IV)时)、Mitsunobu反应或与合适的氨基醇烷基化(当可获得OH(式III/V)时)以及Buchwald氏Pd-催化的醚形成反应(当可获得CI中间体(式III/V)时)。在R⁵大于H的情况下,将氨基醇(式VII)的活化形式用作OH-烷基化剂。有时在反应顺序中将NH₂和OH保护和脱保护。

[0094] 一般方案I:



当 R5 不是 H 时, 将常见的活化氨基醇试剂用于醚形成。

[0096] 在下述实施例中,在Bruker 400或500MHz NMR谱仪上记录质子NMR谱。化学位移以相对于四甲基甲硅烷的 δ 值报道。液相色谱(LC)/质谱在与Waters Micromass ZQ偶联的Shimadzu LC上使用以下方法的至少一种运行。

[0097] 制备型LC/MS方法:

[0098] 方法A:

[0099] Waters Xbridge C18, 19x150 mm, 5 μ m; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x10 mm, 5 μ m; 流动相A=5:95乙腈:含有10mM NH₄OAc的水; 流动相B=95:5乙腈:含有10mM NH₄OAc的水; 梯度:10-35%B历经25min, 随后在35%B保持10min并在100%B保持5min; 流速:15mL/min。

[0100] 方法B:

[0101] Waters Xbridge C18, 19x150mm, 5 μ m; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x10mm, 5 μ m; 流动相A=5:95乙腈:含有10mM NH₄OAc的水; 流动相B=95:5乙腈:含有10mM NH₄OAc的水; 梯度:10-40%B历经25min, 随后在40%B保持10min并在100%B保持5min; 流速:15mL/min。

[0102] 方法C:

[0103] Waters Xbridge C18, 19x150mm, 5 μ m; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x10mm, 5 μ m; 流动相A=5:95甲醇:含有10mM NH₄OAc的水; 流动相B=95:5甲醇:含有10mM NH₄OAc的水; 梯度:10-40%B历经25min, 随后在40%B保持10min并在100%B保持5min; 流速:15mL/min。

[0104] 分析型LC/MS方法:

[0105] 方法A1:

[0106] Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μ m); 流动相:A=10mM NH₄OAc于水中的溶液/ACN(98:2), B=10mM NH₄OAc于水中的溶液/ACN(2:98); 运行:0-100%B历经1.7min, 然后100%B历经1.3min, 然后100-0%B历经0.2min; 流速=1mL/min; λ =254nm。

[0107] 方法A2:

[0108] Phenomenex C18 2x 30mm(3 μ m), A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA; 梯度=0-100%B历经2min, 然后在100%B保持1min; 流速=1.0mL/min

[0109] 方法B:

[0110] 柱-ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1X 50mm), 1.7 μ m; 流动相A=0.1%TFA于水中的溶液; 流动相B=乙腈; 梯度=%B:0-98%B历经1.6min, 然后在98%B保持0.65min; 流速=1mL/min。

[0111] 方法C:

[0112] 柱-ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1X 50mm), 1.7 μ m; 流动相A=0.1%NH₄OAc于水中的溶液; 流动相B=乙腈; 梯度=%B:5-95%B历经1.1min, 然后在95%B保持1.4min; 流速=1mL/min。

[0113] 方法C1:

[0114] Ascentis Express C18柱 (50x4.6mm-2.7 μ m); 流动相:A=5%ACN, 95%水, 10mM NH₄OAc, B=95%ACN, 5%水, 10mM NH₄OAc; 运行:0-100%B历经4min; 流速=4mL/min; 柱温箱=50 $^{\circ}$ C; λ =254nm。

[0115] 方法D:

[0116] Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μ m); 流动相:A=10mM NH₄OAc于水中的溶液, B=ACN; 运行:0-100%B历经1.7min, 然后100%B历经2.3min; 流速=1mL/min。

[0117] 方法E:

[0118] Ascentis Express C18柱 (50x2.1mm-2.7 μ m); 流动相:A=95%水:5%乙腈; 0.1%TFA, B=5%水:95%乙腈; 0.1%TFA; 运行:0-100%B历经3min, 然后100%B历经1.2min; 流

速=1.1mL/min;柱温箱=50℃

[0119] 方法F:

[0120] Ascentis Express C18柱(50x2.1mm-2.7μm);流动相:A=0.1%HC00H于水中的溶液;乙腈;运行:0-100%B历经1.7min,然后100%B历经2.3min;流速=1.0mL/min。

[0121] 方法G:

[0122] 柱-Kinetex XB-C18(75X3mm-2.6μm);流动相:A=10mM NH₄OAc于水中的溶液/ACN(98:2),B=10mM NH₄OAc于水中的溶液/ACN(2:98);运行:20-100%B历经4.0min,然后100%B历经0.6min,然后100-20%B历经0.1min;流速=1mL/min。

[0123] 方法H:

[0124] Ascentis Express C18柱(50x2.1mm-2.7μm);流动相:A=95%水:5%乙腈;10mM NH₄OAc,B=5%水:95%乙腈;10mM NH₄OAc;运行:0-100%B历经3min,然后100%B历经1.2min;流速=1.1mL/min;柱温箱=50℃

[0125] 方法I:

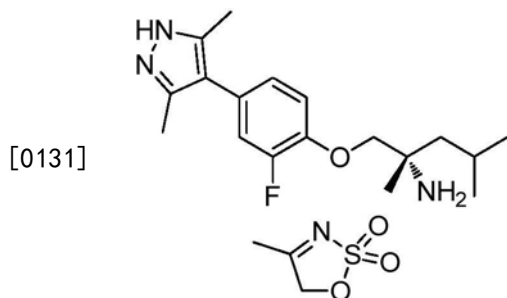
[0126] Ascentis Express C18柱(50x2.1mm-2.7μm);流动相:A=95%水:5%乙腈;0.1%TFA,B=5%水:95%乙腈;0.1%TFA;运行:0-100%B历经3min,然后100%B历经1.2min;流速=1.1mL/min;柱温箱=50℃

[0127] 方法J:

[0128] Ascentis Express C18柱(50x4.6mm-2.7μm);流动相:A=95%水:5%乙腈;0.1%TFA,B=5%水:95%乙腈;0.1%TFA;运行:0-100%B历经4.0min,然后100%B历经1.1min;流速=4.0mL/min;柱温箱=50℃

[0129] 实施例251

[0130] (S)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

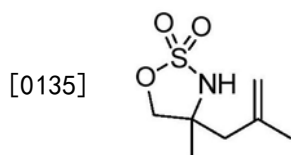


[0132] 部分A.4-甲基-5H-1,2,3-氧杂噻唑2,2-二氧化物

[0133] 步骤1氨磺酰氯形成:向配备有机械搅拌和加料漏斗的1000mL 4颈圆底烧瓶中加入DCM(400mL)和氯磺酰基异氰酸酯(124mL,1430mmol)。在N₂下,将该溶液冷却至0℃。然后将甲酸(53.9mL,1430mmol)加入至DCM(100mL)中并将该溶液转移至加料漏斗中并将该溶液缓慢地加入至剧烈搅拌的反应混合物中。逐渐形成稠厚浆液。观察到缓慢的放热,于是将额外的干冰加入至丙酮浴中。一旦温度稳定,继续加入甲酸。在~25min完成加入。使混合物逐渐地温热至室温并搅拌过夜。

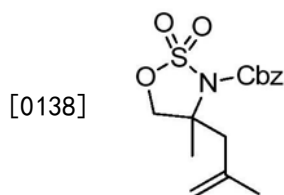
[0134] 步骤2:向单独的5L 4颈反应烧瓶中加入羟基丙酮(72.5mL,953mmol)、吡啶(116mL,1430mmol)和DCM(2000mL)。将该溶液在N₂下冷却至-5℃。历经10min经由Teflon管缓慢地加入氨磺酰氯溶液。加入后,将反应搅拌15min,然后除去冰浴并使反应混合物温热

至室温。随着反应进行,形成胶状物质。将该物质经由硅胶色谱法(300g硅胶,用DCM洗脱)纯化。获得4-甲基-5H-1,2,3-氧杂噻唑2,2-二氧化物(72.4g,536mmol,56%收率),为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.09(s,2H),2.44(s,3H);LCMS(ESI)m/e 136.0[(M+H)⁺,C₃H₆NO₃S的计算值136.0]。



[0136] 部分B.2-(叔丁氧羰基氨基)-2,4-二甲基戊酸4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物

[0137] 将4-甲基-5H-1,2,3-氧杂噻唑2,2-二氧化物(0.541g,4mmol)于甲基叔丁基醚(30mL)中的悬浮液用冰/IPA浴冷却至低于0℃。向冷却的溶液中加入(2-甲基烯丙基)氯化镁,0.5M的THF溶液(9.60mL,4.80mmol)。使反应混合物温热至rt过夜。然后将其用NH₄Cl的饱和溶液(50mL)淬灭并加入EtOAc(20mL)。分离有机相,用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到2-(叔丁氧羰基氨基)-2,4-二甲基戊酸4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物(0.567g,2.96mmol,74%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.06(quin,J=1.5Hz,1H),4.87(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),4.50(br.s.,1H),4.40(d,J=8.6Hz,1H),4.29(d,J=8.7Hz,1H),2.56(d,J=13.8Hz,1H),2.40-2.30(m,1H),1.86(br.s.,3H),1.49(s,3H);LCMS(ESI)m/e 192.1[(M+H)⁺,C₇H₁₄NO₃S的计算值192.1]。



[0139] 部分C.4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物

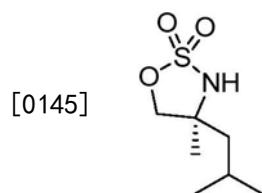
[0140] 向N₂吹扫的100mL圆底烧瓶中加入4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物(0.55g,2.88mmol)于THF(10mL)中的溶液。加入叔丁醇钾(4.31mL,4.31mmol)于THF中的溶液。温度升至27℃并且该溶液变成悬浮液。将混合物在室温搅拌1h。缓慢地加入氯甲酸苄酯(1.026mL,7.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(2x70mL)萃取。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(0.66g,2.028mmol,71%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.58-7.32(m,5H),5.43-5.25(m,2H),5.01(t,J=1.5Hz,1H),4.81(d,J=0.9Hz,1H),4.63(d,J=9.5Hz,1H),4.21(d,J=9.5Hz,1H),2.87(d,J=14.1Hz,1H),2.56(d,J=14.1Hz,1H),1.78(br.s.,3H),1.64(s,3H);LCMS(ESI)m/e 326.1[(M+H)⁺,C₁₅H₂₀NO₅S的计算值326.1]。

[0141] 将外消旋化合物通过手性超临界流体色谱法(柱:0J-H(3x25cm,5 μ m);流动相:CO₂/MeOH(90/10))分离以得到两种对映异构体。

[0142] 分析型超临界流体色谱法条件:柱:0J-H(0.46x25cm,5 μ m);BPR压强:100巴;温度:35℃;流速:3.0mL/min;流动相:CO₂/MeOH(90/10);检测器波长:UV 200-400nm

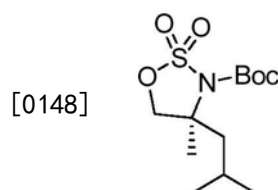
[0143] 对映异构体1: (S) -4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=2.53min。

[0144] 对映异构体2: (R) -4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=2.97min。



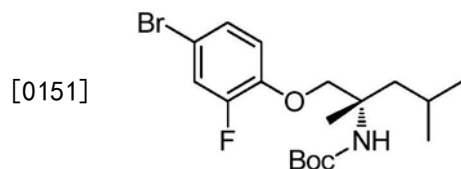
[0146] 部分D. (S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物

[0147] 在氮气气氛下向 (S) -4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物 (800mg, 2.459mmol) 于MeOH (20mL) 中的搅拌的溶液中加入Pd/C (262mg, 0.246mmol)。将反应混合物在1atm氢气压力下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土垫并将硅藻土垫用EtOAc (15mL) 洗涤。将有机层减压蒸发以获得 (S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物 (462mg, 2.39mmol, 97% 收率, 95% 纯度), 为无色油。将该物质未经进一步纯化地使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.69 (br, 1H) 4.33 (d, J=8.03Hz, 1H) 4.17-4.26 (m, 1H) 1.68-1.81 (m, 1H) 1.53-1.63 (m, 1H) 1.43-1.51 (m, 1H) 1.34 (s, 3H) 0.81-1.00 (m, 6H)。



[0149] 部分E. (S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物

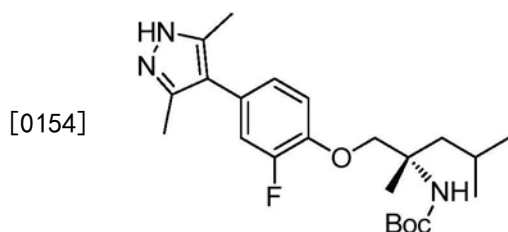
[0150] 向冷却至0℃的 (S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物 (7g, 15.21mmol) 于DCM (70mL) 中的搅拌的溶液中加入DMAP (1.858g, 15.21mmol) 和 (BOC)₂O (5.30mL, 22.82mmol)。将反应混合物在rt搅拌12h。将反应混合物转移至含有水 (20mL) 的分液漏斗并用DCM (2x 60mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 (Na₂SO₄) 干燥, 并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法 (30% 乙酸乙酯于石油醚中的溶液) 纯化以获得 (S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物 (4.4g, 14.70mmol, 97% 收率), 为无色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ4.45 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.20 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, J=8.0Hz, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 0.99 (dd, J=8.0, 6.5Hz, 6H)。



[0152] 部分F. (S) - (1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

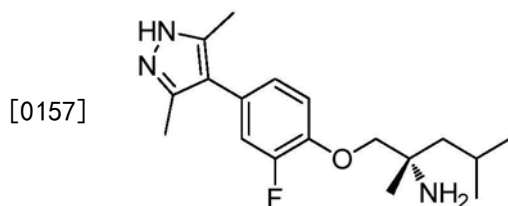
[0153] 将4-溴-2-氟苯酚 (0.651g, 3.41mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液用Cs₂CO₃ (2.22g, 6.82mmol) 处理。将混合物在RT搅拌40min。将 (S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-

甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(1g,3.41mmol)加入至溶液中并将混合物在80℃加热过夜。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得油。将粗产物通过硅胶色谱法(5-20%EtOAc-己烷)纯化以获得(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.13g,94%收率),为无色油。LCMS (ESI) m/e 304.0 $[(M+H-\text{Boc})^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrFN}_3\text{O}_3$ 的计算值404.1;LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.81\text{min}$ 。De-Boc质量被LCMS检测到。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.28 (m, 2H), 6.84-6.93 (m, 1H), 3.96-4.18 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 9H), 0.91-1.01 (m, 6H) ppm。



[0155] 部分G: (S)-(1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0156] 将3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(100mg,0.450mmol)、(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(182mg,0.450mmol)和XPhos第二代前段催化剂(333mg,0.450mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液用氩气净化5min。加入碳酸铯(293mg,0.901mmol)于水(1mL)中的溶液并将反应混合物在70℃搅拌14h。使反应混合物冷却至室温。加入水(15mL)并将溶液用EtOAc (2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (30%EtOAc于己烷中的溶液)纯化。收集含有产物的级分并在DCM (25mL)中搅拌,通过硅藻土垫并将硅藻土垫用DCM (20mL)洗涤。收集合并的滤液并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.231mmol,51%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/e 420.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值,420.3;LC/MS保留时间(方法A1) $t_R=2.59\text{min}$ 。



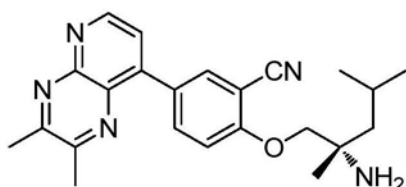
[0158] 部分H: (S)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0159] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-(1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.231mmol)于DCM (2mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA (0.3mL,3.89mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌3h。将该溶液减压浓缩,将作为黄色油的获得的残余物经由制备型LC/MS (方法A)纯化。获得(S)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(27mg,0.084mmol,36%收率),为淡黄色固体。

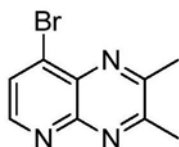
[0160] ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 4.12 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.06 (dd, $J=6.6, 7.4\text{Hz}$, 6H) ppm. ^{19}F NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ -135.4. LCMS (ESI) m/e 320.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}$ 的计算值, 320.2; LC/MS 保留时间 (方法H) $t_R=1.06\text{min}$. LCMS (ESI) m/e 320.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}$ 的计算值, 320.2; LC/MS 保留时间 (方法E) $t_R=0.84\text{min}$.

[0161] 实施例252

[0162] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苄腈

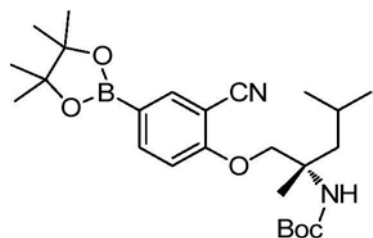


[0163]



[0164] 部分A: 8-溴-2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪

[0165] 在氮气气氛下向联乙酰 (68.7mg, 0.798mmol) 和 4-溴吡啶-2,3-二胺 (150mg, 0.798mmol) 于乙醇 (4mL) 中的搅拌的溶液中加入乙酸 (0.2mL)。将反应混合物在 95°C 加热 2h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。加入水 (10mL) 并将溶液用 EtOAc (2x 10mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 8-溴-2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪 (125mg, 0.525mmol, 66% 收率), 为棕色固体。将产物未经进一步纯化地使用。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J=11.20\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=11.60\text{Hz}$, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (s, 3H) ppm。

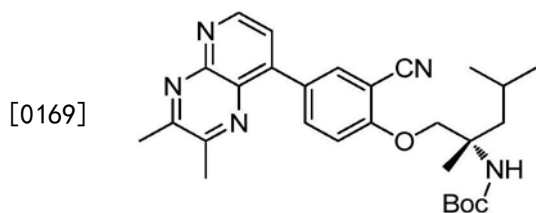


[0166]

[0167] 部分B: (S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

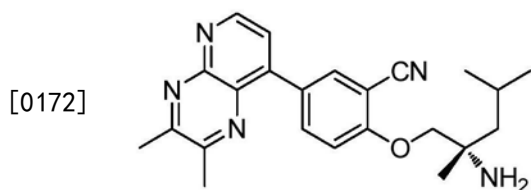
[0168] 将 (S)-1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.57g, 1.386mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (0.422g, 1.663mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.051g, 0.069mmol)、乙酸钾 (0.408g, 4.16mmol) 和二噁烷 (5mL) 加入至额定压力小瓶中。将小瓶用氧气净化并将混合物在氮气下在 80°C 搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度, 真空过滤, 并减压浓缩。获得 (S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (600mg, 1.30mmol, 100% 粗收率), 为棕色油, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 481.1 $[(M+H)^+]$

Na)+, 计算值 $C_{25}H_{39}BN_2NaO_5$, 481.3]; LC/MS保留时间(方法A2): $t_R=2.49\text{min}$ 。



[0170] 部分C: (S)-1-(2-氰基-4-(2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0171] 将8-溴-2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪(75mg, 0.315mmol)、(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(142mg, 0.315mmol)和XPhos第二代前段催化剂(12.39mg, 0.016mmol)于四氢呋喃(8mL)中的搅拌的溶液用氮气净化2min。向该混合物中加入碳酸铯(205mg, 0.630mmol)于水(0.5mL)中的溶液并将反应混合物在氮气气氛下在75℃搅拌14h。加入水(30mL)并将该溶液用EtOAc (2x 15mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物经由制备型TLC (50%EtOAc于己烷中的溶液的流动相)纯化。收集含有产物的级分并在DCM (25mL)中搅拌, 通过硅藻土垫并将硅藻土垫用DCM (20mL)洗涤。收集滤液并减压浓缩以获得((S)-1-(2-氰基-4-(2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(106mg, 0.149mmol, 47%收率), 为淡棕色固体。LCMS (ESI) m/e 490.2 [$(M+H)^+$], $C_{28}H_{36}N_5O_3$ 的计算值, 490.3]; LC/MS保留时间(方法F) $t_R=2.38\text{min}$

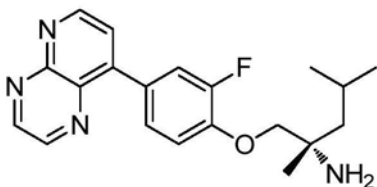


[0173] 部分D: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苄腈

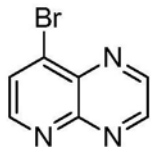
[0174] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-1-(2-氰基-4-(2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.141mmol)于DCM (5mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA (0.25mL, 3.24mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将该溶液减压浓缩以获得棕色油。将粗制物经由制备型HPLC使用方法-B纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苄腈(22mg, 39%), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.71-8.60 (m, 2H), 8.56-8.46 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 7.49 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.10 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 390.0 [$(M+H)^+$], $C_{23}H_{27}N_5O$ 的计算值, 390.2]; LC/MS保留时间(方法E) $t_R=1.15\text{min}$ 。

[0175] 实施例253

[0176] (S)-1-(2-氟-4-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

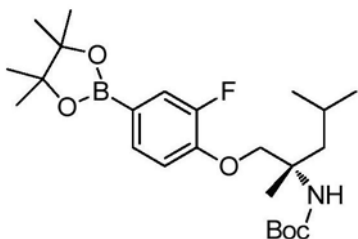


[0177]



[0178] 部分A:8-溴吡啶并[2,3-b]吡嗪

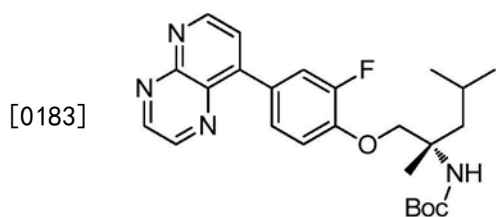
[0179] 在氮气气氛下向4-溴吡啶-2,3-二胺(100mg,0.532mmol)和草醛(30.9mg,0.532mmol)于EtOH(4mL)中的搅拌的溶液中加入乙酸(0.4mL)。将反应混合物在95℃加热2h。使反应混合物冷却至室温,减压浓缩并用水(10mL)稀释。将该溶液用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以获得8-溴-2,3-二甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪(125mg,0.525mmol,66%收率),为棕色固体,其纯度良好(基于¹H NMR)。将产物未经进一步纯化地使用。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ9.08(d,J=1.8Hz,1H),8.98(d,J=1.8Hz,1H),8.32(d,J=8.7Hz,1H),7.89(d,J=8.7Hz,1H) ppm。



[0180]

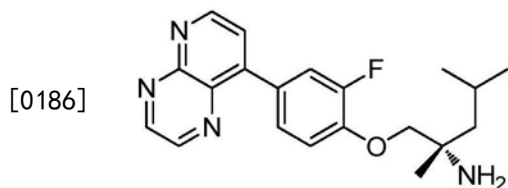
[0181] 部分B.(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0182] 将(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.751g,4.33mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.1g,4.33mmol)和乙酸钾(0.850g,8.66mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水和乙酸乙酯稀释。收集乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得微黄色半固体。将残余物通过硅胶色谱法(5-10% EtOAc-己烷)纯化以获得(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油(1.7g,3.77mmol,87%收率)。LCMS(ESI)m/e 352.2[(M+H-Boc)⁺,C₂₄H₄₀BFNO₅的计算值452.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.33min。De-Boc质量被LCMS检测到。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.45-7.49(m,2H),6.94-6.98(m,1H),4.60(bs,NH,1H),4.16(m,1H),4.00(m,1H),1.82(m,2H),1.60(m,1H),1.59(s,3H),1.39(s,9H),1.24(s,12H),0.92-0.99(m,6H) ppm。



[0184] 部分C: (S) - (1 - (2 - 氟 - 4 - (吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0185] 将8-溴吡啶并[2,3-b]吡嗪(75mg, 0.357mmol)、(S) - (1 - (2 - 氟 - 4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(161mg, 0.357mmol)和XPhos第二代前段催化剂(14.05mg, 0.018mmol)于四氢呋喃(8mL)中的搅拌的溶液用氮气净化2min。向该混合物中加入碳酸铯(233mg, 0.714mmol)于水(0.5mL)中的溶液并将反应混合物在氮气气氛下在75℃搅拌14h。加入水(30mL)并将该溶液用EtOAc (2x 15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (50% EtOAc于己烷中的溶液的流动相) 纯化。收集含有产物的级分并在DCM (25mL) 中搅拌, 通过硅藻土垫, 并将硅藻土垫用DCM (20mL) 洗涤。收集滤液并减压浓缩以获得(S) - (1 - (2 - 氟 - 4 - (吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(110mg, 0.145mmol, 41%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 455.2 [M+H], C₂₅H₃₂FN₄O₃的计算值, 455.2; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.40min。



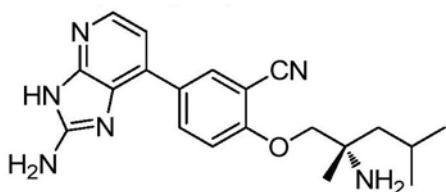
[0187] 部分D: (S) - 1 - (2 - 氟 - 4 - (吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-胺

[0188] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S) - (1 - (2 - 氟 - 4 - (吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.220mmol)于DCM (5mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA (1mL, 12.98mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌3h。将该溶液减压浓缩以获得棕色油, 将其经由制备型HPLC使用方法-A纯化。纯化得到(S) - 1 - (2 - 氟 - 4 - (吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-胺(2.7mg, 7.08μmol, 3%收率), 为淡黄色固体。

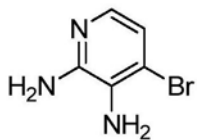
[0189] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 8.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.22 (dd, J=2.5, 12.5Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.60 (d, J=5.5Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 355.0 [M+H]⁺, C₂₀H₂₄FN₄O的计算值, 355.1; LC/MS保留时间(方法H) t_R=1.09min。

[0190] 实施例254

[0191] (S) - 2 - ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) - 5 - (2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 苄腈

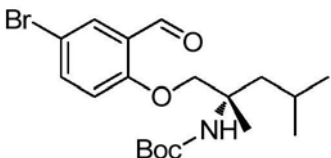


[0192]



[0193] 部分A:4-溴吡啶-2,3-二胺

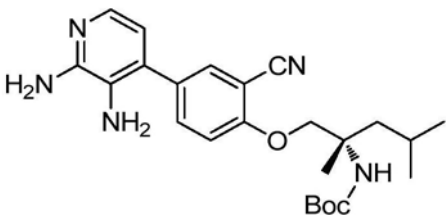
[0194] 历经1min的时间向4-溴-2-硝基吡啶-3-胺(1g,4.59mmol)于EtOH(20mL)和水(5mL)的混合物中的搅拌的溶液中加入氯化锡(IV)(3.00g,11.52mmol)。将反应混合物加热至90℃并搅拌2h。使反应混合物冷却至室温,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中并用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以获得4-溴吡啶-2,3-二胺(460mg,2.446mmol,53%收率),为淡棕色固体。将该化合物未经进一步纯化地用于下一步。LCMS(ESI) m/e 187.9 $[(M+H)^+]$, $C_5H_7BrN_3$ 的计算值,187.9;LC/MS保留时间(方法C) t_R = 0.52min。



[0195]

[0196] 部分B: (S) - (1 - (4 - 溴 - 2 - 甲酰基苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯。

[0197] 向20mL小瓶中加入于DMF(1.2mL)中的5-溴-2-羟基苯甲醛(81mg,0.403mmol)、(S) - 4 - 异丁基 - 4 - 甲基 - 1,2,3 - 氧杂噻唑烷 - 3 - 甲酸叔丁酯2,2 - 二氧化物(如实施例251,步骤A-E中所述制备)(107.4mg,0.366mmol)和 K_2CO_3 (152mg,1.098mmol)以得到白色悬浮液。将小瓶密封并将混合物在80℃加热17h。将反应混合物冷却至rt并在水和EtOAc之间分配。分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。将粗制的残余物通过硅胶色谱法(至多40%EtOAc/己烷)纯化以获得(S) - (1 - (4 - 溴 - 2 - 甲酰基苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(115mg,0.278mmol,76%),为无色油。 1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ 10.43(s,1H), 7.89(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.59(dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 6.93(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 4.29(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.09(d, J = 8.8Hz, 1H), 1.94 - 1.74(m, 2H), 1.48(dd, J = 13.9, 4.8Hz, 1H), 1.39(s, 3H), 1.37(s, 9H), 0.98(dd, J = 6.6, 4.8Hz, 6H); (ESI) m/e 314.0, 316.0 Br模式 $[(M - Boc + H)^+]$, 计算值 $C_{14}H_{21}BrNO_2$, 414.1; LC/MS保留时间(方法A2): t_R = 2.39min。

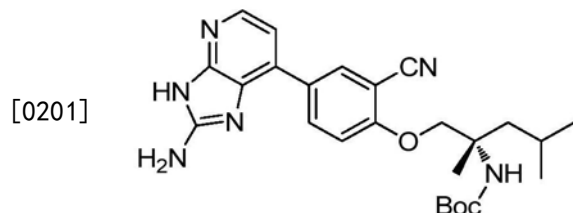


[0198]

[0199] 部分C. (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2,3 - 二氨基吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 -

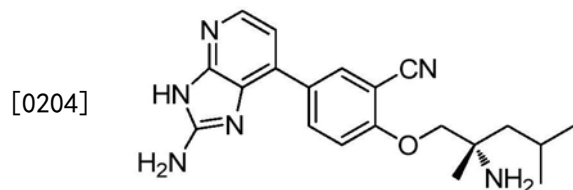
基) 氨基甲酸叔丁酯

[0200] 在氮气气氛下向 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (4,4,5,5 - 四甲基 - 1,3,2 - 二氧杂硼杂环戊 - 2 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.218mmol)、4 - 溴吡啶 - 2,3 - 二胺 (41.0mg, 0.218mmol) 和碳酸铯 (142mg, 0.436mmol) 于 1,4 - 二噁烷 (5mL) 和水 (0.5mL) 的混合物中的搅拌的溶液中加入 XPhos 第二代前段催化剂 (17.16mg, 0.022mmol)。将反应混合物在 95℃ 加热 2h。将该溶液减压浓缩, 加入水 (20mL) 并将溶液用 EtOAc (2x 20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc 于己烷中的溶液) 纯化以获得 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2,3 - 二氨基吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (92mg, 0.180mmol, 83% 收率)。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 384.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₄N₅O₃ 的计算值, 440.3]; LC/MS 保留时间 (方法 B) t_R = 0.91min。



[0202] 部分 D. (S) - (1 - (4 - (2 - 氨基 - 3H - 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 - 7 - 基) - 2 - 氰基苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0203] 在氮气气氛下向 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2,3 - 二氨基吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (90mg, 0.176mmol) 于甲醇 (10mL) 和水 (1mL) 的混合物中的搅拌的溶液中加入溴化氰 (24.25mg, 0.229mmol) 并使反应混合物在室温搅拌 12h。将该溶液减压浓缩。加入水 (15mL) 并将该溶液用 EtOAc (2x 25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (20mL) 洗涤, 将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S) - (1 - (4 - (2 - 氨基 - 3H - 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 - 7 - 基) - 2 - 氰基苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (83mg, 0.168mmol, 95% 收率), 为淡棕色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 465.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₃N₆O₃ 的计算值, 465.3]; LC/MS 保留时间 (方法 B) t_R = 0.93min。



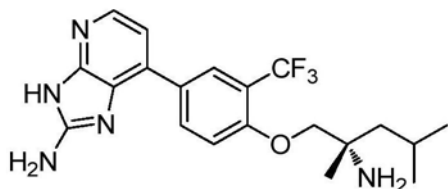
[0205] 部分 E: (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (2 - 氨基 - 3H - 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 - 7 - 基) 苄腈

[0206] 向冷却至 0℃ 的 (S) - (1 - (4 - (2 - 氨基 - 3H - 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 - 7 - 基) - 2 - 氰基苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (82mg, 0.166mmol) 于 CH₂Cl₂ (6mL) 中的搅拌的溶液中加入 TFA (0.3mL, 3.89mmol)。使反应混合物在室温搅拌 3h。将该溶液减压浓缩。将残余物经由制备型 LC/MS (方法 A) 纯化以获得 (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (2 - 氨基 - 3H - 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 - 7 - 基) 苄腈 (19mg, 0.052mmol, 31% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇 - d₄) δ 8.37 - 8.20 (m, 2H), 7.70 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0Hz, 1H), 4.16 (d, J = 3.5Hz, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.06 (m, 6H)。LCMS

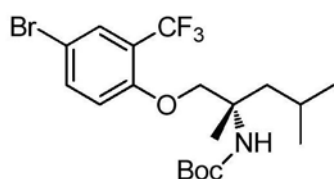
(ESI) m/e 365.0 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{25}N_6O$ 的计算值, 365.2; LC/MS 保留时间 (方法H) $t_R=0.95\text{min}$ 。LCMS (ESI) m/e 365.0 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{25}N_6O$ 的计算值, 365.2; LC/MS 保留时间 (方法E) $t_R=0.78\text{min}$ 。

[0207] 实施例255

[0208] (S) - 7 - (4 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 3 - (三氟甲基) 苯基) - 3H - 咪唑并 [4, 5 - b] 吡啶 - 2 - 胺

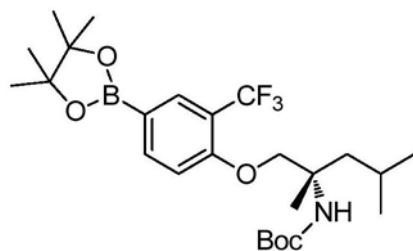


[0209]



[0210] 部分A: (S) - (1 - (4 - 溴 - 2 - (三氟甲基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0211] 向在0℃冷却的4-溴-2-(三氟甲基)苯酚(4g, 16.60mmol)于DMF(50mL)中的混合物中分批加入 K_2CO_3 (6.88g, 49.8mmol), 随后缓慢加入于10mL DMF中的(S) - 4 - 异丁基 - 4 - 甲基 - 1, 2, 3 - 氧杂噻唑烷 - 3 - 甲酸叔丁酯2, 2 - 二氧化物(如实施例251, 步骤A - E中所述制备)(5.36g, 18.26mmol)。使反应混合物缓慢地温热至室温, 然后在80℃搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(100mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机层用水(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以获得粗制的(S) - (1 - (4 - 溴 - 2 - (三氟甲基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(6.5g, 13.16mmol, 79%收率), 为无色油, 其未经进一步纯化地使用。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.74 - 7.81 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.02 - 4.24 (m, 2H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 1.41 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 0.83 - 0.96 (m, 6H) ppm。

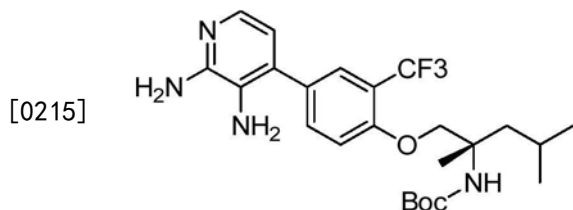


[0212]

[0213] 部分B: (S) - (2, 4 - 二甲基 - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - 四甲基 - 1, 3, 2 - 二氧杂硼杂环戊 - 2 - 基) - 2 - (三氟甲基) 苯氧基) 戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

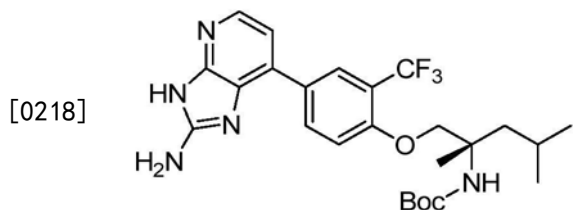
[0214] 将(S) - (1 - (4 - 溴 - 2 - (三氟甲基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(6.5g, 14.31mmol)、双(频那醇合)二硼(7.27g, 28.6mmol)、乙酸钾(4.21g, 42.9mmol)于1, 4 - 二噁烷(100mL)中的溶液用氩气净化5min。在氩气下将 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(1.168g, 1.431mmol)加入至反应混合物中并在84℃加热14h。将反应混合物通过硅藻土过

滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(200mL)洗涤。将有机层用水(100mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2X100mL)再萃取。收集有机层,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,这得到粗制的(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将粗产物溶解于50mLDCM中,吸附在硅胶(60-120)上,经由硅胶色谱法(0-15%的乙酸乙酯/己烷)纯化以得到(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.01g, 11.99mmol, 84%收率),为米色半固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.87-7.90 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.07-4.25 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 9H), 1.08-1.20 (m, 12H), 0.82-0.91 (m, 6H) ppm。



[0216] 部分C: (S)-(1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

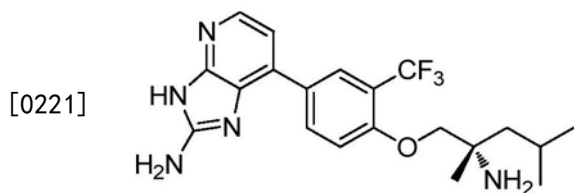
[0217] 在氮气气氛下向(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.199mmol)、4-溴吡啶-2,3-二胺(37.5mg, 0.199mmol)和碳酸铯(130mg, 0.399mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液中加入XPhos第二代前段催化剂(15.69mg, 0.020mmol)。将反应混合物在95℃加热2h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。加入水(20mL)并将溶液用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(71mg, 0.068mmol, 34%收率),为棕色油。LCMS (ESI) m/e 483.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值, 483.2; LC/MS保留时间(方法B) $t_R=0.97\text{min}$ 。



[0219] 部分D: (S)-(1-(4-(2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0220] 在氮气气氛下向(S)-(1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.145mmol)于MeOH(4mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液中加入溴化氰(23.05mg, 0.218mmol)。使反应混合物在室温搅拌12h。将该溶液减压浓缩。将获得的棕色固体用乙醚(2x 8mL)洗涤。通过真空过滤收集固体并在真空中在室温干燥以获得(S)-(1-(4-(2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(83mg, 0.082mmol, 56%收率),为棕色固体。将

产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 508.2 [$(M+H)^+$, $C_{25}H_{33}F_3N_5O_3$ 的计算值, 508.2]; LC/MS保留时间(方法F) $t_R=2.06\text{min}$ 。

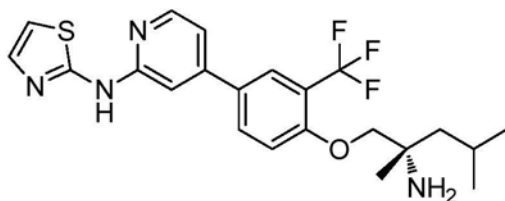


[0222] 部分E: (S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

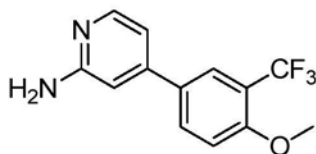
[0223] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-(1-(4-(2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.079mmol)于DCM(3mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.25mL, 3.24mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-A)纯化以获得(S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(5.9mg, 0.014mmol, 18%收率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.27-8.18(m, 1H), 7.59-7.45(m, 2H), 7.33(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.13(m, 2H), 1.98-1.81(m, 2H), 1.71(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 1.51(s, 3H), 1.06(m, 6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 408.2 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{25}F_3N_5O$ 的计算值, 408.2]; LC/MS保留时间(方法H) $t_R=1.23\text{min}$ 。LCMS (ESI) m/e 408.0 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{25}F_3N_5O$ 的计算值, 408.2]; LC/MS保留时间(方法I) $t_R=0.91\text{min}$ 。

[0224] 实施例256

[0225] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺



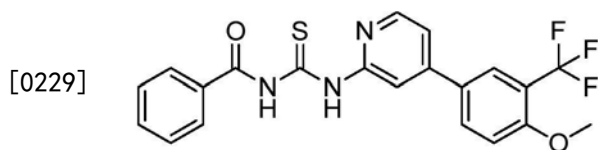
[0226]



[0227] 部分A: 4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺

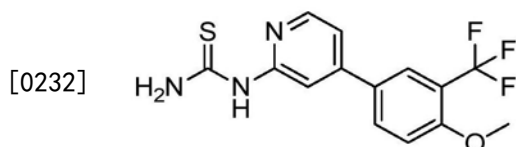
[0228] 将4-氯吡啶-2-胺(100mg, 0.778mmol)和(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸(171mg, 0.778mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化2min。在氮气气氛下向该混合物中加入XPhos第二代前段催化剂(61.2mg, 0.078mmol)并将反应混合物在95℃加热2h。使反应混合物冷却至室温。加入水(15mL)并将该溶液用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得4-(4-甲氧基-3-

(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺(145mg, 0.492mmol, 63%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 269.1 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₂F₃N₂O的计算值, 269.0]; LC/MS保留时间 t_R = 0.70min。



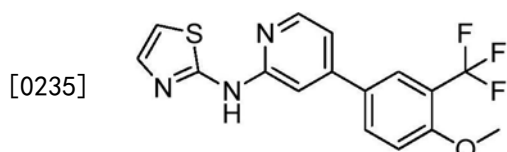
[0230] 部分B:N-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺

[0231] 在氮气气氛下在室温向4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺(140mg, 0.522mmol)于丙酮(30mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入苯甲酰异硫氰酸酯(94mg, 0.574mmol)。将反应混合物在65℃加热2h。使反应混合物冷却至室温并倒进50g冰中。通过真空过滤收集获得的固体。将固体用水(2x 50mL)洗涤, 然后在真空下在室温干燥以获得N-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺(220mg, 0.408mmol, 78%收率), 为黄色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 430.0 [(M-H)⁻, C₂₁H₁₅F₃N₃O₂S的计算值, 430.1]; LC/MS保留时间(方法A1) t_R = 3.20min。



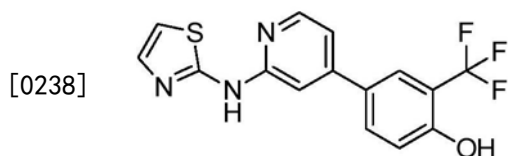
[0233] 部分C:1-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)硫脲

[0234] 在室温向N-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺(210mg, 0.487mmol)于甲醇(25mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化钠(78mg, 1.947mmol)于水(5mL)中的溶液并将反应混合物加热至65℃保持2h。将反应混合物倒入40g冰中并将混合物的pH用(1.5N HCl水溶液)调节至pH7。通过真空过滤收集获得的固体并在真空下干燥以获得1-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)硫脲(169mg, 0.454mmol, 93%收率), 为淡棕色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 328.0 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₃F₃N₃OS的计算值, 328.1]; LC/MS保留时间(方法F) t_R = 2.18min。



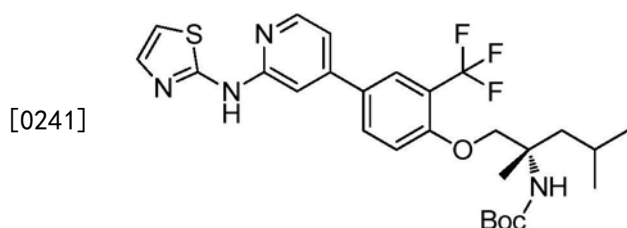
[0236] 部分D:N-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺

[0237] 在氮气气氛下向1-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)硫脲(167mg, 0.449mmol)于EtOH(20mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入氯乙醛(50%于水中的溶液)(1.5mL, 0.449mmol)。将反应混合物在85℃加热4h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将混合物加入至20g冰中并通过真空过滤收集获得的固体。将固体用水(2x 10mL)洗涤, 然后在真空下干燥以获得N-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(162mg, 0.424mmol, 94%收率), 为米色固体。将产物未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 352.0 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₃F₃N₃OS的计算值, 352.1]; LC/MS保留时间(方法B) t_R = 0.84min。



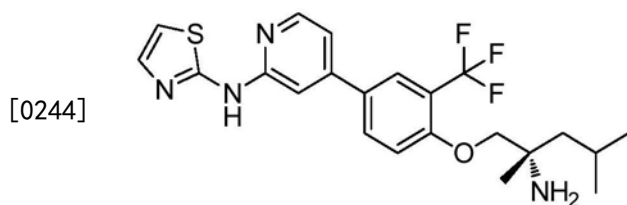
[0239] 部分E: 4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚

[0240] 在氮气气氛下向冷却至0℃的N-(4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(160mg, 0.419mmol)于二氯甲烷(6mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入BBr₃(1M于DCM中的溶液)(1.2mL, 1.200mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃并缓慢地加入干燥的MeOH(15mL)。然后将反应混合物搅拌10min。将该溶液减压浓缩以获得4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚(125mg, 0.274mmol, 66%收率), 为淡黄色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 338.0 [(M+H)⁺ C₁₅H₁₁F₃N₃OS 的计算值, 338.1]; LC/MS保留时间(方法F) t_R = 1.99min。



[0242] 部分F: (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0243] 将4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚(120mg, 0.356mmol)和碳酸钾(49.2mg, 0.356mmol)于DMF(10mL)中的搅拌的溶液在氮气气氛下搅拌15min。加入(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251, 步骤A-E中所述制备)(104mg, 0.356mmol)于DMF(1mL)中的溶液并将反应混合物在80℃加热14h。将该溶液减压浓缩。加入水(50mL)并将溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg, 0.086mmol, 24%收率), 为棕色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LC/MS方法L, LCMS (ESI) m/e 551.2 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₄F₃N₄O₃S 的计算值, 551.2]; LC/MS保留时间 t_R = 2.72min。



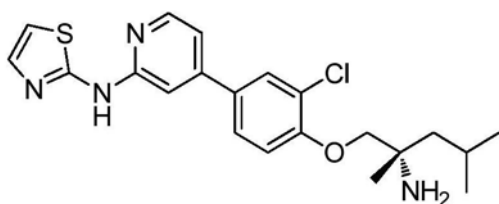
[0245] 部分G: (S)-N-(4-(4-(2-(氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺

[0246] 向在氮气气氛下冷却至0℃的(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(108mg, 0.196mmol)于二氯甲烷(3mL)中的搅拌的溶液中加入TFA(0.15mL, 1.96mmol)并使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-A)纯化以获得(S)-N-(4-(4-

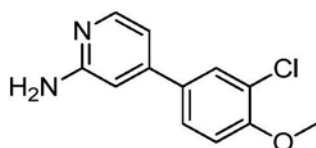
((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(54.8mg, 0.114mmol, 58%收率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ =8.38 (d, J =5.5Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, J =1.0Hz, 1H), 7.22 (dd, J =1.5, 5.5Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.02 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 451.0 $[(M+H)^+]$, 的计算值 $C_{22}H_{26}F_3N_4OS$, 451.2; wavelength 220nm, LC/MS保留时间(方法H) t_R =2.04min。LCMS (ESI) m/e 451.0 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{26}F_3N_4OS$ 的计算值, 451.2; 波长220nm, LC/MS保留时间(方法I) t_R =1.18min。

[0247] 实施例257

[0248] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺

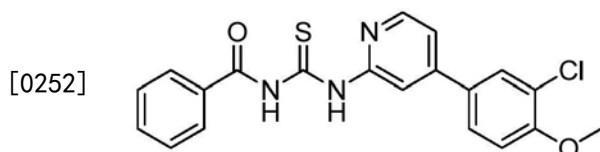


[0249]



[0250] 部分A:4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

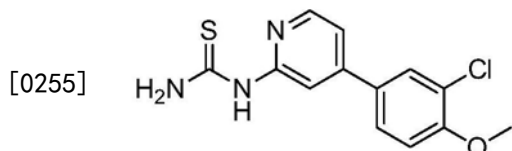
[0251] 将4-氯吡啶-2-胺(1g, 7.78mmol)和(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸(1.450g, 7.78mmol)于1,4-二噁烷(15mL)和水(3mL)的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化2min。在氮气气氛下向该混合物中加入XPhos第二代前段催化剂(0.612g, 0.778mmol)。将反应混合物在95℃加热2h。使反应混合物冷却至室温。加入水(100mL)并将该溶液用EtOAc (2x 120mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(120mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(1.62g, 4.62mmol, 59%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 235.0 $[(M+H)^+]$, $C_{12}H_{12}ClN_2O$ 的计算值235.1; LC/MS保留时间(方法A1) t_R =2.70min。



[0253] 部分B:N-((4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺

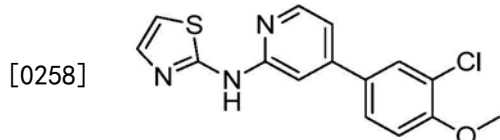
[0254] 在氮气气氛下在室温向4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(1.5g, 6.39mmol)于丙酮(30mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入苯甲酰异硫氰酸酯(1.147g, 7.03mmol)。将反应混合物在65℃加热12h。使反应混合物冷却至室温并倒进50g冰中。通过真空过滤收集固体并用水(2x 50mL)洗涤, 然后在真空下在室温干燥以获得N-((4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺(2.1g, 2.217mmol, 35%收率), 为黄色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 398.0 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{17}ClN_3O_2S$ 的计算值, 398.1; LC/MS保留时间

(方法F) $t_R = 2.47\text{min}$ 。



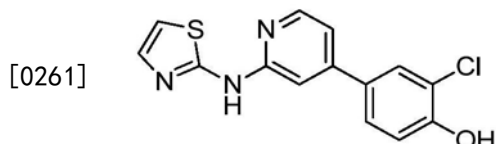
[0256] 部分C:1-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫脲

[0257] 在室温向N-((4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺 (2g, 5.03mmol) 于甲醇 (25mL) 中的搅拌的溶液中加入氢氧化钠 (0.804g, 20.11mmol) 于水 (5mL) 中的溶液。将反应混合物在65℃加热2h。将反应混合物倒入40g冰中并将混合物的pH用 (1.5N HCl水溶液) 调节至pH7。通过真空过滤收集获得的固体并在真空下干燥以获得1-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫脲 (700mg, 1.692mmol, 34% 收率), 为淡棕色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 294.0 [(M+H) C₁₃H₁₃ClN₃OS 的计算值, 294.0]; LC/MS 保留时间 (方法B) $t_R = 0.87\text{min}$ 。



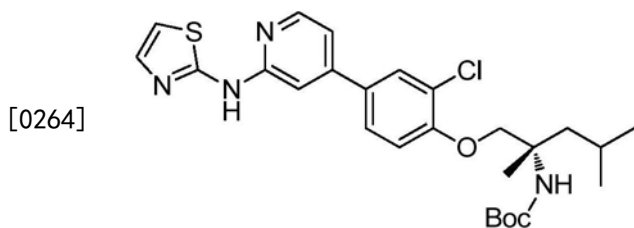
[0259] 部分D:N-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺

[0260] 在氮气气氛下向1-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫脲 (400mg, 1.362mmol) 于EtOH (20mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入氯乙醛 (50% 于水中的溶液) (1.5mL, 1.362mmol)。将反应混合物在85℃加热4h。使反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。向该残余物中加入20g冰并通过真空过滤收集获得的固体。将固体用水 (2x 10mL) 洗涤并在真空下干燥, 得到N-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺 (210mg, 0.476mmol, 35% 收率), 为米色固体。将产物未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 318.0 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₃ClN₃OS 的计算值, 318.0]; LC/MS 保留时间 (方法B) $t_R = 0.79\text{min}$ 。



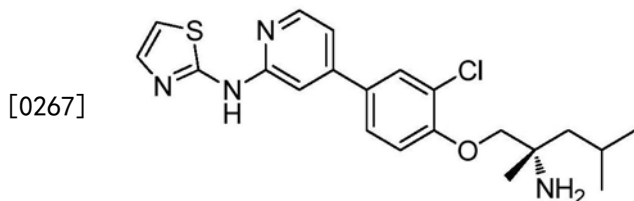
[0262] 部分E:2-氯-4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)苯酚

[0263] 在氮气气氛下向冷却至-10℃的N-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺 (200mg, 0.453mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入BBr₃ (1mL, 10.58mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌10h。将反应混合物冷却至-10℃, 并逐滴加入干燥的MeOH (25mL) 并将该溶液搅拌10min。将该溶液减压浓缩。将黄色固体未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 304.0 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₁ClN₃OS 的计算值, 304.0]; LC/MS 保留时间 (方法B) $t_R = 0.68\text{min}$ 。



[0265] 部分F: (S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - (噻唑 - 2 - 基氨基) 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0266] 将2-氯-4-(2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)苯酚(120mg, 0.261mmol)和碳酸钾(36.0mg, 0.261mmol)于DMF(10mL)中的溶液在氮气气氛下搅拌15min。向该混合物中加入(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251, 步骤A-E中所述制备)(76mg, 0.261mmol)于(1mLDMF)中的溶液并将反应混合物在80℃加热14h。将该溶液减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - (噻唑 - 2 - 基氨基) 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.078mmol, 30%收率), 为无色油。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 517.3 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₄ClN₄O₃S的计算值, 517.2]; LC/MS保留时间(方法B) t_R = 1.09min。

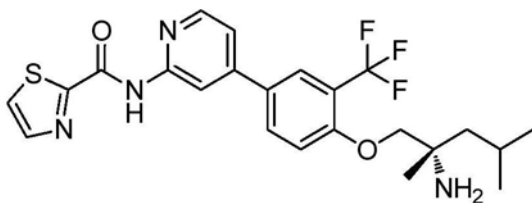


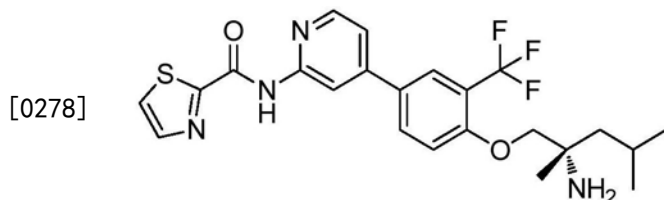
[0268] 部分G. (S) - N - (4 - (4 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 3 - 氯苯基) 吡啶 - 2 - 基) 噻唑 - 2 - 胺

[0269] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - (噻唑 - 2 - 基氨基) 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(55mg, 0.071mmol)于DCM中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.2mL, 2.60mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-A)纯化以获得(S) - N - (4 - (4 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 3 - 氯苯基) 吡啶 - 2 - 基) 噻唑 - 2 - 胺(7.2mg, 0.017mmol, 24%收率), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.39-8.31 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.03 (m, 6H) ppm。LCMS(ESI) m/e 417.0 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆ClN₄OS的计算值417.1]; LC/MS保留时间(方法H) t_R = 1.84min。LCMS(ESI) m/e 417.0 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆ClN₄OS的计算值417.1]; LC/MS保留时间(方法I) t_R = 1.12min。

[0270] 实施例258

[0271] (S) - N - (4 - (4 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 3 - (三氟甲基) 苯基) 吡啶 - 2 - 基) 噻唑 - 2 - 甲酰胺

Clc1ccc(NC(=O)c2cncs2)cn1CC(C)[C@H](NC(=O)OC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N=C3C=CC=CC=C3NC(=O)c4cncs4)C(F)(F)F)OC5=CC=CC=C5

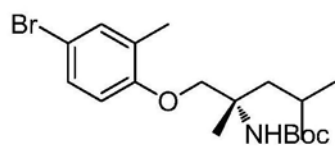
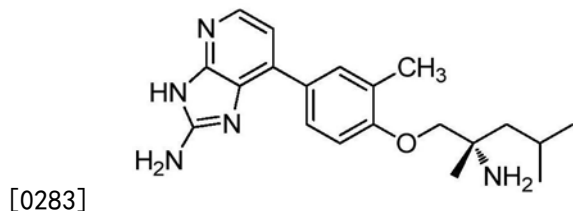


[0279] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺

[0280] 在氮气气氛下向(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.062mmol)于DCM(3mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.21mL,2.73mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。将该溶液减压浓缩。将残余物经由制备型LC/MS(使用方法-A)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺(7.4mg,0.015mmol,24%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.55(s,1H),8.44(d,J=6.0Hz,1H),8.03-8.06(m,3H),7.99(d,J=3.2Hz,1H),7.5(d,J=1.6Hz,1H),7.44(d,J=8.5Hz,1H),4.26-4.15(m,2H),1.94-1.77(m,2H),1.74-1.63(m,1H),1.48(s,3H),1.05(m,6H) ppm。LCMS(ESI) m/e 479.0[(M+H)⁺,C₂₃H₂₆F₃N₄O₂S的计算值,479.2];LC/MS保留时间(方法H) t_R=2.06min。LCMS(ESI) m/e 479.0[(M+H)⁺,C₂₃H₂₆F₃N₄O₂S的计算值,479.2];LC/MS保留时间(方法I) t_R=1.45min。

[0281] 实施例259

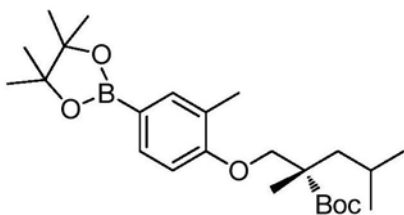
[0282] (S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺



[0284] 部分A. (S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0285] 将4-溴-2-甲基苯酚(0.2g,1.069mmol)、K₂CO₃(0.443g,3.21mmol)和(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251,步骤A-E中所述制备)(0.376g,1.283mmol)于DMF(5mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(50mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以获得(S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.749mmol,70%收率)。将该物质未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 346.0[(M+H)-^tBu)⁺,C₁₉H₃₁BrNO₃的计算值400.1];LC/MS保留时间(方法D): t_R=3.27min。

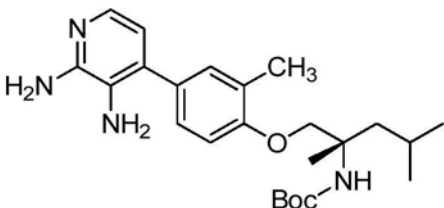
[0286]



[0287] 部分B: (S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0288] 将(S) - (1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 0.749mmol)、双(频那醇合)二硼(0.209g, 0.824mmol)、乙酸钾(0.221g, 2.248mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.031g, 0.037mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物在90℃加热过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将有机层用水(50mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2x50mL)再萃取。收集有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得粗制的(S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.447mmol, 60%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.61 (t, J=14.40Hz, 2H), 6.81 (d, J=10.80Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.08 (d, J=11.60Hz, 1H), 3.94 (d, J=11.60Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33-1.43 (m, 12H), 0.95-0.98 (m, 6H) ppm。

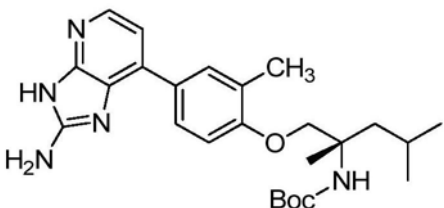
[0289]



[0290] 部分C: (S) - (1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0291] 在氮气气氛下向(S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.335mmol)、4-溴吡啶-2,3-二胺(63.0mg, 0.335mmol)和碳酸铯(218mg, 0.671mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液中加入XPhos第二代前段催化剂(26.4mg, 0.034mmol)。将反应混合物在95℃加热2h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。加入水(20mL)并将该溶液用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S) - (1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 0.749mmol, 70%收率),为淡黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 429.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₇N₄O₃的计算值; 429.2]; LC/MS保留时间(方法A2) t_R=2.11min。

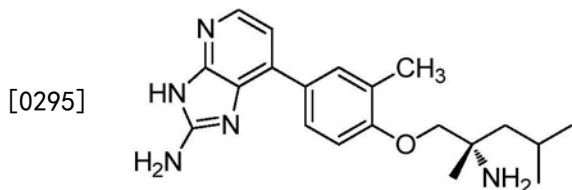
[0292]



[0293] 部分D: (S) - (1-(4-(2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-

二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0294] 在氮气气氛下向(S)-(1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.101mmol)于MeOH(4mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液中加入溴化氰(16.09mg,0.152mmol)。使反应混合物在室温搅拌12h。将该溶液减压浓缩。将获得的棕色固体用乙醚(2x 8mL)洗涤,通过真空过滤收集,并在真空下在室温干燥以获得(S)-(1-(4-(2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(58mg,0.081mmol,80%收率),为棕色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 454.4 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₆N₅O₃ 的计算值; 454.2] LC/MS保留时间(方法B) t_R=0.97min。

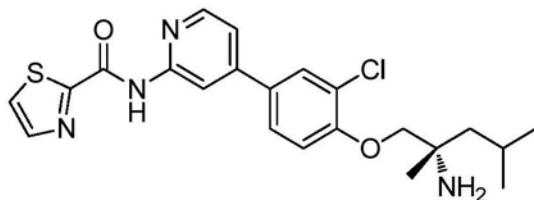


[0296] 部分E: (S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

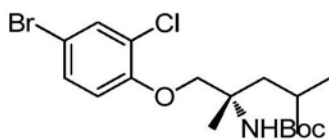
[0297] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-(1-(4-(2-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.076mmol)于二氯甲烷(3mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.25mL,3.24mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-C)纯化以获得(S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(6.9mg,0.019mmol,25%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.87-7.71(m,2H),7.58-7.47(m,1H),7.45-7.36(m,1H),7.04(d,J=8.5Hz,1H),4.19-3.99(m,2H),2.40(s,3H),1.89(d,J=11.0Hz,2H),1.70(d,J=9.0Hz,1H),1.51(s,3H),1.07(m,6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 354.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₈N₅O 的计算值,354.2]; LC/MS保留时间(方法H) t_R=0.99min。LCMS (ESI) m/e 354.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₈N₅O 的计算值,354.2]; LC/MS保留时间(方法I) t_R=0.85min。

[0298] 实施例260

[0299] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺



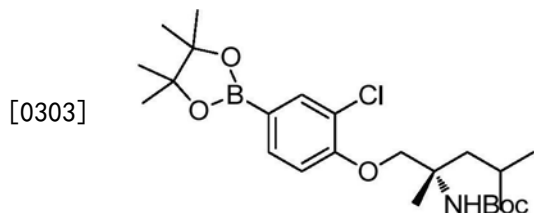
[0300]



[0301] 部分A. (S)-(1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

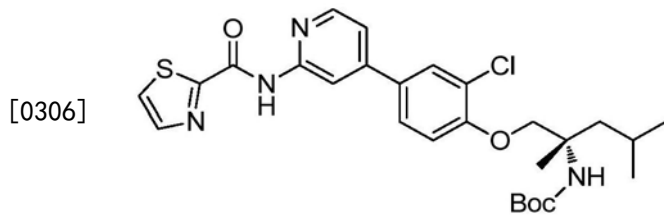
[0302] 将4-溴-2-氯苯酚(1.2g,5.78mmol)、K₂CO₃(2.398g,17.35mmol)和(S)-4-异丁基-

4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251,步骤A-E中所述制备)(2.036g,6.94mmol)于DMF(20mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(50mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以获得(S)-(1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,3.45mmol,60%收率),为淡微黄色半固体。LCMS (ESI) m/e=366.0 [(M+H-^tBu)⁺, C₁₈H₂₈BrClNO₃的计算值420.1]; LC/MS保留时间(方法A2): t_R=2.51min。



[0304] 部分B. (S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

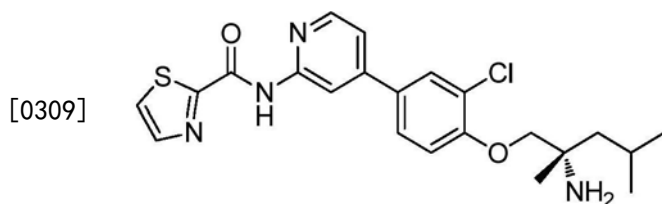
[0305] 将(S)-(1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.85mmol)、双(频那醇合)二硼(0.797g,3.14mmol)、乙酸钾(0.840g,8.56mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.116g,0.143mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃加热过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将有机层用水(50mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2x50mL)再萃取。收集有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,2.57mmol,90%收率),为无色液体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ7.78(d,J=1.60Hz,1H),7.61-7.63(m,1H),6.91(d,J=8.00Hz,1H),4.10-4.19(m,1H),4.63(s,1H),4.02(d,J=8.80Hz,1H),1.79-1.87(m,2H),1.57-1.62(m,1H),1.51(s,3H),1.33-1.41(m,12H),0.96-0.98(m,6H) ppm。



[0307] 部分C: (S)-(1-(2-氯-4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0308] 将(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(98mg,0.209mmol)、N-(4-氯吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺(50mg,0.209mmol)、碳酸铯(136mg,0.417mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化10min。一次性加入XPhos第二代前段催化剂(24.62mg,0.031mmol)并将反应混合物在85℃加热2h。将该溶液减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(2-氯-4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔

丁酯 (80mg, 0.076mmol, 37% 收率), 为淡棕色油。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 545.2 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{34}ClN_4O_4S$ 的计算值, 545.2; LC/MS 保留时间 (方法F) $t_R=2.89min$ 。

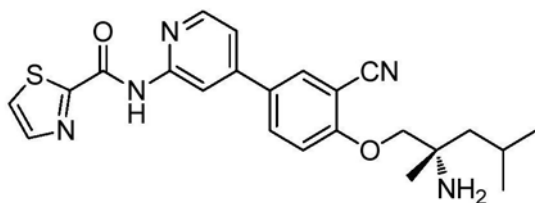


[0310] 部分D: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺

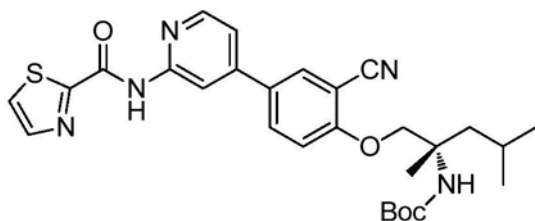
[0311] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-(1-(2-氯-4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(78mg, 0.074mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.2mL, 2.60mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌3h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-A)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺(7mg, 0.015mmol, 20% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 445.0 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{26}ClN_4O_2S$ 的计算值, 445.1; LC/MS 保留时间 (方法H) $t_R=1.85min$ 。LCMS (ESI) m/e 445.0 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{26}ClN_4O_2S$ 的计算值, 445.1; LC/MS 保留时间 (方法I) $t_R=1.36min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) $\delta=8.54$ (d, $J=1.0Hz$, 1H), 8.42 (d, $J=5.0Hz$, 1H), 8.08 (d, $J=3.0Hz$, 1H), 8.00 (d, $J=3.0Hz$, 1H), 7.88 (d, $J=2.5Hz$, 1H), 7.76 (dd, $J=2.0, 8.5Hz$, 1H), 7.48 (dd, $J=1.8, 5.3Hz$, 1H), 7.30 (d, $J=8.5Hz$, 1H), 3.8 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.90-0.95 (m, 6H) ppm。

[0312] 实施例261

[0313] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺



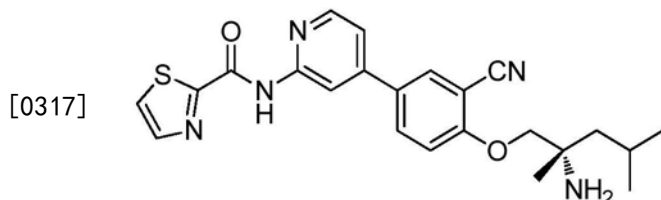
[0314]



[0315] 部分A: (S)-(1-(2-氰基-4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0316] 向(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(96mg, 0.209mmol) (如实施例254, 部分B-G中所述制备)、N-(4-氯吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺(50mg, 0.209mmol)、碳酸铯(136mg, 0.417mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液中通入氮气鼓泡5min。向该混合物

中一次性加入XPhos第二代前段催化剂(24.62mg, 0.031mmol)并将反应混合物加热至85℃并搅拌2h。使反应混合物冷却至室温,然后减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc (2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(57mg, 0.095mmol, 45%收率),为淡棕色油,纯度89%(基于来自LCMS的UV)。LCMS (ESI) m/e 536.2 [(M+H)⁺C₂₈H₃₄N₅O₄S的计算值, 536.2]; LC/MS保留时间(方法F) t_R=2.63min。

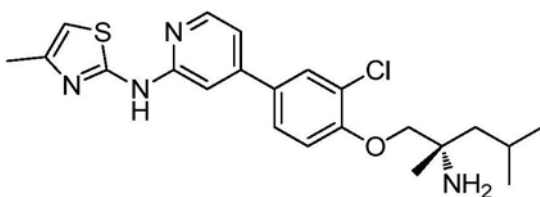


[0318] 部分B: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺

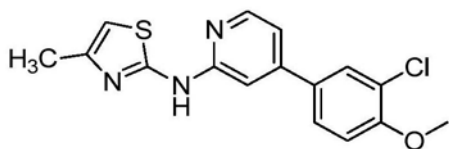
[0319] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-(1-(2-氰基-4-(2-(噻唑-2-甲酰氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg, 0.091mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.2mL, 2.60mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌3h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-A)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺(13mg, 0.029mmol, 32%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.54(d, J=1.0Hz, 1H), 8.44(d, J=5.5Hz, 1H), 8.13(d, J=2.0Hz, 1H), 8.11-8.06(m, 2H), 8.00(d, J=3.0Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.8, 5.3Hz, 1H), 7.38(d, J=8.5Hz, 1H), 4.08(d, J=2.0Hz, 2H), 1.88(s, 1H), 1.71-1.52(m, 2H), 1.35(s, 3H), 1.03(m, 6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 436.0 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₆N₅O₂S的计算值, 436.2]; LC/MS保留时间(方法H) t_R=1.62min。LCMS (ESI) m/e 436.0 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₆N₅O₂S的计算值, 436.2]; LC/MS保留时间(方法I) t_R=1.26min。

[0320] 实施例262

[0321] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺



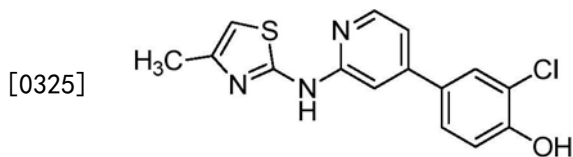
[0322]



[0323] 部分A.N-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺

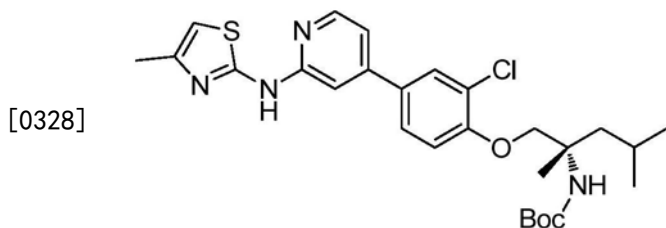
[0324] 在氮气气氛下向1-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)硫脲(400mg, 0.967mmol)

(如实施例257, 部分C中所述制备) 于EtOH (20mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入1-氯丙-2-酮 (1.5mL, 0.967mmol)。将反应混合物在85℃加热4h。使反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。向残余物中加入20g冰并通过真空过滤收集固体。将固体用水 (2x 10mL) 洗涤并在真空下干燥以获得N-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺 (130mg, 0.157mmol, 16% 收率), 为米色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 332.0 [(M+H)⁺], C₁₆H₁₅ClN₃OS 的计算值, 332.0; LC/MS 保留时间 (方法B) t_R=0.84min。



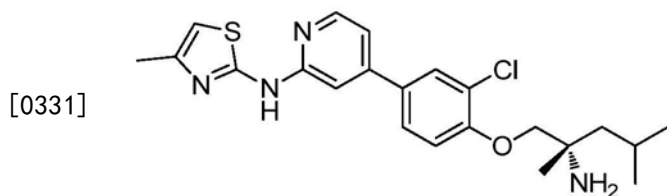
[0326] 部分B: 2-氯-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-4-基)苯酚

[0327] 在氮气气氛下向冷却至-10℃的N-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺 (125mg, 0.151mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入BBr₃ (1.00mL, 10.58mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃, 并逐滴加入干燥的MeOH (20mL) 并将反应混合物搅拌15min。将该溶液减压浓缩。将残余物用乙醚 (15mL) 洗涤并通过真空过滤收集获得的固体并在真空下干燥以获得2-氯-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-4-基)苯酚 (62mg, 0.137mmol, 91% 收率)。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 318.0 [(M+H)⁺], C₁₅H₁₃ClN₃OS 的计算值, 318.0; LC/MS 保留时间 (方法F) t_R=2.02min。



[0329] 部分C: (S)-(1-(2-氯-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0330] 将2-氯-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-4-基)苯酚 (102mg, 0.321mmol) 和碳酸钾 (444mg, 3.21mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌的溶液在氮气气氛下搅拌15min。向该混合物中加入(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物 (如实施例251, 步骤A-E中所述制备) (122mg, 0.417mmol) 于(1mLDMF) 中的溶液并将反应混合物在80℃加热14h。将该溶液减压浓缩。加入水 (50mL) 并将该溶液用EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc于己烷中的溶液) 纯化以获得(S)-(1-(2-氯-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (92mg, 0.071mmol, 22% 收率), 为无色油。LCMS (ESI) m/e 531.2 [(M+H)⁺], C₂₇H₃₆ClN₄O₃S 的计算值, 531.2; LC/MS 保留时间 (方法F) t_R=2.73min。

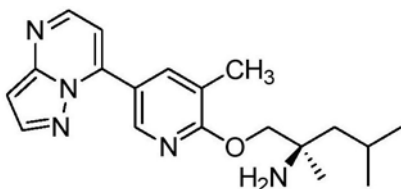


[0332] 部分D: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺

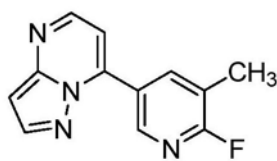
[0333] 在氮气气氛下向冷却至0℃的(S)-(1-(2-氯-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.069mmol)于DCM(4mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(0.36mL,4.67mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌3h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-B)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺(1.1mg,2.53μmol,4%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.40-8.28(m,1H),7.84-7.77(m,1H),7.72-7.62(m,1H),7.40(s,1H),7.31(s,2H),7.26-7.22(m,1H),7.02(s,1H),3.89-3.85(m,2H),3.34-3.30(m,2H),3.14-3.12(m,3H),1.48-1.42(m,2H),1.27-1.23(m,1H),1.18(s,3H),0.94(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 431.0[(M+H)⁺,C₂₂H₂₈ClN₄OS的计算值,431.2];LC/MS保留时间(方法H)t_R=1.89min。LCMS(ESI)m/e 431.0[(M+H)⁺,C₂₂H₂₈ClN₄OS的计算值,431.2];LC/MS保留时间(方法I)t_R=1.20min。

[0334] 实施例264

[0335] (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺



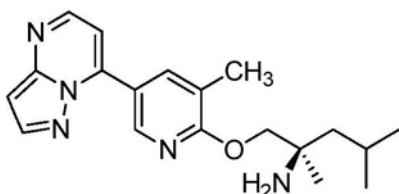
[0336]



[0337] 部分A:7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0338] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(50mg,0.326mmol)、(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)硼酸(50.4mg,0.326mmol)和碳酸铯(212mg,0.651mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化。一次性加入XPhos第二代前段催化剂(38.4mg,0.049mmol)并将反应混合物加热至85℃并搅拌2h。将该溶液减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(38mg,0.165mmol,51%收率)。LCMS(ESI)m/e 229.2[(M+H)⁺,C₁₂H₁₀FN₄的计算值,229.1];LC/MS保留时间(方法D)t_R=1.86min。

[0339]

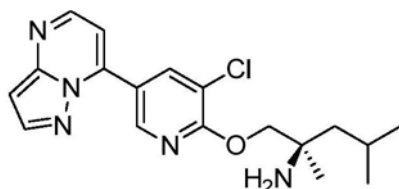


[0340] 部分B: (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

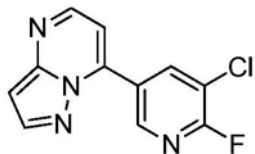
[0341] 在氮气气氛下向 (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (5mg, 0.013mmol) 和 (R)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (27.4mg, 0.209mmol) 于 DMF (2mL) 中的搅拌的溶液中加入碳酸铯 (52.3mg, 0.160mmol)。将反应混合物在 85℃ 加热 6h。将反应混合物通过硅藻土并将硅藻土垫用 MeOH (5mL) 洗涤。将滤液减压浓缩。将粗制物经由制备型 LC/MS (使用方法-A) 纯化以获得 (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (5mg, 0.013mmol, 8% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.82 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.57 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.37 (dd, J=1.0, 2.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.67 (dd, J=5.5, 14.1Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.07 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₅O 的计算值, 340.2]; LC/MS 保留时间 (方法J) t_R=1.68min。LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₅O 的计算值, 340.2]; LC/MS 保留时间 (方法H) t_R=1.86min。

[0342] 实施例265

[0343] (R)-1-((3-氯-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



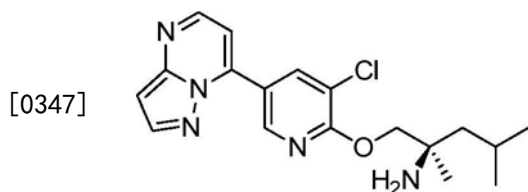
[0344]



[0345] 部分A: 7-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0346] 将 7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (100mg, 0.651mmol)、(5-氯-6-氟吡啶-3-基)硼酸 (114mg, 0.651mmol) 和碳酸铯 (424mg, 1.302mmol) 于 1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.5mL) 的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化。一次性加入 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (80mg, 0.098mmol) 并将反应混合物加热至 85℃ 并搅拌 2h。将溶液冷却至室温并减压浓缩。加入水 (50mL) 并将该溶液用 EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc 于己烷中的溶液) 纯化以获得 7-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (56mg, 0.122mmol, 19% 收率)。LCMS (ESI)

m/e 249.0 $[(M+H)^+]$, $C_{11}H_7ClFN_4$ 的计算值, 249.0; LC/MS 保留时间 (方法B) $t_R=0.95\text{min}$ 。

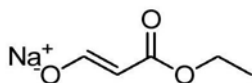
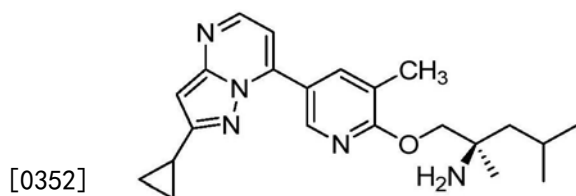


[0348] 部分B: (R)-1-((3-氯-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0349] 在氮气气氛下向 (R)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (15.39mg, 0.117mmol) 和 7-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (54mg, 0.117mmol) 于 DMF (5mL) 中的搅拌的溶液中加入碳酸铯 (38.2mg, 0.117mmol)。将反应混合物在 80℃ 加热并搅拌 12h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型 LC/MS (使用方法-A) 纯化以获得 (R)-1-((3-氯-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (2mg, 5.28μmol, 5% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) $\delta=8.98-8.86$ (m, 1H), 8.79-8.72 (m, 1H), 8.60 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.72 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.08 (m, 6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 360.2, $[(M+H)^+]$, $C_{18}H_{23}ClN_5O$ 的计算值, 360.1; LC/MS 保留时间 (方法I) $t_R=1.12\text{min}$ 。LCMS (ESI) m/e 360.2 $[(M+H)^+]$, $C_{18}H_{23}ClN_5O$ 的计算值, 360.1; LC/MS 保留时间 (方法H) $t_R=1.50\text{min}$ 。

[0350] 实施例266

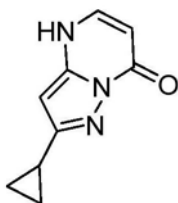
[0351] (R)-1-((5-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0353] 部分A: (E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠

[0354] 在室温将乙酸乙酯 (5g, 56.8mmol) 加入至 NaH (60%) (3.40g, 142mmol) 于 THF (50mL) 中的溶液中。将反应混合物的内部温度调节至 40℃ 并逐滴加入甲酸乙酯 (8.41g, 114mmol) 以将内部温度维持在 40-42℃ 之间。将反应混合物在室温搅拌 16h。将反应混合物在氩气下过滤并将获得的白色固体用己烷洗涤。将所得白色固体干燥以获得 (E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠 (4.8g, 34.8mmol, 61% 收率)。将产物未经进一步纯化地用于下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta=8.06$ (d, $J=5.60\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=5.60\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.88 (m, 2H), 1.03-1.12 (m, 3H) ppm。

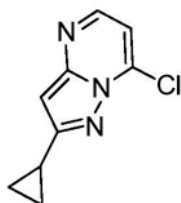
[0355]



[0356] 部分B:2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0357] 向5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(1g, 8.12mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中逐份加入(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠(1.121g, 8.12mmol)并将混合物搅拌5min。将反应混合物在88℃加热14h。将反应混合物减压浓缩。将二氯甲烷加入至残余物中并将混合物搅拌20min。形成米色固体并通过真空过滤收集并干燥以获得2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(0.8g, 4.57mmol, 56%收率),其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 176.2 [(M+H)⁺, C₉H₁₀N₃O的计算值176.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.43min。

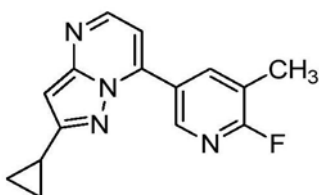
[0358]



[0359] 部分C:7-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0360] 在100mL圆底烧瓶中将2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇(0.5g, 2.85mmol)冷却至0℃。向反应混合物中逐滴加入POCl₃(1.330mL, 14.27mmol),随后缓慢加入DIPEA(0.748mL, 4.28mmol)并在0℃搅拌5min。使反应混合物温热至室温并在105℃加热12h。将反应混合物减压浓缩。将获得的棕色残余物用冰-水稀释并用饱和碳酸钠溶液碱化并用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得粗制的7-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶(粗收率)(0.48g, 2.479mmol, 87%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 194.2 [(M+H)⁺, C₉H₉ClN₃的计算值194.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.95min。

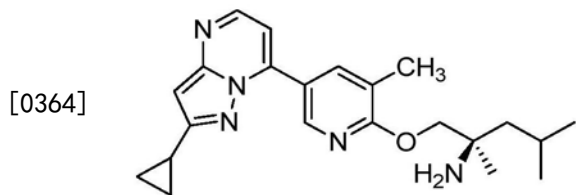
[0361]



[0362] 部分D:2-环丙基-7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0363] 将7-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶(100mg, 0.516mmol)、(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)硼酸(80mg, 0.516mmol)和碳酸铯(337mg, 1.033mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化。一次性加入XPhos第二代前段催化剂(61.0mg, 0.077mmol)并将反应混合物加热至85℃并搅拌2h。使反应混合物冷却至室温。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得2-环丙基-7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(52mg, 0.081mmol, 16%收率)。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 269.2 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₄FN₄的计算

值, 269.1]; LC/MS保留时间 (方法H) $t_R = 2.31\text{min}$ 。

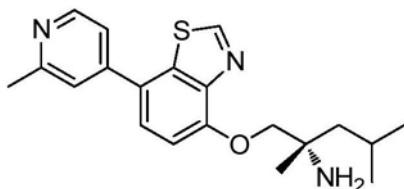


[0365] 部分E: (R)-1-((5-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

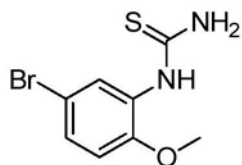
[0366] 在氮气气氛下向 (R)-1-((5-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (3mg, 7.67 μmol) 和 (R)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (22.25mg, 0.170mmol) 于 THF (2mL) 中的搅拌的溶液中加入叔丁醇钾 (1M 于 THF 中的溶液) (0.130mL, 0.130mmol)。将反应混合物在 rt 搅拌 12h。将该溶液减压浓缩。加入水 (50mL) 并将该溶液用 EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制物经由制备型 LC/MS (使用方法-A) 纯化以获得 (R)-1-((5-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (3mg, 7.67 μmol , 6% 收率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.86 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.67 (dd, $J = 5.5, 14.1\text{Hz}$, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.13-1.04 (m, 8H), 0.97-0.92 (m, 2H) ppm。LCMS (ESI) m/e 380.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值, 380.2]; LC/MS保留时间 (方法I) $t_R = 1.98\text{min}$ 。LCMS (ESI) m/e 380.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值, 380.2]; LC/MS保留时间 (方法H) $t_R = 2.30\text{min}$ 。

[0367] 实施例267

[0368] (S)-2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-胺



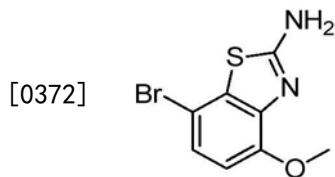
[0369]



[0370] 部分A: 1-(5-溴-2-甲氧基苯基)硫脲

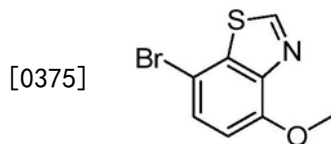
[0371] 向 5-溴-2-甲氧基苯胺 (1g, 4.95mmol) 于浓 HCl (5mL) 和水 (20mL) 中的搅拌的溶液中加入硫氰酸钾 (0.481g, 4.95mmol) 并将反应混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 24h。使反应混合物冷却至室温。加入水 (150mL) 并将该溶液用 CHCl_3 (3x 80mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (150mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc 于己烷中的溶液) 纯化以获得 1-(5-溴-2-甲氧基苯基)硫脲 (960mg, 2.94mmol, 59% 收率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/e 261.0 [$(\text{M}+2\text{H})^+$, $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ 的计算值, 260.9]; LC/MS保留时间 (方法A1)

$t_R = 2.09\text{min}$ 。



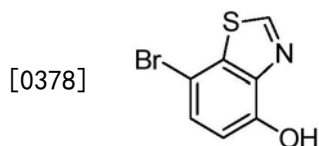
[0373] 部分B:7-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺

[0374] 在氮气气氛下历经3min的时间向冷却至0℃的1-(5-溴-2-甲氧基苯基)硫脲(960mg, 2.94mmol)于CHCl₃(25mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入溴(0.303mL, 5.88mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌30min, 然后加热至回流在70℃保持1h。使反应混合物冷却至室温。通过真空过滤收集获得的固体。将固体在真空下在室温干燥以获得7-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(940mg, 2.79mmol, 95%收率), 为淡黄色固体。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 259.0 [(M+H)⁺, C₈H₈BrN₂O₂S的计算值, 258.9]; LC/MS保留时间(方法A1) $t_R = 1.78\text{min}$ 。



[0376] 部分C:7-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑

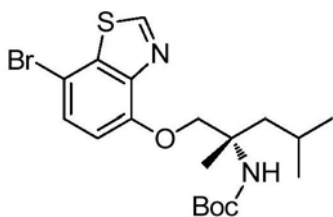
[0377] 在氮气气氛下向7-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(100mg, 0.386mmol)于四氢呋喃(6mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入亚硝酸叔丁酯(0.25mL, 2.085mmol)。将反应混合物在55℃加热14h。使反应混合物冷却至室温。加入水(10mL)并将溶液用EtOAc (2x 15mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得7-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑(89mg, 0.350mmol, 91%收率), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.22 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.40Hz, 1H), 4.06 (s, 3H) ppm。LCMS (ESI) m/e 244.0 [(M+H)⁺, C₈H₇BrNOS的计算值, 244.0]; LC/MS保留时间(方法A1) $t_R = 2.17\text{min}$ 。



[0379] 部分D:7-溴苯并[d]噻唑-4-醇

[0380] 在氮气气氛下向冷却至0℃的7-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑(80mg, 0.315mmol)于DCM(5mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入BBr₃ 1M的DCM溶液(0.629mL, 0.629mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌50min。将反应混合物冷却至0℃, 用干燥的MeOH(15mL)缓慢地淬灭, 然后搅拌10min。将该溶液减压浓缩。获得7-溴苯并[d]噻唑-4-醇(78mg, 0.312mmol, 99%收率), 为棕色固体。将固体未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 229.8 [(M+H)⁺, C₇H₅BrNOS的计算值, 229.9]; LC/MS保留时间(方法A1) $t_R = 2.09\text{min}$ 。

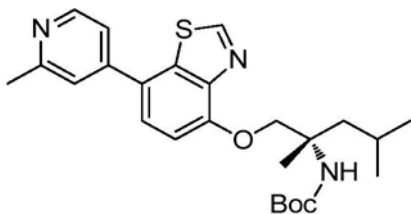
[0381]



[0382] 部分E: (S) - (1 - ((7 - 溴苯并[d]噻唑 - 4 - 基) 氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0383] 向7-溴苯并[d]噻唑-4-醇(75mg, 0.300mmol)于DMF(5mL)中的搅拌的溶液中加入碳酸钾(166mg, 1.200mmol)并将反应混合物在室温搅拌10min。加入(S) - 4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251, 步骤A-E中所述制备)(88mg, 0.300mmol)于0.5mLDMF中的溶液。将反应混合物在80℃加热并搅拌14h。使反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。加入水(15mL)并将该溶液用EtOAc(2x 15mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。获得(S) - (1 - ((7 - 溴苯并[d]噻唑 - 4 - 基) 氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(105mg, 0.156mmol, 52%收率)。将该物质未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 443.0 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈BrN₂O₃S的计算值, 443.1]; LC/MS保留时间(方法A1) t_R = 2.56min。

[0384]

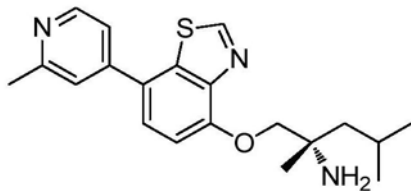


[0385] 部分F: (S) - (2,4 - 二甲基 - 1 - ((7 - (2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 苯并[d]噻唑 - 4 - 基) 氧基) 戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0386] 将(S) - (1 - ((7 - 溴苯并[d]噻唑 - 4 - 基) 氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.060mmol)、(2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 硼酸(8.15mg, 0.060mmol)和碳酸铯(38.8mg, 0.119mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌的溶液用氩气净化2min。一次性加入PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂加合物(2.431mg, 2.98μmol)并将反应混合物在85℃加热12h。

[0387] 使反应混合物冷却至室温。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S) - (2,4 - 二甲基 - 1 - ((7 - (2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 苯并[d]噻唑 - 4 - 基) 氧基) 戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(26mg, 0.055mmol, 93%收率), 纯度97%(基于来自LCMS的UV)。LCMS (ESI) m/e 456.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₄N₃O₃S的计算值, 456.2]; LC/MS保留时间(方法A1) t_R = 2.58min。

[0388]

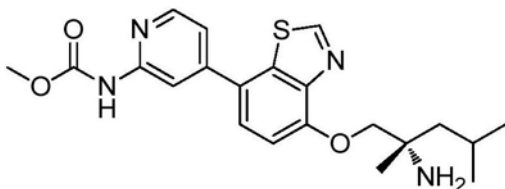


[0389] 部分G: (S) - 2,4 - 二甲基 - 1 - ((7 - (2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 苯并[d]噻唑 - 4 - 基) 氧基) 戊 - 2 - 胺

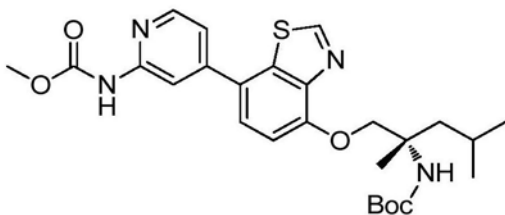
[0390] 在氮气气氛下在室温向(S)-(2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.053mmol)于DCM(5mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入TFA(4.10 μ l,0.053mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS(使用方法-B)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)胺(5mg,8.48 μ mol,16%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 9.52(s,1H),8.76(d,J=6.0Hz,1H),8.19-8.07(m,2H),7.95(d,J=8.5Hz,1H),7.43(d,J=8.5Hz,1H),4.54-4.36(m,2H),2.85(s,3H),2.00-1.88(m,2H),1.79(d,J=9.0Hz,1H),1.59(s,3H),1.14-0.97(m,6H)ppm。LCMS(ESI)m/e 356.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₆N₃OS的计算值,356.2];LC/MS保留时间(方法H)t_R=1.89min。LCMS(ESI)m/e356.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₆N₃OS的计算值,356.2];LC/MS保留时间(方法I)t_R=1.35min。

[0391] 实施例269

[0392] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯并[d]噻唑-7-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

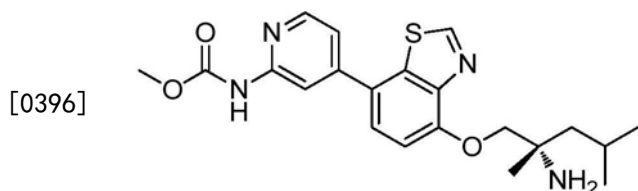


[0393]



[0394] 部分A:(S)-(4-(4-((2-(Boc-氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)苯并[d]噻唑-7-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0395] 将(S)-(1-((7-溴苯并[d]噻唑-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.060mmol)(如实施例267,步骤A-E中所述制备)、(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(16.56mg,0.060mmol)和碳酸铯(38.8mg,0.119mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌的溶液用氩气净化2min。一次性加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2.431mg,2.98 μ mol)并将反应混合物在85℃加热10h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(4-(4-((2-(Boc-氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)苯并[d]噻唑-7-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(96mg,0.039mmol,66%收率)。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 515.2[(M+H)⁺,C₂₆H₃₅N₄O₅S的计算值,515.2];LC/MS保留时间(方法A1)t_R=2.57min。

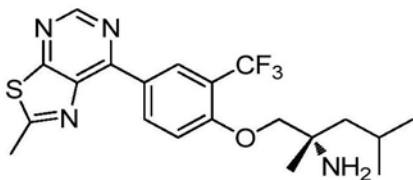


[0397] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯并[d]噻唑-7-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

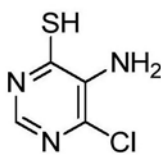
[0398] 在氮气气氛下向 (S)-4-(4-((2-(Boc-氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)苯并[d]噻唑-7-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (96mg, 0.039mmol) 于 DCM (2mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入 TFA (0.15mL, 1.947mmol)。使反应混合物在环境温度搅拌 3h。将该溶液减压浓缩。将残余物经由制备型 LC/MS (使用方法-B) 纯化以获得 (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯并[d]噻唑-7-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (7mg, 10.57 μ mol, 28% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.43 (dd, J=1.8, 5.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.45 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.15-0.98 (m, 6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 415.2 [M+H]⁺, C₂₁H₂₇N₄O₃S 的计算值, 415.2; LC/MS 保留时间 (方法H) t_R=1.87min。LCMS (ESI) m/e 415.2 [M+H]⁺, C₂₁H₂₇N₄O₃S 的计算值, 415.2; LC/MS 保留时间 (方法I) t_R=1.60min。

[0399] 实施例270

[0400] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

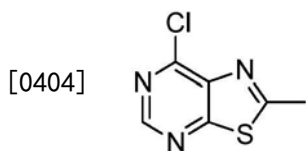


[0401]



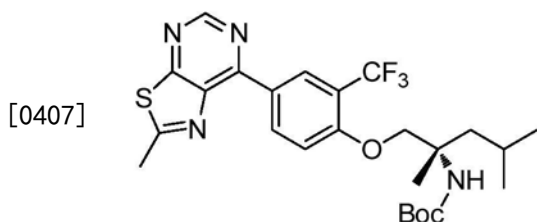
[0402] 部分A: 5-氨基-6-氯嘧啶-4-硫醇

[0403] 在氮气气氛下向 4,6-二氯嘧啶-5-胺 (250mg, 1.524mmol) 于甲醇 (15mL) 中的溶液中加入氢硫化钠水合物 (113mg, 1.524mmol)。将反应混合物加热至 75 $^{\circ}$ C 保持 1h。将反应混合物减压浓缩并加入 10% 氢氧化钠水溶液。通过加入乙酸将 pH 调节至 pH5。将该溶液用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将乙酸乙酯层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 5-氨基-6-氯嘧啶-4-硫醇 (270mg, 1.186mmol, 78% 收率), 为淡棕色固体, 将其未经进一步纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 162.4 [M+H]⁺, C₄H₅ClN₃S 的计算值 162.0; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=0.55min。



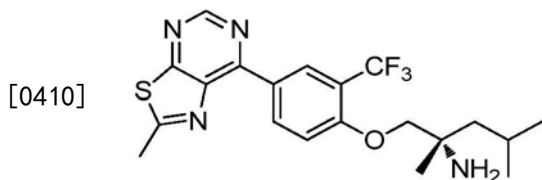
[0405] 部分B: 7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶

[0406] 将5-氨基-6-氯嘧啶-4-硫醇(200mg, 1.238mmol) 和原乙酸三乙酯(5mL, 27.1mmol) 的混合物在130℃搅拌3h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/乙酸乙酯(0-25%)洗脱)以获得7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶(65mg, 0.350mmol, 28%收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 186.4 $[(M+H)^+]$, $C_6H_5ClN_3S$ 的计算值 185.98]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.72min$ 。



[0408] 部分C: (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0409] 将7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶(40mg, 0.215mmol)、(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255, 步骤A和B中所述制备)(108mg, 0.215mmol)、碳酸铯(140mg, 0.431mmol)于1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液用氮气净化5min。将 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(8.80mg, 10.77 μ mol)加入至反应混合物中并将反应混合物在85℃加热12h。将反应混合物浓缩并向残余物中加入水(50mL)并将该溶液用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将有机层分离, 用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC纯化(使用30%乙酸乙酯于己烷中的溶液)。收集所需的斑点, 溶解于二氯甲烷(25mL)中, 过滤并减压浓缩以获得(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(56mg, 0.049mmol, 23%收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/e 525.6 $[(M+H)^+]$, $C_{25}H_{32}F_3N_4O_3S$ 的计算值 525.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.42min$ 。



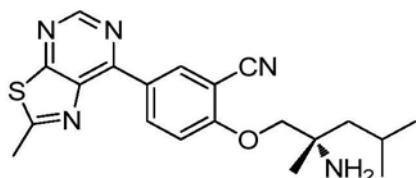
[0411] 部分D: (S) - 2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

[0412] 向(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.044mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TFA(0.3mL, 3.89mmol)。使反应混合物在室温搅拌2h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S) - 2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)-2-(三氟

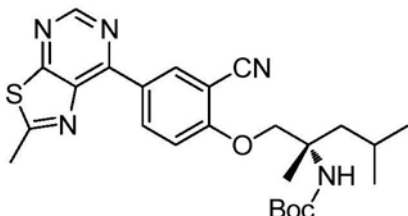
甲基)苯氧基)戊-2-胺(5mg,0.012mmol,26%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 425.2 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{24}F_3N_4OS$ 的计算值425.2;LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.96min$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=2.29min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 9.18 (d, $J=2.01Hz$, 1H), 9.11-9.16 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.53Hz$, 1H), 4.10 (d, $J=6.02Hz$, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.03 (m, 6H) ppm。

[0413] 实施例271

[0414] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苄腈

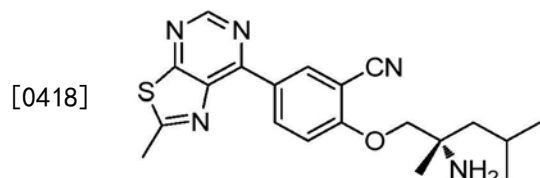


[0415]



[0416] 部分A: (S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0417] 将7-氯-2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶(如实施例270中所述制备)(40mg, 0.215mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254,部分B-G中所述制备)(99mg, 0.215mmol)、碳酸铯(140mg,0.431mmol)于1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液用氮气净化5min。将 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(8.80mg,10.77 μ mol)加入至反应混合物中并将反应混合物在85℃加热12h。将反应混合物浓缩并向残余物中加入水(50mL)并将该溶液用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层分离,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC(使用30%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于二氯甲烷(25mL)中,过滤并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(82mg,0.095mmol,44%收率),为无色油。LCMS (ESI) m/e 482.6 $[(M+H)^+]$, $C_{25}H_{32}N_5O_3S$ 的计算值482.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.33min$ 。



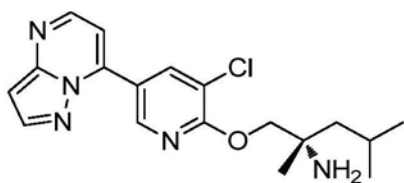
[0419] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苄腈

[0420] 向(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基

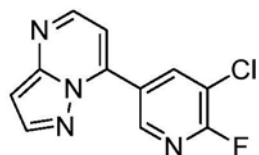
戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.086mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TFA(6.65μL,0.086mmol)。使反应混合物在室温搅拌3h并且然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化,这得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基)苜蓿(15mg,0.038mmol,44%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 382.2[(M+H)⁺, C₂₀H₂₄N₅O₂S的计算值382.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=2.56min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=2.17min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.20(d,J=2.01Hz,1H),9.14(dd,J=9.04,2.01Hz,1H),9.08(s,1H),7.49(d,J=9.04Hz,1H),4.38(d,J=2.01Hz,2H),2.99(s,3H),1.96-1.86(m,2H),1.77(d,J=5.02Hz,1H),1.58(s,3H),1.09(m,6H)ppm。

[0421] 实施例272

[0422] (S)-1-((3-氯-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

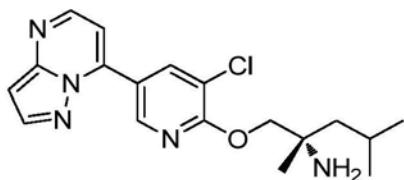


[0423]



[0424] 部分A:7-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0425] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(65mg,0.423mmol)、(5-氯-6-氟吡啶-3-基)硼酸(74.2mg,0.423mmol)、碳酸铯(276mg,0.847mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的混合物中的溶液用氮气净化5min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(17.28mg,0.021mmol)加入至反应混合物中并将反应混合物在85℃加热90min。将反应混合物浓缩并向残余物中加入水(15mL)并将该溶液用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将有机层分离,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得粗制的7-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(95mg,0.191mmol,45%收率),为淡黄色固体,将其未经任何进一步纯化地用于下一步。LCMS(ESI)m/e 249.5[(M+H)⁺, C₁₁H₇ClFN₄的计算值249.0];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.89min。



[0426]

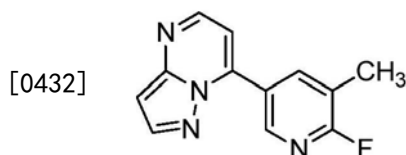
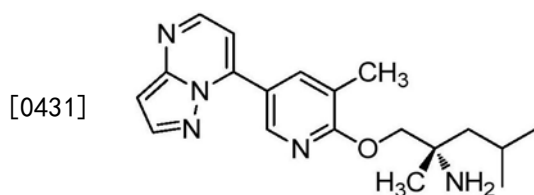
[0427] 部分B:(S)-1-((3-氯-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0428] 在氮气气氛下向7-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(40mg,0.161mmol)和(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇(21.11mg,0.161mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(1M于THF中的溶液)(0.161mL,0.161mmol)。使反应混合物在室温搅拌2h,然

后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化, 这得到 (S) -1-((3-氯-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (10mg, 0.021mmol, 13% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 360.2 [$(M+H)^+$, $C_{18}H_{23}ClN_5O \cdot TFA$ 的计算值 360.2]; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R=2.14min$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R=1.94min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.87-8.94 (m, 1H), 8.75 (d, $J=2.51Hz$, 1H), 8.59 (d, $J=4.52Hz$, 1H), 8.25 (d, $J=2.51Hz$, 1H), 7.24 (d, $J=4.52Hz$, 1H), 6.83 (d, $J=2.01Hz$, 1H), 4.64 (d, $J=4.02Hz$, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.73 (d, $J=8.53Hz$, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.08 (m, 6H) ppm。

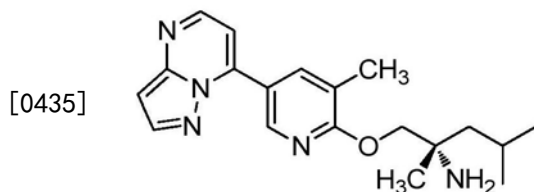
[0429] 实施例275

[0430] (S) -2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺



[0433] 部分A: 7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0434] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (65mg, 0.423mmol)、(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)硼酸 (65.6mg, 0.423mmol)、碳酸铯 (276mg, 0.847mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 和水 (0.5mL) 的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化5min。一次性加入 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物 (17.28mg, 0.021mmol) 并将反应混合物在85℃加热并搅拌2h。使反应混合物冷却至室温。加入水 (50mL) 并将该溶液用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (70mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc于己烷中的溶液) 纯化以获得7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (79mg, 0.211mmol, 50% 收率)。LCMS (ESI) m/e 229.2 [$(M+H)^+$, $C_{12}H_{10}FN_4$ 的计算值, 229.0]; LC/MS 保留时间 (方法A1) $t_R=1.70min$ 。



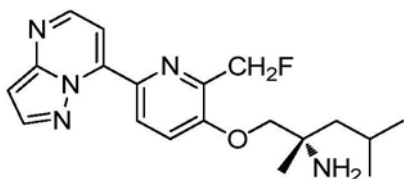
[0436] 部分B: (S) -2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

[0437] 在氮气气氛下在环境温度向7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (40mg, 0.107mmol) 和 (S) -2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (14.03mg, 0.107mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的搅拌的溶液中加入叔丁醇钾 (1M于THF中的溶液) (0.267mL, 0.267mmol)。使反应混合物搅拌2h。将MeOH (2mL) 加入至反应混合物中并将反应混合物过滤。将滤液减压浓缩并经制备型LC/MS (使用方法-A) 纯化以获得 (S) -2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(吡唑并[1,5-

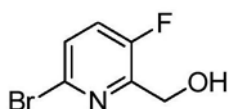
a] 嘧啶-7-基) 吡啶-2-基) 氧基) 戊-2-胺 (25mg, 0.072mmol, 68% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.73-8.95 (m, 1H), 8.53-8.66 (m, 1H), 8.31-8.46 (m, 1H), 8.18-8.30 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 1H), 6.67-6.87 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.82-2.03 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.94 (m, 6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₅O 的计算值, 340.2]; LC/MS 保留时间 (方法H) t_R=2.15min。LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₅O 的计算值, 340.2]; LC/MS 保留时间 (方法I): t_R=1.97min。

[0438] 实施例276

[0439] (S)-1-((2-(氟甲基)-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

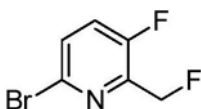


[0440]



[0441] 部分A: (6-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇

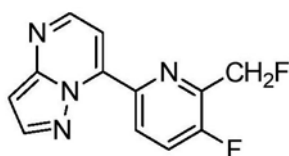
[0442] 将6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛 (250mg, 1.226mmol) 于甲醇 (3mL) 和四氢呋喃 (5mL) 中的溶液冷却至0℃, 然后分两部分加入硼氢化钠 (46.4mg, 1.226mmol)。将反应混合物搅拌30min。将反应混合物减压浓缩。将水 (15mL) 加入至反应混合物中并将该溶液用乙酸乙酯 (2x 15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的 (6-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇 (236mg, 1.100mmol, 90% 收率)。LCMS (ESI) m/e 206.0 (溴模式) [(M+H)⁺, C₆H₆BrFNO 的计算值205.9]; LC/MS 保留时间 (方法G) t_R=1.17min。



[0443]

[0444] 部分B: 6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶

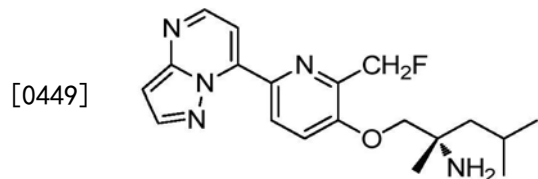
[0445] 在氮气气氛下将 (6-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇 (230mg, 1.072mmol) 于二氯甲烷 (8mL) 中的溶液冷却至-20℃并加入DAST (0.142mL, 1.072mmol)。使反应混合物在室温搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃, 用10%碳酸氢钠水溶液 (15mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (2x 15mL) 萃取。将有机层用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶 (170mg, 0.662mmol, 62% 收率), 为棕色油。将产物未经进一步纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 208.0, 210.0 (溴模式) [(M+H)⁺, C₆H₅BrF₂N 的计算值208.0]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R=0.81min。



[0446]

[0447] 部分C:7-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0448] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(75mg,0.488mmol)、6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶(102mg,0.488mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(28.2mg,0.024mmol)和六甲基二锡(0.101mL,0.488mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液用氮气净化2min并在微波中在130℃照射90min。将反应混合物减压浓缩。加入水(10mL)并将该溶液用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将有机层分离,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得7-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(72mg,0.120mmol,25%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 247.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₉F₂N₄的计算值247.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=0.79min。

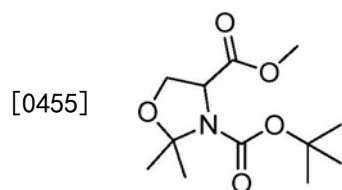
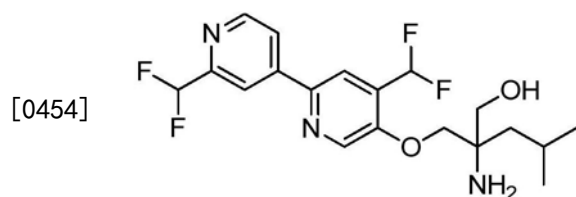


[0450] 部分D:(S)-1-((2-(氟甲基)-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0451] 在氮气气氛下向(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇(27.7mg,0.211mmol)和7-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(52mg,0.211mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(0.317mL,0.317mmol)。使反应混合物在室温搅拌12h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化,这得到(S)-1-((2-(氟甲基)-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6mg,0.017mmol,8%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 358.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅FN₅O的计算值358.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.26min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.08min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.29-9.35(m,1H),8.63-8.67(m,1H),8.25-8.34(m,1H),7.82-7.87(m,1H),7.76-7.82(m,1H),6.83-6.88(m,1H),5.59-5.87(m,2H),4.34-4.41(m,1H),4.24-4.32(m,1H),1.85-1.99(m,2H),1.69-1.78(m,1H)1.57(s,3H)1.10(m,6H)ppm。

[0452] 实施例277

[0453] 2-氨基-2-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-4-甲基戊烷-1-醇

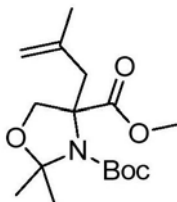


[0456] 部分A:2,2-二甲基噁唑烷-3,4-二甲酸3-叔丁基4-甲基酯

[0457] 在氮气气氛下在室温向2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-羟基丙酸甲酯(2g,9.12mmol)

于丙酮 (50mL) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (10mL, 9.12mmol) 中的溶液中加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.2mL, 1.578mmol)。将反应混合物搅拌 2h。将反应混合物减压浓缩。将水 (150mL) 加入至残余物中并将该溶液用乙酸乙酯 (2x 100mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化以获得 4-甲基 2,2-二甲基噁唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁酯 (1.92g, 7.40mmol, 81% 收率), 为黄色油。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.50-4.35 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

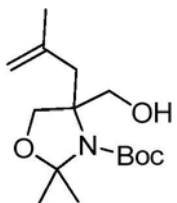
[0458]



[0459] 部分 B: 4-甲基 2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁酯

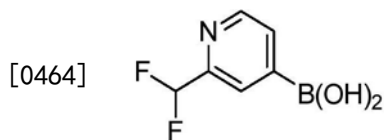
[0460] 将 LHMDS (1M 于 THF 中的溶液) (5.37mL, 5.37mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液冷却至 -80°C 并加入于 THF (4mL) 中的 4-甲基 2,2-二甲基噁唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁酯 (0.87g, 3.36mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30min。在氮气气氛下将反应混合物冷却至 -80°C 并加入 3-溴-2-甲基丙-1-烯 (1.409g, 10.43mmol)。将反应在 -80°C 搅拌 2h 并在室温搅拌 14h。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的产物, 将其通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化以获得 4-甲基 2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁酯 (400mg, 1.276mmol, 38% 收率), 为无色油。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 5.00 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19-2.93 (dd, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

[0461]



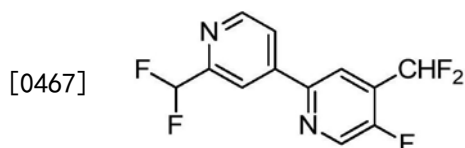
[0462] 部分 C: 4-(羟基甲基)-2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯

[0463] 在氮气气氛下将 2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁基 4-甲基酯 (560mg, 1.787mmol) 于四氢呋喃 (15mL) 中的溶液冷却至 0°C , 然后逐滴加入 LAH (1M 于 THF 中的溶液) (2.5mL, 2.500mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 20min。通过逐滴加入水 (25mL) 将反应混合物小心地淬灭并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的 4-(羟基甲基)-2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (320mg, 1.121mmol, 63% 收率), 为无色油。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.95-4.85 (m, 2H), 4.75-4.65 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.80-1.70 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.35 (s, 15H) ppm。



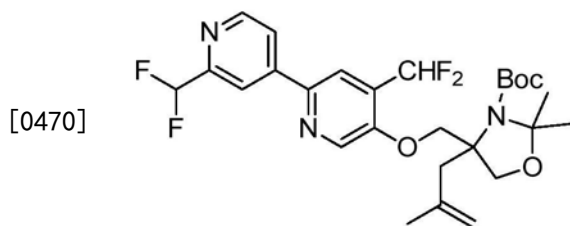
[0465] 部分D: (2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

[0466] 将连二硼酸(576mg, 6.42mmol)、乙酸钾(1260mg, 12.84mmol)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(204mg, 0.428mmol)于乙醇(20ml)中的溶液用氮气净化5min。在氮气气氛下加入XPhos第二代前段催化剂(168mg, 0.214mmol)以得到悬浮液并将反应混合物在氮气下净化5min。加入4-氯-2-(二氟甲基)吡啶(700mg, 4.28mmol)并将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物通过硅藻土并将硅藻土垫用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液减压蒸发至干。获得(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(740mg, 4.28mmol, 定量粗收率)。未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 174.0 [M+H]⁺, C₆H₇BF₂NO₂的计算值174.0; LC/MS保留时间(方法C): t_R=0.43min。



[0468] 部分E: 4-溴-2-(二氟甲基)吡啶

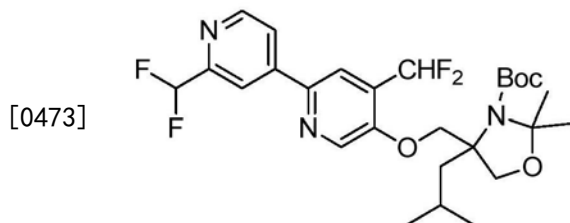
[0469] 将(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(4.59g, 26.5mmol)、2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶(3g, 13.27mmol)、磷酸三钾(2M于水中的溶液)(19.91mL, 39.8mmol)和XPhos第二代前段催化剂(0.313g, 0.398mmol)于THF(12mL)中的溶液用氮气净化5分钟。然后将该溶液在80℃加热14h。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释并搅拌10min。将反应混合物通过硅藻土并将硅藻土垫用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液减压蒸发至干。将残余物溶解于EtOAc(200mL)中并用水(120mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得2',4'-双(二氟甲基)-5-氟-2,4'-联吡啶(2.5g, 7.39mmol, 55.6%收率),为淡棕色固体。LCMS (ESI) m/e 275.0 [M+H]⁺, C₁₂H₇F₅N₂的计算值275.2; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.59min。



[0471] 部分F: 4-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯

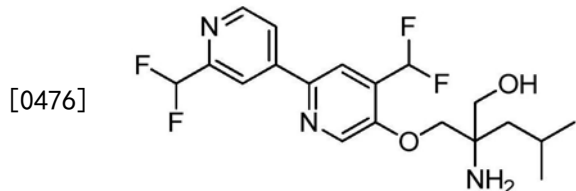
[0472] 在氮气气氛下向2',4'-双(二氟甲基)-5-氟-2,4'-联吡啶(45mg, 0.164mmol)和4-(羟基甲基)-2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(46.8mg, 0.164mmol)于四氢呋喃中的溶液中加入叔丁醇钾(1M于THF中的溶液)(0.7mL, 0.700mmol)。将反应混合物搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。加入水(10mL)并用乙酸乙酯(2x 15mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的产物4-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)

基) 噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (75mg, 0.093mmol, 57% 收率), 为黄色油, 将其未经纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 540.2 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{34}F_4N_3O_4$ 的计算值 540.2; LC/MS 保留时间 (方法G): $t_R=4.09min$ 。



[0474] 部分G: 4-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-4-异丁基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯

[0475] 在氮气气氛下向 4-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-4-(2-甲基烯丙基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (62mg, 0.077mmol) 于甲醇 (5mL) 中的溶液中加入炭载钯 (15mg, 0.014mmol)。将反应混合物在 1atm 氢气下搅拌 18h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用甲醇 (15mL) 洗涤。将滤液减压浓缩以获得 4-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-4-异丁基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (73mg, 0.047mmol, 61% 收率)。LCMS (ESI) m/e 542.3 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{36}F_4N_3O_4$ 的计算值 542.3; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.24min$ 。

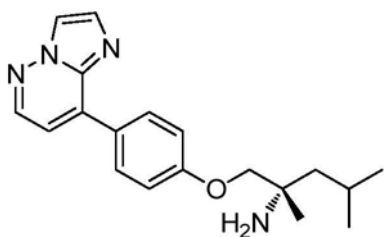


[0477] 部分H: 2-氨基-2-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-4-甲基戊烷-1-醇

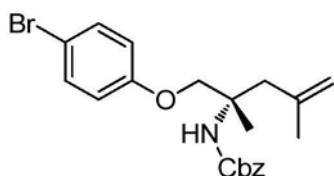
[0478] 将 4-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-4-异丁基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯 (72mg, 0.047mmol) 于 1,4-二噁烷 (4mL) 和 6N HCl (4mL) 中的溶液在 90°C 加热 2h。将反应混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法A) 纯化以获得 2-氨基-2-(((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)-4-甲基戊烷-1-醇 (1.5mg, 3.62μmol, 8% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 402.2 $[(M+H)^+]$, $C_{19}H_{24}F_4N_3O_2$ 的计算值 402.2; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R=1.47min$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R=1.16min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.75 (d, $J=5.5Hz$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.33-6.67 (m, 2H), 4.28 (d, $J=1.0Hz$, 2H), 3.71 (d, $J=11.0Hz$, 1H), 3.58 (d, $J=11.0Hz$, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.59 (t, $J=5.8Hz$, 2H), 1.02 (t, $J=6.5Hz$, 6H) ppm。

[0479] 实施例 281

[0480] (S)-1-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

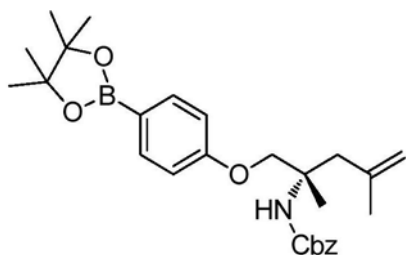


[0481]



[0482] 部分A: (S) - (1 - (4 - 溴苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 4 - 烯 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯

[0483] 将4-溴苯酚(0.3g, 1.734mmol)、(S) - 4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(0.733g, 2.254mmol)、 K_2CO_3 (0.599g, 4.34mmol)于DMF(6.94mL)中的混合物在氮气下在80℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取, 用水(75mL)、盐水(75mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以获得(S) - (1 - (4 - 溴苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 4 - 烯 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯(0.8g, 1.683mmol, 97%收率)。LCMS (ESI) m/e 418.3; 420.3 (溴模式) $[(M+H)^+]$, $C_{21}H_{26}BrNO_3$ 的计算值418.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.22min$ 。

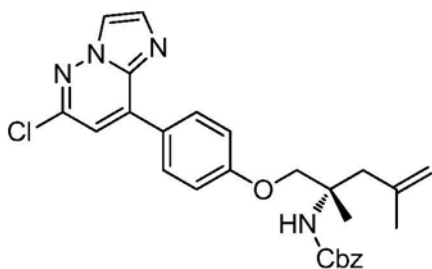


[0484]

[0485] 部分B: (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸苄酯

[0486] 将(S) - (1 - (4 - 溴苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 4 - 烯 - 2 - 基) 氨基甲酸苄酯(0.2g, 0.478mmol)、双(频那醇合)二硼(0.182g, 0.717mmol)和乙酸钾(0.141g, 1.434mmol)于1,4-二噁烷(2.39mL)中的溶液用氩气净化5min。将 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(0.039g, 0.048mmol)加入至反应混合物中, 在氩气下在80℃加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-15%乙酸乙酯/己烷)纯化以获得(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸苄酯(0.13g, 0.263mmol, 55%收率), 为胶状液体。LCMS (ESI) m/e 466.2 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{37}BNO_5$ 的计算值466.3; LC/MS保留时间(方法F): $t_R=2.55min$ 。

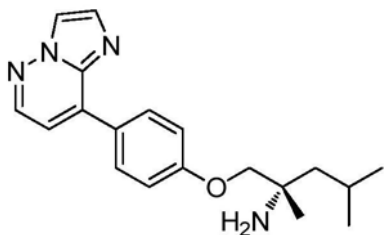
[0487]



[0488] 部分C: (S) - 1 - (4 - (6 - 氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-4-烯-2-基) 氨基甲酸苄酯

[0489] 将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.05g, 0.215mmol)、(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) 戊-4-烯-2-基) 氨基甲酸苄酯(0.110g, 0.237mmol) 和磷酸钾(2M于水中的溶液)(0.323mL, 0.645mmol) 于1,4-二噁烷(1.075mL) 中的溶液用氩气净化5min。在氩气下将四(三苯基膦) 钯(0) (三苯基膦) 钯(0) (0.012g, 10.75 μ mol) 加入至反应混合物中并将混合物加热至100 $^{\circ}$ C过夜。将反应混合物用水(20mL) 稀释并用乙酸乙酯(2x30mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水(20mL)、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-60%乙酸乙酯/己烷) 纯化以获得(S) - (1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-4-烯-2-基) 氨基甲酸苄酯(0.05g, 0.092mmol, 43%收率), 为胶状液体。LCMS (ESI) m/e 491.2 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 的计算值491.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 2.88min。

[0490]



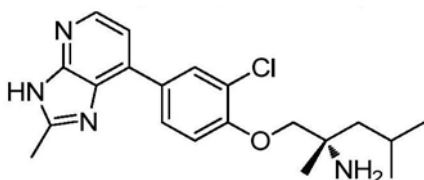
[0491] 部分D: (S) - 1 - (4 - (咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-胺

[0492] 向(S) - (1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-4-烯-2-基) 氨基甲酸苄酯(0.055g, 0.100mmol) 于乙酸乙酯(2mL) 中的溶液中加入炭载钯(0.027g, 0.025mmol)。将反应混合物在氢气下在1atm在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土垫用甲醇(50mL) 洗涤。将滤液减压浓缩以得到(S) - 1 - (4 - (咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-胺(0.024g, 0.070mmol, 70%收率), 为棕色胶状液体。LCMS (ESI) m/e 325.2 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$ 的计算值325.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 1.80min。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.48 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.22 (d, J = 10.3Hz, 1H), 4.13 (d, J = 10.3Hz, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.5Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3Hz, 3H) ppm。

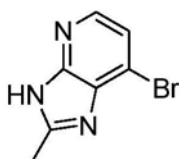
[0493] 实施例282

[0494] (S) - 1 - (2-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-胺

[0495]



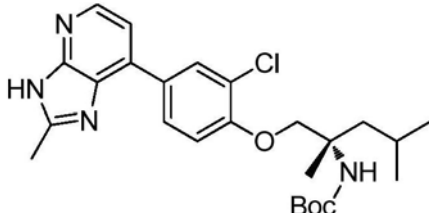
[0496]



[0497] 部分A: 7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0498] 将4-溴吡啶-2,3-二胺(0.15 g, 0.798 mmol)、AcOH(0.069 mL, 1.197 mmol)和PPA(0.340 mL, 0.798 mmol)的混合物在150℃加热2h。将反应混合物用水稀释并将pH用NaOH水溶液(10%)调节至13。将该溶液用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.130g, 0.460mmol, 58%收率)。LCMS (ESI) m/e 212.0 [(M+H)⁺, C₇H₇BrN₃的计算值212.0]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.49min。

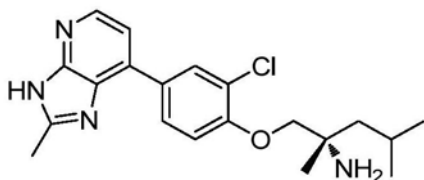
[0499]



[0500] 部分B: (S)-1-(2-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0501] 将7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.1g, 0.472mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例260, 部分A和B中所述制备)(0.265g, 0.566mmol)和K₂CO₃(0.196g, 1.415mmol)于1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液用氩气净化5min。在氩气下将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.019g, 0.024mmol)加入至反应混合物中并将混合物加热至100℃过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(0-10%CHCl₃/MeOH)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g, 0.169mmol, 36%收率),为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 473.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₄ClN₄O₃的计算值473.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.98min。

[0502]



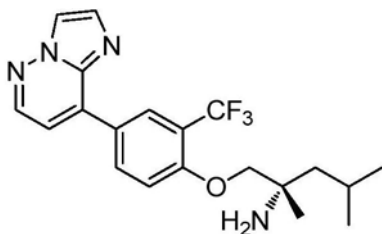
[0503] 部分C: (S)-1-(2-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0504] 在氮气下向冷却至0℃的(S)-1-(2-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-

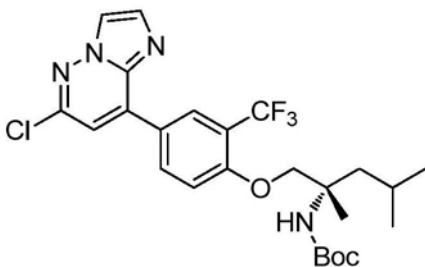
基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.05g, 0.106mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中加入 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (0.661mL, 2.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 A) 纯化以获得 (S) -1-(2-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺, 2TFA (0.017g, 0.029mmol, 27% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 373.0 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{26}ClN_4O$ 的计算值 373.2; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R = 0.83\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法 I): $t_R = 0.92\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.19 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.3, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 4.17 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.06 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H) ppm。

[0505] 实施例 283

[0506] (S) -1-(4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) -2-(三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺



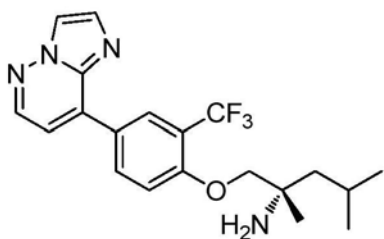
[0507]



[0508] 部分 A: (S) -1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) -2-(三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0509] 将 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.03g, 0.129mmol)、(S) -1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) -2-(三氟甲基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 255, 步骤 A 和 B 中所述制备) (0.065g, 0.129mmol) 和磷酸钾 (2m 于水中的溶液) (0.194mL, 0.387mmol) 于 1,4-二噁烷 (0.645mL) 中的溶液用氩气净化 10min。在氩气下将四(三苯基膦) 钯 (0) (7.46mg, 6.45 μmol) 加入至反应混合物中并将混合物加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (0-20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到 (S) -1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基) -2-(三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.042g, 0.073mmol, 57% 收率)。LCMS (ESI) m/e 527.2 $[(M+H)^+]$, $C_{25}H_{31}ClF_3N_4O_3$ 的计算值 527.2; LC/MS 保留时间 (方法 A2): $t_R = 1.28\text{min}$ 。

[0510]



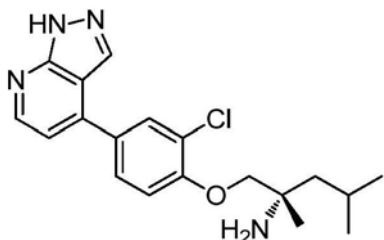
[0511] 部分B: (S)-1-(4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0512] 向(S)-(1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g, 0.076mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中加入炭载钯(0.020g, 0.019mmol)。将反应混合物在1atm H_2 下氢化1h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用甲醇(20mL)洗涤。将滤液减压浓缩。在氮气下将粗产物溶解于二氯甲烷(2mL)中, 冷却至0℃并加入TFA(0.088mL, 1.139mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。减压除去溶剂并将粗制的化合物通过RP-HPLC(TFA于水和乙腈中的溶液)纯化以获得(S)-1-(4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA(0.030g, 0.055mmol, 72%收率), 为米色固体。LCMS(ESI) m/e 393.2 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{24}F_3N_4O$ 的计算值, 393.2]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.02min$ 。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.57(d, $J=4.8Hz$, 1H), 8.50(d, $J=2.0Hz$, 1H), 8.42(dd, $J=2.2, 8.8Hz$, 1H), 8.28(d, $J=1.4Hz$, 1H), 7.88(d, $J=1.4Hz$, 1H), 7.49(d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.47(d, $J=4.8Hz$, 1H), 4.35(d, $J=10.2Hz$, 1H), 4.29(d, $J=10.2Hz$, 1H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.79-1.70(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.09(d, $J=6.5Hz$, 3H), 1.05(d, $J=6.4Hz$, 3H) ppm。

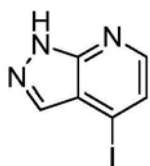
[0513] 实施例284

[0514] (S)-1-(2-氯-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0515]



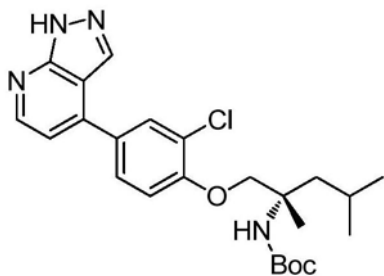
[0516]



[0517] 部分A: 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0518] 向2-氟-4-碘烟醛(0.2g, 0.797mmol)于2-丙醇(2mL)中的溶液中加入胍一水合物(0.2mL, 6.37mmol)并将反应混合物加热至60℃保持3h。将反应混合物减压浓缩。向残余物中加入水和乙酸乙酯(8mL)。将乙酸乙酯层分离。将水层用乙酸乙酯(2x6mL)洗涤。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.150g, 0.612mmol, 77%收率), 为米色固体, 将其未经纯化地用于下一步。LCMS(ESI) m/e 246.0 [$(M+H)^+$, $C_6H_5IN_3$ 的计算值246.0]; LC/MS保留时间(方法A2): $t_R=1.65min$ 。

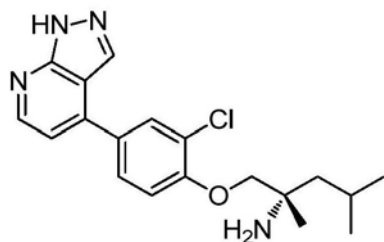
[0519]



[0520] 部分B: (S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (1H - 吡唑并[3,4-b]吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0521] 将4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.030g, 0.122mmol)、(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(如实施例260, 部分A和B中所述制备)(0.057g, 0.122mmol)和磷酸氢二钾(0.043g, 0.245mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液用氩气净化10min。在氩气下将PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂加合物(10.00mg, 0.012mmol)加入至反应混合物中并加热至60℃保持3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC(使用40%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点, 溶解于10%甲醇的二氯甲烷溶液(20mL)中, 过滤并减压浓缩以获得(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (1H - 吡唑并[3,4-b]吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(0.032g, 0.063mmol, 52%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 459.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₂ClN₄O₃的计算值459.2]; LC/MS保留时间(方法A2): t_R = 2.16min。

[0522]

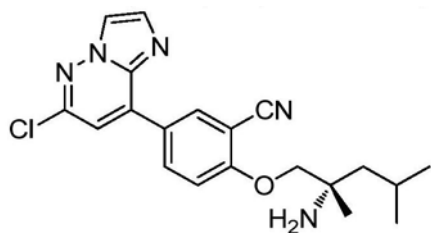


[0523] 部分C: (S) - 1 - (2 - 氯 - 4 - (1H - 吡唑并[3,4-b]吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 胺

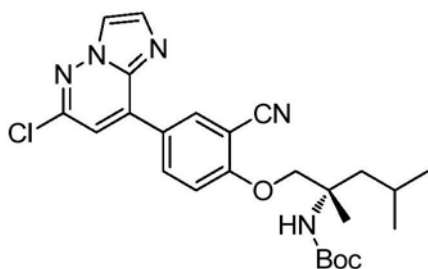
[0524] 向冷却至0℃的(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (1H - 吡唑并[3,4-b]吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(0.032g, 0.063mmol)于二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中加入HCl的1,4-二噁烷溶液(4M)(0.016mL, 0.063mmol)并将混合物在0℃搅拌10min。将反应混合物温热至室温并搅拌3h。将混合物减压浓缩并向残余物中加入乙醚(5mL)并搅拌30min。将溶剂分离并将固体在高真空下干燥以获得(S) - 1 - (2 - 氯 - 4 - (1H - 吡唑并[3,4-b]吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-胺, 0.5HCl(0.023g, 0.059mmol, 93%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 359.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₄ClN₄O的计算值, 359.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 1.91min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.67(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.04(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.92(dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 1.98-1.85(m, 2H), 1.75-1.70(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.08-1.03(m, 6H) ppm。

[0525] 实施例286

[0526] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈



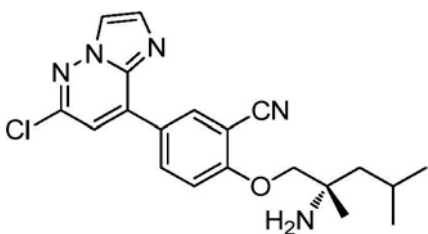
[0527]



[0528] 部分A: (S)-(1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0529] 将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.04g, 0.172mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.079g, 0.172mmol)和磷酸钾(2M于水中的溶液)(0.258mL, 0.516mmol)于1,4-二噁烷(0.860mL)中的溶液用氩气净化5min。在氩气下将四(三苯基膦)钯(0)(9.94mg, 8.60μmol)加入至反应混合物中并将混合物加热至100℃过夜。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到(S)-(1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.055g, 0.091mmol, 53%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 484.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₁ClN₅O₃的计算值484.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.18min。

[0530]



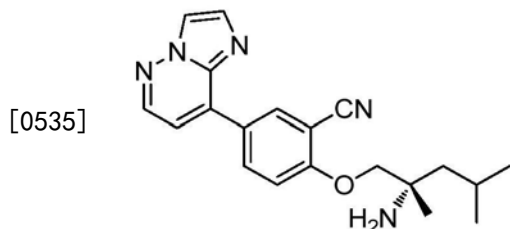
[0531] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈

[0532] 向冷却至0℃的(S)-(1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.015g, 0.031mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入TFA(0.048mL, 0.620mmol)。使反应混合物在室温搅拌2h。将混合物减压浓缩。加入甲苯(3mL)并将混合物减压浓缩(再重复2次)。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈(7.8mg, 0.020mmol, 66%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 384.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₃ClN₅O的计算值

384.2];LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.63\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=1.29\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.66(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.58-8.49(m, 1H), 8.22(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.45(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.19(m, 2H), 1.94-1.78(m, 2H), 1.71-1.63(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.10-1.02(m, 6H) ppm。

[0533] 实施例287

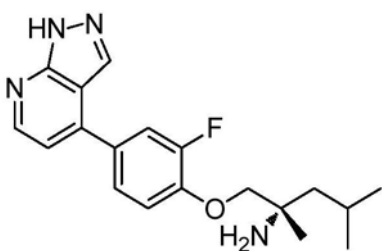
[0534] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苜睛



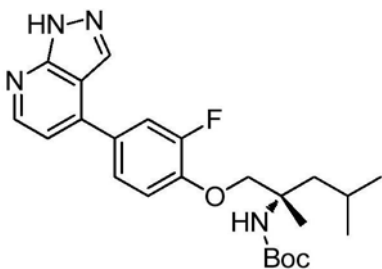
[0536] 向(S)-(1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例286中所述制备)(0.035g, 0.072mmol)于甲醇(6mL)中的搅拌的溶液中加入炭载钯(0.019g, 0.018mmol)。将混合物在1atm氢气下搅拌1h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用甲醇(25mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物溶解于二氯甲烷(3mL)中并冷却至0℃。在0℃加入TFA(0.111mL, 1.446mmol)。使反应混合物在室温搅拌4h。将混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苜睛(13mg, 0.037mmol, 51%收率), 为淡黄色胶状液体。LCMS(ESI) m/e 350.2 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{24}N_5O$ 的计算值350.2];LC/MS保留时间(方法F): $t_R=1.70\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.57(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.52(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.46(dd, $J=2.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.39(m, 2H), 4.13-4.07(m, 2H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.73-1.57(m, 2H), 1.35(s, 3H), 1.06-1.01(m, 6H) ppm。

[0537] 实施例288

[0538] (S)-1-(2-氟-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



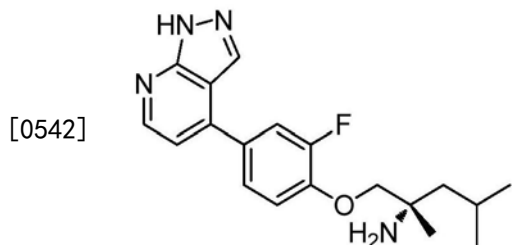
[0539]



[0540] 部分A: (S)-(1-(2-氟-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-

2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0541] 向4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(如实施例284中所述制备)(0.030g,0.122mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中加入(S)-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例253,部分B中所述制备)(0.055g,0.122mmol)和磷酸氢二钾(0.043g,0.245mmol)。将反应混合物用氩气净化10min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.00mg,0.012mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在60℃加热3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC(使用40%EtOAc于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于10%MeOH的DCM溶液(20mL)中,过滤并减压浓缩以获得(S)-1-(2-氟-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.038g,0.086mmol,70%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 443.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₂FN₄O₃的计算值443.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.13min。

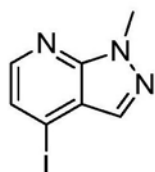
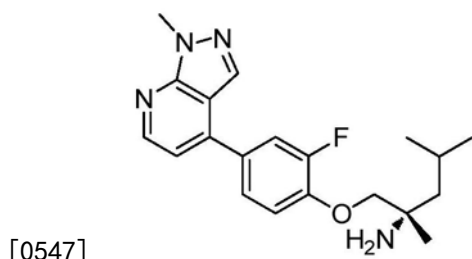


[0543] 部分B: (S)-1-(2-氟-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0544] 将(S)-1-(2-氟-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.038g,0.086mmol)于二氯甲烷(0.5mL)中的溶液冷却至0℃并加入HCl的1,4-二噁烷溶液(4M)(0.5mL,2.00mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物减压浓缩。向残余物中加入乙醚(5mL)并将混合物搅拌30min。通过真空过滤收集形成的固体并在高真空下干燥以获得(S)-1-(2-氟-4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺,1.2HCl(0.031g,0.076mmol,88%收率),为无色固体。LCMS (ESI) m/e 343.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₄FN₄O的计算值343.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.84min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.66(d, J=5.2Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 7.81-7.76(m, 2H), 7.49-7.42(m, 2H), 4.31-4.20(m, 2H), 1.91-1.84(m, 2H), 1.74-1.70(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.08-1.04(m, 6H) ppm。

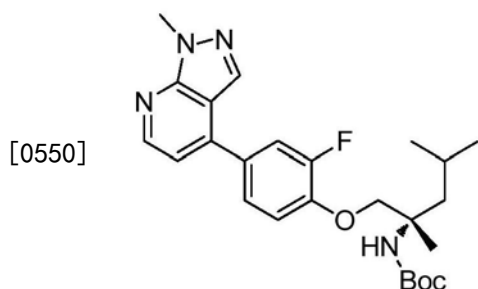
[0545] 实施例289

[0546] (S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



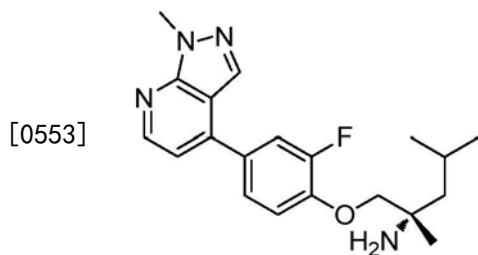
[0548] 部分A:4-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0549] 将如实施例284中所述制备的4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.050g,0.204mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液冷却至0℃并加入NaH(8.16mg,0.204mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min并加入碘甲烷(0.029g,0.204mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min并在室温搅拌1h。将反应混合物用冰淬灭并用乙酸乙酯(5mL)稀释。将有机层分离。将水层用乙酸乙酯(2x5mL)再次萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物经由硅胶色谱法(30%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得4-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.030g,0.114mmol,56%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e259.9[(M+H)⁺,C₇H₇IN₃的计算值259.9];LC/MS保留时间(方法C):t_R=0.87min。



[0551] 部分B:(S)-(1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0552] 向4-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.030g,0.114mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中加入(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.052g,0.114mmol)和磷酸氢二钾(0.040g,0.229mmol)。将反应混合物用氩气净化10min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(9.33mg,0.011mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在60℃加热3h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(2x5mL)洗涤。将反应混合物通过制备型TLC通过(30%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于10%甲醇的DCM溶液(20mL)中,过滤并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.042g,0.090mmol,79%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e457.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₄FN₄O₃的计算值457.2];LC/MS保留时间(方法A2):t_R=2.31min。

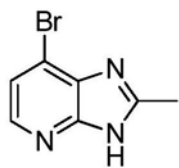
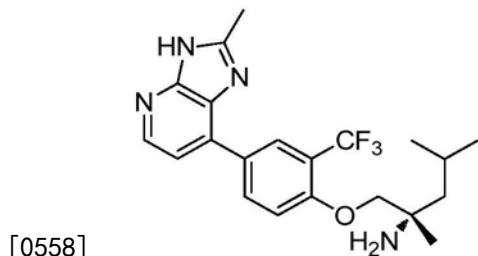


[0554] 部分C: (S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0555] 在0℃向(S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g, 0.086mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中加入HCl的1,4-二噁烷溶液(0.6mL, 19.75mmol)。使反应混合物在室温搅拌1.5h,然后减压浓缩。将固体用乙醚(5mL)洗涤并历经16h冻干。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0202g, 0.057mmol, 66%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 357.2 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{26}FN_4O$ 的计算值357.2; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.16min$; LC/MS保留时间(方法I): $t_R=0.99min$ 。¹H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.59(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.42-7.35(m, 2H), 4.29-4.26(m, 1H), 4.20-4.24(m, 1H), 4.18(s, 3H), 1.86-1.94(m, 2H), 1.69-1.77(m, 1H), 1.54(s, 3H) 1.05(m, 6H) ppm。

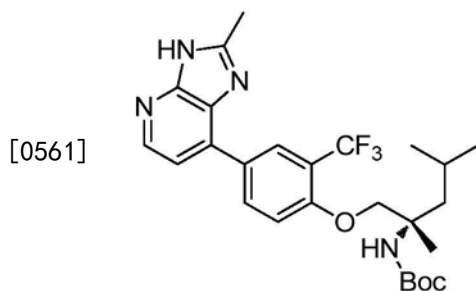
[0556] 实施例291

[0557] 2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



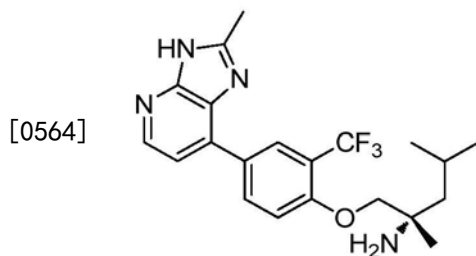
[0559] 部分A: 7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0560] 将4-溴吡啶-2,3-二胺(0.2g, 1.064mmol)、PPA(0.680mL, 1.064mmol)和AcOH(0.061mL, 1.064mmol)的溶液在150℃加热3h。将反应混合物用10%NaOH溶液(18mL)淬灭以维持pH=14并用乙酸乙酯(15mL)萃取。将乙酸乙酯层用饱和 K_2CO_3 溶液(5mL)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.170g, 0.801mmol, 75%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 212.0(溴模式) $[(M+H)^+]$, $C_7H_7BrN_3$ 的计算值212.0; LC/MS保留时间(方法A2): $t_R=1.35min$ 。



[0562] 部分B. (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0563] 将7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (0.030g, 0.141mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例290中所述制备) (0.071g, 0.141mmol) 和磷酸氢二钾 (0.049g, 0.283mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 和水 (2mL) 中的溶液用氩气净化20min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.012g, 0.014mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在60℃加热19h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (10mL) 稀释。将有机层分离。将水层用乙酸乙酯 (2x4mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (使用3%甲醇于二氯甲烷中的溶液) 纯化。收集所需的斑点, 溶解于15%甲醇的二氯甲烷溶液 (30mL) 中, 过滤并减压浓缩以获得 (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.035g, 0.039mmol, 27%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 507.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ 的计算值 507.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.01min。

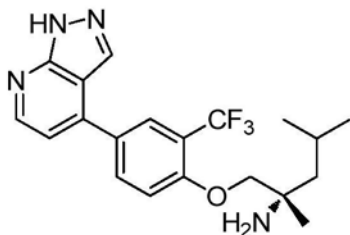


[0565] 部分C. (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

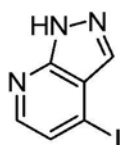
[0566] 在0℃向 (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.030g, 0.033mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中加入HCl的1,4-二噁烷溶液 (4M) (0.5mL, 2.000mmol) 并使反应混合物在0℃搅拌10min。使反应混合物在室温搅拌1h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法B) 纯化以获得 (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺 (0.0045g, 10.98μmol, 33%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 407.0 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆F₃N₄O 的计算值 407.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R=1.37min; LC/MS保留时间 (方法I): t_R=0.93min。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.44 (d, J=2.00Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.40Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.00Hz, 3H) ppm。

[0567] 实施例292

[0568] (S)-1-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

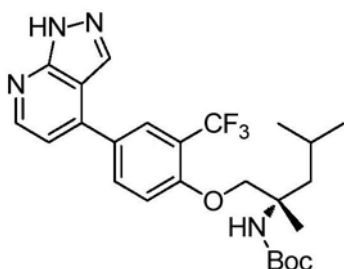


[0569]



[0570] 部分A:4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0571] 向2-氟-4-碘烟醛 (0.2g, 0.797mmol) 于2-丙醇 (2mL) 中的溶液中加入胍一水合物 (0.2mL, 6.37mmol) 并将反应混合物在60℃加热3h。将反应混合物减压浓缩并将残余物用乙酸乙酯 (8mL) 和水稀释。将乙酸乙酯层分离并将水层用乙酸乙酯 (2x6mL) 再次萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (0.117g, 0.478mmol, 60%收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 246.0 [(M+H)⁺, C₆H₅IN₃ 的计算值246.0]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R = 1.56min。

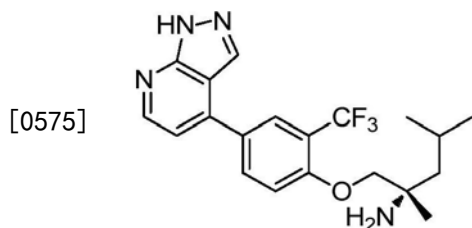


[0572]

[0573] 部分B: (S)-1-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0574] 向4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (0.030g, 0.122mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 和水 (2mL) 中的溶液中加入 (S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例255, 步骤A和B中所述制备) (0.061g, 0.122mmol) 和磷酸氢二钾 (0.043g, 0.244mmol)。将反应混合物用氩气净化10min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (9.98mg, 0.012mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在60℃加热4h。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释并将水层用乙酸乙酯 (2x8mL) 洗涤。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将反应混合物通过制备型TLC (通过70%乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化。收集所需的斑点, 溶解于15%MeOH的DCM溶液 (20mL) 中, 过滤并减压浓缩以获得 (S)-1-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.031g, 0.058mmol, 47%收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 493.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂F₃N₄O₃ 的计算值493.2]; LC/MS保留时

间(方法B): $t_R = 1.11 \text{ min}$ 。

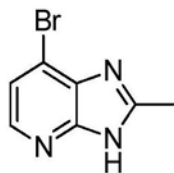
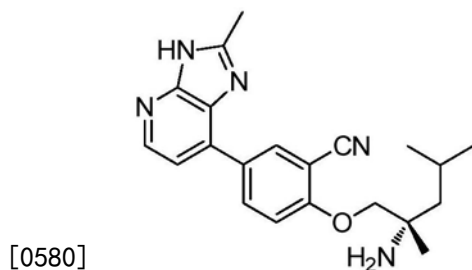


[0576] 部分C: (S)-1-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0577] 在0℃向(S)-1-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.030g, 0.056mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中加入HCl的1,4-二噁烷溶液(0.5μL, 0.016mmol)并使反应混合物在0℃搅拌10min。使反应混合物在室温搅拌1h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-(4-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0055g, 0.013mmol, 24%收率)。LCMS(ESI) m/e 393.0 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{24}F_3N_4O$ 的计算值393.2; LC/MS保留时间(方法H): $t_R = 1.43 \text{ min}$; LC/MS保留时间(方法I): $t_R = 1.06 \text{ min}$ 。 1H NMR(400MHz, MeOD): δ 8.58 (d, $J = 4.80 \text{ Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 2.00 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.80 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 4.80 \text{ Hz}$, 1H), 4.04 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.01 (m, 6H) ppm。

[0578] 实施例293

[0579] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苄腈



[0581] 部分A. 7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0582] 将4-溴吡啶-2,3-二胺(0.2g, 1.064mmol)、PPA(0.680mL, 1.064mmol)和AcOH(0.061mL, 1.064mmol)的溶液在150℃加热3h。将反应混合物用10%NaOH溶液(18mL)淬灭以维持pH=14并用乙酸乙酯(15mL)萃取。将乙酸乙酯层用饱和 K_2CO_3 溶液(5mL)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.170g, 0.801mmol, 75%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 212.0(溴模式) $[(M+H)^+]$, $C_7H_7BrN_3$ 的计算值212.0; LC/MS保留时间(方法A2): $t_R = 1.35 \text{ min}$ 。

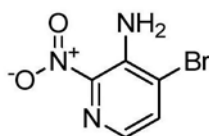
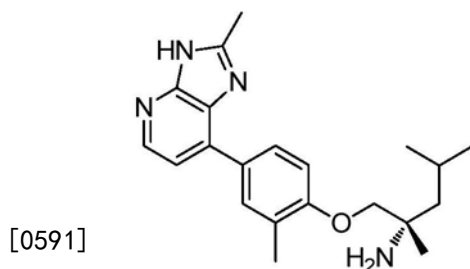


[0585] 向7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.030g,0.141mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中加入(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.065g,0.141mmol)和磷酸氢二钾(0.049g,0.283mmol)。将反应混合物用氩气净化30min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.012g,0.014mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在100℃加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x8mL)再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC通过(70%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于15%甲醇的二氯甲烷溶液(20mL)中,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g,0.081mmol,57%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 464.3[(M+H)⁺, C₂₆H₃₄N₅O₃的计算值464.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.95min。



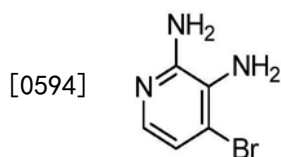
[0590] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)

戊-2-胺



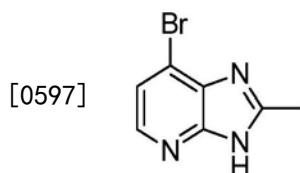
[0592] 部分A:4-溴-2-硝基吡啶-3-胺

[0593] 向2-硝基吡啶-3-胺(4g, 28.8mmol)于AcOH(40mL)中的溶液中加入乙酸钾(2.82g, 28.8mmol)并将混合物在室温搅拌1h。将Br₂(1.481mL, 28.8mmol)缓慢地加入至反应混合物中并将混合物在室温搅拌16h。通过真空过滤收集形成的固体,用乙醚(2x10mL)洗涤并在高真空下干燥以获得4-溴-2-硝基吡啶-3-胺(6g, 27.5mmol, 96%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 218.0 [(M+H)⁺, C₅H₅BrN₃O₂的计算值218.0]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 0.61min。



[0595] 部分B:4-溴吡啶-2,3-二胺

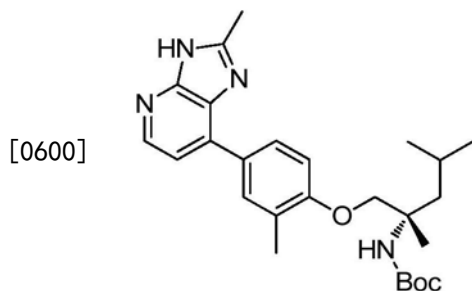
[0596] 向4-溴-2-硝基吡啶-3-胺(2g, 9.16mmol)于乙醇(60mL)和水(25mL)中的溶液中加入氯化锡(II)(8.69g, 45.8mmol)并将反应混合物在80℃加热4.5h。将反应混合物减压浓缩,用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤以除去乳液。将乙酸乙酯层分离并将水层用乙酸乙酯(2x15mL)再次萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物用正己烷(15mL)洗涤以除去有色杂质以获得4-溴吡啶-2,3-二胺(0.9g, 4.44mmol, 49%收率),为黑色固体。LCMS (ESI) m/e 188.0 (溴模式) [(M+H)⁺, C₅H₇BrN₃的计算值188.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 1.90min。



[0598] 部分C:7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

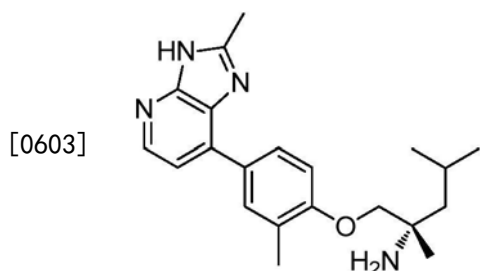
[0599] 将4-溴吡啶-2,3-二胺(0.9g, 4.44mmol)、PPA(0.680mL, 4.44mmol)于AcOH(0.254mL, 4.44mmol)中的混合物在150℃加热3h。在室温将反应混合物用10%NaOH溶液(20mL)碱化并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用饱和K₂CO₃(10mL)溶液、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得固体。将固体用正己烷(15mL)洗涤并在高真空下干燥固体以

获得7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.540g, 2.53mmol, 57%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 212.0 (溴模式) $[(M+H)^+]$, $C_7H_7BrN_3$ 的计算值212.0; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.07min$ 。



[0601] 部分D: (S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0602] 向7-溴-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.030g, 0.140mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中加入(S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.069g, 0.154mmol)和磷酸氢二钾(0.073g, 0.421mmol)。将反应混合物用氩气净化30min并加入 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(0.011g, 0.014mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在100℃加热3h。将反应混合物用乙酸乙酯(8mL)稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x5mL)再次萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC通过(70%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点, 溶解于15%甲醇的二氯甲烷溶液(30mL)中, 过滤并减压浓缩。将残余物用乙醚(4mL)洗涤并在高真空中干燥以获得(S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g, 0.066mmol, 47%收率), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 453.3 $[(M+H)^+]$, $C_{26}H_{37}N_4O_3$ 的计算值453.3; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.98min$ 。



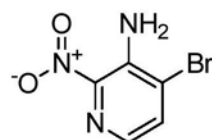
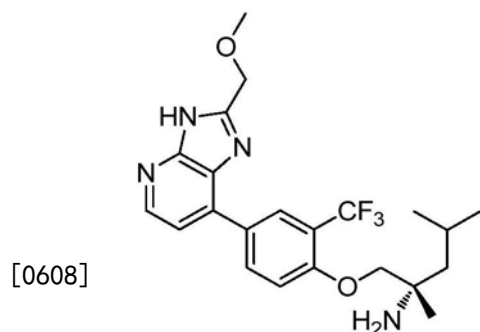
[0604] 部分E: (S) - 2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-胺

[0605] 在0℃向(S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g, 0.066mmol)于二氯甲烷(0.8mL)中的溶液中加入HCl的1,4-二噁烷溶液(0.8mL, 3.20mmol)并在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌1h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S) - 2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-胺, 2TFA(0.015g, 0.028mmol, 42%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 353.2 $[(M+H)^+]$, $C_{21}H_{29}N_4O$ 的计算值353.2; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.08min$; LC/MS保留时间(方法I): $t_R=0.83min$ 。¹H

NMR (400MHz, MeOD) : δ 8.09 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H) , 7.91-7.96 (m, 3H) , 7.10 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H) , 4.18 (m, $J=10.40\text{Hz}$, 1H) , 4.11 (d, $J=10.40\text{Hz}$, 1H) , 2.80 (s, 3H) , 2.41 (s, 3H) , 1.86-1.94 (m, 2H) , 1.68-1.73 (m, 1H) , 1.53 (s, 3H) , 1.07 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 3H) , 1.03 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 3H) ppm。

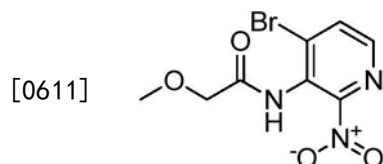
[0606] 实施例295

[0607] (S)-1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



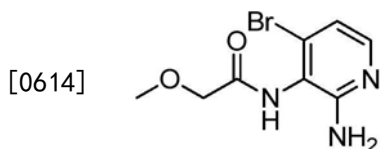
[0609] 部分A.4-溴-2-硝基吡啶-3-胺

[0610] 向2-硝基吡啶-3-胺(4g, 28.8mmol)于AcOH(40mL)中的溶液中加入乙酸钾(2.82g, 28.8mmol)并在室温搅拌1h。将Br₂(1.481mL, 28.8mmol)缓慢地加入至反应混合物中并在室温搅拌16h。将形成的固体过滤,用乙醚(2x10mL)洗涤并在高真空下干燥以获得4-溴-2-硝基吡啶-3-胺(6g, 27.5mmol, 96%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 217.9 [(M+H)⁺, C₅H₅BrN₃O₂的计算值217.9]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.67min。



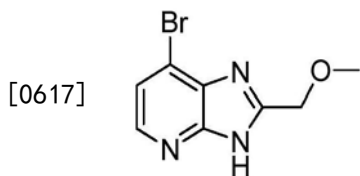
[0612] 部分B.N-(4-溴-2-硝基吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0613] 将4-溴-2-硝基吡啶-3-胺(0.550g, 2.52mmol)于吡啶(1mL)中的溶液冷却至0℃。将2-甲氧基乙酰氯(0.410g, 3.78mmol)加入至反应混合物中并将混合物在0℃搅拌15min。将反应混合物在室温搅拌6h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(10mL)和乙酸乙酯(1mL)稀释。将有机层分离。将水层用乙酸乙酯(2x8mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物经由硅胶色谱法(100%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化成N-(4-溴-2-硝基吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.3g, 1.013mmol, 40%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 290.0 (溴模式) [(M+H)⁺, C₈H₉BrN₃O₄的计算值290.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.35min。



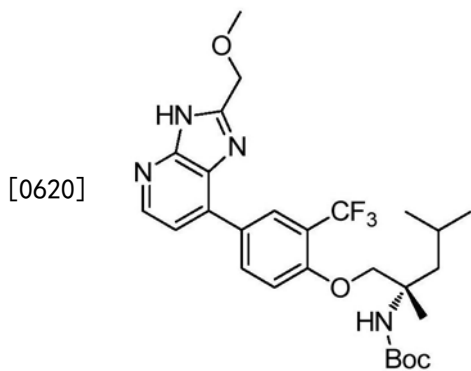
[0615] 部分C:N-(2-氨基-4-溴吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0616] 向N-(4-溴-2-硝基吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.050g,0.169mmol)于甲醇(1.5mL)、水(0.5mL)混合物中的溶液中加入铁(0.075g,1.350mmol),随后加入氯化铵(0.090g,1.688mmol)并将反应混合物在80℃搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用10%甲醇的二氯甲烷溶液(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将水(10mL)加入至残余物中。将该化合物用乙酸乙酯(2x8mL)萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将获得的固体用乙醚(5mL)洗涤以获得N-(2-氨基-4-溴吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.030g,0.115mmol,68%收率),为棕色固体LCMS(ESI)m/e 260.0(溴模式)[(M+H)⁺, C₈H₁₁BrN₃O₂的计算值260.0];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=1.49min。



[0618] 部分D:7-溴-2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

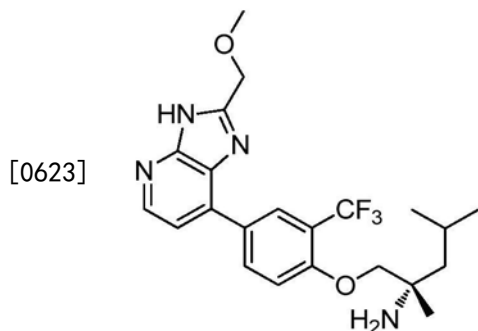
[0619] 将N-(2-氨基-4-溴吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.165g, 0.621mmol) CsF (0.9g, 5.92mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺(15mL) 的混合物在密封的试管中溶解并在130℃加热16h。将反应混合物用冷冻的水(15mL) 淬灭并用乙酸乙酯(15mL) 萃取。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2x10mL) 再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用水(20mL)、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将固体用己烷(2x5mL) 洗涤以获得7-溴-2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.1g, 0.397mmol, 64%收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 242.0 [(M+H)⁺, C₈H₉BrN₃O 的计算值242.0]; LC/MS保留时间(方法B): t_p=0.52min。



[0621] 部分E: (S) - (1- (4- (2- (甲氧基甲基) -3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0622] 向7-溴-2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.025g,0.099mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中加入(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(0.055g,0.109mmol)和磷酸氢二钾(0.052g,0.298mmol)。将反应混合物

用氩气净化30min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(8.10mg, 9.92μmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在100℃加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯(8mL)稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x5mL)再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC(70%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于15%甲醇的二氯甲烷溶液(30mL)中,过滤并减压浓缩。将残余物用乙醚(4mL)洗涤并在高真空下干燥以获得(S)-1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.030g, 0.056mmol, 56%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 537.3 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₆F₃N₄O₄的计算值537.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.05min。



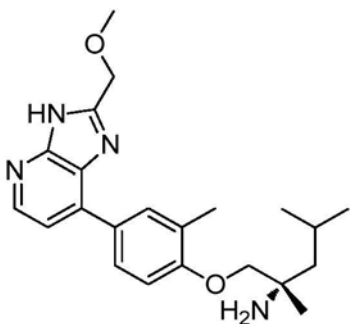
[0624] 部分F: (S)-1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0625] 在0℃向(S)-1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.030g, 0.056mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入TFA(0.6mL, 7.79mmol)。使反应混合物在室温搅拌2h,然后减压浓缩。向残余物中加入水(2mL)。将该溶液冷却至0℃,然后用饱和NaHCO₃溶液(8mL)碱化并用乙酸乙酯(2x6mL)萃取。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的产物。将粗产物用乙醚(2mL)洗涤以获得(S)-1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.020g, 0.046mmol, 82%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 437.2 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₈F₃N₄O₂的计算值437.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.13min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.40(d, J=2.01Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.78, 2.26Hz, 1H), 8.03(d, J=8.53Hz, 1H), 7.81(d, J=8.53Hz, 1H), 7.29(d, J=8.53Hz, 1H), 4.76(s, 2H), 3.94-4.01(m, 2H), 3.53(s, 3H), 1.85(dt, J=12.80, 6.15Hz, 1H), 1.51-1.63(m, 2H), 1.28(s, 3H), 1.01(m, 6H) ppm。

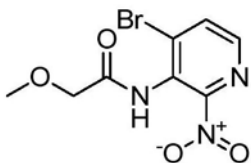
[0626] 实施例296

[0627] (S)-1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0628]



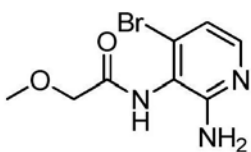
[0629]



[0630] 部分A:N-(4-溴-2-硝基吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0631] 将4-溴-2-硝基吡啶-3-胺(0.550g, 2.52mmol)于吡啶(1mL)中的溶液冷却至0℃并加入2-甲氧基乙酰氯(0.410g, 3.78mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15min并在室温搅拌6h。将反应混合物通过高真空浓缩并将残余物用水(10mL)和乙酸乙酯(1mL)稀释。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2x8mL)再次萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物经由硅胶色谱法(100%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得N-(4-溴-2-硝基吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.3g, 1.013mmol, 40%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 290.0 (溴模式) [(M+H)⁺, C₈H₉BrN₃O₄的计算值290.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 2.35min。

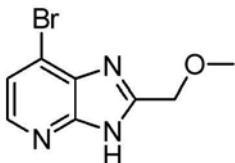
[0632]



[0633] 部分B:N-(2-氨基-4-溴吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0634] 向N-(4-溴-2-硝基吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.050g, 0.169mmol)于甲醇(1.5mL)水(0.5mL)混合物中的溶液中加入铁(0.075g, 1.350mmol),随后加入氯化铵(0.090g, 1.688mmol)并将反应混合物在80℃搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用10%甲醇的二氯甲烷溶液(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将水(10mL)加入至残余物中。将该化合物用乙酸乙酯(2x8mL)萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将获得的固体用乙醚(5mL)洗涤以获得N-(2-氨基-4-溴吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.030g, 0.115mmol, 68%收率),为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 260.0 (溴模式) [(M+H)⁺, C₈H₁₁BrN₃O₂的计算值260.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 1.49min。

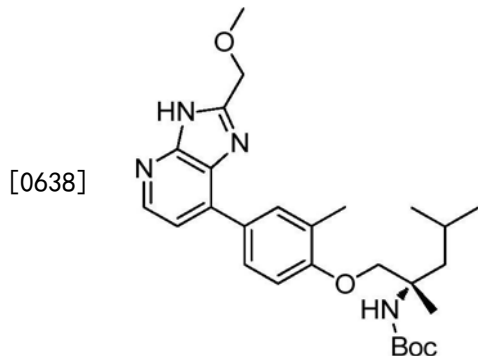
[0635]



[0636] 部分C:7-溴-2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

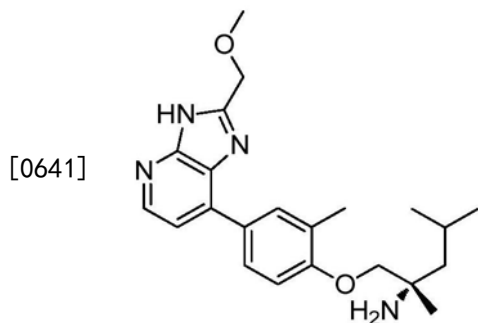
[0637] 将N-(2-氨基-4-溴吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺(0.165g, 0.621mmol)、CsF(0.9g, 5.92mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(15mL)的混合物在密封的试管中溶解并在130℃加热16h。

将反应混合物用冷冻的水 (15mL) 淬灭并且然后用乙酸乙酯 (15mL) 稀释。然后分离有机层并将水层用乙酸乙酯 (2x10mL) 洗涤。将乙酸乙酯层用水 (20mL)、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将固体用己烷 (2x5mL) 洗涤以获得7-溴-2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (0.1g, 0.397mmol, 64% 收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 242.0 (溴模式) $[(M+H)^+]$, $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}$ 的计算值 242.0; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R = 0.52\text{min}$ 。



[0639] 部分D: (S) - (1 - (4 - (2 - (甲氧基甲基) - 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) - 2-甲基苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0640] 向7-溴-2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (0.030g, 0.119mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 水 (2mL) 混合物中的溶液中加入 (S) - (2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例259, 部分A和B中所述制备) (0.059g, 0.131mmol) 和磷酸氢二钾 (0.062g, 0.357mmol)。将反应混合物用氩气净化30min并加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (9.72mg, 0.012mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在100°C加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯 (8mL) 稀释。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯 (2x5mL) 洗涤。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将反应混合物通过制备型TLC (使用70%乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化。收集所需的斑点, 溶解于15%甲醇的二氯甲烷溶液 (30mL) 中, 过滤并减压浓缩以获得 (S) - (1 - (4 - (2 - (甲氧基甲基) - 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) - 2-甲基苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.035g, 0.056mmol, 47% 收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 483.3 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$ 的计算值 483.3; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R = 1.00\text{min}$ 。



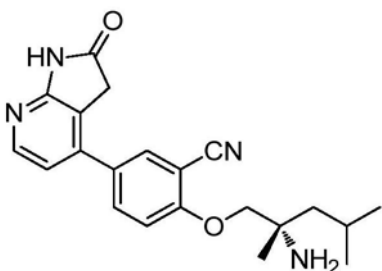
[0642] 部分E: (S) - 1 - (4 - (2 - (甲氧基甲基) - 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) - 2-甲基苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-胺

[0643] 在0°C向 (S) - (1 - (4 - (2 - (甲氧基甲基) - 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基) - 2-甲基苯氧基) - 2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.030g, 0.048mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中加入TFA (0.6mL, 7.79mmol) 并使反应混合物在室温搅拌2h, 然后减压浓缩。将粗制物通

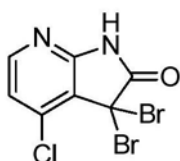
过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得 (S) -1-(4-(2-(甲氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (0.0055g, 0.014mmol, 29% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 383.2 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{31}N_4O_2$ 的计算值 383.2; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R = 1.11\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R = 1.00\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.97 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 4.40\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 2.00\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 10.00\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.40\text{Hz}$, 3H), 1.01 (d, $J = 6.40\text{Hz}$, 3H) ppm。

[0644] 实施例302

[0645] (S) -2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苄腈

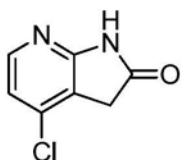


[0646]



[0647] 部分A.3,3-二溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0648] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1g, 6.55mmol) 于 *t*-BuOH (60mL) 中的溶液中逐份加入三溴化吡啶鎓 (5.24g, 16.38mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 用水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 3,3-二溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (2.1g, 5.79mmol, 88% 收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 324.8 Br 模式 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_7\text{H}_4\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}$ 的计算值, 324.8; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R = 0.82\text{min}$ 。

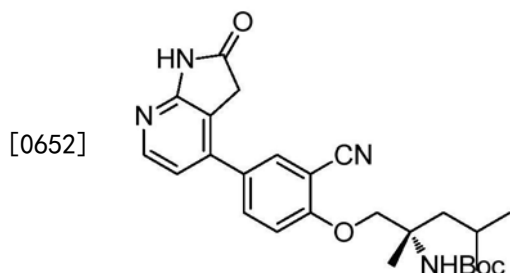


[0649]

[0650] 部分B.4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

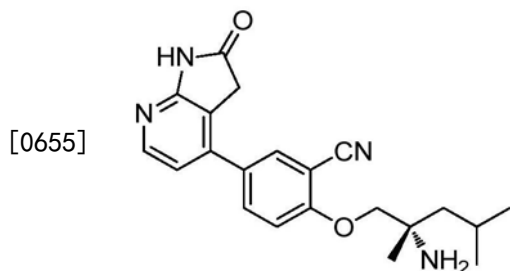
[0651] 向 3,3-二溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (350mg, 1.072mmol) 于 MeOH (5mL) 中的溶液中加入乙酸 (5mL), 然后分批加入锌粉 (351mg, 5.36mmol)。将混合物在室温搅拌 1h。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 通过硅藻土过滤并将滤液用 10% NaHCO_3 水溶液中和。分离出有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得带棕色的固体。将固体用己烷 (2x 20mL) 洗涤以获得 4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮 (164mg, 0.973mmol, 91% 收率)。

率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 168.9 [(M+H)⁺, C₇H₆ClN₂O 的计算值, 169.0]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R = 0.58min。



[0653] 部分C. (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [2,3 - b] 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0654] 将4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(0.05g, 0.297mmol)、(S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(如实施例254, 部分B-G中所述制备)(0.136g, 0.297mmol)、PdCl₂(dppf)(10.85mg, 0.015mmol)和Cs₂CO₃(0.290g, 0.890mmol)溶解于1,4-二噁烷(2mL)和水(0.4mL)中的溶液在90℃加热过夜。将反应混合物浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将棕色固体用己烷洗涤并在真空下干燥以获得(S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [2,3 - b] 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.258mmol, 87%收率),为苍白色固体。LCMS (ESI) m/e 465.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₃N₄O₄ 的计算值465.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): t_R = 1.00min。

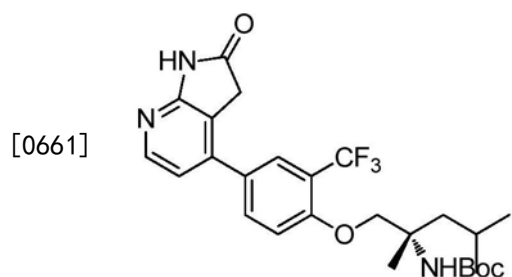
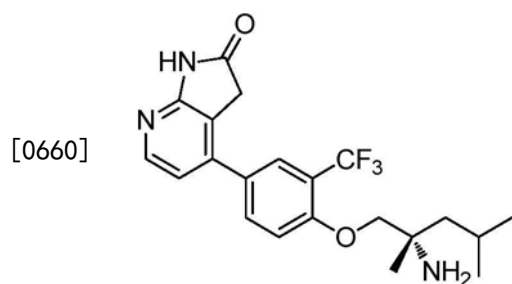


[0656] 部分D. (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [2,3 - b] 吡啶 - 4 - 基) 苜睛

[0657] 向(S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [2,3 - b] 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(0.12g, 0.258mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.646mL, 2.58mmol)并将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物浓缩,用10%NaHCO₃水溶液中和并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得(S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡咯并 [2,3 - b] 吡啶 - 4 - 基) 苜睛(6mg, 0.015mmol, 6%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 365.0 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₅N₄O₂ 的计算值365.2]; LC/MS 保留时间 (方法H): t_R = 1.00min; LC/MS 保留时间 (方法I): t_R = 0.97min。¹H NMR (400MHz, 甲醇 - d₄): δ 8.14-8.16 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.39-7.42 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.11-7.12 (d, J = 5.6Hz, 1H), 4.29-4.33 (m, 2H), 3.3 (s, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.01-1.09 (m, 6H) ppm。

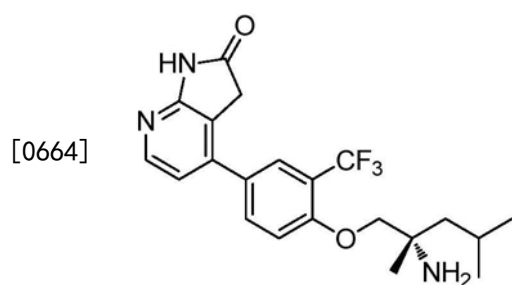
[0658] 实施例303

[0659] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮



[0662] 部分A. (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0663] 将4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(0.05g,0.297mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(0.178g,0.356mmol)、 Cs_2CO_3 (0.193g,0.593mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10.85mg,0.015mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.5mL)混合物中的溶液在80℃加热过夜。将反应混合物浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得棕色固体,将其溶解于乙酸乙酯中,通过硅胶垫并将滤液浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.236mmol,79%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 508.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值508.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.17\text{min}$ 。



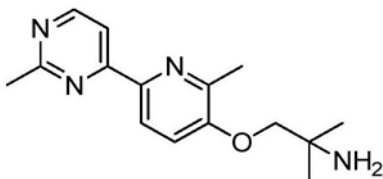
[0665] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0666] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.236mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.591mL,2.364mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后减压浓缩,用 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并

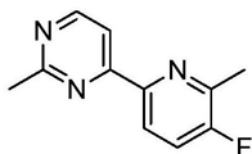
浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(6mg,0.014mmol,6%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 408.0 $[(M+H)^+]$, $C_{21}H_{25}F_3N_3O_2$ 的计算值408.2];LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.38min$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=1.05min$ 。 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4): δ 8.17-8.18(d, $J=5.6Hz$,1H),7.92-7.96(m,2H),7.42-7.44(d, $J=8.0Hz$,1H),7.14-7.16(d, $J=5.6Hz$,1H),4.22-4.31(m,2H),3.3(s,2H),1.87-1.92(m,2H),1.71-1.76(m,1H),1.54(s,3H),1.02-1.08(m,6H)ppm。

[0667] 实施例321

[0668] 2-甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)丙-2-胺

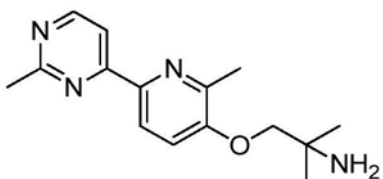


[0669]



[0670] 部分A.4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶

[0671] 在微波管中将4-氯-2-甲基嘧啶(50mg,0.389mmol)、6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(73.9mg,0.389mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(127mg,0.389mmol)和 $Pd(Ph_3P)_4$ (22.47mg,0.019mmol)溶解于DMF(4mL)中。将反应混合物用氮气净化并在微波下在160℃加热1h。将反应混合物浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,这得到带棕色的油。将粗产物通过硅胶色谱法(20-40%乙酸乙酯-己烷)纯化以获得4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶(72mg,0.354mmol,91%收率)。LCMS(ESI) m/e 204.5 $[(M+H)^+]$, $C_{11}H_{11}FN_3$ 的计算值204.1];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.75min$ 。



[0672]

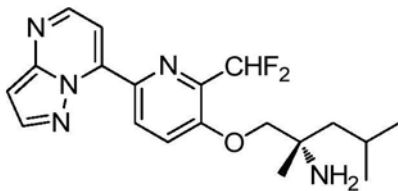
[0673] 部分B.2-甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)丙-2-胺

[0674] 向2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇(8.77mg,0.098mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入NaH(2.362mg,0.098mmol)。将混合物搅拌10min并且然后将4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶(20mg,0.098mmol)加入至溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得2-甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)丙-2-胺(11mg,0.040mmol,41%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 273.3 $[(M+H)^+]$, $C_{15}H_{21}N_4O$ 的计算值273.2];LC/MS保留时间(方法H): $t_R=0.76min$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=0.56min$ 。 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4): δ 8.74(d, $J=5.2Hz$,1H),8.28(d, $J=8.8Hz$,1H),

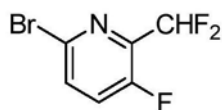
8.05 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.19 (s, 6H) ppm。

[0675] 实施例322

[0676] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0677]



[0678] 部分A:6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶

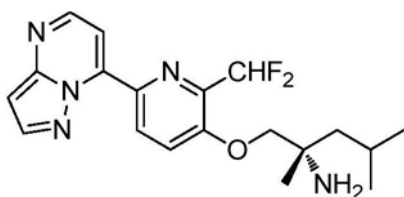
[0679] 将6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛 (2g, 9.80mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液冷却至0℃。逐滴加入DAST (1.295mL, 9.80mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物温热至室温并搅拌12h。将反应混合物用DCM (50mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL)、水 (2x 20mL)、盐水 (1x 20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶 (1.2g, 5.31mmol, 54%收率), 为淡黄色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 225.9 [$(M+H)^+$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}$ 的计算值225.9]; LC/MS保留时间 (方法A1): $t_R=2.73\text{min}$ 。



[0680]

[0681] 部分B:7-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0682] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.1g, 0.651mmol)、6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶 (0.162g, 0.716mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (0.235g, 0.716mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液用氮气净化10min。将 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.075g, 0.065mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在150℃加热1.5h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 (0-40%)) 纯化以获得7-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (40mg, 0.151mmol, 23%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 265.0 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4$ 的计算值265.1]; LC/MS保留时间 (方法A1): $t_R=2.08\text{min}$ 。



[0683]

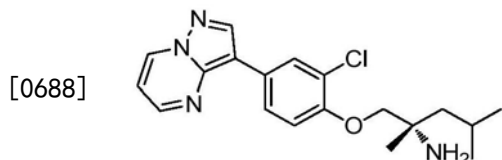
[0684] 部分C: (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)-

2,4-二甲基戊-2-胺

[0685] 将(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇(0.016g,0.125mmol)于DMF(4mL)中的溶液冷却至0℃。加入NaH(3.00mg,0.125mmol),随后缓慢加入7-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.033g,0.125mmol)并在0℃搅拌5min。将反应混合物在60℃加热2h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取并分离出有机层。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4mg,10.23μmol,8%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 376.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₄F₂N₅O的计算值376.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=2.21min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.77min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.31(d,J=8.80Hz,1H),8.72(d,J=4.40Hz,1H),8.40(d,J=2.40Hz,1H),7.94(d,J=8.80Hz,1H),7.76(d,J=4.40Hz,1H),7.20-7.47(m,1H),6.92(d,J=2.80Hz,1H),4.01(s,2H),1.80-1.85(m,1H),1.41-1.52(m,2H),1.20(s,3H),0.92-0.97(m,6H)ppm。

[0686] 实施例332

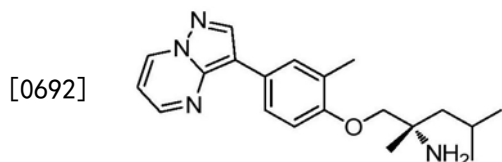
[0687] (S)-1-(2-氯-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0689] 如实施例282中所述在最终步骤中使用(S)-1-(2-氯-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.031mmol)制备以获得粗制的产物。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺,TFA(11mg,0.031mmol,89%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 359.1[(M+H)⁺,C₁₉H₂₄ClN₄O的计算值,359.1];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.14min。LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.84min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.95(dd,J=1.60,7.20Hz,1H),8.65(dd,J=1.60,4.00Hz,1H),8.56(s,1H),8.29(d,J=2.40Hz,1H),8.04(dd,J=2.40,8.60Hz,1H),7.25(d,J=8.80Hz,1H),7.07(dd,J=4.00,7.20Hz,1H),4.21(d,J=10.00Hz,1H),4.15(d,J=10.00Hz,1H),1.89-1.98(m,2H),1.70-1.75(m,1H),1.55(s,3H),1.06-1.10(m,6H)ppm。

[0690] 实施例333

[0691] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯氧基)戊-2-胺

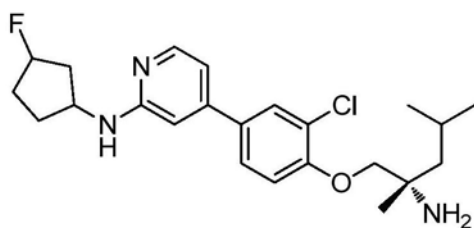


[0693] 如实施例282中所述使用(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.082mmol)制备以获得粗制的产物。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯氧基)戊-2-胺2.TFA(17mg,0.082mmol,37%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)

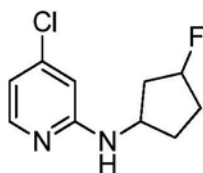
m/e 339.2 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{27}N_4O$ 的计算值, 339.2]; LC/MS保留时间(方法D); $t_R=1.96$. LC/MS保留时间(方法E); $t_R=1.99$ min. 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.92 (dd, $J=1.60, 7.20$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=1.60, 4.00$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90-7.90 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 4.15 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=10.00$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.04-1.10 (m, 6H) ppm。

[0694] 实施例334

[0695] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺

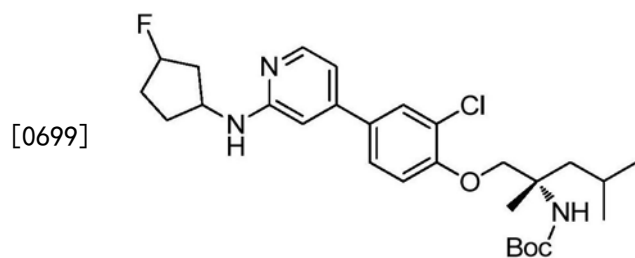


[0696]



[0697] 部分A: 4-氯-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺

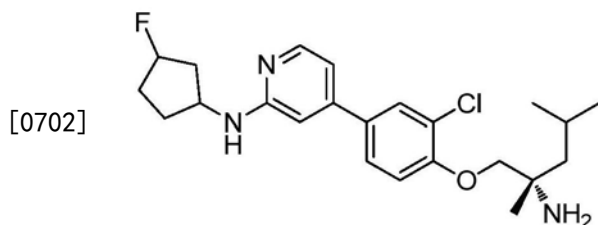
[0698] 将在氮气气氛下冷却至0℃的3-氟环戊烷胺, TFA(合成描述在专利: W02009/63244A1, 2009中) (0.066g, 0.304mmol) 于DMSO (1mL) 中的溶液在0℃搅拌5min。向该溶液中加入 CS_2CO_3 (0.198g, 0.608mmol) 并搅拌5min。加入4-氯-2-氟吡啶 (0.05g, 0.304mmol) 并将混合物在90℃加热14h。将反应混合物冷却至室温并用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2x10mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法 (乙酸乙酯和石油醚) 纯化以获得4-氯-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺 (0.02g, 0.078mmol, 26%收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/e 215.2 $[(M+H)^+]$, $C_{10}H_{13}ClFN_2$ 的计算值, 215.0]; LC/MS保留时间(方法A1); $t_R=1.91$ min。



[0700] 部分B: ((2S)-1-(2-氯-4-(2-((3-氟环戊基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0701] 将(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如285中所述制备) (0.037g, 0.078mmol)、4-氯-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺 (0.02g, 0.078mmol) 和磷酸三钾 (2M溶液) (0.4mL, 0.800mmol) 于THF (2mL) 中的混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂 (9.24mg, 0.012mmol) 并

将混合物用氮气净化另外5min。然后将反应混合物在80℃搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用THF (20mL) 稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用过量的THF洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得((2S)-1-(2-氯-4-(2-(3-氟环戊基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.013g, 0.015mmol, 19%收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/e 520.2 $[(M+H)^+]$, $C_{28}H_{40}ClFN_3O_3$ 的计算值, 520.2; LC/MS保留时间(方法D); $t_R=3.14$ 。

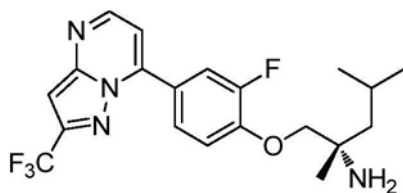


[0703] 部分C:4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺

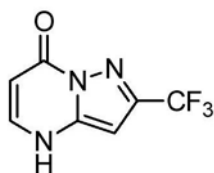
[0704] 历经1min的时间向在氮气气氛下冷却至0℃的((2S)-1-(2-氯-4-(2-(3-氟环戊基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.013g, 0.015mmol)于DCM (0.8mL) 中的溶液中逐滴加入TFA (2.5mL, 32.4mmol)。将混合物温热至室温并搅拌2.5h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将残余物用乙醚(2x 10mL)洗涤, 然后通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(3-氟环戊基)吡啶-2-胺(1mg, 1.073μmol, 7%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 420.2 $[(M+H)^+]$, $C_{23}H_{30}ClFN_3$ 的计算值, 420.2; LC/MS保留时间(方法D); $t_R=2.49$ 。LC/MS保留时间(方法E); $t_R=1.59$ min。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 7.77-7.81 (m, 2H), 7.66 (dd, $J=2.40, 8.40$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 5.09-5.25 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.15 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=10.40$ Hz, 1H), 2.25-2.41 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 5H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.78-0.97 (m, 6H) ppm。

[0705] 实施例335

[0706] (S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



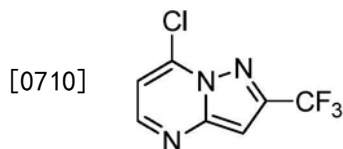
[0707]



[0708] 部分A:2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

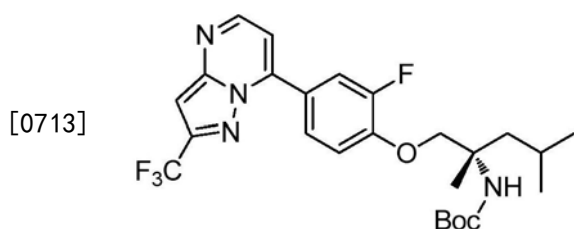
[0709] 向5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺(1.5g, 9.93mmol)于乙醇(20mL)中的搅拌的溶液中分批加入(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠(如实施例266中所述制备)(1.508g,

10.92mmol) 并将混合物搅拌5min。将反应混合物在90℃加热14h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将反应混合物用饱和柠檬酸溶液(40mL)酸化。将形成的固体通过烧结玻璃漏斗过滤并用己烷和水洗涤,然后在真空下干燥2h以获得2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(1g,4.58mmol,43%收率)。LCMS (ESI) m/e 204.0 [(M+H)⁺, C₇H₅F₃N₃O 的计算值, 204.1]; LC/MS保留时间(方法A1); t_R=1.45min。



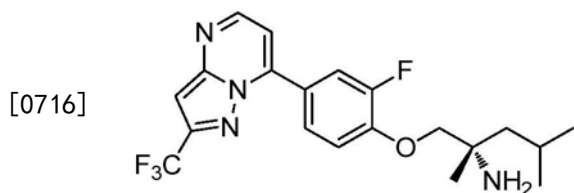
[0711] 部分B: 7-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0712] 将2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(1g,4.58mmol)于POCl₃(12mL, 129mmol)中的悬浮液加热至108℃保持16h。然后将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物加入至冰冷的碳酸氢钠饱和溶液(60mL)和乙酸乙酯(100mL)的搅拌的混合物中,保持温度在0℃达20min。将水层用乙酸乙酯(5x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩以获得7-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.8g,3.03mmol,66%收率),为棕色固体。将粗产物未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 222.0 [(M+H)⁺, C₇H₄ClF₃N₃ 的计算值, 222.0]; LC/MS保留时间(方法A2); t_R=4.35min。



[0714] 部分C: (S)-(1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0715] 将7-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.02g,0.076mmol)、(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例253,部分B中所述制备)(0.034g,0.076mmol)和Cs₂CO₃(0.049g,0.152mmol)于THF(2mL)和水(0.667mL)中的混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂(8.95mg,0.011mmol),净化另外5min,然后将反应混合物在65℃搅拌14h。将反应混合物冷却至室温并用THF(10mL)稀释,然后通过硅藻土过滤。将硅藻土床用20mL THF洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品通过硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得(S)-(1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.02g,0.021mmol,27%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 511.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₁F₄N₄O₃ 的计算值, 511.2]; LC/MS保留时间(方法H); t_R=2.78min。

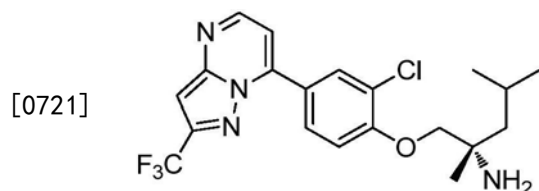


[0717] 部分D: (S) -1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0718] 历经1min的时间向在氮气气氛下冷却至0℃的(S) -1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.02g, 0.021mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液中逐滴加入TFA(1.5mL, 19.47mmol)。然后将混合物温热至室温并搅拌4h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S) -1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA(1mg, 0.021mmol, 8%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 411.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₃F₄N₄O的计算值, 411.1]; LC/MS保留时间(方法D); t_R=2.56。LC/MS保留时间(方法E); t_R=2.11min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.71 (d, J=4.40Hz, 1H), 8.14 (dd, J=2.40, 12.40Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 7.44 (t, J=8.80Hz, 1H), 7.39 (d, J=4.40Hz, 1H), δ7.14 (s, 1H), 4.25 (d, J=10.40Hz, 1H), 4.33 (d, J=10.40Hz, 1H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.05-1.10 (m, 6H) ppm。

[0719] 实施例336

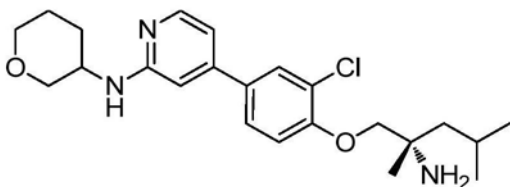
[0720] (S) -1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



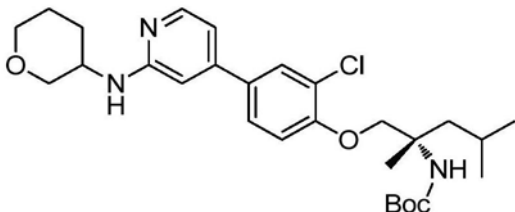
[0722] 如实施例282中所述制备以获得(S) -1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA(1mg, 0.039mmol, 4%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 427.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₃ClF₃N₄O的计算值, 427.1]; LC/MS保留时间(方法D); t_R=2.75min。LC/MS保留时间(方法E); t_R=2.19min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.59 (d, J=4.80Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.40Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.00, 8.60Hz, 1H), 7.26-7.26 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.07-4.09 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.88-0.95 (m, 6H) ppm。

[0723] 实施例338

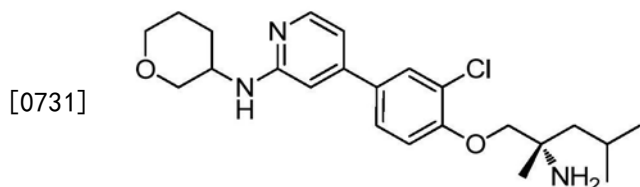
[0724] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

Clc1cc(NC2CCOCC2)ncn1

[0727] 向在氮气气氛下冷却至0℃的4-氯-2-氟吡啶(1g, 6.08mmol)于DMSO(10mL)中的搅拌的溶液中加入Cs₂CO₃(3.96g, 12.16mmol)。将混合物搅拌5min。加入四氢-2H-吡喃-3-胺(0.677g, 6.69mmol)并将混合物加热至90℃保持14h。加入水并将该溶液用乙酸乙酯(5x50mL)萃取。将合并的有机层用水(2x50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗制物经由硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以得到4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(0.58g, 2.509mmol, 41%收率), 为黄色油。LCMS(ESI) m/e 213.2[(M+H)⁺, C₁₀H₁₄ClN₂O的计算值, 213.0]; LC/MS保留时间(方法D); t_p=1.79min。



[0730] 将(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.121g,0.260mmol)、4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(0.05g,0.216mmol)和磷酸三钾(2M溶液)(0.324mL,0.649mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂(0.026g,0.032mmol)并将混合物净化另外5min,然后在80℃搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(20mL)稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用15mL乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品经由反相HPLC纯化。减压浓缩期望的级分以获得外消旋的((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.106mmol,49%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 518.2[(M+H)⁺, C₂₈H₄₁ClN₃O₄的计算值,518.2];LC/MS保留时间(方法H);t_R=2.28min。

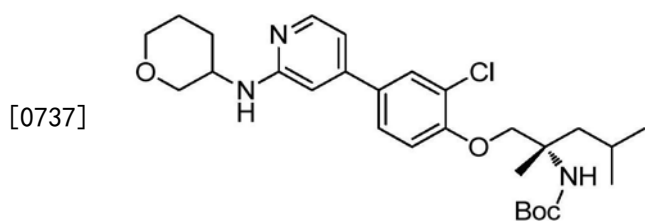
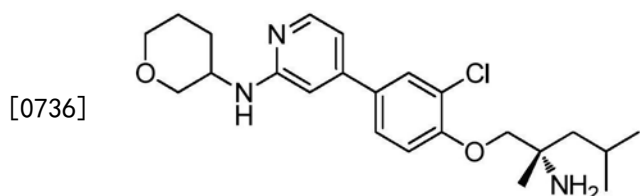


[0732] 部分C: 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

[0733] 将((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.01g, 0.019mmol)于甲醇(0.5mL)中的溶液在氮气气氛下冷却至0℃。将该溶液在0℃搅拌10min。历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL, 19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将残余物用乙醚(2x 10mL)洗涤并在真空下干燥10min。将水加入至反应混合物中,在-78℃干冰浴中冷冻,然后冻干以获得4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺, TFA(0.009g, 0.016mmol, 85%收率),为淡黄色固体并且为非对映异构体的混合物。LCMS (ESI) m/e 418.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₃ClN₃O₂的计算值, 418.2]; LC/MS保留时间(方法A1); t_R=1.84min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.93 (d, J=2.51Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.03Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.53Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.00Hz, 1H), 7.20 (dd, J=6.78, 1.76Hz, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 3.75-3.97 (m, 3H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.66-1.96 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 6H) ppm。

[0734] 实施例339

[0735] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺



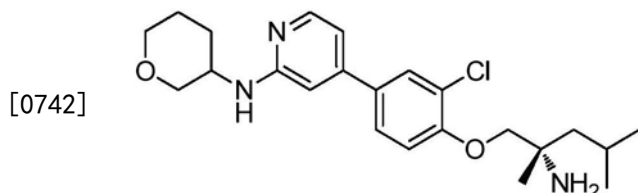
[0738] 部分A: ((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯-非对映异构体1

[0739] 将外消旋的((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(于实施例338,步骤A和B中制备)(40mg, 0.077mmol)通过手性SFC(方法:柱/量纲:Luxcellulose-4(250X 21.5)mm, 5u, %CO₂:70%, %共溶剂:30%(0.25%DEA于甲醇中的溶液,总流速:60g/min,背压:100巴,温度:25℃,UV:257nm)拆分成两种非对映异构体。

[0740] 减压浓缩异构体1以获得((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡

啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.015g,0.029mmol,14%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 518.2 $[(M+H)^+]$, $C_{28}H_{41}ClN_3O_4$ 的计算值,518.2;LC/MS保留时间(方法H); $t_R=2.28\text{min}$ 。

[0741] 减压浓缩异构体2以获得((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.012g,0.023mmol,10%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 518.2 $[(M+H)^+]$, $C_{28}H_{41}ClN_3O_4$ 的计算值,518.2;LC/MS保留时间(方法H); $t_R=2.29\text{min}$ 。

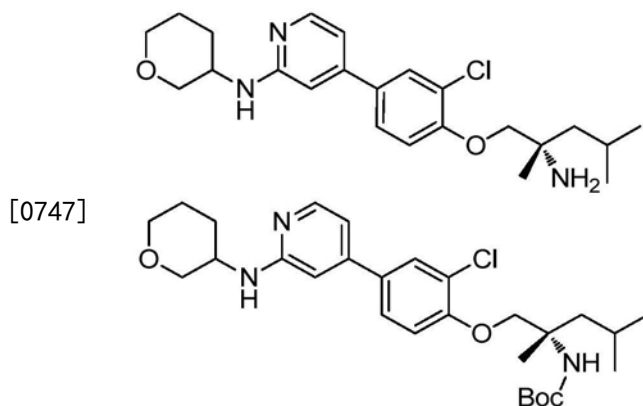


[0743] 部分B:4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

[0744] 将((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯,异构体1(0.015g,0.028mmol)于甲醇(0.5mL)中的溶液在氮气气氛下冷却至0℃。将该溶液在0℃搅拌10min。历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL,19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将残余物用乙醚(2x 10mL)洗涤并在真空下干燥10min。将水加入至反应混合物中,于-78℃干冰浴中冷冻,然后冻干以获得4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺,TFA(0.012g,0.012mmol,79%收率),为淡黄色固体并且为单一非对映异构体。未指定吡喃连接的绝对立体化学。LCMS (ESI) m/e 418.2 $[(M+H)^+]$, $C_{23}H_{33}ClN_3O_2$ 的计算值418.2;LC/MS保留时间(方法H); $t_R=2.53\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I); $t_R=1.81\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) $\delta=7.92(\text{d}, J=2.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.88(\text{d}, J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.77(\text{dd}, J=8.5, 2.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.34(\text{d}, J=9.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.23(\text{d}, J=1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.18(\text{dd}, J=6.8, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.28-4.19(\text{m}, 2\text{H}), 3.98-3.93(\text{m}, 1\text{H}), 3.89-3.76(\text{m}, 2\text{H}), 3.76-3.60(\text{m}, 1\text{H}), 3.53-3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.13(\text{dd}, J=12.5, 3.5\text{Hz}, 1\text{H}), 1.97-1.82(\text{m}, 3\text{H}), 1.79-1.67(\text{m}, 3\text{H}), 1.53(\text{s}, 3\text{H}), 1.07-1.01(\text{m}, 6\text{H})$ ppm。

[0745] 实施例340

[0746] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

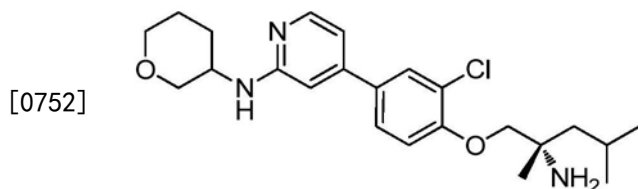


[0748] 部分A: ((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯-非对映异构体1

[0749] 将外消旋的((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(于实施例338,步骤A和B中制备)(40mg, 0.077mmol)通过手性SFC(方法:柱/量纲:Luxcellulose-4(250X 21.5)mm, 5u, %CO₂: 70%, %共溶剂:30%(0.25%DEA于甲醇中的溶液,总流速:60g/min,背压:100巴,温度:25℃,UV:257nm)拆分成两种非对映异构体。

[0750] 减压浓缩异构体1以获得((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.015g, 0.029mmol, 14%收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 518.2[(M+H)⁺, C₂₈H₄₁ClN₃O₄的计算值, 518.2]; LC/MS保留时间(方法H); t_R=2.28min。

[0751] 减压浓缩异构体2以获得((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.012g, 0.023mmol, 10%收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 518.2[(M+H)⁺, C₂₈H₄₁ClN₃O₄的计算值, 518.2]; LC/MS保留时间(方法H); t_R=2.29min。

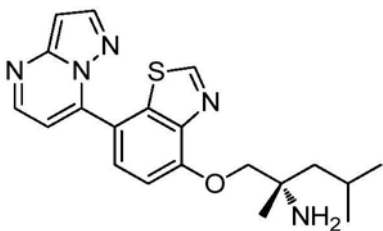


[0753] 部分B: 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

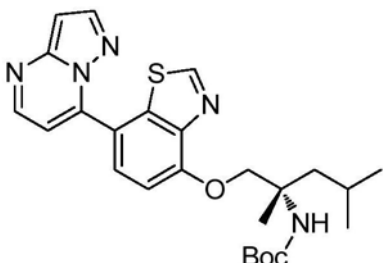
[0754] 将((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯, 异构体2(0.01g, 0.019mmol)(0.012g, 0.023mmol)于甲醇(0.5mL)中的溶液在氮气气氛下冷却至0℃。将该溶液在0℃搅拌10min。历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL, 19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将残余物用乙醚(2x 10mL)洗涤并在真空下干燥10min。将水加入至反应混合物中,于-78℃干冰浴中冷冻,然后冻干以获得4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺, TFA(0.007g, 0.013mmol, 57%收率), 为淡黄色固体并且为单一非对映异构体。未指定吡喃连接的绝对立体化学。LCMS (ESI) m/e 418.2[(M+H)⁺, C₂₃H₃₃ClN₃O₂的计算值418.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.55min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.80min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ=7.93(d, J=2.0Hz, 1H), 7.88(d, J=7.5Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.25(d, J=1.0Hz, 1H), 7.19(dd, J=6.8, 1.8Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 2H), 4.00-3.93(m, 1H), 3.89-3.84(m, 1H), 3.82-3.68(m, 1H), 3.67-3.57(m, 1H), 3.54-3.40(m, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 1.98-1.80(m, 3H), 1.79-1.64(m, 3H), 1.53(s, 3H), 1.07-1.04(m, 6H) ppm。

[0755] 实施例341

[0756] (S)-2,4-二甲基-1-((7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-胺



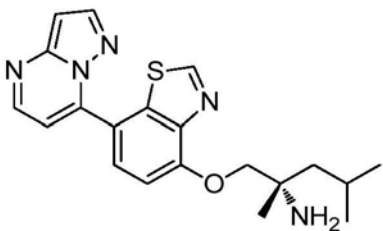
[0757]



[0758] 部分A: (S) - (2,4-二甲基-1-((7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0759] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.02g,0.130mmol)、(S) - (2,4-二甲基-1-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例267中所述制备)(0.077g,0.156mmol)、三苯基膦(6.83mg,0.026mmol)和磷酸三钾(0.055g,0.260mmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(4.69μL,0.260mmol)中的混合物用氮气净化15min。加入乙酸钡(II)(2.92mg,0.013mmol)并将混合物净化另外5min,然后将反应混合物加热至100℃保持45min。将反应混合物冷却至室温并用1,4-二噁烷(10mL)稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用15mL乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品经由反相HPLC纯化。减压浓缩期望的级分以获得(S) - (2,4-二甲基-1-((7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.051mmol,31%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 482.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂N₅O₃S 的计算值,482.2]; LC/MS保留时间(方法A1); t_R=2.81min。

[0760]



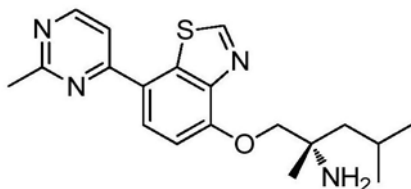
[0761] 部分B: (S) - 2,4-二甲基-1-((7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-胺

[0762] 历经1min的时间向在氮气气氛下冷却至0℃的(S) - (2,4-二甲基-1-((7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.051mmol)于MeOH(0.5mL)中的溶液中逐滴加入TFA(1.5mL,19.47mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将残余物用乙醚(2x10mL)洗涤并在真空下干燥10min。将水加入至反应混合物中并将其于-78℃干冰浴中冷冻,然后冻干以获得(S) - 2,4-二甲基-1-((7-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-胺,TFA(17.24mg,0.038mmol,75%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 382.2

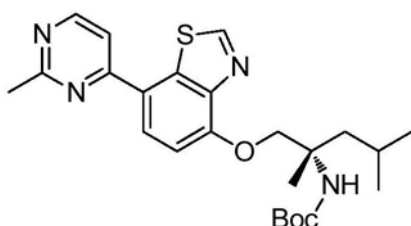
[$(M+H)^+$, $C_{20}H_{24}N_5OS$ 的计算值, 382.1]; LC/MS 保留时间 (方法A1); $t_R = 1.73 \text{ min}$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 9.42 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.52 \text{ Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 2.51 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.03 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.03 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 4.02 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 2.51 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J = 10.04 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 10.54 \text{ Hz}$, 1H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.01-1.11 (m, 6H) ppm。

[0763] 实施例342

[0764] (S)-2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-胺

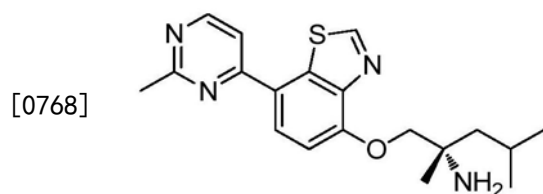


[0765]



[0766] 部分A: (S)-2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0767] 将4-氯-2-甲基嘧啶 (0.018g, 0.140mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.069g, 0.140mmol) (如实施例267中所述制备)、三苯基膦 (7.34mg, 0.028mmol) 和磷酸三钾 (0.059g, 0.280mmol) 于1,4-二噁烷 (1.5mL) 和水 (5.04 μ L, 0.280mmol) 中的混合物用氮气净化15min。加入乙酸钯(II) (3.14mg, 0.014mmol) 并将混合物净化另外5min。将反应混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 加热45min。将反应混合物冷却至室温并用1,4-二噁烷 (10mL) 稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用15mL乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩。将粗品通过反相HPLC (10mM乙酸铵) 纯化。减压浓缩期望的级分以获得 (S)-2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.024g, 0.050mmol, 35% 收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 457.2 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{33}N_4O_3S$ 的计算值, 457.2]; LC/MS 保留时间 (方法A1); $t_R = 2.89$ 。



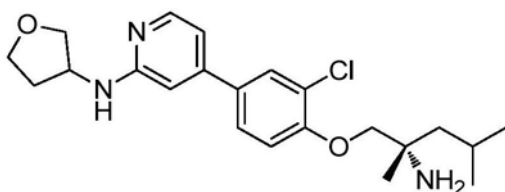
[0769] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-胺

[0770] 历经1min的时间向在氮气气氛下冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 的 (S)-2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.024g, 0.050mmol) 于

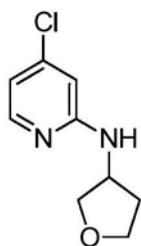
MeOH (0.5mL) 中的溶液中逐滴加入TFA (1.5mL, 19.47mmol) 并温热至室温。使反应混合物搅拌2h。将溶剂减压在较低的温度 (28℃) 浓缩。将残余物用乙醚 (2x 15mL) 洗涤并在真空下干燥10min。将水加入至反应混合物中, 于-78℃干冰浴中冷冻, 然后冻干以获得 (S) -2,4-二甲基-1-((7-(2-甲基嘧啶-4-基) 苯并[d]噻唑-4-基) 氧基) 戊-2-胺, TFA (0.023g, 0.045mmol, 91% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 357.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅N₄O₂ 的计算值, 357.0]; LC/MS 保留时间 (方法H); t_R = 2.02min。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 9.45 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.52Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.53Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.52Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.53Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.04Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.54Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.98-1.11 (m, 6H) ppm。

[0771] 实施例345

[0772] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基) 吡啶-2-胺

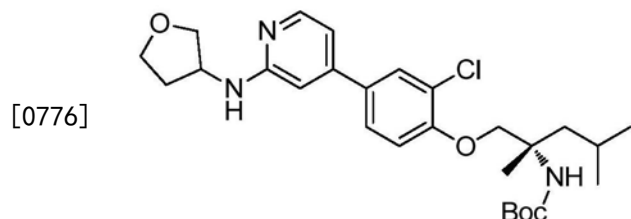


[0773]



[0774] 部分A: 4-氯-N-(四氢呋喃-3-基) 吡啶-2-胺

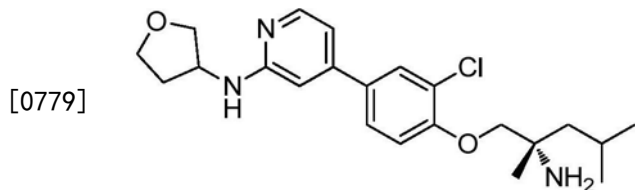
[0775] 向在氮气气氛下冷却至0℃的4-氯-2-氟吡啶 (0.094g, 0.574mmol) 于DMSO (2mL) 中的搅拌的溶液中加入Cs₂CO₃ (0.374g, 1.148mmol) 并将混合物搅拌5min。加入四氢呋喃-3-胺 (0.05g, 0.574mmol) 并将混合物加热至90℃保持14h。加入水并将该溶液用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层用水 (2x 20mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法 (乙酸乙酯和石油醚) 纯化以获得4-氯-N-(四氢呋喃-3-基) 吡啶-2-胺 (0.05g, 0.209mmol, 36% 收率), 为黄色油。LCMS (ESI) m/e 199.2 [(M+H)⁺, C₉H₁₂ClN₂O 的计算值, 199.0]; LC/MS 保留时间 (方法A1); t_R = 1.73min。



[0776] 部分B: ((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢呋喃-3-基) 氨基) 吡啶-4-基) 苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0778] 将 (S) - (1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基)-2,

4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例260,部分A和B中所述制备)(0.113g, 0.242mmol)、4-氯-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺(0.04g, 0.201mmol)和磷酸三钾(2M溶液)(0.302mL, 0.604mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂(0.024g, 0.030mmol)并将混合物净化另外5min,然后在80℃搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(20mL)稀释并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用10mL乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物经由反相HPLC(方法B)纯化以获得((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.060mmol, 29%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 504.6 [M+H]⁺, C₂₇H₃₉ClN₃O₄的计算值, 504.2; LC/MS保留时间(方法D); t_R=1.11min。

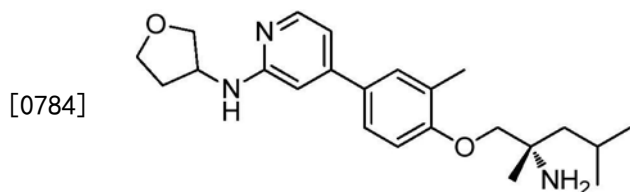


[0780] 部分C: 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺

[0781] 逐滴历经1min的时间向在氮气气氛下冷却至0℃的((2S)-1-(2-氯-4-(2-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.060mmol)于MeOH(0.5mL)中的溶液中加入TFA(1.5mL, 19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物减压在较低的温度(28℃)浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得LCMS (ESI) m/e 404.3 [M+H]⁺, C₂₂H₃₁ClN₃O₂的计算值, 404.2; LC/MS保留时间(方法D); t_R=1.51min。LC/MS保留时间(方法E); t_R=0.83min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ 7.89-7.95 (m, 2H), 7.78 (dd, J=8.78, 2.26Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 3.83-4.06 (m, 4H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.03-2.04 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.00-1.14 (m, 6H) ppm。

[0782] 实施例346

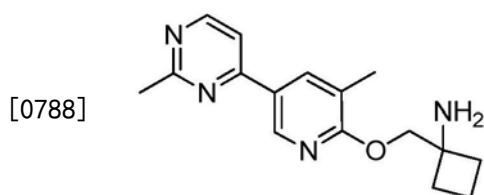
[0783] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺



[0785] 如实施例345中所述制备以获得4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-胺, TFA, 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 384.2 [M+H]⁺, C₂₃H₃₄N₃O₂的计算值, 384.2; LC/MS保留时间(方法D); t_R=2.27min。LC/MS保留时间(方法E); t_R=1.77min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ 7.87 (d, J=7.03Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H), 4.3-4.39 (m, 1H), 4.10-4.21 (m, 2H), 3.68-4.06 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.98-1.08 (m, 6H) ppm。

[0786] 实施例347

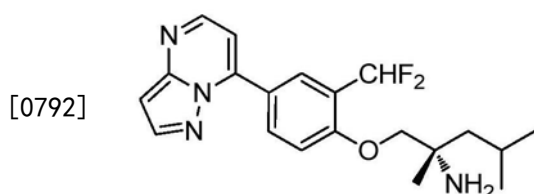
[0787] 1-(((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环丁胺



[0789] 如实施例263中所述制备。1-(((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环丁胺, TFA (0.018g, 0.045mmol, 51% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 285.2 [$(M+H)^+$, $C_{16}H_{21}N_4O$ 的计算值 285.2]; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R = 0.92\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R = 0.70\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.84 (d, $J = 2.51\text{Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J = 5.52\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.37 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 5.52\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.33-2.44 (m, 7H), 2.05-2.15 (m, 2H) ppm。

[0790] 实施例351

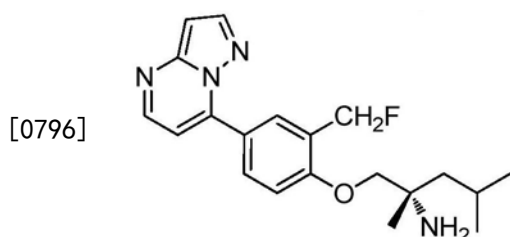
[0791] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0793] 如实施例351中所述制备。将粗制的最终产物通过制备型HPLC (方法B) 纯化以获得 (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (0.028g, 0.056mmol, 30% 收率 (最终的两步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 375.3 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{25}F_2N_4O$ 的计算值 375.2]; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R = 1.46\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R = 1.20\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.56 (d, $J = 4.52\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J = 1.00\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.53, 2.51\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 2.51\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.42 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99-1.10 (m, 6H) ppm。

[0794] 实施例353

[0795] (S)-1-(2-(氟甲基)-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊烷-2-胺

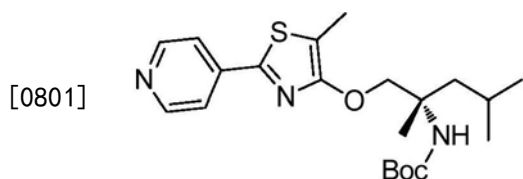
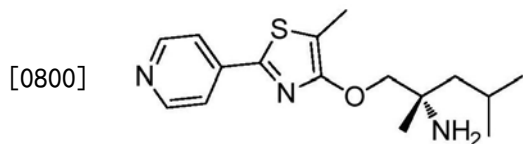


[0797] 如实施例290中所述制备。将粗制的最终产物通过制备型HPLC (方法B) 纯化以获得 (S)-1-(2-(氟甲基)-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (0.001g, 0.0002mmol, 2% 收率 (最终的两步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 357.3 [$(M+H)^+$,

$C_{20}H_{26}FN_4O$ 的计算值357.2];LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.26\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=1.29\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.57 (d, $J=4.52\text{Hz}$, 1H) 8.21-8.29 (m, 3H) 7.32 (d, $J=9.54\text{Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J=4.52\text{Hz}$, 1H) 6.80 (d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H) 5.67-5.77 (m, 1H) 5.55-5.65 (m, 1H) 4.30 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H) 4.22 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H) 1.82-1.96 (m, 2H) 1.68-1.77 (m, 1H) 1.55 (s, 3H) 1.01-1.12 (m, 6H) ppm。

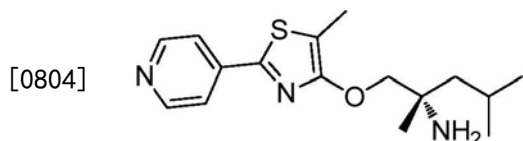
[0798] 实施例357

[0799] (S)-2,4-二甲基-1-(5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基氧基)戊-2-胺



[0802] 部分A: (S)-2,4-二甲基-1-((5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0803] 将乙基5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-醇(0.08g, 0.416mmol)于DMF(5mL)中的溶液冷却至0℃。在0℃将 K_2CO_3 (0.173g, 1.248mmol)分批加入至反应混合物中,随后缓慢加入于1mL DMF中的(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251,步骤A-E中所述制备)(0.147g, 0.499mmol)。使反应混合物缓慢地温热至室温并在88℃加热12h。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将有机层用水(2x 20mL)和盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-2,4-二甲基-1-((5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g, 0.271mmol, 65%收率),为棕色半固体。将棕色固体未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 406.2 [$(M+H)^+$, $C_{21}H_{32}N_3O_3S$ 的计算值406.2];LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=1.55\text{min}$ 。

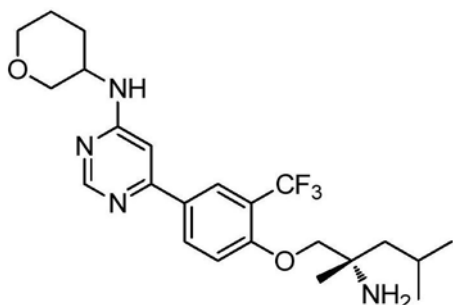


[0805] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基氧基)戊-2-胺

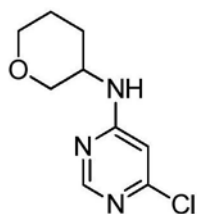
[0806] 在0℃向(S)-2,4-二甲基-1-((5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g, 0.271mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TFA(0.418mL, 5.42mmol)。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将残余物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基氧基)戊-2-胺(76mg, 0.178mmol, 66%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 306.0 [$(M+H)^+$, $C_{16}H_{24}N_3OS$ 的计算值306.2];LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.21\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=0.70\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.72-8.74 (m, 2H), 8.18-8.19 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 6H) ppm。

[0807] 实施例358

[0808] 6-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)嘧啶-4-胺



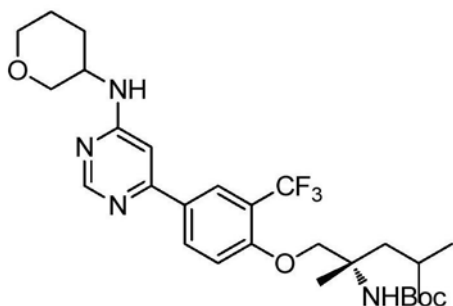
[0809]



[0810] 部分A.6-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)嘧啶-4-胺

[0811] 在0℃向4,6-二氯嘧啶(0.35g,2.349mmol)于DMF(10mL)中的搅拌的溶液中加入NaH(0.282g,7.05mmol)。将其搅拌5min并加入四氢-2H-吡喃-3-胺(0.238g,2.349mmol)。然后将混合物在RT搅拌过夜。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。收集EtOAc层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得6-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.22g,0.634mmol,27%收率),为胶状残余物,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 214.0 [(M+H)⁺, C₉H₁₃ClN₃O的计算值214.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.64min。

[0812]

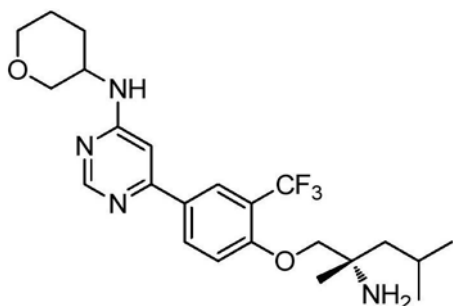


[0813] 部分B. ((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0814] 将6-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.05g,0.143mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(0.072g,0.143mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.016g,0.014mmol)和磷酸钾(0.214mL,0.428mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。冷却后,将反应混合物浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.053mmol,37%收率),为微黄色半固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 553.2 [(M+H)⁺,

$C_{28}H_{40}F_3N_4O_4$ 的计算值 553.3]; LC/MS 保留时间 (方法 A1): $t_R = 2.77 \text{ min}$ 。

[0815]



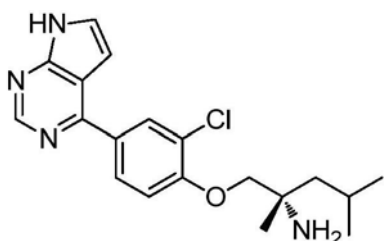
[0816] 部分 C.6- (4- ((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3- (三氟甲基) 苯基) -N- (四氢-2H-吡喃-3-基) 嘧啶-4-胺

[0817] 在 0°C 向 ((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.1g, 0.181mmol) 于 MeOH (2mL) 中的溶液中加入 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (0.452mL, 1.810mmol) 并在 RT 搅拌 2h。将反应混合物减压浓缩。将残余物通过制备型 LC/MS (方法 B) 纯化以获得 6- (4- ((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3- (三氟甲基) 苯基) -N- (四氢-2H-吡喃-3-基) 嘧啶-4-胺 (0.01g, 0.021mmol, 12% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 453.2 [$(M+H)^+$], $C_{23}H_{32}F_3N_4O_2$ 的计算值 453.2]; LC/MS 保留时间 (方法 E): $t_R = 1.54 \text{ min}$; LCMS 保留时间 (方法 F): $t_R = 2.40 \text{ min}$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (bs, 2H), 7.52 (d, $J = 9.04 \text{ Hz}$, 1H), 6.97-7.07 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 3H), 3.96 (dd, $J = 11.04, 2.51 \text{ Hz}$, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64-1.94 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.04 (m, 6H) ppm。

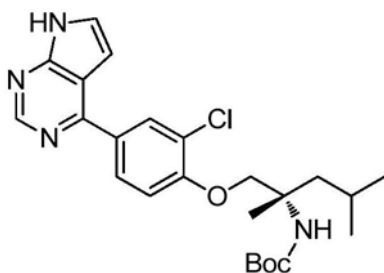
[0818] 实施例 361

[0819] (S)-1-(2-氯-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0820]



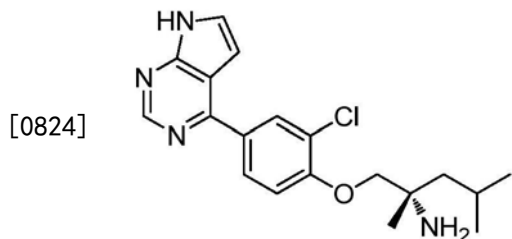
[0821]



[0822] 部分 A: (S)-1-(2-氯-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0823] 将 (S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 260, 部分 A 和 B 中所述制备) (168mg, 0.358mmol)、4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (50mg, 0.326mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (18.81mg, 0.016mmol) 和 2M 磷酸钾的水溶液 (0.488mL, 0.977mmol) 于 1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物用

氮气净化并在100℃加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(15%乙酸乙酯-己烷)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.042mmol, 13%收率), 为带黑色的胶状固体。LCMS (ESI) m/e 459.2 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{32}ClN_4O_3$ 的计算值459.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.98min$ 。

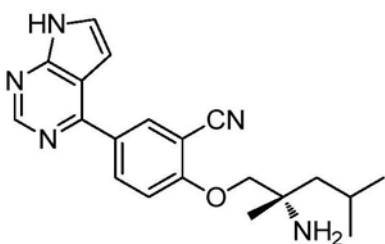


[0825] 部分B: (S)-1-(2-氯-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

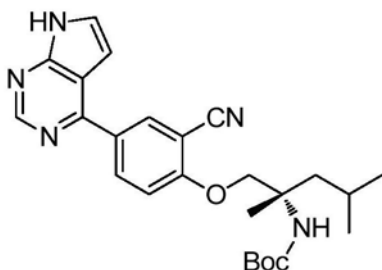
[0826] 在0℃向(S)-1-(2-氯-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.131mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL, 65.8mmol)并将混合物搅拌30min。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.7mg, 0.038mmol, 29%收率), 为苍白色-黄色固体。LCMS (ESI) m/e 359.0 [$(M+H)^+$, $C_{19}H_{24}ClN_4O$ 的计算值359.2]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.25min$ 。¹H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.79(s, 1H), 8.21(d, $J=2.20Hz$, 1H), 8.11(dd, $J=8.60, 2.20Hz$, 1H), 7.58(d, $J=3.64Hz$, 1H), 7.35(d, $J=8.66Hz$, 1H), 6.89(d, $J=3.64Hz$, 1H), 4.10-4.19(m, 2H), 1.79-1.92(m, 2H), 1.64-1.71(m, 1H), 1.45(s, 3H), δ 1.03-1.08(m, 6H) ppm。

[0827] 实施例362

[0828] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄腈



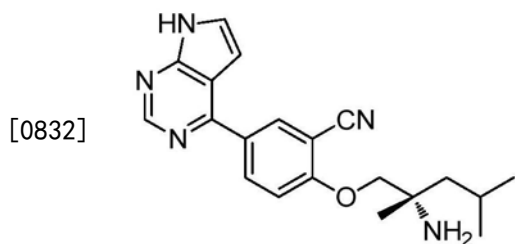
[0829]



[0830] 部分A: (S)-1-(2-氰基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0831] 将(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-

2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254,部分B-G中所述制备)(90mg, 0.195mmol)、4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(30mg,0.195mmol)、Pd(Ph₃P)₄(11.29mg,9.77μmol)和2M磷酸钾水溶液(0.293mL,0.586mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(15%乙酸乙酯-己烷)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.047mmol,24%收率),为棕色胶状固体。LCMS (ESI) m/e 450.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂N₅O₃的计算值450.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.94min。

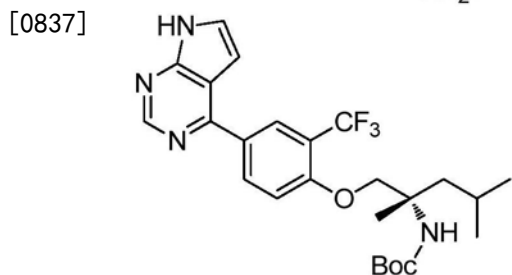
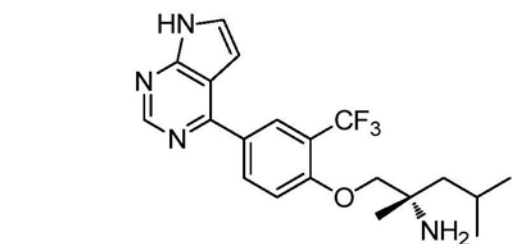


[0833] 部分B(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄腈

[0834] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.089mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,65.8mmol)并搅拌30min。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄腈(5.8mg,0.017mmol,19%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 350.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₄N₅O的计算值350.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.11min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.82(s,1H),8.42-8.49(m,2H),7.60(d,J=3.58Hz,1H),7.45(d,J=9.60Hz,1H),6.92(d,J=3.64Hz,1H),4.17(d,J=2.26Hz,2H),1.86-1.98(m,1H),1.72-1.80(m,1H),1.61-1.69(m,1H),1.41(s,3H),1.07-1.09(m,6H)ppm。

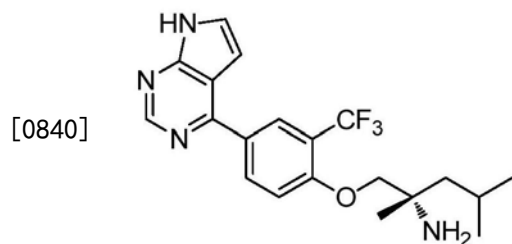
[0835] 实施例363

[0836] (S)-1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2-(三氟甲基)戊-2-胺



[0838] 部分A: (S) - (1- (4- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0839] 将(S) - (2,4-二甲基-1- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(如实施例255, 步骤A和B中所述制备)(126mg, 0.251mmol)、4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(35mg, 0.228mmol)、Pd(Ph₃P)₄(13.17mg, 0.011mmol)和2M磷酸钾水溶液(0.342mL, 0.684mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热并搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得带黑色的残余物。将残余物通过硅胶色谱法(10%乙酸乙酯-己烷)纯化以获得(S) - (1- (4- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.071mmol, 31%收率), 为黑色胶状固体。LCMS (ESI) m/e 493.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂F₃N₄O₃的计算值493.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.02min。

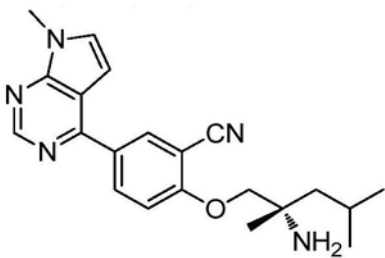


[0841] 部分B: (S) - 1- (4- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺

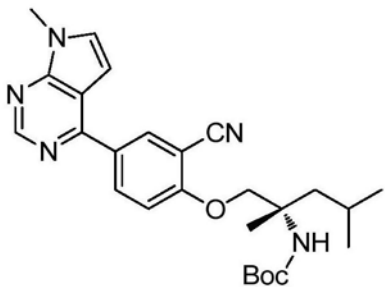
[0842] 在0℃向(S) - (1- (4- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.162mmol)于DCM(4mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL, 8.00mmol)。将该溶液搅拌30min。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S) - 1- (4- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺(41.8mg, 0.102mmol, 63%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 393.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₄F₃N₄O的计算值393.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.40min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.81 (s, 1H), 8.38-8.44 (m, 2H), 7.59 (d, J=3.64Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.41Hz, 1H), 6.89 (d, J=3.64Hz, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.03 (m, 6H) ppm。

[0843] 实施例364

[0844] (S) - 2- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5- (7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 苜蓿



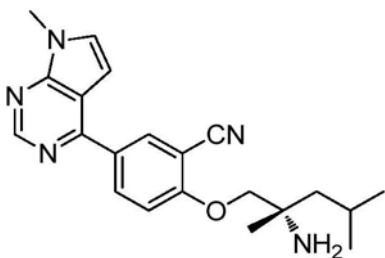
[0845]



[0846] 部分A: (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (7 - 甲基 - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0847] 将 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (4,4,5,5 - 四甲基 - 1,3,2 - 二氧杂硼杂环戊 - 2 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 254, 部分 B-G 中所述制备) (120mg, 0.263mmol)、4 - 氯 - 7 - 甲基 - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (合成先前地描述于 J. Med. Chem., 2012, 55, 7193) (40mg, 0.239mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (13.79mg, 0.012mmol) 和 2M 磷酸钾水溶液 (0.358mL, 0.716mmol) 于 1,4 - 二噁烷 (4mL) 中的混合物用氮气净化并在 100℃ 加热 12h。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得带黑色的残余物。将残余物通过硅胶色谱法 (10% 乙酸乙酯 - 己烷) 纯化以获得 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (7 - 甲基 - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (85mg, 0.145mmol, 61% 收率), 为棕色胶状固体。LCMS (ESI) m/e 464.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₄N₅O₃ 的计算值 464.3]; LC/MS 保留时间 (方法 C): t_R = 1.14min。

[0848]



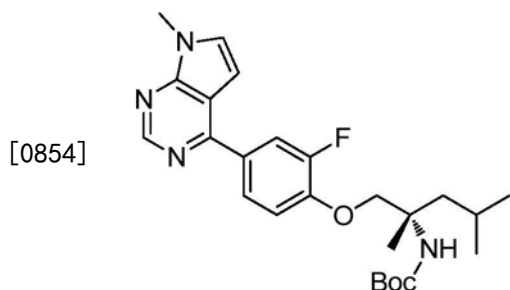
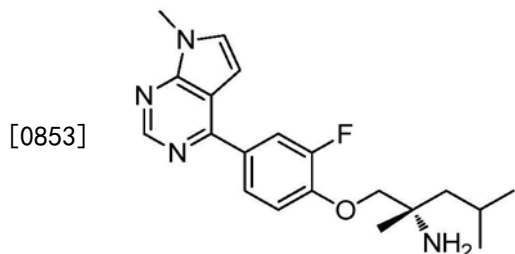
[0849] 部分B: (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (7 - 甲基 - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 - 4 - 基) 吡啶

[0850] 在 0℃ 向 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (7 - 甲基 - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (85mg, 0.145mmol) 于 DCM (3mL) 中的搅拌的溶液中加入 4N HCl 的 1,4 - 二噁烷溶液 (4mL, 132mmol) 并将混合物搅拌 30min。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型 HPLC (方法 B) 纯化以获得 (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (7 - 甲基 - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 - 4 - 基) 吡啶 (20mg, 0.053mmol, 36% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 364.2 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆N₅O 的计算值 364.3]; LC/MS 保留时间 (方法 D): t_R =

1.25min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.86 (s, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 7.59 (d, J=3.64Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.54Hz, 1H), 6.92 (d, J=3.64Hz, 1H), 4.15 (d, J=2.45Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 6H), ppm。

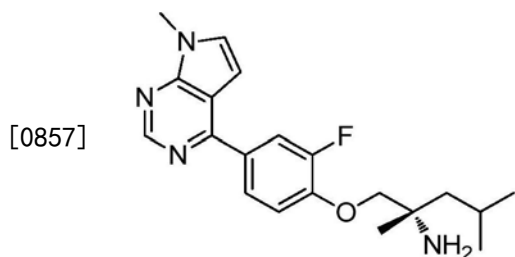
[0851] 实施例365

[0852] (S)-1-(2-氟-4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0855] 部分A: (S)-1-(2-氟-4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0856] 将(S)-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例253,部分B中所述制备)(119mg,0.263mmol)、4-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(40mg,0.239mmol)(合成先前地描述于J.Med.Chem., 2012,55,7193)、Pd(Ph₃P)₄(13.79mg,0.012mmol)和2M磷酸钾水溶液(0.358mL,0.716mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得带黑色的残余物。将残余物通过硅胶色谱法(10%乙酸乙酯-己烷)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊烷-2基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.116mmol,49%收率),为棕色胶状固体。LCMS(ESI)m/e 457.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₄FN₄O₃的计算值457.2];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.18min。

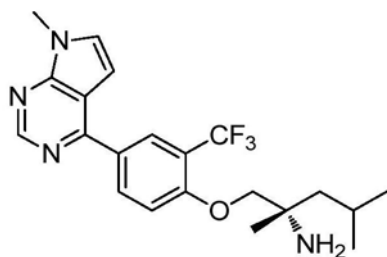


[0858] 部分B: (S)-1-(2-氟-4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

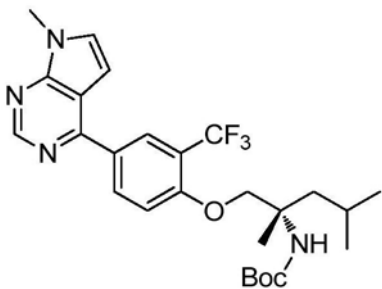
[0859] 在0℃向(S)-(1-(2-氟-4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.175mmol)于DCM(3mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(4mL,132mmol)并将溶液搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.5mg,0.018mmol,10%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 357.0 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{26}FN_4O$ 的计算值357.2; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=0.83\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.84 (s, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 7.57 (d, $J=3.64\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=8.63\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=3.64\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.05-1.09 (m, 6H) ppm。

[0860] 实施例366

[0861] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

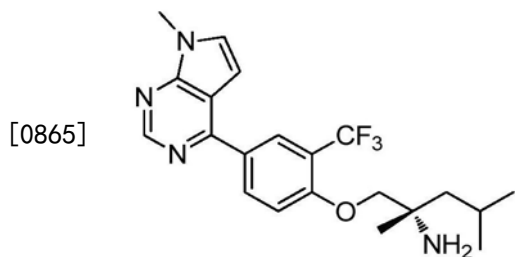


[0862]



[0863] 部分A: (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0864] 将(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(99mg,0.197mmol)、4-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(合成先前地描述于J.Med.Chem.,2012,55,7193)(30mg,0.179mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (10.34mg,8.95 μmol)和2M的水溶液磷酸钾(0.269mL,0.537mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得粗制的残余物。将残余物通过硅胶色谱法(5-10%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.115mmol,64%收率),为棕色胶状固体。LCMS (ESI) m/e 507.3 $[(M+H)^+]$, $C_{26}H_{33}F_3N_4O_3$ 的计算值507.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.06\text{min}$ 。

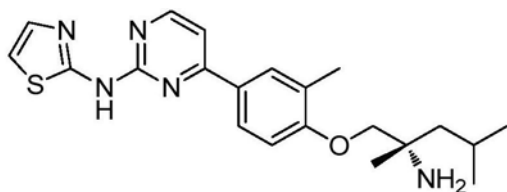


[0866] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

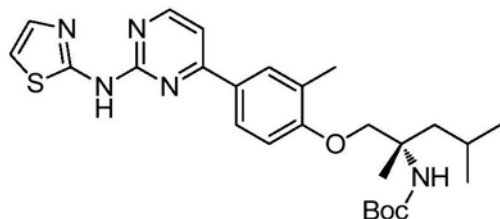
[0867] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.111mmol)于DCM(3mL)中的搅拌的溶液中加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液(4mL, 132mmol)并将溶液搅拌2h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(13.2mg, 0.032mmol, 29%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 407.2 [$(M+H)^+$, $C_{21}H_{26}F_3N_4O$ 的计算值407.2]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R = 1.70\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.86 (s, 1H), 8.37-8.45 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 3.70\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.47\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 3.64\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.22 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.57-1.75 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.03 (m, 6H) ppm。

[0868] 实施例368

[0869] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)噻唑-2-胺



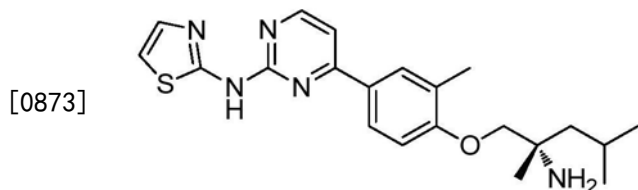
[0870]



[0871] 部分A: (S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(噻唑-2-基氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0872] 向(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367中所述制备)(30mg, 0.069mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌的溶液中加入噻唑-2-胺(9.00mg, 0.090mmol)、XANTPHOS(16.00mg, 0.028mmol)、 Cs_2CO_3 (45.0mg, 0.138mmol)和 Pd_2dba_3 (12.66mg, 0.014mmol)。将混合物加热至90℃保持12h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(噻唑-2-基氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.039mmol, 57%收率), 为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e

498.3 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₆N₅O₃S 的计算值 498.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 1.05 min。

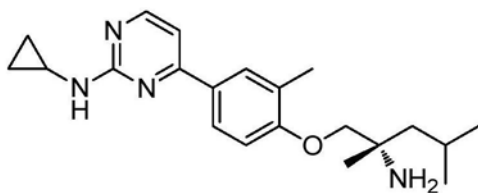


[0874] 部分 B: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)噻唑-2-胺

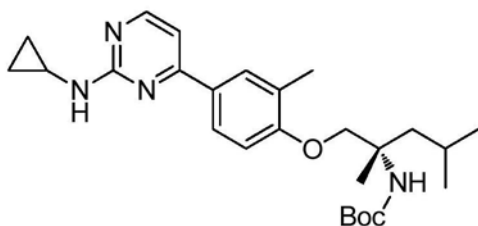
[0875] 在 0℃ 向 (S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(噻唑-2-基氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.039 mmol) 于 DCM (2 mL) 中的搅拌的溶液中加入 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (5 mL, 20.00 mmol) 并将溶液搅拌 1 h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型 HPLC (方法 B) 纯化以获得 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)噻唑-2-胺 (6.3 mg, 0.015 mmol, 39% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 398.0 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₈N₅OS 的计算值 398.2]; LC/MS 保留时间 (方法 D): t_R = 1.07 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄): δ 8.56 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.53, 2.07 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.02 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 4.16-4.27 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.06-1.09 (m, 6H) ppm。

[0876] 实施例 369

[0877] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-N-环丙基嘧啶-2-胺

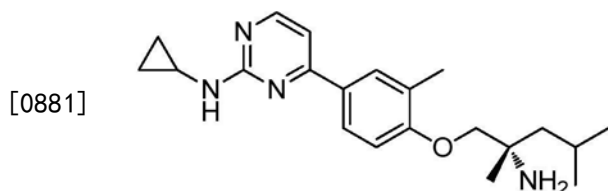


[0878]



[0879] 部分 A: (S)-(1-(4-(2-(环丙基氨基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0880] 向 (S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 367 中所述制备) (20 mg, 0.046 mmol) 于 1,4-二噁烷 (2 mL) 中的搅拌的溶液中加入环丙胺 (5.26 mg, 0.092 mmol)、XANTPHOS (10.67 mg, 0.018 mmol)、Cs₂CO₃ (30.0 mg, 0.092 mmol) 和 Pd₂dba₃ (8.44 mg, 9.22 μmol)。将混合物在 90℃ 加热 12 h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S)-(1-(4-(2-(环丙基氨基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (10 mg, 0.016 mmol, 35% 收率), 为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 455.3 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₉N₄O₃ 的计算值 455.3]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 1.01 min。

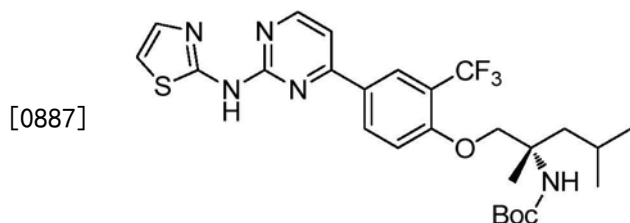
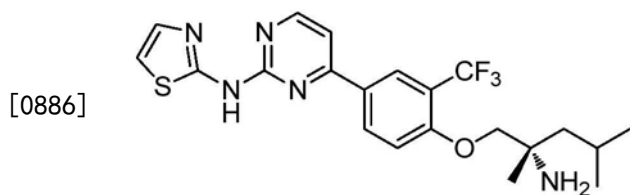


[0882] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-N-环丙基嘧啶-2-胺

[0883] 在0℃向(S)-(1-(4-(2-(环丙基氨基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.022mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)并在RT搅拌1h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-N-环丙基嘧啶-2-胺(3mg,8.38μmol,38%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 355.2[(M+H)⁺,C₂₁H₃₁N₄O的计算值355.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.55min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.28(d,J=5.40Hz,1H),7.96-8.01(m,2H),7.05-7.13(m,2H),4.06-4.15(m,2H),2.77(s,1H),2.39(s,3H),1.84-1.91(m,2H),1.66-1.72(m,1H),1.49(s,3H),1.06-1.09(m,6H),0.84-0.86(m,2H),0.55-0.60(m,2H)ppm。

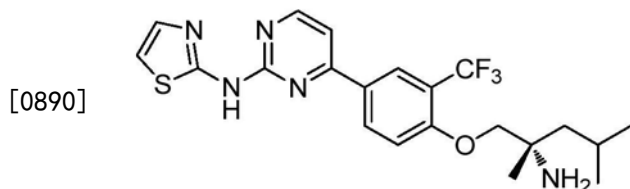
[0884] 实施例371

[0885] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)噻唑-2-胺



[0888] 部分A: (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-基氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0889] 向(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367中所述制备)(35mg,0.072mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌的溶液中加入噻唑-2-胺(9.34mg,0.093mmol)、XANTPHOS(16.60mg,0.029mmol)、Cs₂CO₃(46.7mg,0.143mmol)和Pd₂dba₃(13.14mg,0.014mmol)并在90℃加热12h。将反应混合物冷却至室温,浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-基氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.049mmol,68%收率),为棕色半固体。LCMS(ESI)m/e 552.2[(M+H)⁺,C₂₆H₃₃F₃N₅O₃S的计算值552.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.19min。

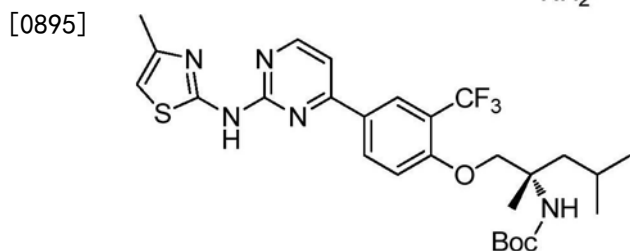
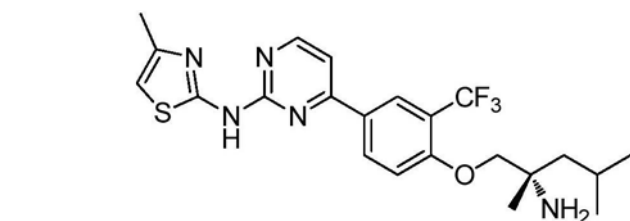


[0891] 部分B: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)噻唑-2-胺

[0892] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-(噻唑-2-基氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.109mmol)于DCM(4mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL,20.00mmol)并将搅拌在RT持续1h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)噻唑-2-胺(12mg,0.026mmol,24%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 452.2[(M+H)⁺,C₂₁H₂₅F₃N₅OS的计算值452.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.56min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.68(d,J=2.07Hz,1H),8.64(d,J=5.33Hz,1H),8.52(dd,J=8.72,2.20Hz,1H),7.52(d,J=5.33Hz,1H),7.46(d,J=3.70Hz,1H),7.37(d,J=8.78Hz,1H),7.09(d,J=3.64Hz,1H),4.02-4.10(m,2H),1.79-1.91(m,1H),1.55-1.67(m,2H),1.32(s,3H),1.02(m,6H)ppm。

[0893] 实施例376

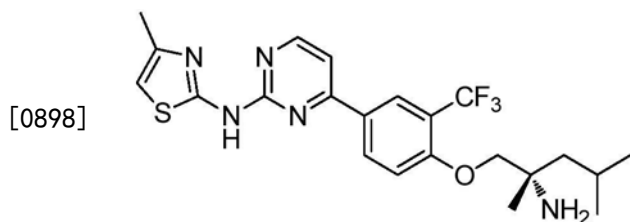
[0894] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺



[0896] 部分A: (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0897] 向(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367中所述制备)(50mg,0.102mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌的溶液中加入4-甲基噻唑-2-胺(12.87mg,0.113mmol)、XANTPHOS(23.72mg,0.041mmol)、Cs₂CO₃(66.8mg,0.205mmol)和Pd₂dba₃(18.77mg,0.020mmol)并将混合物在90℃加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基

甲酸叔丁酯 (25mg, 0.044mmol, 43% 收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 566.2 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{35}F_3N_5O_3S$ 的计算值 566.2; LC/MS 保留时间 (方法C): $t_R = 1.32\text{min}$ 。

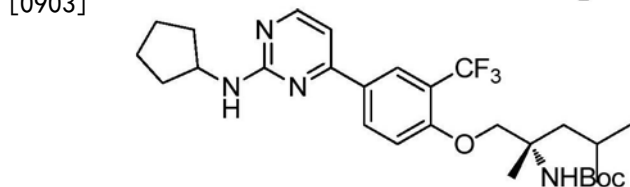
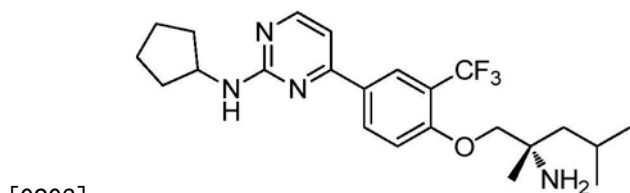


[0899] 部分B. (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺

[0900] 在0℃向 (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (25mg, 0.044mmol) 于DCM (2mL) 中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液 (5mL, 20.00mmol) 并搅拌1h。然后将混合物冷却至0℃, 用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。收集EtOAc层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC (方法B) 纯化以获得 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺 (11mg, 0.022mmol, 49% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 466.2 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{27}F_3N_5OS$ 的计算值 466.2; LC/MS 保留时间 (方法C1): $t_R = 2.77\text{min}$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.69 (d, $J = 2.13\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J = 5.33\text{Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J = 8.82, 2.35\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 5.33\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 1.07\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.12 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 1.00\text{Hz}$, 3H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (m, 6H) ppm。

[0901] 实施例377

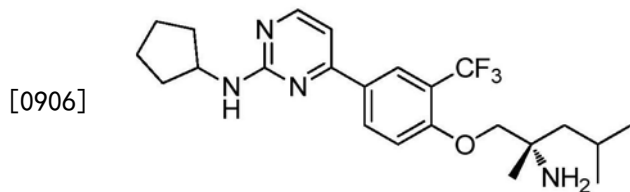
[0902] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-环戊基嘧啶-2-胺



[0904] 部分A: (S)-(1-(4-(2-(环戊基氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0905] 向 (S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例367中所述制备) (50mg, 0.102mmol) 于1,4-二噁烷 (3mL) 中的搅拌的溶液中加入环戊烷胺 (9.60mg, 0.113mmol)、XANTPHOS (23.72mg, 0.041mmol)、 Cs_2CO_3 (66.8mg, 0.205mmol) 和 Pd_2dba_3 (18.77mg, 0.020mmol) 并在90℃加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法 (7% 乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化以获得 (S)-(1-(4-(2-(环戊基氨基)嘧啶-

4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.018mmol,18%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 537.3 [$(M+H)^+$, $C_{28}H_{40}F_3N_4O_3$ 的计算值537.3]; LC/MS保留时间(方法C): $t_R=1.45min$ 。

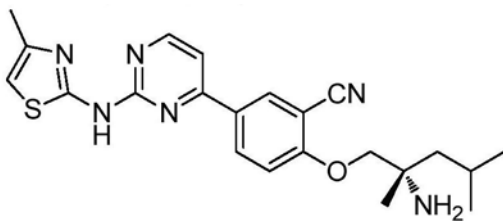


[0907] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-环戊基嘧啶-2-胺

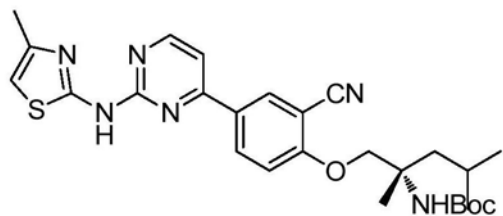
[0908] 在0℃向(S)-(1-(4-(2-(环戊基氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.019mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL,20.00mmol)并搅拌1h。然后将混合物冷却至0℃,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。收集EtOAc层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-环戊基嘧啶-2-胺(4mg,8.89mmol,48%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 437.2 [$(M+H)^+$, $C_{23}H_{32}F_3N_4O$ 的计算值437.2]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=3.14min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.45 (d, $J=2.01Hz$, 1H), 8.33-8.38 (m, 1H), 8.29 (d, $J=5.27Hz$, 1H), 7.34 (d, $J=8.78Hz$, 1H), 7.10 (d, $J=5.40Hz$, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.14 (q, $J=9.58Hz$, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.54-1.89 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.03-1.05 (m, 6H) ppm。

[0909] 实施例380

[0910] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)苄腈



[0911]



[0912] 部分A. (S)-(1-(2-氰基-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0913] 向(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367中所述制备)(50mg,0.112mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌的溶液中加入4-甲基噻唑-2-胺(14.11mg,0.124mmol)、XANTPHOS(13.00mg,0.022mmol)、 CS_2CO_3 (73.2mg,0.225mmol)和 Pd_2dba_3 (10.29mg,0.011mmol)。将混合物在90℃加热12h。将反应混

[0914]

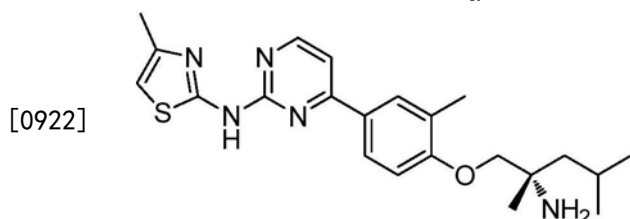


The chemical structure of compound 10 is shown. It features a thiazole ring substituted with a methyl group at the 4-position and an NH group at the 2-position. The NH group is connected to a pyrimidine ring at its 2-position. The pyrimidine ring is further substituted at the 6-position with a 4-cyano-2-(2-amino-3-methylbutoxy)phenyl group. The stereochemistry at the chiral center is indicated with a wedge bond for the methyl group and a dashed bond for the hydrogen atom.

Cc1cc(NC2=NC=CC(=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)N)OC[C@H](C)C)sc1CC1=CN=C(C=C1)NC2=NC=CC=C2C3=CC(OC[C@H](C)C[C@@H](C)N)=CC=C3CCc1cc2nc(NC3=NC=CC=C3C4=CC=C(C)C4OC[C@H](C)[C@@H](C)C(=O)N(C)C)sc2s1

121

叔丁酯(如实施例367中所述制备)(50mg, 0.115mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌的溶液中加入4-甲基噻唑-2-胺(14.47mg, 0.127mmol)、XANTPHOS(13.33mg, 0.023mmol)、 Cs_2CO_3 (75mg, 0.230mmol)和 Pd_2dba_3 (10.55mg, 0.012mmol)并将混合物在90℃加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(25%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 0.039mmol, 34%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 512.6 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 的计算值512.3; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.15\text{min}$ 。

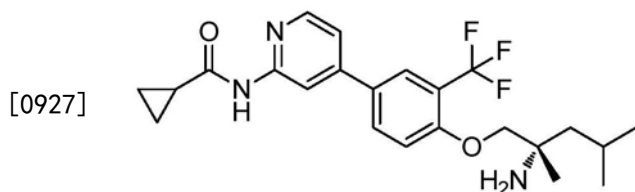


[0923] 部分B. (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺

[0924] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 0.049mmol)于DCM中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL, 8.00mmol)并将混合物搅拌1h。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取。收集EtOAc层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺(4mg, 0.0943mmol, 19%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 412.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OS}$ 的计算值412.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.38\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.53-8.58 (m, 1H), 8.12-8.22 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.53-1.76 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.01-1.05 (m, 6H) ppm。

[0925] 实施例389

[0926] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

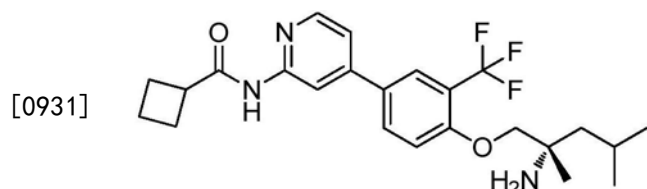


[0928] 向含有(S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.043mmol)(如实施例290中所述制备)的烧瓶中加入环丙烷甲酸(0.051mmol, 1.2当量)、HATU(24.40mg, 0.064mmol)、DIPEA(0.022mL, 0.128mmol)和DMF(1mL)。将反应混合物在60℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。在0℃向残余物中加入30%TFA的DCM溶液(1mL)并将混合物搅拌30min。除去溶剂并将粗制物通过反相制备型HPLC(方法E)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(13.4mg, 0.030mmol, 72%收率),为淡黄色固体。LCMS

(ESI) m/e 436.2 [$(M+H)^+$, $C_{23}H_{29}F_3N_3O_2$ 的计算值 436.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R = 2.54 \text{ min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.40-8.37 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.95-0.91 (m, 6H), 0.86-0.81 (m, 4H) ppm。

[0929] 实施例 390

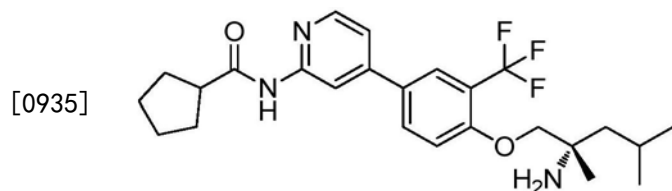
[0930] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺



[0932] 如实施例 389 中所述制备以获得 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环丁烷甲酰胺 (18 mg, 0.040 mmol, 93% 收率 (2 步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 450.2 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{31}F_3N_3O_2$ 的计算值 450.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R = 2.73 \text{ min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.40 (dt, $J = 16.9, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.82 (dt, $J = 12.2, 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 6H) ppm。

[0933] 实施例 391

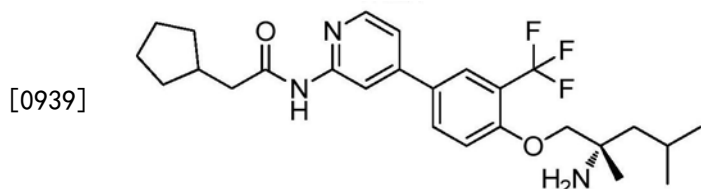
[0934] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺



[0936] 如实施例 389 中所述制备以获得 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)环戊烷甲酰胺 (3.5 mg, 7.55 μmol , 18% 收率 (2 步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 464.2 [$(M+H)^+$, $C_{25}H_{33}F_3N_3O_2$ 的计算值 464.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R = 2.90 \text{ min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.36 (dd, $J = 5.3, 1 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 5.3, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 2.97 (quin, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.90-1.62 (m, 7H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94-0.90 (m, 6H) ppm。

[0937] 实施例 392

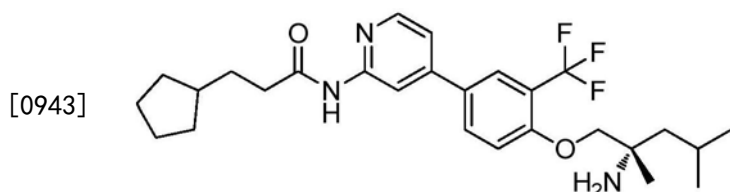
[0938] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环戊基乙酰胺



[0940] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环戊基乙酰胺(3.3mg, 6.91 μ mol, 16%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 478.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₅F₃N₃O₂的计算值478.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R = 3.08min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 8.8, 2.3Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.3Hz, 2H), 2.24 (dt, J = 15.2, 7.7Hz, 1H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 5H), 0.92-0.90 (dd, J = 6.5, 2.5Hz, 6H) ppm。

[0941] 实施例393

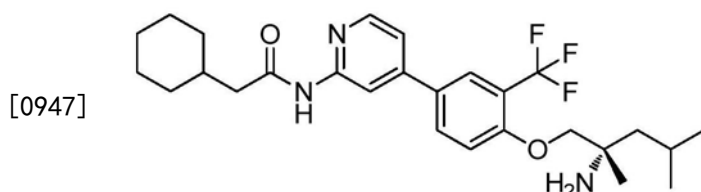
[0942] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-环戊基丙酰胺



[0944] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-环戊基丙酰胺(6.7mg, 0.014mmol, 32%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 492.2 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₇F₃N₃O₂的计算值492.3]; LC/MS保留时间(方法H): t_R = 3.23min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.3Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.60 (d, J = 4.0Hz, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (dd, J = 11.8, 6.8Hz, 2H), 0.94-0.89 (m, 6H) ppm。

[0945] 实施例394

[0946] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺

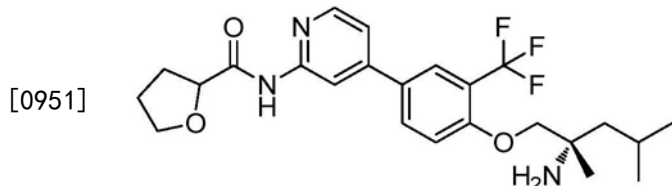


[0948] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环己基乙酰胺(7.6mg, 0.015mmol, 36%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 492.2 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₇F₃N₃O₂的计算值492.3]; LC/MS保留时间(方法H): t_R = 3.13min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.39

(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 2.31 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 5H), 1.42 (dd, $J=5.5, 2.0\text{Hz}$, 2H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 6H) ppm。

[0949] 实施例398

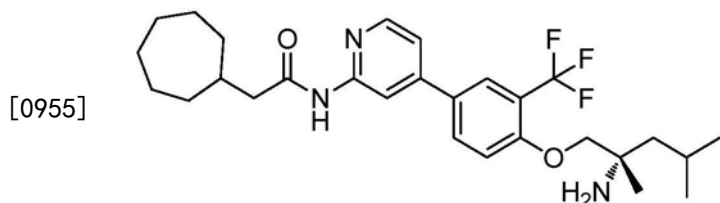
[0950] N-(4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)四氢呋喃-2-甲酰胺



[0952] 如实施例389中所述制备以获得N-(4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)四氢呋喃-2-甲酰胺(8.0mg, 0.017mmol, 40%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 466.3 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{31}F_3N_3O_3$ 的计算值466.22]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.87\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 2H), 8.01 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.52 (dd, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dt, $J=8.0, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.82 (m, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 3H), 1.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 6H) ppm。

[0953] 实施例399

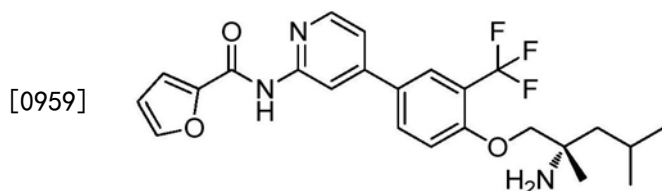
[0954] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环庚基乙酰胺



[0956] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-环庚基乙酰胺(2.7mg, 5.34 μmol , 12%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 506.2 [$(M+H)^+$, $C_{28}H_{39}F_3N_3O_2$ 的计算值506.29]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=3.31\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=5.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 2.34 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.64-1.35 (m, 10H), 1.28-1.13 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.92-0.90 (m, 6H) ppm。

[0957] 实施例400

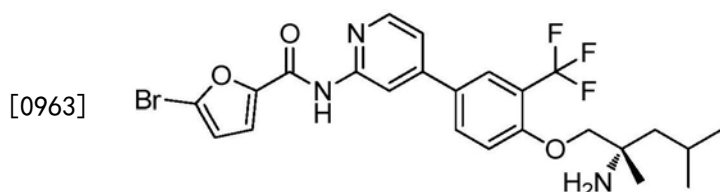
[0958] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)呋喃-2-甲酰胺



[0960] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)呋喃-2-甲酰胺(10.4mg,0.023mmol,52%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 462.2 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{27}F_3N_3O_3$ 的计算值462.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.67\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (br. s., 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.04 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.64 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=5.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 6H) ppm。

[0961] 实施例401

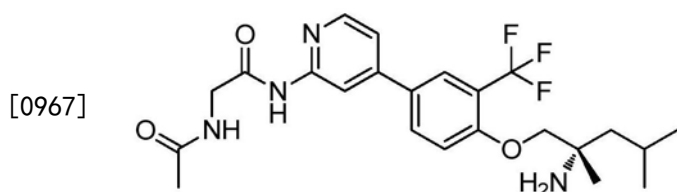
[0962] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-溴呋喃-2-甲酰胺



[0964] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-溴呋喃-2-甲酰胺(2.5mg,4.63 μmol ,11%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 540.0 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{26}BrF_3N_3O_3$ 的计算值540.1]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.95\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (br. s., 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 1.81 (dt, $J=12.8, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.94-0.91 (dd, $J=6.8, 3.8\text{Hz}$, 4H) ppm。

[0965] 实施例402

[0966] (S)-2-乙酰氨基-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

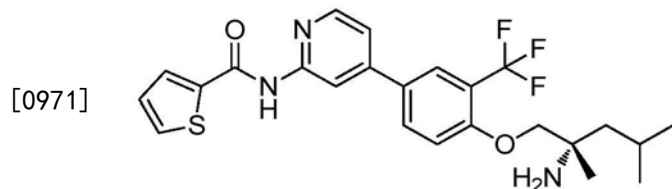


[0968] 如实施例389中所述制备以获得(S)-2-乙酰氨基-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(7.7mg,0.017mmol,38%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 467.2 [$(M+H)^+$, $C_{23}H_{30}F_3N_4O_3$ 的计算值467.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.03\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 8.20 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=5.3,$

1.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.92-0.90 (m, 6H) ppm。

[0969] 实施例403

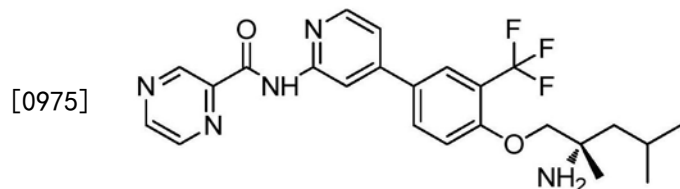
[0970] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺



[0972] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺(5.6mg, 0.012mmol, 27%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 478.0 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₇F₃N₃O₂S 的计算值478.1]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.77min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.47-8.43 (m, 2H), 8.28 (dd, J=3.8, 1.0Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.91 (dd, J=4.9, 1.1Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J=4.9, 3.9Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 6H) ppm。

[0973] 实施例404

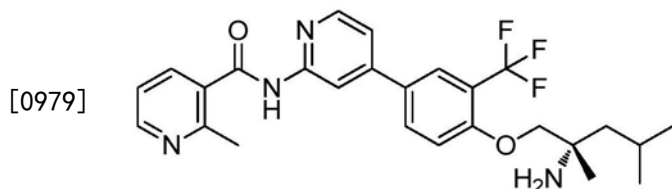
[0974] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0976] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(8.7mg, 0.018mmol, 43%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 474.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₇F₃N₅O₂ 的计算值474.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.65min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (br. s., 1H), 9.38 (d, J=1.5Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.87 (dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 8.55 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 1.81 (tt, J=12.4, 6.1Hz, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H) ppm。

[0977] 实施例405

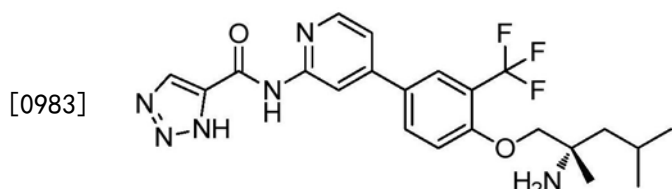
[0978] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲基烟酰胺



[0980] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-2-甲基烟酰胺(9.0mg,0.018mmol,43%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 487.2 [$(M+H)^+$, $C_{26}H_{30}F_3N_4O_2$ 的计算值487.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.39\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=8.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 6H) ppm。

[0981] 实施例406

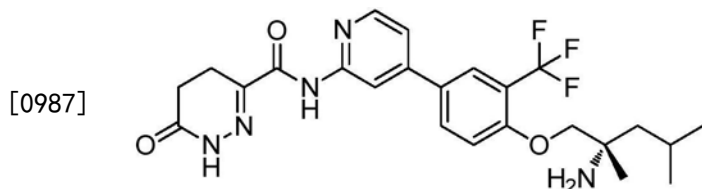
[0982] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺



[0984] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺(4.7mg,10.16 μmol ,24%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 463.3 [$(M+H)^+$, $C_{22}H_{26}F_3N_6O_2$ 的计算值463.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.44\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.14 (br. s., 1H), 8.50-8.47 (m, 2H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.07 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=5.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 6H) ppm。

[0985] 实施例407

[0986] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-甲酰胺

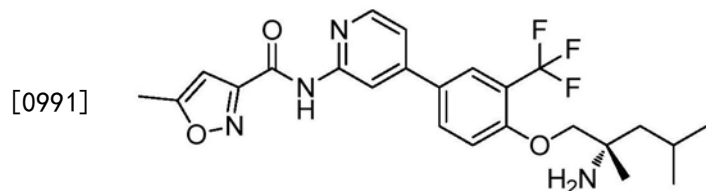


[0988] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-甲酰胺(4.9mg,9.97 μmol ,23%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 492.3 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{29}F_3N_5O_3$ 的计算值492.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.58\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.97

(m, 1H), 7.57 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.86 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.50 (t, J=8.5Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.96-0.92 (m, 6H) ppm。

[0989] 实施例408

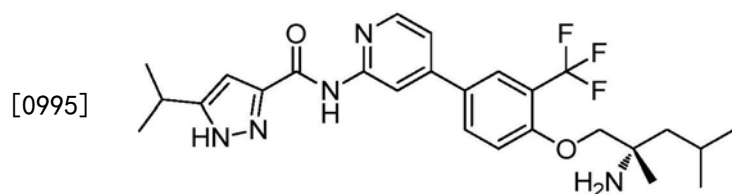
[0990] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺



[0992] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺(8.3mg, 0.017mmol, 41%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 477.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₈F₃N₄O₃的计算值477.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.82min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12-10.00 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.36 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.58 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=1.0Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (tt, J=12.6, 6.2Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.92-0.89 (m, 6H) ppm。

[0993] 实施例409

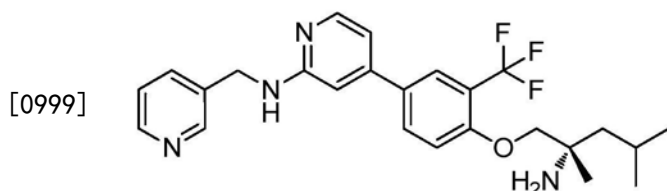
[0994] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0996] 如实施例389中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺(4.5mg, 8.94μmol, 21%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 504.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₃F₃N₅O₂的计算值504.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.76min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (br.s., 1H), 9.60 (br.s., 1H), 8.47 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.63 (br.s., 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.26 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.94-0.91 (m, 6H) ppm。

[0997] 实施例410

[0998] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-胺

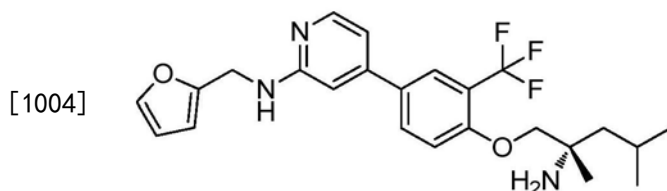


[1000] 向小瓶中加入氯化锌(5.83mg, 0.043mmol)、氰基硼氢化钠(8.06mg, 0.128mmol)和甲醇(1mL)。将反应混合物在RT搅拌1h并向该溶液中加入(S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例290中所述制备)(20mg, 0.043mmol)和烟醛(5.0mg, 0.047mmol)。将反应混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化地用于下一步。

[1001] 向冷却至0℃的粗制的中间体中加入30%TFA的DCM溶液(1mL)并将混合物搅拌30min。减压除去溶剂并将粗制物通过反相制备型HPLC(方法E)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-胺,为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 459.3[(M+H)⁺, C₂₅H₃₀F₃N₄O的计算值459.23];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.70min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.05(d, J=5.0Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.84(d, J=2.0Hz, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.37(d, J=8.5Hz, 1H), 6.97(t, J=6.0Hz, 1H), 6.85(dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.39-6.37(m, 1H), 6.28-6.25(m, 1H), 4.51(d, J=6.0Hz, 2H), 4.00-3.93(m, 2H), 1.80(dt, J=12.8, 6.1Hz, 1H), 1.54-1.41(m, 2H), 1.20(s, 3H), 0.93-0.90(m, 6H) ppm。

[1002] 实施例411

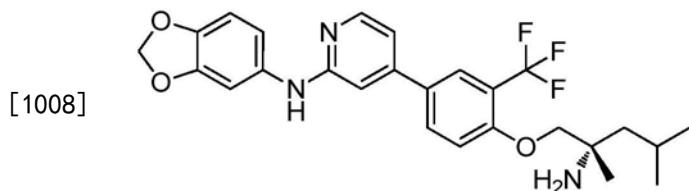
[1003] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(呋喃-2-基甲基)吡啶-2-胺



[1005] 如实施例412中所述制备以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(呋喃-2-基甲基)吡啶-2-胺(4.7mg, 10.50μmol, 24%收率(2步)),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 448.2[(M+H)⁺, C₂₄H₂₉F₃N₃O₂的计算值448.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=2.76min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.57(d, J=2.0Hz, 1H), 8.43(dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 8.03(d, J=5.5Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.83(d, J=2.5Hz, 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.21-7.16(m, 1H), 6.84(dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 4.55(d, J=6.0Hz, 2H), 3.96-3.89(m, 2H), 1.83-1.75(m, 1H), 1.51-1.39(m, 2H), 1.18(s, 3H), 0.92-0.90(m, 6H) ppm。

[1006] 实施例412

[1007] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-2-胺

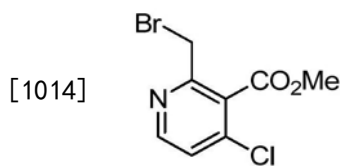
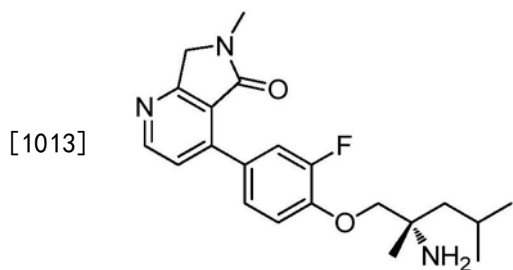


[1009] 向微波小瓶中加入(S) - (1 - (4 - (2-氨基吡啶-4-基) -2 - (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.043mmol)、5-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯(0.043mmol, 1eq)、碳酸铯(27.9mg, 0.086mmol)、XANTPHOS(12.38mg, 0.021mmol)和1,4-二噁烷(1mL)。将反应混合物用氮气净化并加入Pd2(dba)3(19.59mg, 0.021mmol)。然后将反应混合物在微波中在100℃照射1h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗产物未经进一步纯化地用于下一步。

[1010] 在0℃向粗制的中间体中加入30%TFA的DCM溶液(1mL)并将混合物搅拌30min。除去溶剂并将粗制物通过反相制备型HPLC(方法E)纯化以获得(S) - 4 - (4 - ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3 - (三氟甲基) 苯基) -N - (苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 吡啶-2-胺, 为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 488.2[(M+H)⁺, C₂₆H₂₉F₃N₃O₃的计算值488.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.88min。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.25(br.s., 1H), 8.16(d, J=5.5Hz, 1H), 8.07-8.02(m, 1H), 7.95(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.24-7.06(m, 2H), 7.02-6.96(m, 1H), 6.88(d, J=8.5Hz, 1H), 5.99(s, 2H), 4.21(s, 2H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.39(s, 3H), 0.98-0.90(m, 6H) ppm。

[1011] 实施例413

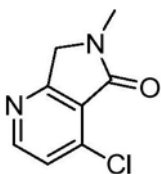
[1012] (S) - 4 - (4 - ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3-氟苯基) -6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



[1015] 部分A.2-(溴甲基)-4-氯烟酸甲酯

[1016] 向4-氯-2-甲基盐酸甲酯(0.5g, 2.69mmol)于CCl₄(10mL)中的溶液中加入NBS(0.623g, 3.50mmol), 随后加入AIBN(0.044g, 0.269mmol)。将反应混合物在90℃加热16h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得2-(溴甲基)-4-氯烟酸甲酯(0.3g, 1.090mmol, 40%收率), 为酒红色油。LCMS(ESI)m/e 264.0(溴模式)[(M+H)⁺, C₈H₈BrClNO₂的计算值264.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.13min。

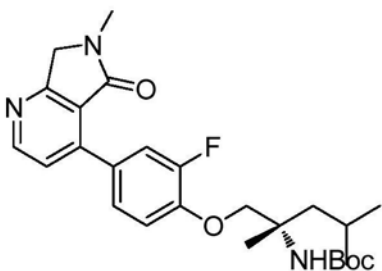
[1017]



[1018] 部分B. 4-氯-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1019] 在压力管中将2-(溴甲基)-4-氯烟酸甲酯(0.075g, 0.284mmol)于2M甲基胺的THF溶液(0.709mL, 1.418mmol)中的溶液在70℃加热30min。将混合物冷却至室温, 减压浓缩, 用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(80mL)萃取。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得4-氯-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.03g, 0.164mmol, 58%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 183.0 [(M+H)⁺, C₈H₈ClN₂O的计算值183.0]; LC/MS保留时间(方法F): t_R=1.43min。

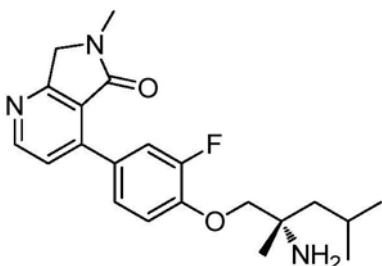
[1020]



[1021] 部分C. (S)-1-(2-氟-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[1022] 将4-氯-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.03g, 0.164mmol)、(S)-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(如实施例253, 部分B中所述制备)(0.074g, 0.164mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.013g, 0.016mmol)和磷酸氢二钾(0.057g, 0.329mmol)于1,4-二噁烷(6mL)-水(2mL)中的混合物在100℃加热3h。将溶液冷却至室温并减压浓缩。加入水(20mL)并将该溶液用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.015g, 0.024mmol, 15%收率), 为胶状液体。LCMS (ESI) m/e 472.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₅FN₃O₄的计算值472.2]; LC/MS保留时间(方法F): t_R=2.29min。

[1023]



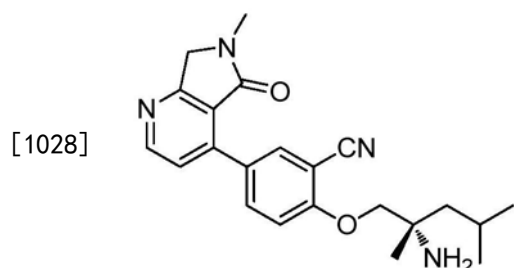
[1024] 部分D. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1025] 在0℃向(S)-1-(2-氟-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-

基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.012g, 0.025mmol) 于DCM (3mL) 中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液 (0.127mL, 0.509mmol) 并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC (方法B) 纯化以获得(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3-氟苯基) -6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 (0.007g, 0.019mmol, 74% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 372.0 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₇FN₃O₂ 的计算值 372.2]; LC/MS 保留时间 (方法E): t_R = 0.95min; LCMS 保留时间 (方法F): t_R = 1.13min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.72 (d, J=5.52Hz, 1H), 7.62 (dd, J=12.30, 2.26Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.31 (t, J=8.53Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.15-4.31 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.72 (d, J=9.04Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02-1.14 (m, 6H) ppm。

[1026] 实施例414

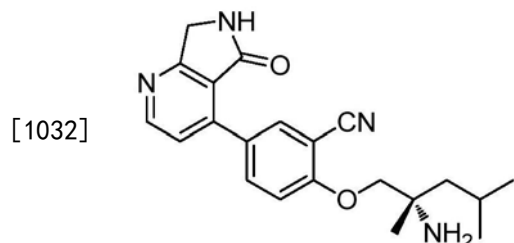
[1027] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基) 苄腈



[1029] 以与如实施例413中所述的类似的方式在最终步骤中使用(S)-(1-(2-氰基-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.05g, 0.042mmol) 制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基) 苄腈 (0.005g, 0.013mmol, 30% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 379.0 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₇N₄O₂ 的计算值 379.2]; LC/MS 保留时间 (方法E): t_R = 0.96min; LCMS 保留时间 (方法F): t_R = 1.12min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.75 (d, J=5.52Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.51Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.52 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.53Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, J=2.51Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.09 (m, 6H) ppm。

[1030] 实施例415

[1031] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基) 苄腈

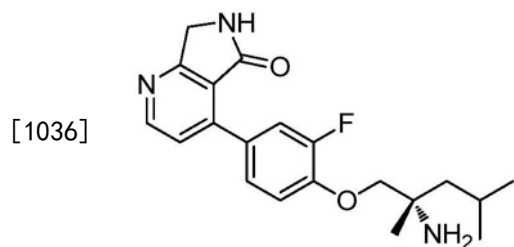


[1033] 以与如实施例413中所述的类似的方式在最终步骤中使用(S)-(1-(2-氰基-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.05g, 0.108mmol) 制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-(5-氧代-

6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基) 苜腈(0.03g,0.082mmol,76%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 365.0 [$(M+H)^+$, $C_{21}H_{25}N_4O_2$ 的计算值365.2]; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=0.89min$; LCMS保留时间(方法F): $t_R=0.99min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.79 (d, $J=5.52Hz$, 1H), 8.01-8.14 (m, 2H), 7.53 (d, $J=5.02Hz$, 1H), 7.39 (d, $J=9.04Hz$, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28-4.37 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.09 (m, 6H) ppm。

[1034] 实施例416

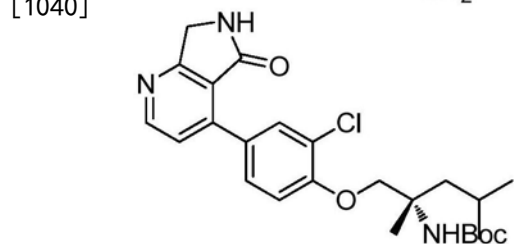
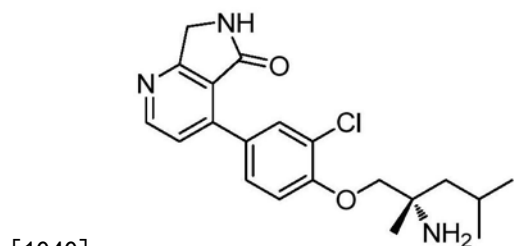
[1035] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



[1037] 以与如实施例413中所述的类似的方式在最终步骤中使用(S)-(1-(2-氟-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.05g,0.109mmol)制备以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.025g,0.068mmol,63%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 358.0 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{25}FN_3O_2$ 的计算值358.2]; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=0.90min$; LCMS保留时间(方法F): $t_R=1.01min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.74 (d, $J=5.02Hz$, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.26 (t, $J=8.53Hz$, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.99-4.12 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.04 (m, 6H) ppm。

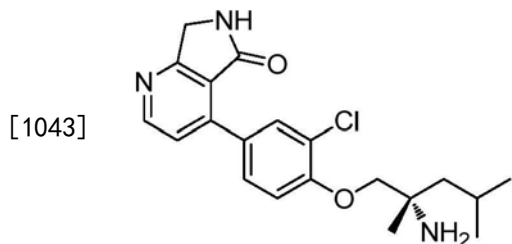
[1038] 实施例417

[1039] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



[1041] 部分A. (S)-(1-(2-氯-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1042] 将4-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.05g,0.297mmol)、(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例260,部分A和B中所述制备)(0.139g,0.297mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.034g,0.030mmol)、KBr(0.046g,0.386mmol)和磷酸钾(0.445mL,0.890mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-(1-(2-氯-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g,0.124mmol,42%收率),为微黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 474.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₂ClN₃O₄的计算值474.2];LC/MS保留时间(方法F):t_R=2.30min。

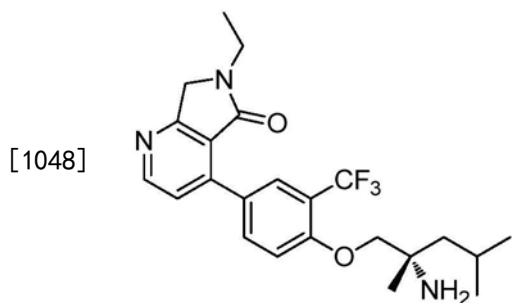


[1044] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

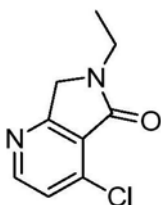
[1045] 在0℃将(S)-(1-(2-氯-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.105mmol)于DCM(3mL)中的搅拌的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.527mL,2.110mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(28mg,0.073mmol,69%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 374.0[(M+H)⁺,C₂₀H₂₅ClN₃O₂的计算值374.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=1.13min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.74(d,J=5.02Hz,1H),7.84(d,J=2.01Hz,1H),7.67(dd,J=8.53,2.01Hz,1H),7.50(d,J=5.02Hz,1H),7.22(d,J=8.53Hz,1H),4.53(s,2H),4.01-4.12(m,2H),1.82-1.95(m,1H),1.71-1.81(m,1H),1.58-1.66(m,1H),1.40(s,3H),1.04(m,6H)ppm。

[1046] 实施例418

[1047] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



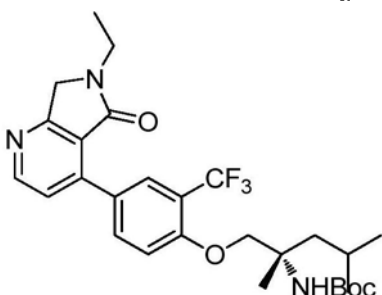
[1049]



[1050] 部分A. 4-氯-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1051] 在密封的管中将2-(溴甲基)-4-氯烟酸甲酯(0.5g, 1.890mmol)用2M乙基胺的THF溶液(4.73mL, 9.45mmol)处理并在70℃加热30min。将反应混合物冷却至室温,然后用水(150mL)稀释并用二氯甲烷(280mL)萃取。将有机层分离并用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以获得4-氯-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.35g, 1.304mmol, 69%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 197.0 $[(M+H)^+]$, $C_9H_{10}ClN_2O$ 的计算值197.0; LC/MS保留时间(方法F): $t_R=1.56min$ 。

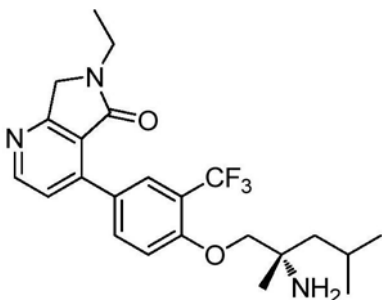
[1052]



[1053] 部分B. (S)-1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1054] 将4-氯-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.05g, 0.186mmol)、(S)-1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255, 步骤A和B中所述制备)(0.093g, 0.186mmol)、 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.022g, 0.019mmol)、KBr(0.029g, 0.242mmol)和磷酸钾(0.279mL, 0.559mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.22g, 0.166mmol, 89%收率),为苍白色半固体。LCMS (ESI) m/e 480.2 $[(M+H-tBu)^+]$, $C_{28}H_{37}F_3N_3O_4$ 的计算值536.2; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.66min$ 。

[1055]

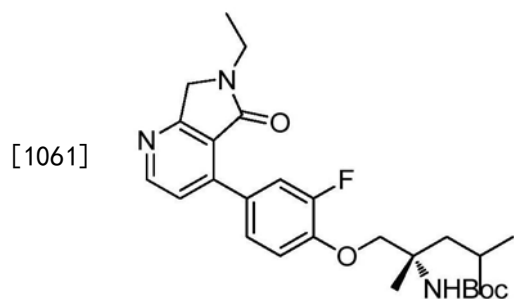
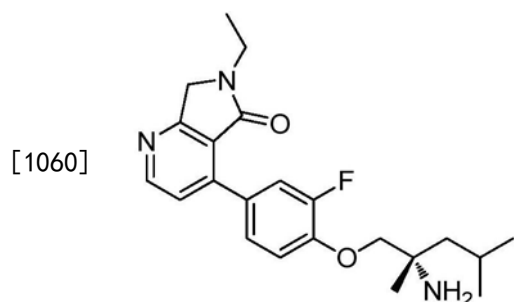


[1056] 部分C. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1057] 在0℃将(S)-(1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.22g,0.166mmol)于DCM(5mL)中的搅拌的溶液用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.829mL,3.32mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.07g,0.159mmol,96%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 436.0[(M+H)⁺, C₂₃H₂₉F₃N₃O₂的计算值436.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.36min;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.48min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ=8.75(d,J=5.5Hz,1H),8.05(d,J=2.5Hz,1H),7.99(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),7.52(d,J=5.0Hz,1H),7.39(d,J=9.0Hz,1H),4.34-4.22(m,2H),3.71(q,J=7.5Hz,2H),3.3(s,2H),1.94-1.84(m,2H),1.77-1.70(m,1H),1.55(s,3H),1.34-1.30(m,3H),1.11-1.01(m,6H)ppm。

[1058] 实施例419

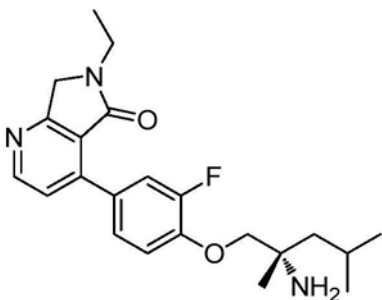
[1059] (S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



[1062] 部分A.(S)-(1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1063] 将4-氯-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(如实施例418中所述制备)(0.05g,0.186mmol)、(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例253,部分B中所述制备)(0.084g,0.186mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.022g,0.019mmol)、KBr(0.029g,0.242mmol)和磷酸钾(0.279mL,0.559mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-(1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.16g,0.113mmol,61%收率),为苍白色半固体。LCMS(ESI)m/e 486.2[(M+H)⁺, C₂₇H₃₇FN₃O₄的计算值486.3];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.58min。

[1064]



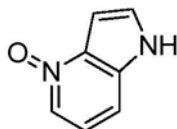
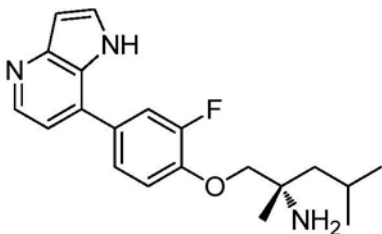
[1065] 部分B. (S)-4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1066] 在0℃将(S)-1-(4-(6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.16g,0.113mmol)于DCM(5mL)中的搅拌的溶液用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.564mL,2.257mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.025g,0.065mmol,58%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 386.0[(M+H)⁺,C₂₂H₂₉FN₃O₂的计算值386.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.21min;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.13min。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.69(d,J=5.60Hz,1H),7.47-7.65(m,3H),7.26(m,1H),4.57(s,2H),4.06-4.16(m,2H),3.62-3.72(m,2H),1.75-1.88(m,2H),1.61-1.66(m,1H),1.42(s,3H),1.28-1.31(m,3H),1.01-1.06(m,6H)ppm。

[1067] 实施例420

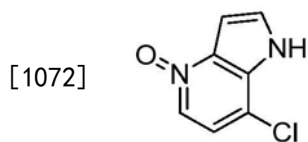
[1068] (S)-1-(2-氟-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1069]



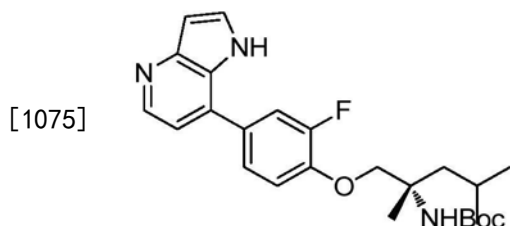
[1070] 部分A.1H-吡咯并[3,2-b]吡啶4-氧化物

[1071] 在0℃向1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.85g,7.20mmol)于DCM(20mL)中的溶液中加入m-CPBA(2.71g,8.63mmol)并将混合物在RT搅拌过夜。将该溶液温热至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10%甲醇于二氯甲烷中的溶液)纯化以获得1H-吡咯并[3,2-b]吡啶4-氧化物(0.85g,6.34mmol,88%收率),为黄色固体,¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ11.79(bs,1H),8.03(dd,J=6.04,0.76Hz,1H),7.55-7.62(m,1H),7.45(d,J=7.93Hz,1H),7.08(dd,J=8.31,6.04Hz,1H),6.63-6.69(m,1H),ppm。



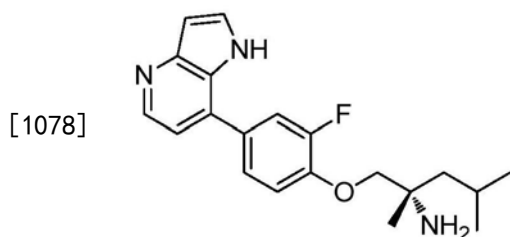
[1073] 部分B. 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1074] 将1H-吡咯并[3,2-b]吡啶4-氧化物(0.85g, 6.34mmol)于POCl₃(11.81mL, 127mmol)中的溶液在回流下加热6h。将反应混合物减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用二氯甲烷(50mL)萃取。将有机层分离, 经硫酸钠干燥并减压浓缩以获得7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.85g, 4.90mmol, 77%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 153.2[(M+H)⁺, C₇H₆ClN₂的计算值153.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.80min。



[1076] 部分C. (S)-1-(2-氟-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1077] 将7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.05g, 0.328mmol)、(S)-1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例253, 部分B中所述制备)(0.148g, 0.328mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.019g, 0.016mmol)、KBr(0.051g, 0.426mmol)和磷酸钾(0.492mL, 0.983mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得(S)-1-(2-氟-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.125mmol, 38%收率), 为带棕色的半固体。LCMS (ESI) m/e 440.2[(M-H)⁻, C₂₅H₃₁FN₃O₃的计算值440.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.79min。



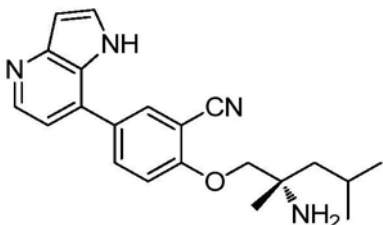
[1079] 部分D. (S)-1-(2-氟-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1080] 在0℃将(S)-1-(2-氟-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.136mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.679mL, 2.72mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.01g, 0.029mmol, 21%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 342.0[(M+H)⁺, C₂₀H₂₅FN₃O的计算值342.2]; LC/MS保留时间(方法E): t_R=0.75; LCMS保留时间(方法F): t_R=

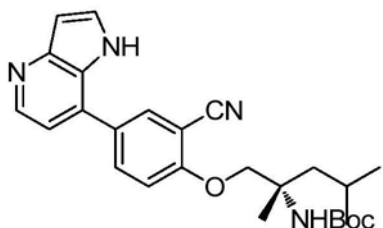
1.17min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.38 (bs, 1H), 8.37 (d, J=4.52Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.78Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.02Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.89-1.02 (m, 6H) ppm。

[1081] 实施例421

[1082] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苄腈

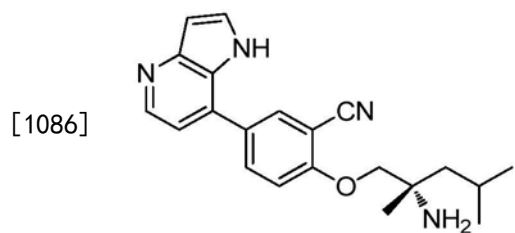


[1083]



[1084] 部分A. (S)-(1-(2-氰基-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1085] 将7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(如实施例420中所述制备)(0.05g, 0.328mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254, 部分B-G中所述制备)(0.150g, 0.328mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.038g, 0.033mmol)、KBr(0.051g, 0.426mmol)和磷酸钾(0.492mL, 0.983mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.128mmol, 39%收率),为带棕色的半固体。LCMS (ESI) m/e 449.2 [M+H]⁺, C₂₆H₃₃N₄O₃的计算值449.2; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.49min。



[1086]

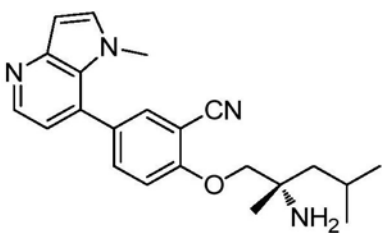
[1087] 部分B. (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苄腈

[1088] 在0℃将(S)-(1-(2-氰基-4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.557mmol)于DCM(5mL)中的搅拌的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2.79mL, 11.15mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苄腈(0.01g, 0.027mmol, 5%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 349.0

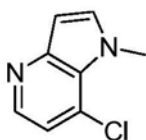
[$(M+H)^+$, $C_{21}H_{25}N_4O$ 的计算值 349.2]; LC/MS 保留时间 (方法 E): $t_R = 0.73 \text{ min}$; LCMS 保留时间 (方法 F): $t_R = 1.17 \text{ min}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.46 (bs, 1H), 8.40 (d, $J = 5.02 \text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 2.01 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.78, 2.26 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 3.26 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.53 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 5.02 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J = 3.26, 1.76 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (bs, 2H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 6H) ppm.

[1089] 实施例 423

[1090] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苄腈

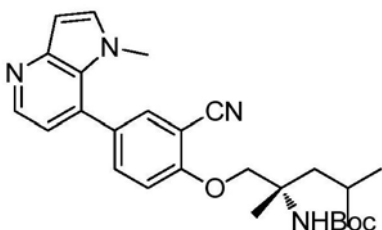


[1091]



[1092] 部分 A. 7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1093] 在 0°C 向 7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (如实施例 420 中所述制备) (0.3 g , 1.612 mmol) 于 DMF (5 mL) 中的溶液中加入 NaH (0.129 g , 3.22 mmol)。将混合物在 RT 搅拌 30 min 并且然后加入甲基碘 (0.302 mL , 4.84 mmol) 并将混合物搅拌过夜。将混合物用水 (20 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (0.16 g , 0.463 mmol , 29% 收率), 为带棕色的半固体。LCMS (ESI) m/e 167.0 [$(M+H)^+$, $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2$ 的计算值 167.0]; LC/MS 保留时间 (方法 A1): $t_R = 2.65 \text{ min}$.

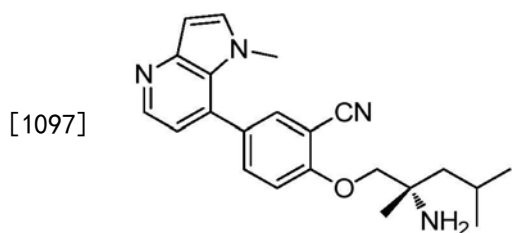


[1094]

[1095] 部分 B. (S)-(1-(2-氰基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1096] 将 7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (0.06 g , 0.174 mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 254, 部分 B-G 中所述制备) (0.08 g , 0.176 mmol)、KBr (0.027 g , 0.226 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.020 g , 0.017 mmol) 和磷酸钾 (0.261 mL , 0.521 mmol) 于 1,4-二噁烷 (5 mL) 中的混合物在 100°C 加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 用盐水稀释并用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-(1-(2-氰基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.02 g ,

0.031mmol, 18%收率), 为带棕色的半固体。LCMS (ESI) m/e 463.2 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{35}N_4O_3$ 的计算值463.2; LC/MS保留时间(方法F): $t_R=2.21min$ 。

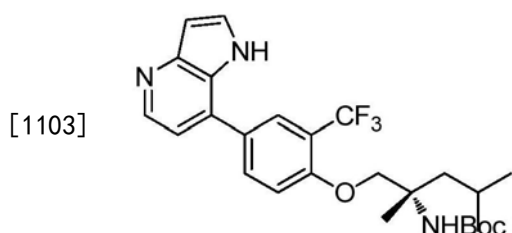
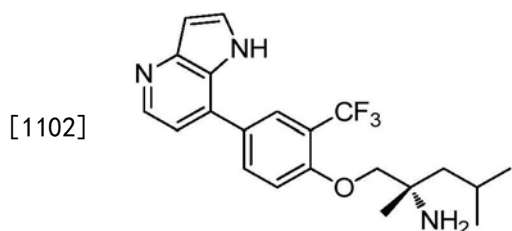


[1098] 部分C. (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苄腈

[1099] 在0℃将(S)-1-(2-氰基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.065mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.324mL, 1.297mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苄腈(0.005g, 0.014mmol, 21%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 363.0 $[(M+H)^+]$, $C_{22}H_{27}N_4O$ 的计算值363.2; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=0.82min$; LCMS保留时间(方法F): $t_R=1.44min$ 。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.27-8.33(m, 2H), 7.98(dd, $J=8.53, 1.00Hz$, 1H), 7.68(d, $J=8.53Hz$, 1H), 7.58(d, $J=3.51Hz$, 1H), 7.40(d, $J=9.04Hz$, 1H), 6.66-6.71(m, 1H), 4.29(d, $J=4.52Hz$, 2H), 3.92(s, 3H), 1.93(s, 2H), 1.73(d, $J=8.53Hz$, 1H), 1.50-1.59(m, 3H), 1.09(m, 6.53Hz, 6H) ppm。

[1100] 实施例424

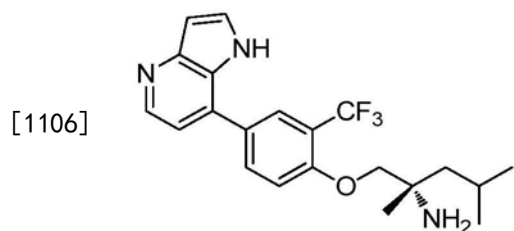
[1101] (S)-1-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1104] 部分A. (S)-1-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1105] 将7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(如实施例420中所述制备)(0.03g, 0.197mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.337g, 0.671mmol)、KBr(0.02g, 0.197mmol)、 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.023g, 0.020mmol)和磷酸钾(0.295mL, 0.590mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。

将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.059mmol, 30%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 492.2 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值 492.2]; LC/MS 保留时间(方法F): $t_R=2.10\text{min}$ 。

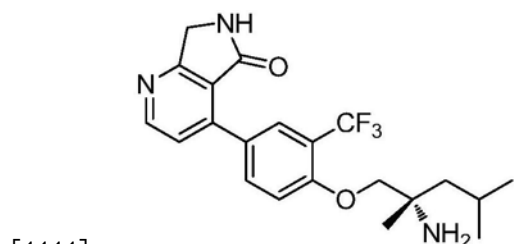


[1107] 部分B. (S)-1-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

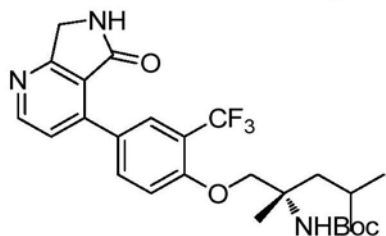
[1108] 在 0°C 将(S)-(1-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.061mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.305mL, 1.221mmol)处理并将混合物在RT搅拌2h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-1-(4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.005g, 0.013mmol, 21%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 392.0 [$(M+H)^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的计算值 392.2]; LC/MS 保留时间(方法E): $t_R=0.89\text{min}$; LCMS 保留时间(方法F): $t_R=1.55\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.42 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.69 (d, $J=3.51\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=9.04\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=3.51\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.75 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.07 (m, 6H) ppm。

[1109] 实施例425

[1110] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



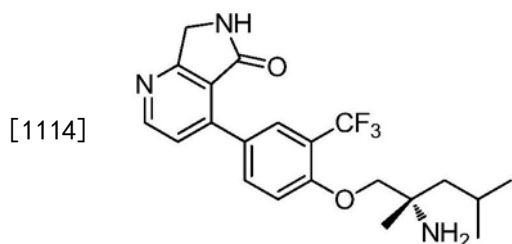
[1111]



[1112] 部分A. (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1113] 将4-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(如实施例415中所述制备)(0.03g, 0.178mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-

2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例290中所述制备)(0.034g,0.178mmol)、KBr(0.028g,0.231mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.021g,0.018mmol)和磷酸氢二钾(0.267mL,0.534mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(15mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g,0.057mmol,32%收率),为带棕色的半固体。LCMS(ESI)m/e 508.2[(M+H)⁺,C₂₆H₃₃F₃N₃O₄的计算值508.2];LC/MS保留时间(方法F):t_R=2.40min。

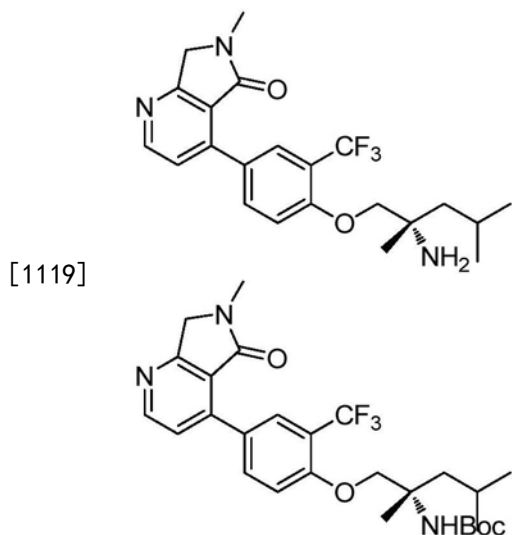


[1115] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1116] 在0℃将(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.049mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.246mL,0.985mmol)处理并搅拌4h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.005g,0.012mmol,24%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 408.0[(M+H)⁺,C₂₁H₂₄F₃N₃O₂的计算值408.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.07min;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.30min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ 8.77(d,J=5.02Hz,1H),8.04(d,J=2.51Hz,1H),7.97(dd,J=8.53,2.51Hz,1H),7.53(d,J=5.02Hz,1H),7.33(d,J=9.04Hz,1H),4.52-4.61(m,2H),4.01-4.13(m,2H),1.94(s,1H),1.81-1.90(m,1H),1.56-1.74(m,2H),1.36(s,3H),1.03(m,6H)ppm。

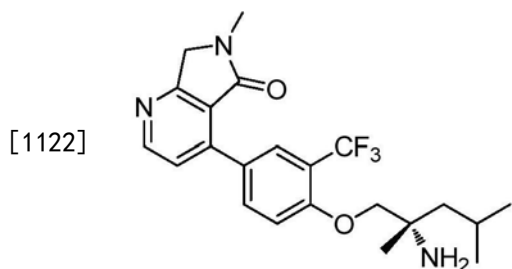
[1117] 实施例426

[1118] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



[1120] 部分A. (S)-2-(2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1121] 将4-氯-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(如实施例413中所述制备)(0.04g,0.219mmol)、(S)-2-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例290中所述制备)(0.045g,0.219mmol)、KBr(0.034g,0.285mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.025g,0.022mmol)和磷酸钾(0.329mL,0.657mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液在100℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-2-(2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g,0.055mmol,25%收率),为带棕色的半固体。LCMS(ESI)m/e 522.2[(M+H)⁺,C₂₇H₃₅F₃N₃O₄的计算值522.2];LC/MS保留时间(方法F):t_R=2.49min。



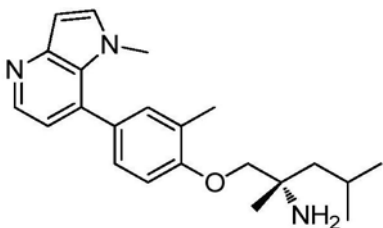
[1123] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1124] 在0℃将(S)-2-(2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.048mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.240mL,0.959mmol)处理并搅拌4h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.005g,0.012mmol,24%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 422.0[(M+H)⁺,C₂₂H₂₇F₃N₃O₂的计算值422.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.43min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.74(d,J=

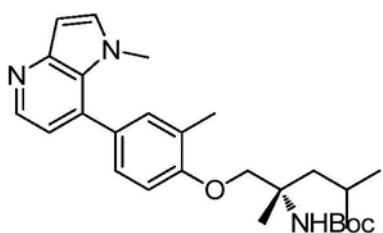
5.52Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.78, 2.26Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.53Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.15 (q, J=9.54Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.76 (d, J=5.52Hz, 1H), 1.67 (d, J=5.52Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.04 (m, 6H) ppm。

[1125] 实施例427

[1126] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-胺



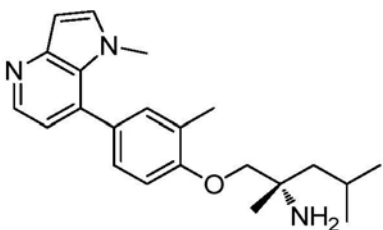
[1127]



[1128] 部分A. (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1129] 将7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(如实施例423中所述制备)(0.06g, 0.174mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例259, 部分A和B中所述制备)(80mg, 0.176mmol)、KBr(0.027g, 0.226mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.020g, 0.017mmol)和磷酸钾(0.261mL, 0.521mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g, 0.046mmol, 26%收率), 为带棕色的半固体。LCMS (ESI) m/e 452.2 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₆N₃O₃的计算值452.3]; LC/MS保留时间(方法F): t_R=2.13min。

[1130]



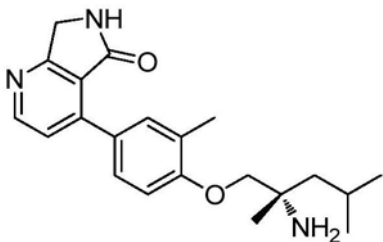
[1131] 部分B. (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-胺

[1132] 在0℃将(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.066mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.332mL, 1.329mmol)处理并搅拌3h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-

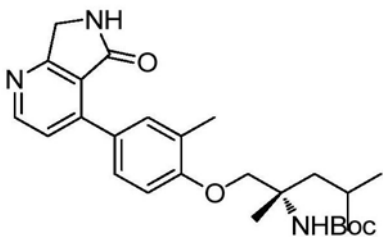
7-基)苯氧基)戊-2-胺(0.005g,0.014mmol,21%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 352.2 [$(M+H)^+$, $C_{22}H_{30}N_3O$ 的计算值352.2]; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=0.90\text{min}$; LCMS保留时间(方法F): $t_R=1.46\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 3.90 (bs, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.96 (m, 6H) ppm。

[1133] 实施例428

[1134] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

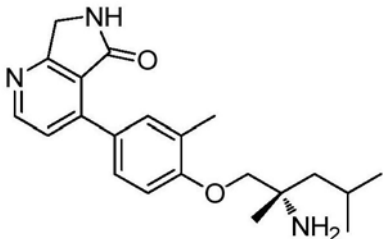


[1135]



[1136] 部分A. (S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1137] 将4-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(如实施例415中所述制备)(0.03g,0.178mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例259,部分A和B中所述制备)(80mg,0.178mmol)、KBr(0.028g,0.231mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.021g,0.018mmol)和磷酸钾(0.267mL,0.534mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.037mmol,21%收率),为带棕色的半固体。LCMS (ESI) m/e 454.2 [$(M+H)^+$, $C_{26}H_{36}N_3O_4$ 的计算值,454.2]; LC/MS保留时间(方法F): $t_R=2.34\text{min}$ 。



[1138]

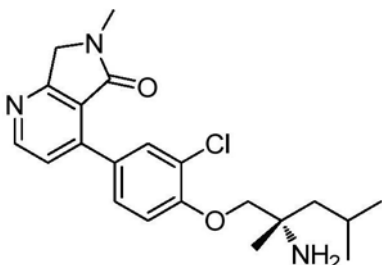
[1139] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-6,7-二氢-5H-

吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

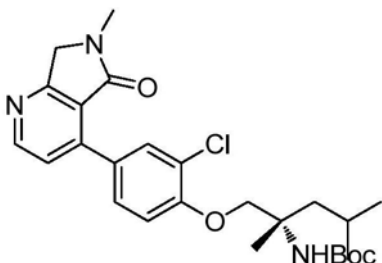
[1140] 在0℃将(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.025g,0.055mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.276mL,1.102mmol)处理并搅拌3h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.005g,0.014mmol,25%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 354.0[(M+H)⁺,C₂₁H₂₈N₃O₂的计算值354.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=0.97min;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.06min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.70(d,J=5.52Hz,1H),7.55-7.60(m,2H),7.48(d,J=5.02Hz,1H),7.05(d,J=9.04Hz,1H),4.51(s,2H),4.03(q,J=9.54Hz,2H),2.38(s,3H),1.74-1.91(m,1H),1.64(dd,J=14.06,5.52Hz,2H),1.42(s,3H),1.04(m,6H)ppm。

[1141] 实施例429

[1142] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮



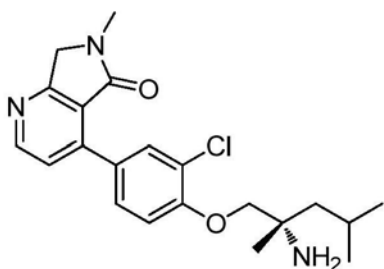
[1143]



[1144] 部分A. (S)-(1-(2-氯-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1145] 在100℃将4-氯-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(如实施例413中所述制备)(0.03g,0.164mmol)、(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285中所述制备)(0.121g,0.260mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.019g,0.016mmol)、KBr(0.020g,0.164mmol)和磷酸氢二钾(0.029g,0.164mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氯-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g,0.074mmol,45%收率),为带棕色的半固体。LCMS(ESI)m/e 488.2[(M+H)⁺,C₂₆H₃₅ClN₃O₄的计算值488.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.87min。

[1146]



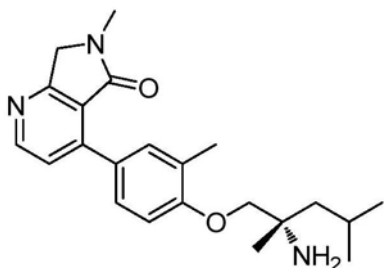
[1147] 部分B. (S)-4-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1148] 在0℃将(S)-(1-(2-氯-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.102mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.512mL,2.049mmol)处理并搅拌4h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.03g,0.077mmol,75%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 388.0[(M+H)⁺,C₂₁H₂₇ClN₃O₂的计算值388.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.14;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.20min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.71(d,J=5.52Hz,1H),7.84(d,J=2.01Hz,1H),7.66(dd,J=8.53,2.51Hz,1H),7.49(d,J=5.52Hz,1H),7.24(d,J=8.53Hz,1H),4.57(s,2H),4.05-4.21(m,2H),3.22(s,3H),1.76-1.91(m,2H),1.58-1.73(m,1H),1.43(s,3H),1.05(m,6H)ppm。

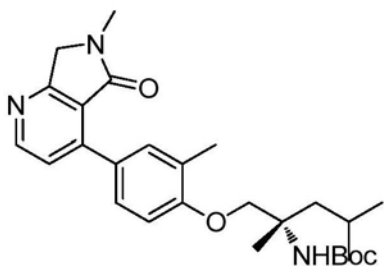
[1149] 实施例430

[1150] (S)-4-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1151]



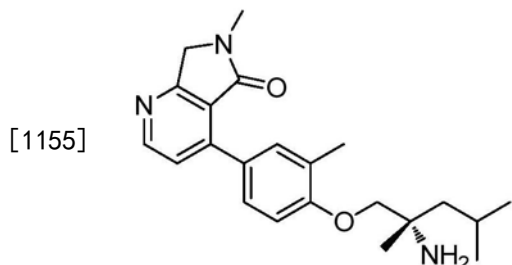
[1152]



[1153] 部分A. (S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1154] 将4-氯-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(如实施例413中所述制备)(0.03g,0.164mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例259,部分A和B中所述制备)(80mg,0.176mmol)、KBr(0.025g,0.214mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.019g,0.016mmol)和磷酸钾

(0.246mL, 0.493mmol) 于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g, 0.054mmol, 33%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 412.2 (M+H-^tBu)⁺, C₂₇H₃₈N₃O₄的计算值468.3; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.73min。

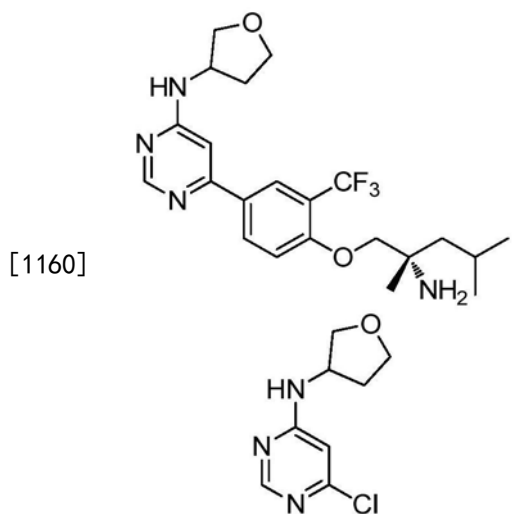


[1156] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

[1157] 在0℃将(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.107mmol)于DCM(5mL)中的溶液用4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.535mL, 2.139mmol)处理并将混合物搅拌4h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(0.025g, 0.067mmol, 62%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.0 [(M+H)⁺], C₂₂H₃₀N₃O₂的计算值368.2; LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.13min; LCMS保留时间(方法F): t_R=1.13min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.67 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.47 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.04Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.01-4.14 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.05 (m, 6H) ppm。

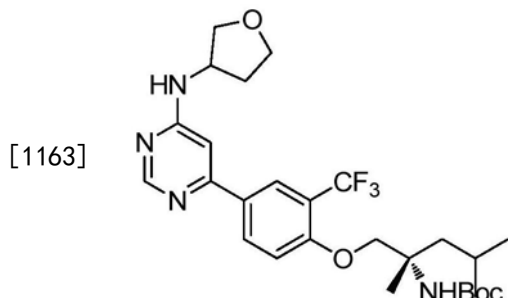
[1158] 实施例448

[1159] 6-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺



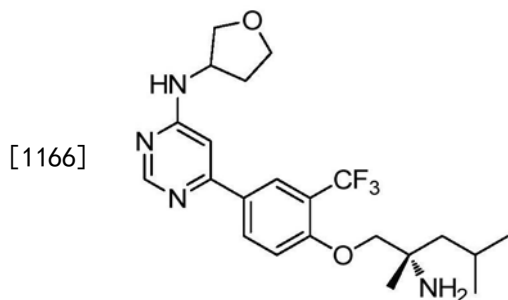
[1161] 部分A.6-氯-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺

[1162] 在0℃向4,6-二氯嘧啶(0.3g,2.014mmol)于DMF(10mL)中的搅拌的溶液中加入NaH(0.242g,6.04mmol)。搅拌5min后,加入四氢呋喃-3-胺(0.175g,2.014mmol)并在RT搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(50mL)稀释并用DCM(80mL)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以获得6-氯-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.3g,0.872mmol,43%收率),为微黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 200.4[(M+H)⁺, C₈H₁₁ClN₃O的计算值,200.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.60min。



[1164] 部分B.((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1165] 将6-氯-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.05g,0.140mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(0.070g,0.140mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.011g,0.014mmol)和Cs₂CO₃(0.137g,0.421mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤硅藻土床。将滤液减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.118mmol,84%收率),为微黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 539.2[(M+H)⁺, C₂₇H₃₈F₃N₄O₄的计算值539.3];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=3.05min。



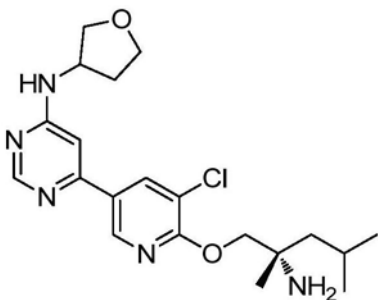
[1167] 部分C.6-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺

[1168] 在0℃向((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.223mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入TFA(0.172mL,2.228mmol)并使反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得6-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.008g,0.017mmol,7%收

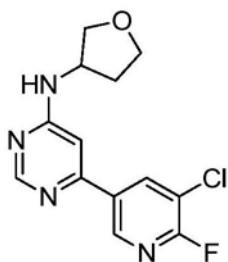
率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 439.2 [$(M+H)^+$, $C_{22}H_{30}F_3N_4O_2$ 的计算值439.2]; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.78\text{min}$; LCMS保留时间(方法F): $t_R=2.39\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.50 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J=8.78, 2.26\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=9.04\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=1.51\text{Hz}$, 1H), 4.58 (bs, 2H), 3.96-4.11 (m, 4H), 3.88 (td, $J=8.53, 5.52\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $J=9.04, 3.51\text{Hz}$, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.54-1.73 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.97-1.07 (m, 6H) ppm。

[1169] 实施例449

[1170] 6-(6-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺

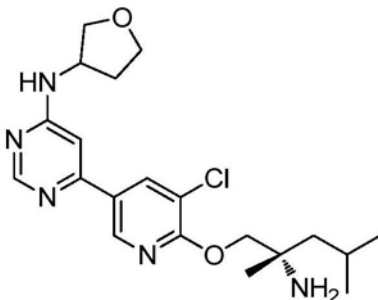


[1171]



[1172] 部分A.6-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺

[1173] 将(5-氯-6-氟吡啶-3-基)硼酸(0.035g, 0.200mmol)、6-氯-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.04g, 0.200mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.016g, 0.020mmol)和 Cs_2CO_3 (0.196g, 0.601mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(50mL)稀释并用DCM(80mL)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以获得6-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.07g, 0.088mmol, 44%收率),为微黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 293.0 [$(M-H)^-$, $C_{13}H_{13}ClFN_4O$ 的计算值293.1]; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.24\text{min}$ 。



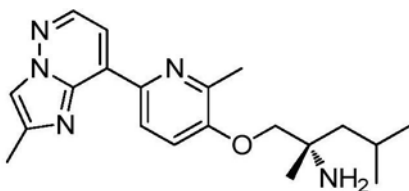
[1174]

[1175] 部分B.6-(6-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺

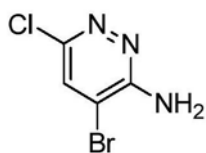
[1176] 将6-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.04g, 0.136mmol)、(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇(0.018g, 0.136mmol)和NaH(15mg, 0.625mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。将硅藻土床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得6-(6-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)-N-(四氢呋喃-3-基)嘧啶-4-胺(0.005g, 0.012mmol, 8%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 406.2 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{29}ClN_5O_2$ 的计算值406.2; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.68\text{min}$; LCMS保留时间(方法F): $t_R=2.14\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.68 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=9.04, 3.51\text{Hz}$, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.05 (m, 6H) ppm。

[1177] 实施例452

[1178] (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

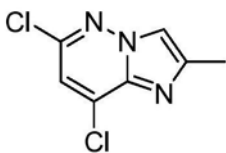


[1179]



[1180] 部分A.4-溴-6-氯哒嗪-3-胺

[1181] 向6-氯哒嗪-3-胺(5.0g, 38.6mmol)于MeOH(200mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(6.48g, 77mmol)并在室温搅拌10min。将溴(1.988mL, 38.6mmol)逐滴加入至反应混合物中并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物减压在30℃浓缩。向残余物中加入水(150mL)并将混合物搅拌10min。将沉淀出的棕色固体通过真空过滤收集并在真空下干燥过夜以获得4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(3.75g, 13.85mmol, 36%收率)。LCMS (ESI) m/e 208.4; 210.4 (溴模式) $[(M+H)^+]$, $C_4H_4BrClN_3$ 的计算值208.0; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.58\text{min}$ 。

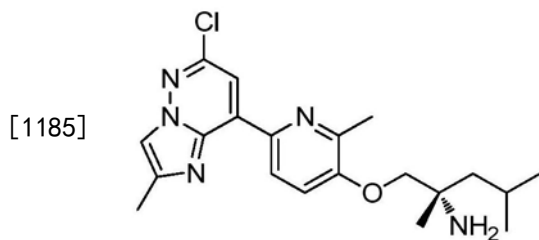


[1182]

[1183] 部分B.6,8-二氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

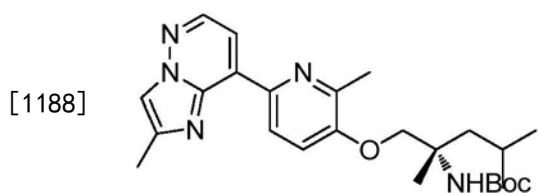
[1184] 向于密封的试管中的4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(2.5g, 11.99mmol)中加入1-氯丙-2-酮(7.77g, 84mmol)并将反应混合物加热至90℃保持16h。将反应混合物冷却至室温并加入乙醚(100mL)。通过真空过滤收集沉淀的固体并在真空下干燥。将水(10mL)加入至固体中并加入饱和碳酸氢钠水溶液以将溶液的pH调节至9。将沉淀的淡棕色固体通过真空过滤收集并在真空下干燥过夜以获得6,8-二氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.0g, 4.21mmol, 35%收率)。

率)。LCMS (ESI) m/e 201.9 $[(M+H)^+]$, $C_7H_6Cl_2N_3$ 的计算值201.9; LC/MS保留时间(方法C): $t_R = 0.75\text{min}$ 。



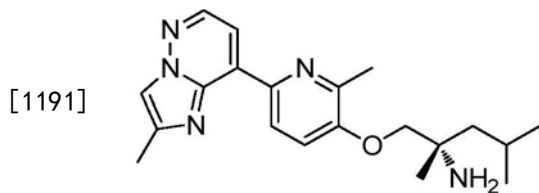
[1186] 部分C. (S)-1-((6-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1187] 将6,8-二氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.3g, 1.485mmol)、(S)-1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(以与针对343所述的类似的方式制备)(0.666g, 1.485mmol)和六甲基二锡(0.308mL, 1.485mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气吹扫5min。加入 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.086g, 0.074mmol)并将溶液用氮气再次吹扫另外5min。将反应混合物在微波中在150℃加热90min。然后将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(60%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-((6-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.28g, 0.252mmol, 17%收率)。LCMS (ESI) m/e 488.7 $[(M+H)^+]$, $C_{25}H_{35}ClN_5O_3$ 的计算值488.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R = 1.04\text{min}$ 。



[1189] 部分D. (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1190] 向(S)-1-((6-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.28g, 0.255mmol)于甲醇(5mL)中的溶液中加入炭载钯(0.043g, 0.041mmol)并将混合物在1atm H_2 下在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用甲醇(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得(S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.228mmol, 89%收率)。LCMS (ESI) m/e 454.2 $[(M+H)^+]$, $C_{25}H_{36}N_5O_3$ 的计算值454.2; LC/MS保留时间(方法G): $t_R = 1.62\text{min}$ 。

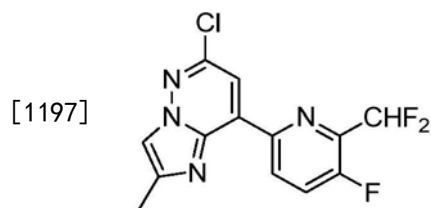
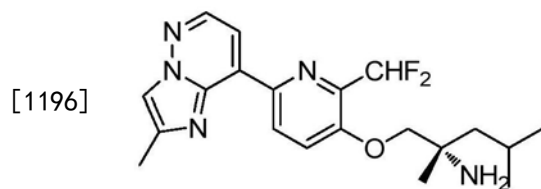


[1192] 部分E. (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[1193] 将(S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.243mmol)于MeOH(2mL)中的溶液冷却至0℃,加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.606mL,2.425mmol)并在室温搅拌。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(0.038g,0.107mmol,44%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 354.3[(M+H)⁺,C₂₀H₂₈N₅O的计算值354.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.48min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.79min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.70(d,J=8.40Hz,1H),8.42(d,J=4.80Hz,1H),7.94(s,1H),7.79(d,J=4.80Hz,1H),7.47(d,J=8.40Hz,1H),4.04(d,J=26.40Hz,2H),2.61(s,3H),2.51(s,3H),1.83-1.90(m,1H),1.71-1.76(m,1H),1.60-1.64(m,1H),1.39(s,3H),1.02-1.04(m,6H)ppm。

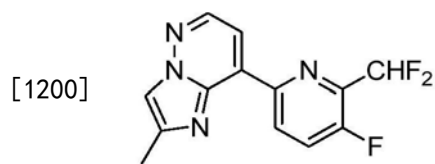
[1194] 实施例453

[1195] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1198] 部分A.6-氯-8-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

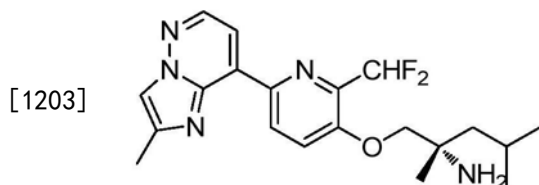
[1199] 将6,8-二氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(如实施例452中所述制备)(0.12g,0.594mmol)、6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(如实施例322中所述制备)(0.134g,0.594mmol)和六甲基二锡(0.123mL,0.594mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液用氮气吹扫5min。加入Pd(Ph₃P)₄(0.034g,0.030mmol)并将反应混合物在微波中在150℃加热90min。然后将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(60%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得6-氯-8-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.04g,0.125mmol,21%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e 313.0[(M+H)⁺,C₁₃H₉ClF₃N₄的计算值313.0];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.09min。



[1201] 部分B.8-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1202] 向6-氯-8-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.04g,

0.128mmol) 于 MeOH (5mL) 中的溶液中加入炭载钯 (0.022g, 0.020mmol)。然后将混合物在 1atm H_2 下在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床用甲醇 (20mL) 洗涤。将滤液减压浓缩以获得 8-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.03g, 0.075mmol, 58% 收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 279.2 [$(M+H)^+$, $C_{13}H_{10}F_3N_4$ 的计算值 279.1]; LC/MS 保留时间 (方法 G): $t_R = 2.51min$ 。

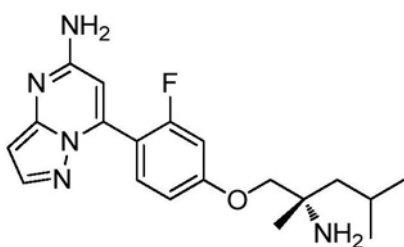


[1204] 部分 C. (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

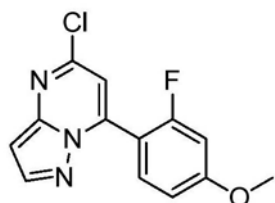
[1205] 将 8-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.03g, 0.075mmol)、(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (9.79mg, 0.075mmol) 和 NaH (5.97mg, 0.149mmol) 于 DMF (3mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。然后将反应混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土床并用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。将滤液减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 B) 纯化以获得 (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (0.008g, 0.020mmol, 27% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 390.3 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{26}F_2N_5O$ 的计算值 390.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R = 1.65min$; LC/MS 保留时间 (方法 I): $t_R = 0.84min$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) -d4: δ 9.17 (d, $J = 8.00Hz$, 1H), 8.47 (d, $J = 4.80Hz$, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 9.20Hz$, 1H), 7.07 (t, $J = 108.00Hz$, 1H), 4.07-4.18 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.99-1.04 (m, 6H) ppm。

[1206] 实施例 455

[1207] (S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺



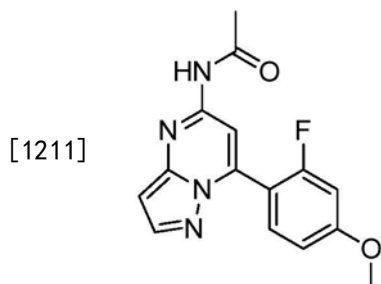
[1208]



[1209] 部分 A: 5-氯-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

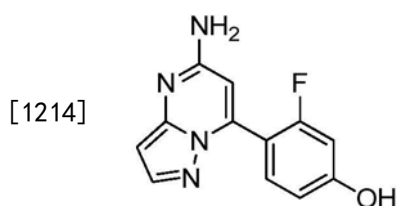
[1210] 将 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.5g, 2.66mmol)、(2-氟-4-甲氧基苯基)硼酸 (0.452g, 2.66mmol) 和 CS_2CO_3 (1.733g, 5.32mmol) 于 1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液

用氮气净化30min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.217g, 0.266mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热6h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的产物,为棕色固体,将其通过硅胶-柱色谱法(EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得5-氯-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.52g, 1.873mmol, 70%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 278.0 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₀ClFN₃O的计算值278.0]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.05min。



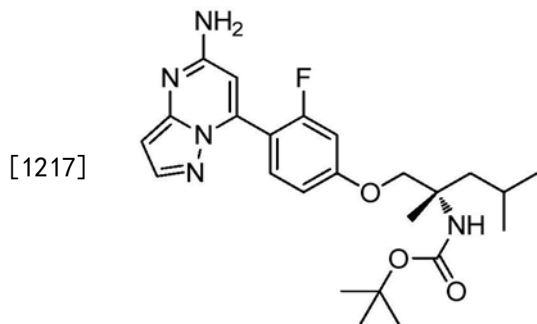
[1212] 部分B:N-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺

[1213] 将5-氯-7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.3g, 1.080mmol)、乙酰胺(0.077g, 1.296mmol)和Cs₂CO₃(0.704g, 2.161mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)中的溶液用氮气净化30min。将PdOAc₂(0.012g, 0.054mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热4h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的产物,为棕色固体,将其通过硅胶-柱色谱法(EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得N-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.22g, 0.667mmol, 62%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 301.2 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₄FN₄O₂的计算值301.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.21min。



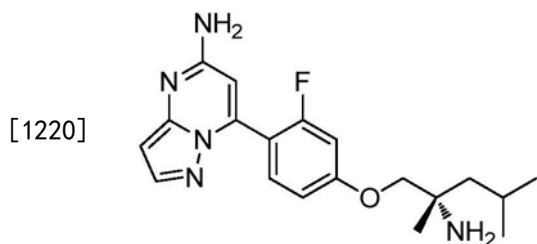
[1215] 部分C:4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-氟苯酚

[1216] 在0℃将HBr的AcOH溶液(34%)(5mL, 92mmol)加入至含有N-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.15g, 0.500mmol)的圆底烧瓶中。将反应混合物在105℃加热12h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(5:5mL)复溶,过滤并干燥以获得4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-3-氟苯酚(0.13g, 0.335mmol, 67%收率),为米色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 245.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₀FN₄O的计算值245.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.50min。



[1218] 部分D: (S) - (1- (4- (5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) -3-氟苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1219] 将乙基4- (5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) -3-氟苯酚(0.13g,0.532mmol)于DMF(5mL)中的溶液冷却至0℃。在0℃将K₂CO₃(0.221g,1.597mmol)分批加入至反应混合物中,随后缓慢加入于1mL DMF中的(S) -4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251,步骤A-E中所述制备)(0.187g,0.639mmol)。然后将反应混合物在88℃加热12h。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(2x 20mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S) - (1- (4- (5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) -3-氟苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.175mmol,33%收率),为棕色半固体,将其未经纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 458.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₃FN₅O₃的计算值458.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.42min。

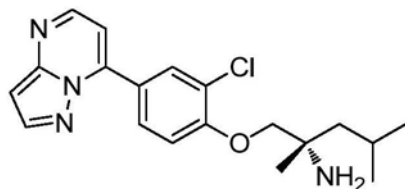


[1221] 部分E: (S) -7- (4- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -2-氟苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

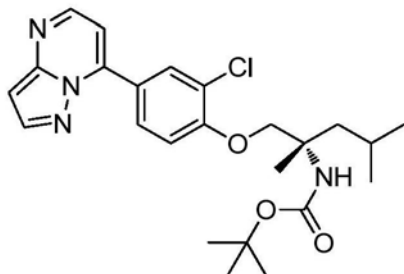
[1222] 在0℃向(S) - (1- (4- (5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) -3-氟苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.044mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.067mL,0.874mmol)并将溶液在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S) -7- (4- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -2-氟苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(8mg,0.022mmol,50%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 358.4 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅FN₅O的计算值358.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.00min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=0.78min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄): δ7.80(d, J=2.40Hz, 1H), 7.68(t, J=16.80Hz, 1H), 7.02-7.07(m, 2H), 6.34(s, 1H), 6.10(d, J=2.40Hz, 1H), 4.08-4.19(m, 2H), 1.79-1.89(m, 2H), 1.65-1.70(m, 1H), 1.48(s, 3H), 1.04-1.09(m, 6H) ppm。

[1223] 实施例456

[1224] (S) -1- (2-氯-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺



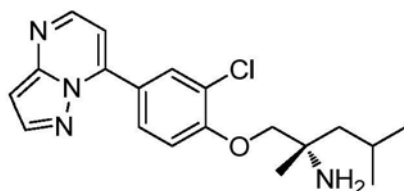
[1225]



[1226] 部分A: (S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1227] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.05g, 0.326mmol)、(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例260, 部分A和B中所述制备) (0.152g, 0.326mmol)、 Cs_2CO_3 (0.212g, 0.651mmol) 和 KBr (0.039g, 0.326mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液用氮气净化30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.027g, 0.033mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的产物, 为棕色固体, 将其通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化以获得 (S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.08g, 0.174mmol, 54% 收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 459.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 的计算值459.2; LC/MS保留时间 (方法A1): $t_R=3.28\text{min}$ 。

[1228]



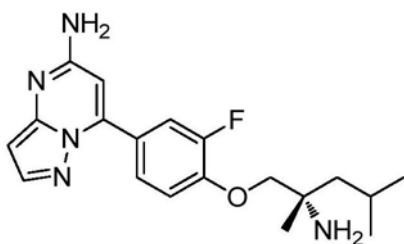
[1229] 部分B: (S) - 1 - (2 - 氯 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-胺

[1230] 在0℃向 (S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.08g, 0.174mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (0.269mL, 3.49mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法C) 纯化以获得 (S) - 1 - (2 - 氯 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-胺, TFA (73.1mg, 0.153mmol, 88% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 359.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$ 的计算值359.2; LC/MS保留时间 (方法I): $t_R=1.22\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.59 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 6.83 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.92 (m, 2H),

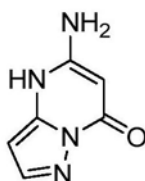
1.79-1.86 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.92-0.95 (m, 6H) ppm。

[1231] 实施例457

[1232] (S)-7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

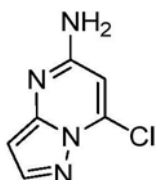


[1233]



[1234] 部分A:5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

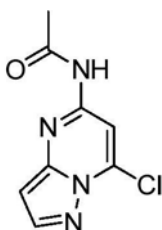
[1235] 向在0℃冷却的3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐(5g, 25.6mmol)于乙醇(50mL)中的溶液中逐滴加入TEA(3.56mL, 25.6mmol)并将反应混合物在室温搅拌30min。将于乙醇(10mL)中的1H-吡唑-5-胺(2.336g, 28.1mmol)逐滴加入至反应混合物中并将混合物在80℃加热16h。将反应混合物冷却至室温并通过真空过滤收集形成的白色沉淀,用过量的冷乙醇(10mL)洗涤,并干燥以得到5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(2g, 13.32mmol, 52%收率),为米色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 149.0 [(M-H)⁻, C₆H₅N₄O 的计算值149.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=0.21min。



[1236]

[1237] 部分B:7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

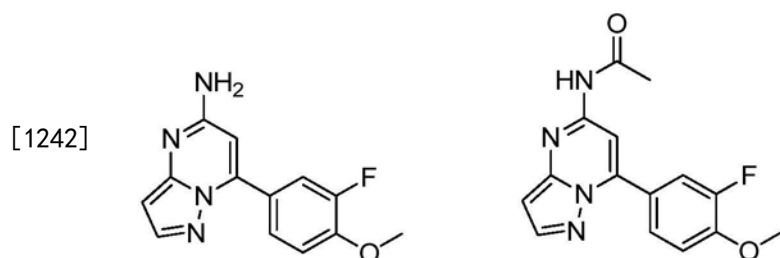
[1238] 向在0℃冷却的5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(2g, 13.32mmol)中逐滴加入POCl₃(1.242mL, 13.32mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min,然后在105℃搅拌12h。将反应混合物减压浓缩以得到白色残余物。将残余物用10%氢氧化钠水溶液(pH~12)碱化并用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(1.5g, 8.90mmol, 67%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 167.0 [(M-H)⁻, C₆H₅ClN₄ 的计算值167.0]; LC/MS保留时间(方法A2): t_R=0.26min。



[1239]

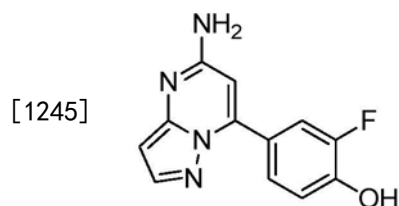
[1240] 部分C:N-(7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺

[1241] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(0.6g, 3.56mmol)于DCM(10mL)中的溶液冷却至0℃。加入DIPEA(0.622mL, 3.56mmol), 随后缓慢加入AcCl(0.253mL, 3.56mmol)并将混合物在0℃搅拌10min。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应混合物减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(5mL/15mL)洗涤, 然后干燥以获得N-(7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.7g, 3.10mmol, 87%收率), 为棕色半固体, 将其未经纯化地用于下一步。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.94(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.88(d, J=2.40Hz, 1H), 6.98(d, J=2.40Hz, 1H), 2.49(s, 3H) ppm。



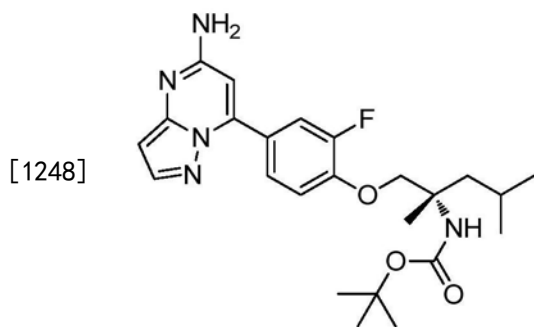
[1243] 部分D:N-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺和7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

[1244] 将N-(7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.4g, 1.899mmol)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(0.323g, 1.899mmol)和Cs₂CO₃(1.238g, 3.80mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(3mL)中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.155g, 0.190mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热6h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)和水(40mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得两种产物: 为淡黄色固体的N-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.28g, 0.932mmol, 49%收率), LCMS(ESI) m/e 301.2[(M+H)⁺, C₁₅H₁₄FN₄O₂的计算值301.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.02min和为棕色固体的7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(0.12g, 0.465mmol, 24%收率)。LCMS(ESI) m/e 259.2[(M+H)⁺, C₁₃H₁₂FN₄O的计算值259.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.90min。



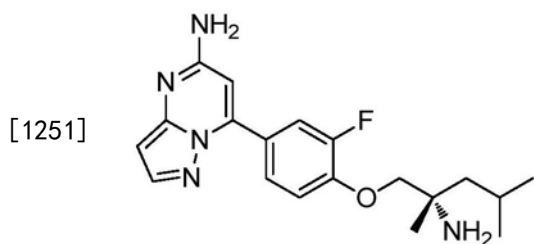
[1246] 部分E:4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯酚

[1247] 向冷却至0℃的N-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.28g, 0.932mmol)的溶液中加入HBr的AcOH溶液(34%)(5mL, 92mmol)。将反应混合物在105℃加热12h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(5:5mL)复溶, 过滤并干燥以获得4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯酚(0.34g, 0.390mmol, 42%收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 245.2[(M+H)⁺, C₁₂H₁₀FN₄O的计算值245.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.69min。



[1249] 部分F: (S) - (1 - (4 - (5 - 氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) - 2 - 氟苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1250] 将乙基4 - (5 - 氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) - 2 - 氟苯酚(0.34g, 0.418mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液冷却至0℃。分批加入K₂CO₃ (0.173g, 1.253mmol), 随后缓慢加入于1mL DMF中的(S) - 4 - 异丁基-4 - 甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251, 步骤A-E中所述制备) (0.147g, 0.501mmol)。将反应混合物在88℃加热12h。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(10mL) 淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x20mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水(2x20mL) 和盐水(10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得(S) - (1 - (4 - (5 - 氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) - 2 - 氟苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(0.092g, 0.201mmol, 48%收率), 为棕色半固体。将残余物未经进一步纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 458.0 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₃FN₅O₃的计算值458.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 2.09min。



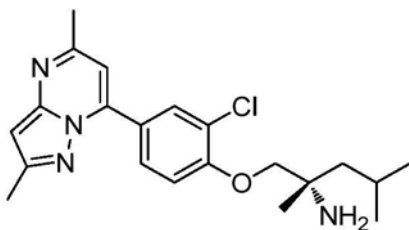
[1252] 部分G: (S) - 7 - (4 - ((2 - 氨基-2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 3 - 氟苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

[1253] 在0℃向(S) - (1 - (4 - (5 - 氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) - 2 - 氟苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.044mmol) 于DCM(2mL) 中的溶液中加入TFA(0.067mL, 0.874mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A) 纯化以获得(S) - 7 - (4 - ((2 - 氨基-2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 3 - 氟苯基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(2.75mg, 7.69μmol, 18%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 358.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅FN₅O的计算值358.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R = 1.05min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ7.85-7.89(m, 2H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.36(t, J = 17.20Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.11(s, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 1.82-1.87(m, 2H), 1.68-1.71(m, 1H), 1.49(s, 3H), 1.04-1.09(m, 6H) ppm。

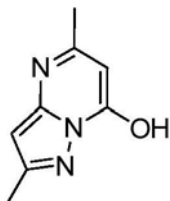
[1254] 实施例459

[1255] (S) - 1 - (2 - 氯-4 - (2,5 - 二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-胺

[1256]



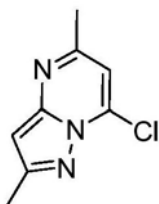
[1257]



[1258] 部分A:2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇

[1259] 向5-甲基-1H-吡唑-3-胺(10g, 103mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中逐滴加入3-氧代丁酸乙酯(16.08g, 124mmol), 随后缓慢加入AcOH(5.89mL, 103mmol)。将反应混合物在80℃加热14h。将反应混合物减压浓缩。将残余物与冰-水混合。通过真空过滤收集形成的固体以获得2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇(7.5g, 45.5mmol, 44%收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 164.2 $[(M+H)^+]$, $C_8H_{10}N_3O$ 的计算值164.1; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R = 0.58\text{min}$ 。

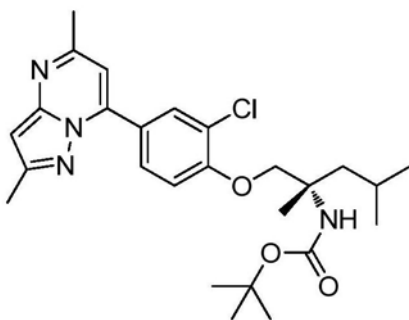
[1260]



[1261] 部分B:7-氯-2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

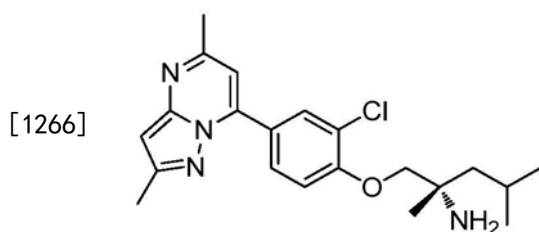
[1262] 将2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇(3g, 18.38mmol)在100mL圆底中溶解并冷却至0℃。逐滴加入POCl₃(10mL, 107mmol)并将反应混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物在105℃加热12h。将反应混合物减压浓缩以获得白色残余物。将残余物用10%氢氧化钠水溶液(pH~12)碱化并用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得7-氯-2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.8g, 9.91mmol, 54%收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 182.2 $[(M+H)^+]$, $C_8H_9ClN_3$ 的计算值182.0; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R = 1.77\text{min}$ 。

[1263]



[1264] 部分C: (S) - (1 - (2-氯-4- (2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1265] 将7-氯-2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.04g,0.220mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例260,部分A和B中所述制备)(0.103g,0.220mmol)、磷酸三钾(0.038g,0.220mmol)和KBr(0.026g,0.220mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.018g,0.022mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热6h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-1-(2-氯-4-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(粗收率)(0.064g,0.131mmol,60%收率),为棕色固体,将其未经进一步纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 487.2 [(M+2H)⁺, C₂₆H₃₆ClN₄O₃的计算值487.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.91min。

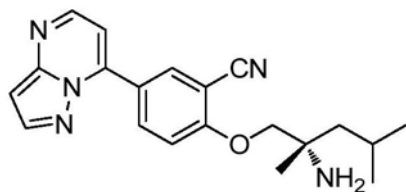


[1267] 部分D: (S)-1-(2-氯-4-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

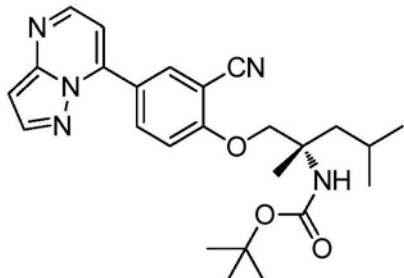
[1268] 在0℃向(S)-1-(2-氯-4-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.084g,0.172mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.266mL,3.45mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(52.5mg,0.134mmol,78%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 387.0 [(M+2H)⁺, C₂₁H₂₈ClN₄O的计算值387.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.68min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.29min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄): δ8.27(d, J=2.00Hz, 1H), 8.07-8.09(m, 1H), 7.35(d, J=8.80Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.44(s, 1H), 4.16-4.22(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.85-1.90(m, 2H), 1.67-1.72(m, 1H), 1.48(s, 3H), 1.04-1.08(m, 6H) ppm。

[1269] 实施例460

[1270] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈



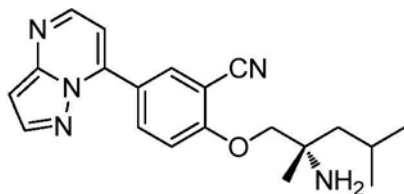
[1271]



[1272] 部分A: (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1273] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.04g, 0.260mmol)、(S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例254, 部分B-G中所述制备) (0.119g, 0.260mmol)、KBr (0.031g, 0.260mmol) 和磷酸三钾 (0.045g, 0.260mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂加合物 (0.021g, 0.026mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (粗收率) (62mg, 0.138mmol, 53% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 451.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂N₅O₃ 的计算值450.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R = 1.09min。

[1274]



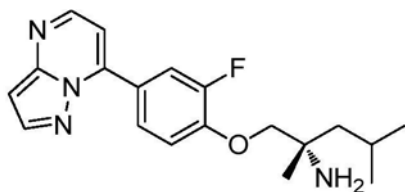
[1275] 部分B: (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯胺

[1276] 在0℃向 (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例285中所述制备) (0.06g, 0.133mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (0.206mL, 2.67mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法B) 纯化以获得 (S) - 2 - ((2 - 氨基 - 2,4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - (吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯胺 (41.5mg, 0.119mmol, 89% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 350.0 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₄N₅O 的计算值350.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R = 1.28min; LC/MS保留时间 (方法I): t_R = 1.05min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.59-8.63 (m, 2H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.40Hz,

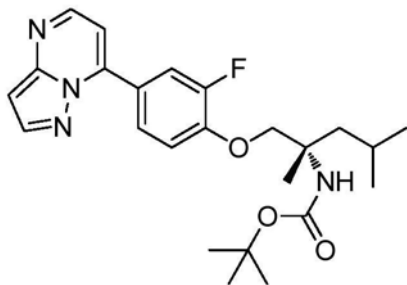
1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.06-1.11 (m, 6H) ppm。

[1277] 实施例461

[1278] (S) - 1- (2-氟-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺



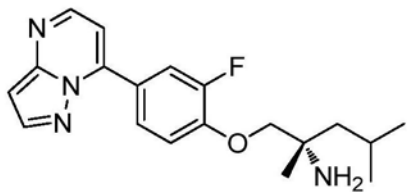
[1279]



[1280] 部分A: (S) - (1- (2-氟-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1281] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.04g, 0.260mmol)、(S) - (1- (2-氟-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例253, 部分B中所述制备) (0.118g, 0.260mmol)、KBr (0.031g, 0.260mmol) 和磷酸三钾 (0.045g, 0.260mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用氮气净化10min。将PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂加合物 (0.021g, 0.026mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在88℃加热12h。将反应混合物浓缩, 然后溶解于乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的产物 (S) - (1- (2-氟-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (62mg, 0.098mmol, 38% 收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 443.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₂FN₄O₃ 的计算值443.2]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R = 2.33min。

[1282]



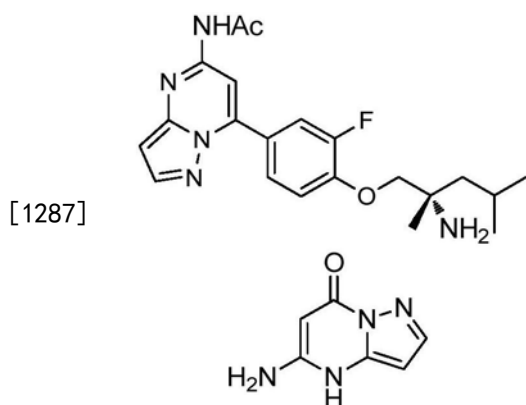
[1283] 部分B: (S) - 1- (2-氟-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺

[1284] 在0℃向 (S) - (1- (2-氟-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.113mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (0.174mL, 2.260mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得 (S) - 1- (2-氟-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺 (15.3mg, 0.044, 39% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e

343.0 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₄FN₄O 的计算值 343.2] ; LC/MS 保留时间 (方法 H) : t_R = 1.29 min ; LC/MS 保留时间 (方法 I) : t_R = 1.09 min. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇) -d4: δ 8.55 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.38 (t, J = 17.60 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 6H) ppm.

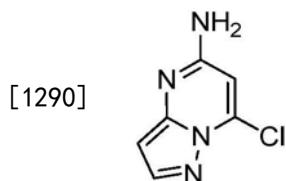
[1285] 实施例 463

[1286] (S) -N-(7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺



[1288] 部分 A: 5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

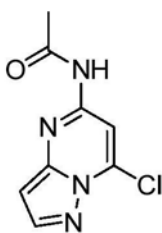
[1289] 将 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐 (5g, 25.6 mmol) 于乙醇 (50 mL) 中的溶液在 0 °C 冷却。逐滴加入 TEA (3.56 mL, 25.6 mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 30 min。将于乙醇 (10 mL) 中的 1H-吡唑-5-胺 (2.336 g, 28.1 mmol) 逐滴加入至反应混合物中并将混合物加热至回流保持 16 h。使反应混合物冷却至室温并通过真空过滤收集形成的白色沉淀。将白色固体用过量的冷乙醇 (10 mL) 洗涤并干燥以得到 5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (2g, 13.32 mmol, 52% 收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 149.0 [(M-H)⁻, C₆H₅N₄O 的计算值 149.1] ; LC/MS 保留时间 (方法 A1) : t_R = 0.21 min.



[1291] 部分 B: 7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

[1292] 将 5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (2g, 13.32 mmol) 在 100 mL 圆底烧瓶中溶解并冷却至 0 °C。逐滴加入 POCl₃ (1.242 mL, 13.32 mmol) 并将反应混合物在 0 °C 搅拌 5 min, 然后在 105 °C 加热 12 h。将反应混合物减压浓缩以获得白色残余物。将残余物用 10% 氢氧化钠水溶液 (pH ~ 12) 碱化并用乙酸乙酯 (3x25 mL) 萃取。将乙酸乙酯层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺 (1.5g, 8.90 mmol, 67% 收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 167.0 [(M-H)⁻, C₆H₅ClN₄ 的计算值 167.0] ; LC/MS 保留时间 (方法 A2) : t_R = 0.6 min.

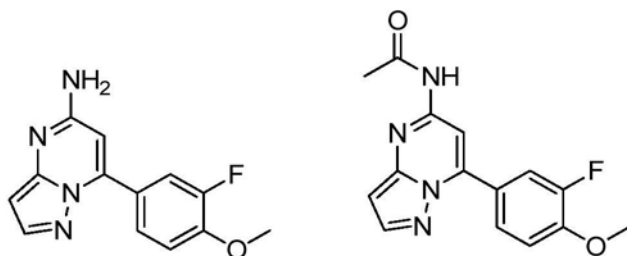
[1293]



[1294] 部分C:N-(7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺

[1295] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(0.6g, 3.56mmol)于DCM(10mL)中的溶液冷却至0℃。加入DIPEA(0.622mL, 3.56mmol), 随后缓慢加入AcCl(0.253mL, 3.56mmol)并将混合物在0℃搅拌10min, 然后在室温搅拌12h。将反应混合物减压浓缩以获得棕色残余物。将固体残余物用乙酸乙酯/石油醚(5mL/15mL)洗涤, 干燥以获得N-(7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.7g, 3.10mmol, 87%收率), 为棕色半固体, 将其未经进一步纯化地使用。400MHz, DMSO-d₆: δ11.94(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.88(d, J=2.40Hz, 1H), 6.98(d, J=2.40Hz, 1H), 2.49(s, 3H) ppm。

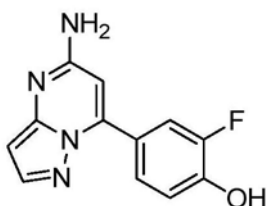
[1296]



[1297] 部分D:N-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺和7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺

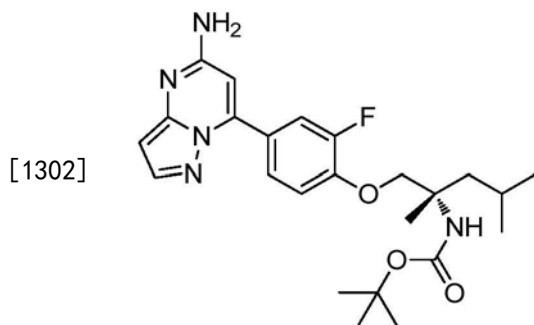
[1298] 将N-(7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.4g, 1.899mmol)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(0.323g, 1.899mmol)和Cs₂CO₃(1.238g, 3.80mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(3mL)中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.155g, 0.190mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热6h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)和水(40mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得两种产物: 为淡黄色固体的N-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.28g, 0.932mmol, 49%收率)LCMS (ESI) m/e 301.2[(M+H)⁺, C₁₅H₁₄FN₄O₂的计算值301.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.02min和为棕色固体的7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺(0.12g, 0.465mmol, 24%收率)。LCMS (ESI) m/e 259.2[(M+H)⁺, C₁₃H₁₂FN₄O的计算值259.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.90min。

[1299]



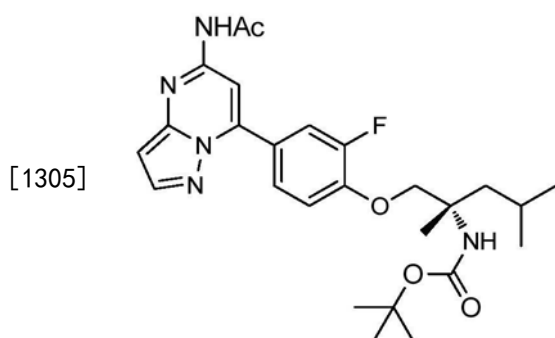
[1300] 部分E:4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯酚

[1301] 将N-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(0.28g, 0.932mmol)在100mL圆底烧瓶中溶解,冷却至0℃并加入HBr的AcOH溶液(34%)(5mL, 92mmol)。将反应混合物在105℃加热12h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(5mL/5mL)复溶,过滤并干燥以获得4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯酚(0.34g, 0.390mmol, 42%收率),为米色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 245.2 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₀FN₄O的计算值245.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.69min。



[1303] 部分F: (S)-(1-(4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

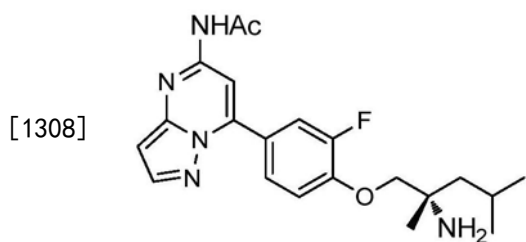
[1304] 将乙基4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯酚(0.34g, 0.418mmol)于DMF(5mL)中的溶液冷却至0℃。分批加入K₂CO₃(0.173g, 1.253mmol),随后缓慢加入(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例251,步骤A-E中所述制备)(0.147g, 0.501mmol)于1mL DMF中的溶液。将反应混合物在88℃加热12h。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(2x20mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.092g, 0.201mmol, 48%收率),为棕色半固体。将残余物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 458.0 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₃FN₅O₃的计算值458.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.09min。



[1306] 部分G: (S)-(1-(4-(5-乙酰氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1307] 将(S)-(1-(4-(5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.109mmol)于吡啶(2mL)中的溶液冷却至0℃并逐滴加入AcCl(7.77μl, 0.109mmol)。使反应混合物在0℃搅拌10min,然后在室温搅拌4h。将反应混合物减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。分离乙酸

乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(5-乙酰氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g,0.055mmol,51%收率),为米色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 500.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_4$ 的计算值500.2;LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.54\text{min}$ 。

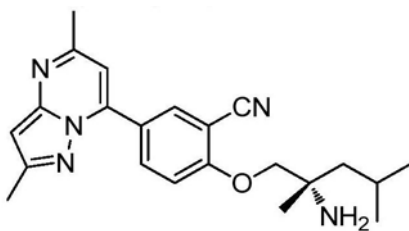


[1309] 部分H: (S)-N-(7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺

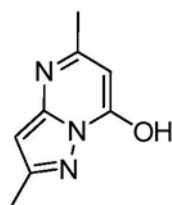
[1310] 在 0°C 向(S)-(1-(4-(5-乙酰氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(52mg,0.048mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.074mL,0.958mmol)并将混合物在 0°C 搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-N-(7-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酰胺(2mg,5.01 μmol ,10%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 400.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2$ 的计算值400.2;LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.14\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=1.11\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4): δ 8.09(d, $J=2.40\text{Hz}$,1H),8.02-8.05(m,1H),7.98(s,1H),7.85-7.89(m,1H),7.38(t, $J=17.20\text{Hz}$,1H),6.50(d, $J=2.00\text{Hz}$,1H),4.14-4.24(m,2H),2.23(s,3H),1.79-1.88(m,2H),1.64-1.69(m,1H),1.46(s,3H),1.02-1.07(m,6H)ppm。

[1311] 实施例464

[1312] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈



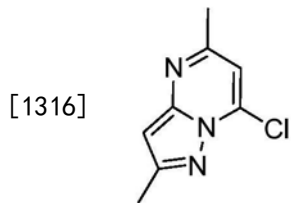
[1313]



[1314] 部分A:2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇

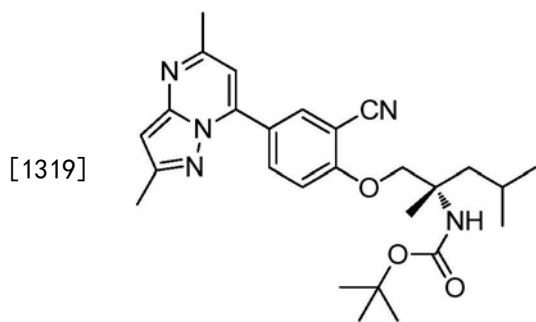
[1315] 向5-甲基-1H-吡唑-3-胺(10g,103mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中逐滴加入3-氧代丁酸乙酯(16.08g,124mmol),随后缓慢加入AcOH(5.89mL,103mmol)。将反应混合物在 80°C 加热14h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物与冰-水混合以获得米

色固体,将其通过真空过滤收集并干燥以得到2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇(7.5g, 45.5mmol, 44%收率)。LCMS (ESI) m/e 164.2 [(M+H)⁺, C₈H₁₀N₃O的计算值164.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=0.58min。



[1317] 部分B:7-氯-2,5-二甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶

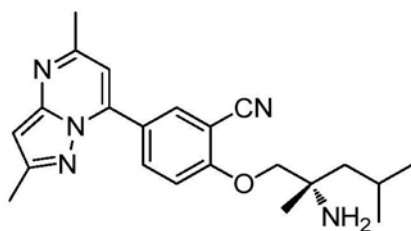
[1318] 将2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-醇(3g,18.38mmol)在100mL圆底中溶解并冷却至0℃。逐滴加入POCl₃(10mL,107mmol)并将反应混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物在105℃加热12h。将反应混合物减压浓缩以获得白色残余物。将残余物用10%氢氧化钠水溶液(pH~12)碱化并用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得7-氯-2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.8g,9.91mmol,54%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 182.2 [(M+H)⁺, C₈H₉ClN₃的计算值182.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R = 1.77min。



[1320] 部分C: (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2,5 - 二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1321] 将7-氯-2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.04g,0.220mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254,部分B-G中所述制备)(0.101g,0.220mmol)、磷酸三钾(0.038g,0.220mmol)和KBr(0.026g,0.220mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.018g,.022mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热6h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(30mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得棕色固体,将其通过硅胶色谱法(EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(52mg,0.109mmol,49%收率)。LCMS(ESI)m/e 478.2[(M+H)⁺,C₂₇H₃₆N₅O₃的计算值478.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.66min。

[1322]

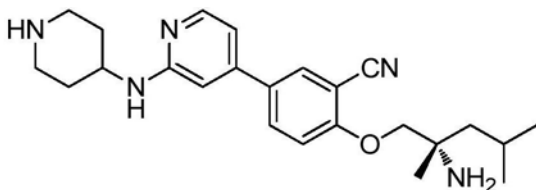


[1323] 部分D: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈

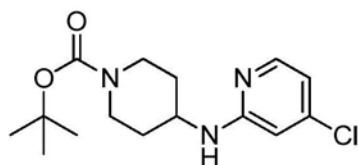
[1324] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(52mg,0.109mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.168mL,2.178mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈(12.3mg,0.032mmol,30%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 378.0[(M+H)⁺,C₂₂H₂₈N₅O的计算值378.0];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.38min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.31min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.52(d,J=2.00Hz,1H),8.40-8.43(m,1H),7.44(d,J=9.20Hz,1H),7.02(s,1H),6.45(s,1H),4.16-4.22(m,2H),2.63(s,3H),2.50(s,3H),1.76-1.89(m,2H),1.63-1.68(m,1H),1.42(s,3H),1.04-1.07(m,6H)ppm。

[1325] 实施例466

[1326] (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(哌啶-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈

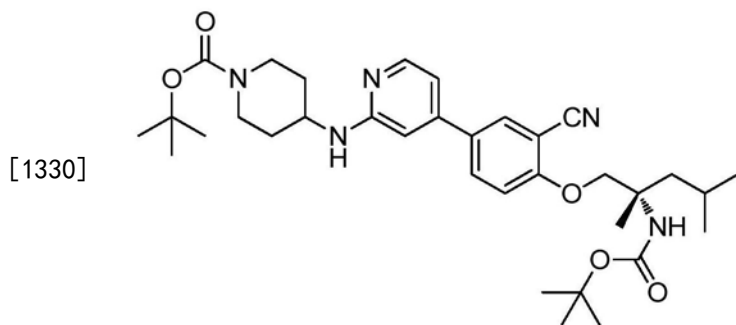


[1327]



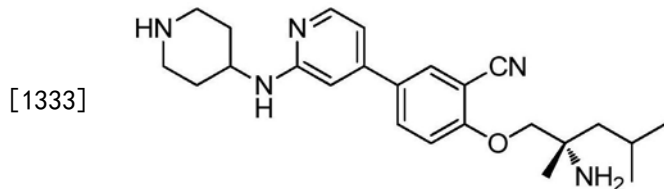
[1328] 部分A:4-((4-氯吡啶-2-基)氨基)哌啶e-1-甲酸叔丁酯

[1329] 将2-溴-4-氯吡啶(0.05g,0.260mmol)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.062g,0.312mmol)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.062g,0.312mmol)、Cs₂CO₃(0.169g,0.520mmol)和BINAP(0.162g,0.260mmol)于甲苯(5mL)中的混合物用氮气净化30min。将PdOAc₂(0.058g,0.260mmol)加入至反应混合物中并再次将该溶液用氮气净化10min,将混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩,溶解于乙酸乙酯(25mL)和水(20mL)中并将双相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将乙酸乙酯层分离并经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以得到4-((4-氯吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(32mg,0.103mmol,40%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e 312.2[(M+H)⁺,C₁₅H₂₂ClN₃O₂的计算值312.1];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.63min。



[1331] 部分B: (S)-4-((4-(4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1332] 将4-((4-氯吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.05g, 0.160mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254, 部分B-G中所述制备)(0.088g, 0.192mmol)和磷酸钾(0.085g, 0.401mmol)于THF(5mL)和水(0.5mL)中的混合物用氮气净化30min。将XPhos第二代前段催化剂(7.43mg, 0.024mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化另外10min。将反应混合物在70℃加热2h。将反应混合物浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将乙酸乙酯层分离并经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得(S)-4-((4-(4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg, 0.026mmol, 16%收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 608.4 [(M+H)⁺, C₃₄H₅₀N₅O₅的计算值608.4]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=3.51min。



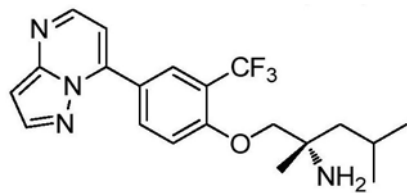
[1334] 部分C: (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(哌啶-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈

[1335] 在0℃向(S)-4-((4-(4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.099mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.152mL, 1.974mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(哌啶-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈(17mg, 0.023mmol, 23%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 408.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₄N₅O的计算值408.3]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=0.95min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=0.66min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.02-8.05(m, 2H), 7.96-7.99(m, 1H), 7.37(d, J=8.80Hz, 1H), 6.85-6.87(m, 1H), 6.78(s, 1H), 4.25-4.30(m, 2H), 3.45-3.51(m, 2H), 3.13-3.20(m, 2H), 2.24-2.29(m, 2H), 1.86-1.99(m, 3H), 1.69-1.78(m, 3H), 1.53(s, 3H), 1.03-1.08(m, 6H) ppm。

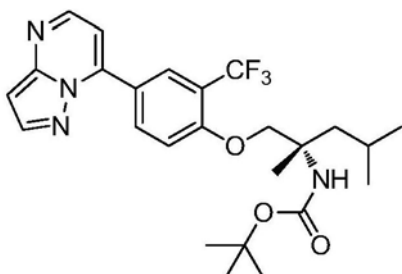
[1336] 实施例467

[1337] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-

胺



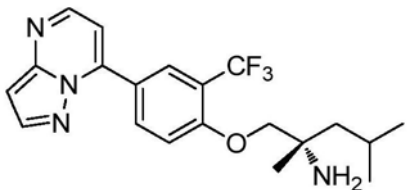
[1338]



[1339] 部分A: (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1340] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.15g, 0.977mmol)、(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例255, 步骤A和B中所述制备) (0.588g, 1.172mmol)、 Cs_2CO_3 (0.955g, 2.93mmol) 和 KBr (0.116g, 0.977mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用氮气净化30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.080g, 0.098mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (50mL) 和水 (40mL) 中。将两相混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得棕色固体, 将其通过硅胶柱色谱法 (0-30% 乙酸乙酯于石油醚中的溶液) 纯化以获得 (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.13g, 0.264mmol, 27% 收率), 为米色半固体。LCMS (ESI) m/e 493.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值493.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.27\text{min}$ 。

[1341]



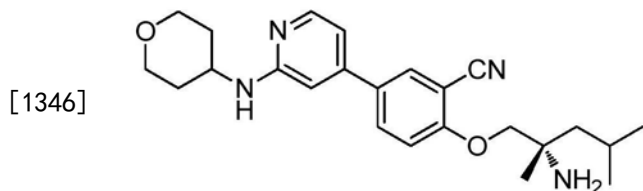
[1342] 部分B: (S) - 2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

[1343] 在0℃向 (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.06g, 0.122mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (0.188mL, 2.436mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得 (S) - 2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺, TFA (9mg, 0.018mmol, 15% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 393.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算值393.2; LC/MS保留时间 (方法H): t_R

=1.67min;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=1.27\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 8.54-8.57(m,2H),8.40-8.42(m,1H),8.23(d, $J=2.40\text{Hz}$,1H),7.43(d, $J=9.20\text{Hz}$,1H),7.19(d, $J=4.40\text{Hz}$,1H),6.79(d, $J=2.40\text{Hz}$,1H),4.10-4.17(m,2H),1.82-1.88(m,1H),1.58-1.76(m,2H),1.38(s,3H),0.99-1.03(m,6H)ppm。

[1344] 实施例468

[1345] (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈

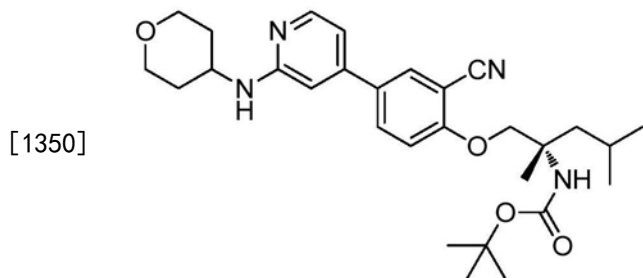


[1347]

Clc1ccncc1Nc2ccoc2

[1348] 部分A:4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

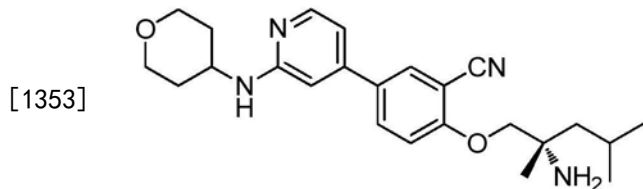
[1349] 将2-溴-4-氯吡啶 (0.5g, 2.60mmol)、四氢-2H-吡喃-4-胺 (0.315g, 3.12mmol)、 Cs_2CO_3 (1.693g, 5.20mmol) 和BINAP (1.618g, 2.60mmol) 于甲苯 (30mL) 中的混合物用氮气净化30min并加入 PdOAc_2 (0.583g, 2.60mmol)。将反应混合物用氮气再次净化另外10min并在80℃加热12h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (25mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 稀释。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0-30% 乙酸乙酯于石油醚中的溶液) 纯化以获得4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 吡啶-2-胺 (150mg, 0.705mmol, 27% 收率), 为无色油。LCMS (ESI) m/e 213.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ 的计算值213.1; LC/MS保留时间 (方法A1): $t_R=2.48\text{min}$ 。



[1351] 部分B: (S) - (1 - (2 - 氰基 - 4 - (2 - ((四氢 - 2H - 吡喃 - 4 - 基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基) 苯氧基) - 2, 4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1352] 将4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(0.04g, 0.188mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254, 部分B-G中所述制备)(0.103g, 0.226mmol)和磷酸三钾(0.033g, 0.188mmol)于THF(5mL)和水(3mL)中的溶液用氮气净化5min。在氮气下将XPhos第二代前段催化剂(8.72mg, 0.028mmol)加入至反应混合物中。将反应混合物用氮气再次净化10min并在70℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物用水(30mL)和乙酸乙酯(30mL)稀释。

将两相层通过硅藻土过滤并将硅藻土床用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.118mmol,63%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 509.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$ 的计算值509.3;LC/MS保留时间(方法C): $t_R=1.28\text{min}$ 。

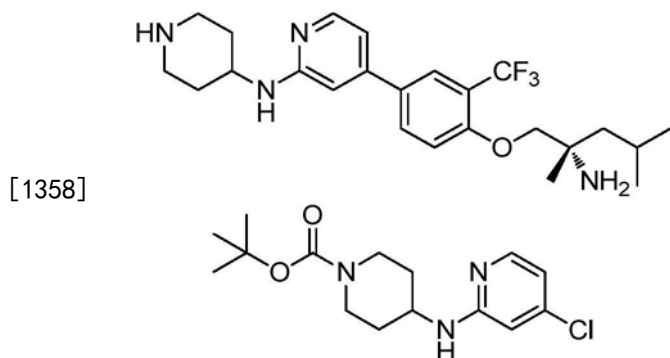


[1354] 部分C:(S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈

[1355] 在 0°C 向(S)-(1-(2-氰基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.118mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TFA(0.182mL,2.359mmol)并将混合物在 0°C 搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶-4-基)苄腈(64.1mg,0.099mmol,84%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 409.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值409.2;LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.35\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=0.82\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.19(d, $J=2.40\text{Hz}$,1H),8.09-8.11(m,1H),7.92(d, $J=6.40\text{Hz}$,1H),7.45(d, $J=8.80\text{Hz}$,1H),7.16-7.20(m,2H),4.33(s,2H),3.98-4.03(m,2H),3.90-3.96(m,1H),3.54-3.60(m,2H),1.86-2.04(m,4H),1.65-1.75(m,3H),1.54(s,3H),1.03-1.08(m,6H) ppm。

[1356] 实施例470

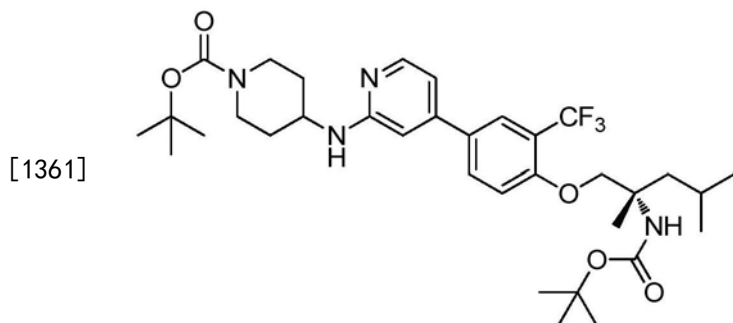
[1357] (S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺



[1359] 部分A:4-((4-氯吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

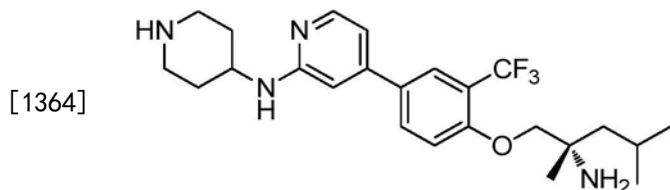
[1360] 将2-溴-4-氯吡啶(0.05g,0.260mmol)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.062g,0.312mmol)、 Cs_2CO_3 (0.169g,0.520mmol)和BINAP(0.162g,0.260mmol)于甲苯(5mL)中的混合物用氮气净化30min。将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.058g,0.260mmol)加入至反应混合物中并再次将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在 80°C 加热12h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(20mL)和乙酸乙酯(25mL)稀释。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离乙

酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以得到棕色残余物,其通过硅胶柱色谱法(0-30%石油醚/乙酸乙酯)纯化以获得4-((4-氯吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(32mg, 0.103mmol, 40%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 312.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 的计算值312.1;LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.63\text{min}$ 。



[1362] 部分B: (S)-4-((4-((4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1363] 将4-((4-氯吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.035g, 0.112mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(0.067g, 0.134mmol)和磷酸三钾(0.112mL, 0.559mmol)于THF(5mL)中的溶液用氮气净化30min。将XPhos第二代前段催化剂(15mg, 0.049mmol)加入至反应混合物中并再次将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在70℃加热12h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的产物(S)-4-((4-((4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.092mmol, 82%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 651.4 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 的计算值651.4;LC/MS保留时间(方法C): $t_R=1.42\text{min}$ 。



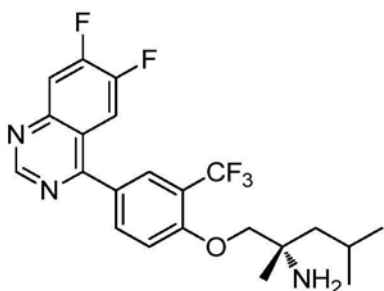
[1365] 部分C: (S)-4-((4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺

[1366] 在0℃向(S)-4-((4-((4-((2-((叔丁氧羰基)氨基)-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30mg, 0.046mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TFA(0.071mL, 0.922mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-4-((4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺(1.5mg, 1.94μmol), 4%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 451.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算值451.2;LC/MS保留时间(方法H): $t_R=1.21\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=0.93\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.02-8.08(m, 3H), 7.47(d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.18(m, 2H), 4.26-4.34(m, 2H),

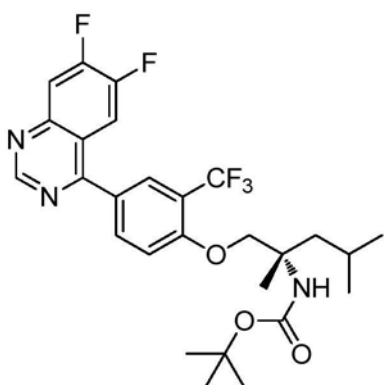
4.09-4.13 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 4H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 6H) ppm。

[1367] 实施例471

[1368] (S)-1-(4-(6,7-二氟喹唑啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



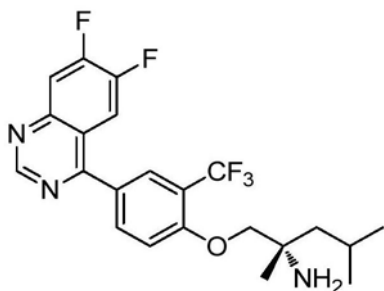
[1369]



[1370] 部分A: (S)-1-(4-(6,7-二氟喹唑啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[1371] 将4-氯-6,7-二氟喹唑啉 (0.04g, 0.199mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例255, 步骤A和B中所述制备) (0.120g, 0.239mmol)、磷酸三钾 (0.127g, 0.598mmol) 和2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苯 (0.041g, 0.100mmol) 于甲苯 (4mL) 中的混合物用氮气净化30min并加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.046g, 0.050mmol)。将反应混合物用氮气再次净化10min并在微波中在110℃加热1.5h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 稀释。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S)-1-(4-(6,7-二氟喹唑啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (52mg, 0.096mmol, 48%收率), 为棕色固体。将固体未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 540.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值540.2; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R = 3.11min。

[1372]

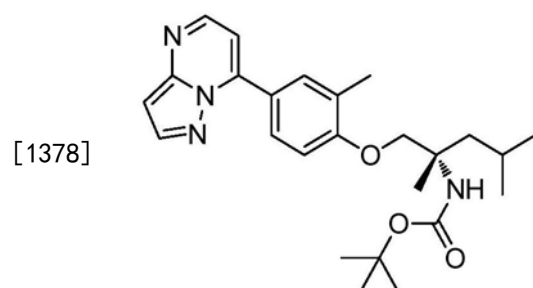
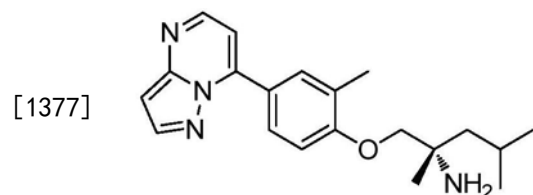


[1373] 部分B: (S) - 1- (4- (6,7-二氟喹唑啉-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺

[1374] 在0℃向 (S) - (1- (4- (6,7-二氟喹唑啉-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (52mg, 0.096mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入TFA (0.149mL, 1.928mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法C) 纯化以获得 (S) - 1- (4- (6,7-二氟喹唑啉-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺 (1.5mg, 0.003mmol, 3% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 440.0 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₃F₅N₃O 的计算值440.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R = 2.02min; LC/MS保留时间 (方法I): t_R = 1.46min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 9.29 (s, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 7.96-8.01 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.80Hz, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.05-1.08 (m, 6H) ppm。

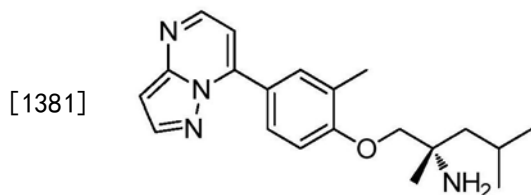
[1375] 实施例472

[1376] (S) - 2,4-二甲基-1- (2-甲基-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) 戊-2-胺



[1379] 部分A: (S) - (2,4-二甲基-1- (2-甲基-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1380] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.05g, 0.326mmol)、(S) - (2,4-二甲基-1- (2-甲基-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例259, 部分A和B中所述制备) (0.146g, 0.326mmol)、Cs₂CO₃ (0.212g, 0.651mmol) 和KBr (0.039g, 0.326mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂加合物 (0.027g, 0.033mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得棕色固体, 将其通过硅胶柱色谱法 (0-40% EtOAc 于石油醚中的溶液) 纯化以获得 (S) - (2,4-二甲基-1- (2-甲基-4- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (40mg, 0.091mmol, 28% 收率), 为淡黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 439.4 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₅N₄O₃ 的计算值439.3]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R = 2.60min。

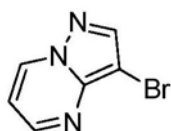
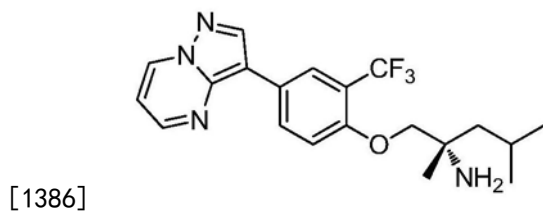


[1382] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)戊-2-胺

[1383] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(35mg, 0.080mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.123mL, 1.596mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)戊-2-胺,TFA(11mg, 0.024mmol, 30%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 339.2 [$(M+H)^+$, $C_{20}H_{27}N_4O$ 的计算值339.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.03min$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.52 (d, $J=4.40Hz$, 1H), 8.19 (d, $J=2.40Hz$, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.76 (d, $J=2.40Hz$, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 6H) ppm。

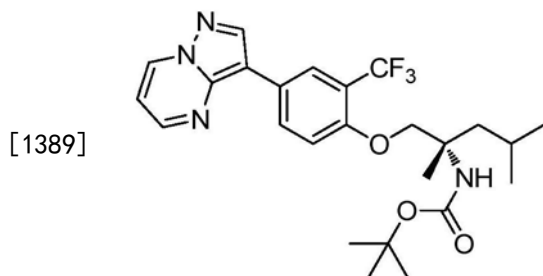
[1384] 实施例473

[1385] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



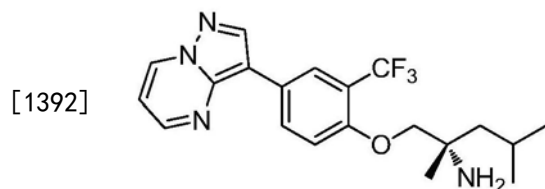
[1387] 部分A: 3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶

[1388] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶(1g, 8.39mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中加入NBS(1.494g, 8.39mmol)并将反应混合物在室温搅拌8h。将反应混合物减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(0-30%石油醚/EtOAc)纯化以获得3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.2g, 6.06mmol, 72%收率),为棕色固体。LCMS(ESI) m/e 198.0 [$(M+H)^+$, $C_6H_5BrN_3$ 的计算值198.0]; LC/MS保留时间(方法A2): $t_R=1.43min$ 。



[1390] 部分B: (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1391] 将3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.04g, 0.202mmol)、(S) - (2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例255, 步骤A和B中所述制备) (0.122g, 0.242mmol) 和磷酸钾 (0.106g, 0.606mmol) 于THF (5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液用氮气净化30min。将XPhos第二代前段催化剂 (9.37mg, 0.030mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.102mmol, 50% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 493.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₂F₃N₄O₃ 的计算值493.2]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R=1.83min。

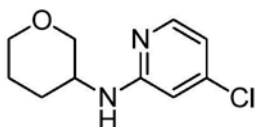


[1393] 部分C: (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1394] 在0℃向 (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (40mg, 0.081mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入TFA (6.26μl, 0.081mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法B) 纯化以获得 (S) - (2,4-二甲基-1-(4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (10mg, 0.024mmol, 30% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 393.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₄F₃N₄O 的计算值393.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R=1.63min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.95-8.98 (m, 1H), 8.67-8.68 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.00Hz, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.04-1.09 (m, 6H) ppm。

[1395] 实施例475

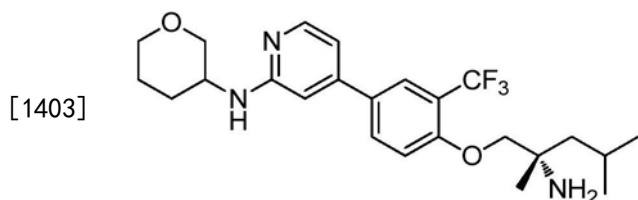
[1396] 4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺



[1399] 向4-氯-2-氟吡啶(0.5g, 3.80mmol)、四氢-2H-吡喃-3-胺(0.461g, 4.56mmol)于DMSO(5mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.477g, 7.60mmol)并将反应混合物在微波中在90℃加热2h。使反应混合物冷却至0℃并用冰-水淬灭,然后用乙酸乙酯(30mL)萃取。将水层用乙酸乙酯(2x 30mL)再次萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(0.35, 1.646mmol, 43%收率),为淡黄色油。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.92 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=9.60\text{Hz}$, 1H), 6.52-6.56 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 2H) ppm。



[1402] 将4-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(0.04g, 0.188mmol)、(S)-叔丁基(2, 4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)(如实施例255, 步骤A和B中所述制备)(0.113g, 0.226mmol)和磷酸三钾(0.033g, 0.188mmol)于1,4-二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物用氮气净化30min。将XPhos第二代前段催化剂(8.72mg, 0.028mmol)加入至反应混合物中并再次将该溶液用氮气净化10min并在100℃加热2h。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤。将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将乙酸乙酯层分离并经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(68mg, 0.123mmol, 66% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 552.2 [M+H]⁺, C₂₉H₄₁F₃N₃O₄的计算值552.3; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.86min。



[1404] 部分C: 4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

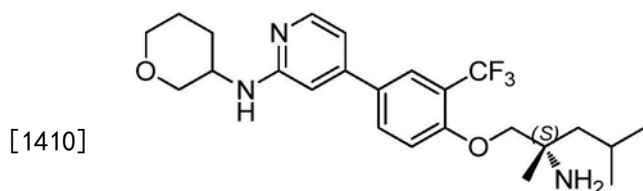
[1405] 在0℃向((2S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.091mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.140mL,1.813mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(20mg,0.044mmol,48%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 452.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₃F₃N₃O₂的计算值452.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.87min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ7.87-7.99(m,3H),7.31(d,J=8.40Hz,1H),6.77-6.82(m,2H),3.92-4.12(m,4H),3.77-3.81(m,1H),3.51-3.54(m,1H),1.98-2.07(m,3H),1.58-1.85(m,5H),1.38(s,3H),0.98-1.03(m,6H)ppm。

[1406] 实施例476和477

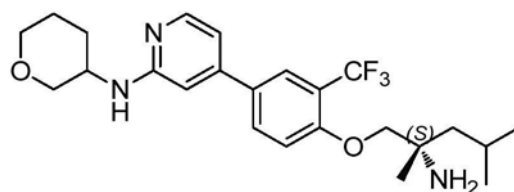
[1407] 4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺

[1408] 和

[1409] 4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺



Dia 1



Dia 2

[1411] 将于实施例475中制备的外消旋的4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(12mg,0.026mmol)通过手性HPLC(方法A)拆分以获得两种非对映异构体。未确定吡喃连接的绝对立体化学。

[1412] 非对映异构体:1

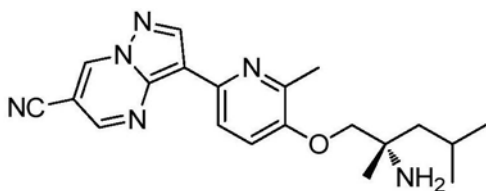
[1413] 部分B: 4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(1mg,2.148μmol,8%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 452.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₃F₃N₃O₂的计算值452.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=1.95min。HPLC纯度:98%;HPLC保留时间(方法A):t_R=5.49min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ7.90-8.00(m,1H),7.86-7.90(m,2H),7.30(d,J=8.40Hz,1H),6.76-6.82(m,2H),3.94-4.07(m,4H),3.48-3.81(m,2H),2.03-2.11(m,1H),1.80-1.85(m,2H),1.55-1.69(m,5H),1.34(s,3H),0.88-0.99(m,6H)ppm。

[1414] 非对映异构体:2

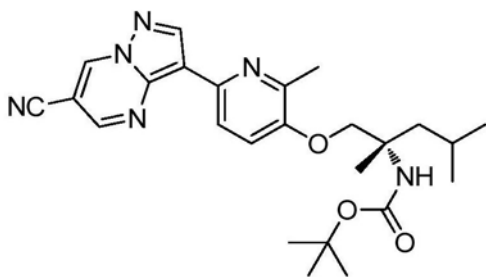
[1415] 4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-胺(4mg, 8.59mmol, 33%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 452.2 [$(M+H)^+$, $C_{24}H_{33}F_3N_3O_2$ 的计算值452.2]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=1.95min$ 。HPLC纯度: 98%; HPLC保留时间(方法A): $t_R=5.49min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 7.96-8.00 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.00Hz$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 3.94-4.05 (m, 4H), 3.47-3.81 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 0.92-1.01 (m, 6H) ppm。

[1416] 实施例478

[1417] (S)-3-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈

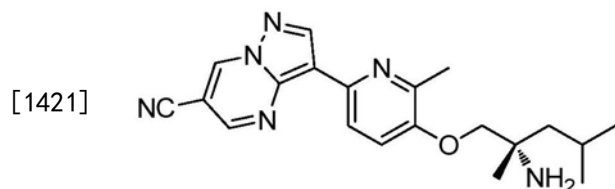


[1418]



[1419] 部分A: (S)-(1-((6-(6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1420] 将3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈(0.04g, 0.148mmol)、(S)-(1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例343中所述制备)(0.080g, 0.178mmol)和 CS_2CO_3 (0.04g, 0.148mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的溶液用氮气净化30min。将 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(0.121g, 0.148mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土过滤并将硅藻土用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得棕色固体,将其通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-((6-(6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 0.022mmol, 15%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 465.2 [$(M+H)^+$, $C_{25}H_{33}N_6O_3$ 的计算值465.2]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.70min$ 。

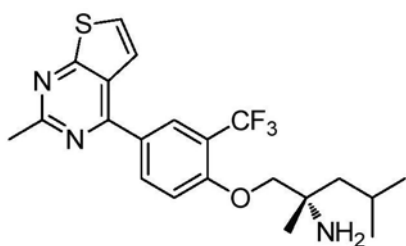


[1422] 部分B: (S)-3-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈

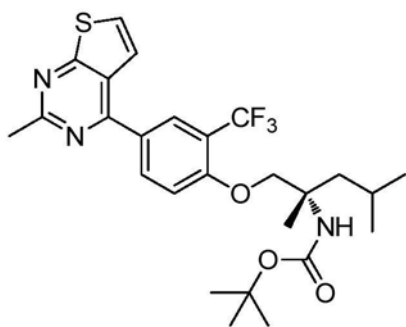
[1423] 在0℃向(S)-(1-((6-(6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.086mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(6.63μL,0.086mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-3-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈(1mg,2.74μmol,3%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 365.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₅N₆O的计算值365.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.27min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.80min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.67(d,J=2.40Hz,1H),8.95(s,1H),8.79(s,1H),8.31(d,J=8.40Hz,1H),7.48(d,J=8.40Hz,1H),4.03-4.11(m,2H),2.61(s,3H),1.79-1.90(m,2H),1.65-1.70(m,1H),1.46(s,3H),1.03-1.08(m,6H)ppm。

[1424] 实施例481

[1425] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



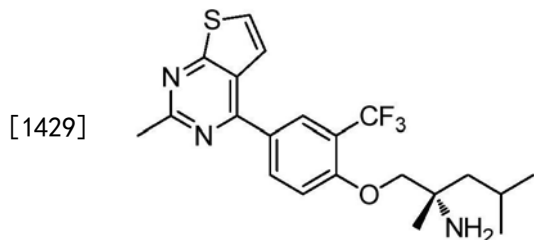
[1426]



[1427] 部分A: (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1428] 将4-氯-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.03g,0.162mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(0.090g,0.179mmol)、Cs₂CO₃(0.159g,0.487mmol)和KBr(0.019g,0.162mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气净化30min。将

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.013g, 0.016mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Diatomaceous earth[®])过滤并将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(粗收率)(0.06g, 0.115mmol, 71%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 524.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的计算值524.2; LC/MS保留时间(方法C): $t_R=1.60\text{min}$ 。

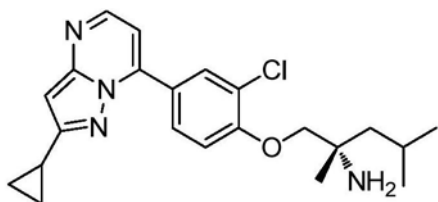


[1430] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

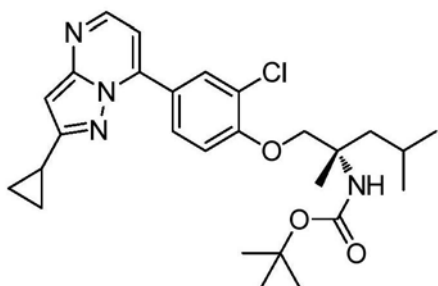
[1431] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.057mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.088mL, 1.146mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(6mg, 0.014mmol, 24%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 424.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的计算值424.2; LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.83\text{min}$; LC/MS保留时间(方法I): $t_R=2.08\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.26-8.29 (m, 2H), 7.80 (d, $J=6.00\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=6.00\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.21 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.02-1.06 (m, 6H) ppm。

[1432] 实施例482

[1433] (S)-1-(2-氯-4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



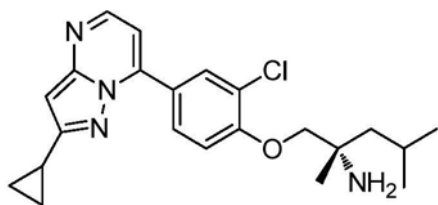
[1434]



[1435] 部分D: (S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - 环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1436] 将7-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶(如实施例266,步骤A-C中所述制备)(40mg, 0.207mmol)、(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(如实施例260,部分A和B中所述制备)(97mg, 0.207mmol)、 Cs_2CO_3 (135mg, 0.413mmol) 和KBr (24.58mg, 0.207mmol) 于1,4-二噁烷(10mL) 中的溶液用氮气净化30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(16.87mg, 0.021mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(30mL) 和水(30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土(Diatomaceous earth[®]) 过滤并将床用乙酸乙酯(50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - 环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.064mmol, 31%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 499.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 的计算值499.2]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.85\text{min}$ 。

[1437]



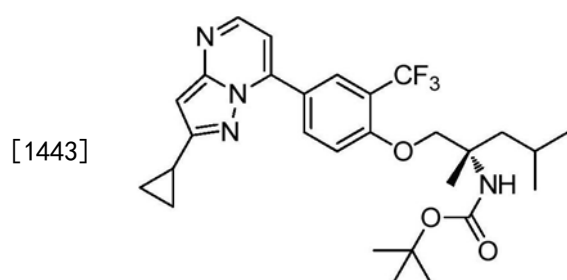
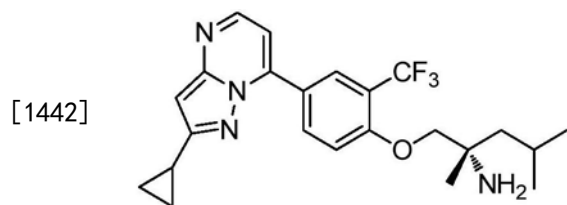
[1438] 部分E: (S) - 1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - 环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 胺

[1439] 在0℃向(S) - (1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - 环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.100mmol) 于DCM(2mL) 中的溶液中加入TFA(0.154mL, 2.004mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C) 纯化,这得到(S) - 1 - (2 - 氯 - 4 - (2 - 环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶 - 7 - 基) 苯氧基) - 2,4 - 二甲基戊 - 2 - 胺, TFA(21mg, 0.040mmol, 40%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 399.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O} \cdot \text{TFA}$ 的计算值399.2]; LC/MS保留时间

(方法H): $t_R=2.62\text{min}$; LC/MS保留时间(方法I): $t_R=2.07\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.45 (d, $J=4.80\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.03-1.11 (m, 8H), 0.94-0.95 (m, 2H) ppm。

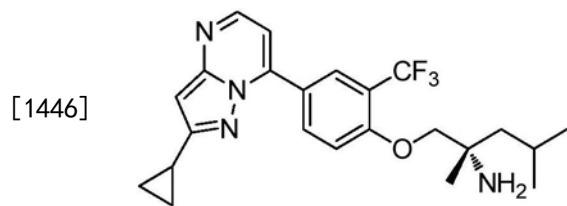
[1440] 实施例483

[1441] (S)-1-(4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1444] 部分A: (S)-1-(4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1445] 将7-氯-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶(如实施例266,步骤A-C中所述制备)(40mg, 0.207mmol)、(S)-叔丁基(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)(如实施例255,步骤A和B中所述制备)(104mg, 0.207mmol)、 Cs_2CO_3 (135mg, 0.413mmol) 和 KBr (24.58mg, 0.207mmol) 于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气净化30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(16.87mg, 0.021mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在100℃加热12h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Diatomaceous earth[®])过滤并将床用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得((S)-1-(4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.033mmol, 16%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 533.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值533.3]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=3.23\text{min}$ 。

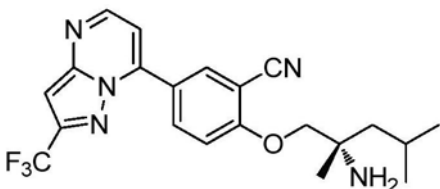


[1447] 部分B: (S)-1-(4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

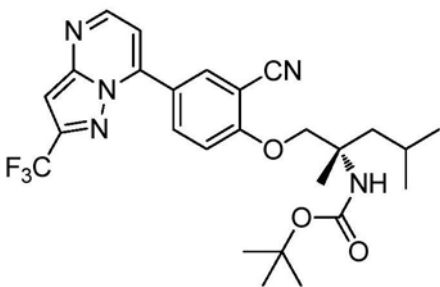
[1448] 在0℃向(S)-(1-(4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.033mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.051mL,0.661mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化,这得到(S)-(1-(4-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)胺(3mg,6.94μmol,21%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 433.3[(M+H)⁺,C₂₃H₂₈F₃N₄O的计算值433.3];LC/MS保留时间(方法H):t_R=2.08min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.47min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.59(d,J=2.00Hz,1H),8.39-8.45(m,2H),7.41(d,J=8.80Hz,1H),7.08(d,J=4.80Hz,1H),6.46(s,1H),4.06-4.12(m,2H),2.11-2.17(m,1H),1.81-1.88(m,1H),1.56-1.69(m,2H),1.34(s,3H),0.98-1.10(m,8H),0.90-0.95(m,2H)ppm。

[1449] 实施例485

[1450] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈



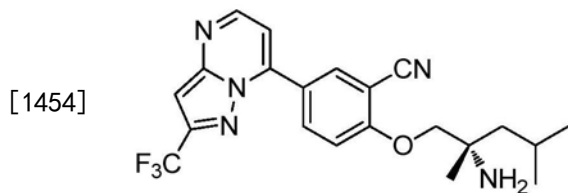
[1451]



[1452] 部分A:(S)-(1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1453] 将7-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(25mg,0.113mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例254,部分B-G中所述制备)(56.9mg,0.124mmol)和磷酸三钾(71.9mg,0.338mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气净化30min。将(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II)(16.67mg,0.023mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热4h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Diatomaceous earth[®])过滤并将床用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(粗收率)(40mg,0.077mmol,69%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.80(d,J=2.80Hz,1H),8.43-8.50(m,2H),7.17-7.56(m,3H),6.94(s,1H),4.03-4.18(m,2H),1.56-1.83(m,2H),

1.46-1.53 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28-1.35 (m, 9H), 0.89-0.96 (m, 6H) ppm.

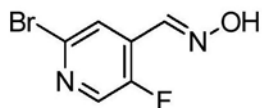
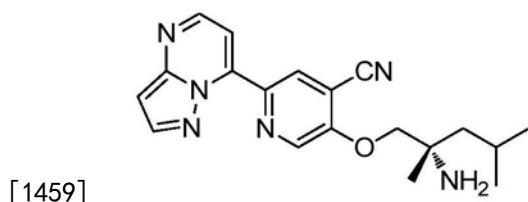


[1455] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈

[1456] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.077mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.119mL,1.546mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化,这得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苄腈,2TFA(9mg,0.015mmol,19%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 418.2[(M+H)⁺,C₂₁H₂₃F₃N₅O的计算值418.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.78min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.37min。¹H NMR(400MHz,甲醇):δ 8.74(d,J=4.40Hz,1H),8.52-8.56(m,2H),7.53(d,J=8.80Hz,1H),7.42(d,J=4.40Hz,1H),7.16(s,1H),4.36-4.42(m,2H),1.90-2.01(m,2H),1.73-1.78(m,1H),1.58(s,3H),1.07-1.11(m,6H)ppm。

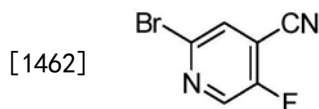
[1457] 实施例486

[1458] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)异烟腈



[1460] 部分A:2-溴-5-氟异烟醛肟

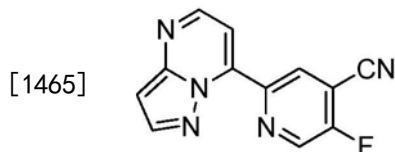
[1461] 将2-溴-5-氟异烟醛 (2g, 9.80mmol) 和羟基胺盐酸盐 (1.022g, 14.71mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 和水 (20mL) 中。将反应混合物在60℃加热5h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并将该溶液用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层经硫酸镁干燥并减压浓缩以获得2-溴-5-氟异烟醛肟 (1.8g, 8.22mmol, 84% 收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 219.0 [(M+H)⁺, C₆H₅BrFN₂O 的计算值219.0]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R=1.63min。



[1463] 部分B:2-溴-5-氟异烟腈

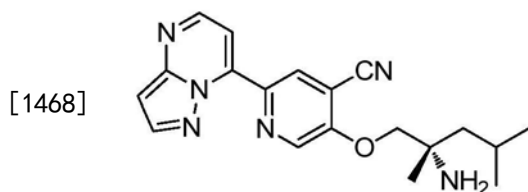
[1464] 将于氯仿 (20mL) 中的2-溴-5-氟异烟醛肟 (1g, 4.57mmol) 冷却至0℃。逐滴加入

POCl_3 (2.128mL, 22.83mmol) 并将反应混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物在65℃加热12h。将反应混合物减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物用冰-水稀释,用饱和碳酸钠水溶液碱化并用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取。将乙酸乙酯层经 Na_2SO_4 干燥并蒸发以获得2-溴-5-氟异烟腈 (0.8g, 3.98mmol, 87% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地用于下一步。 ^1H NMR 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.81 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H) ppm。



[1466] 部分C: 5-氟-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)异烟腈

[1467] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.05g, 0.326mmol)、2-溴-5-氟异烟腈 (0.065g, 0.326mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (0.107g, 0.326mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液用氮气净化10min。加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.038g, 0.033mmol) 并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在150℃加热2h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。将两相混合物通过硅藻土 (Diatomaceous earth[®]) 过滤并将床用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得棕色固体。将固体通过硅胶色谱法 (0-40% EtOAc 于石油醚中的溶液) 纯化以获得5-氟-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)异烟腈 (30mg, 0.125mmol, 39% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 240.0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FN}_5$ 的计算值240.1; LC/MS保留时间 (方法A1): $t_R=1.97\text{min}$ 。

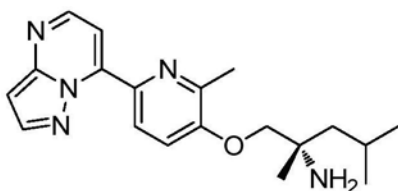


[1469] 部分D: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)异烟腈

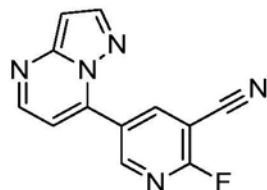
[1470] 将(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (0.016g, 0.125mmol) 于DMF (4mL) 中的溶液冷却至0℃并加入5-氟-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)异烟腈 (0.030g, 0.125mmol), 随后逐份加入NaH (9.03mg, 0.376mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物在25℃搅拌4h。将反应混合物冷却至0℃, 用水 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。分离出乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化, 这得到(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)异烟腈 (5mg, 0.014mmol, 95% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 351.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}$ 的计算值351.2; LC/MS保留时间 (方法H): $t_R=2.50\text{min}$; LC/MS保留时间 (方法I): $t_R=2.50\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 9.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.80\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.82 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.98-1.02 (m, 6H) ppm。

[1471] 实施例488

[1472] (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

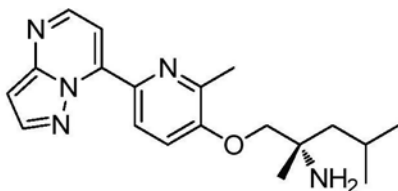


[1473]



[1474] 部分A:2-氟-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)烟腈

[1475] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.1g, 0.651mmol)、5-溴-2-氟烟腈 (如实施例487中所述制备) (0.131g, 0.651mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (0.213g, 0.651mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液用氮气净化10min。将Pd(Ph₃P)₄ (0.075g, 0.065mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在150℃加热2h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。将两相混合物通过硅藻土 (Diatomaceous earth®) 过滤并将床用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得棕色固体。将固体通过硅胶色谱法 (0-40% EtOAc 于石油醚中的溶液) 纯化以获得2-氟-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 烟腈 (0.032g, 0.134mmol, 21% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 239.0 [(M)⁺, C₁₂H₆FN₅ 的计算值239.1]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R = 2.33min。



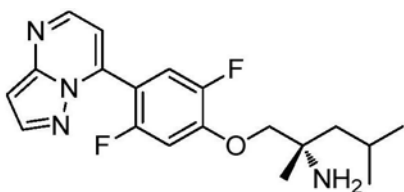
[1476]

[1477] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

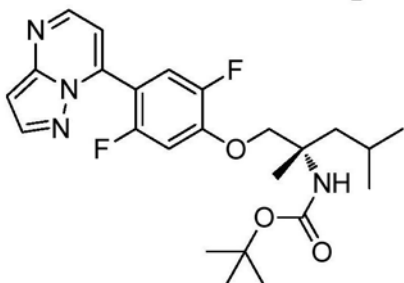
[1478] 将(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊烷-1-醇 (0.019g, 0.145mmol) 于DMF (4mL) 中的溶液冷却至0℃。加入NaH (3.47mg, 0.145mmol), 随后缓慢加入7-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.033g, 0.145mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物温热至室温并在60℃搅拌4h。将反应混合物冷却至室温, 用水 (20mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。分离出乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺 (23mg, 0.068mmol, 47% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 340.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₅O 的计算值340.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R = 1.99min; LC/MS保留时间 (方法I): t_R = 1.66min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 9.03 (d, J = 8.40Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.40Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.40Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.40Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.80Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.40Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 6H) ppm。

[1479] 实施例489

[1480] (S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



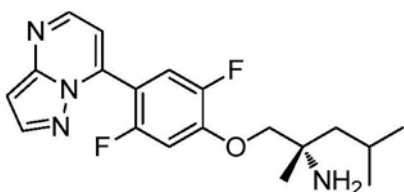
[1481]



[1482] 部分A: (S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1483] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (25mg, 0.163mmol)、(S)-1-(2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例285中所述制备) (76mg, 0.163mmol)、 Cs_2CO_3 (106mg, 0.326mmol) 和 KBr (19.37mg, 0.163mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液用氮气净化30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (13.29mg, 0.016mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在88℃加热2h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 中。将两相混合物通过硅藻土 (Diatomaceous earth[®]) 过滤并将床用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (40mg, 0.087mmol, 53% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 461.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值461.2]; LC/MS 保留时间 (方法A1): $t_R=2.73\text{min}$ 。

[1484]



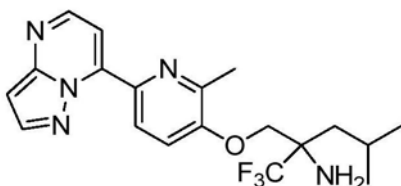
[1485] 部分B: (S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1486] 在0℃向 (S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.04g, 0.087mmol) 于 DCM (2mL) 中的溶液中加入 TFA (0.134mL, 1.737mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法A) 纯化以获得 ((S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (7mg, 0.015mmol, 17% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 361.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ 的计算值361.2]; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R=2.04\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R=1.71\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.59 (d, J=

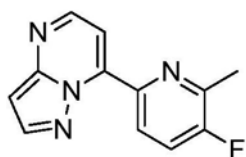
4.40Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.40Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.83 (d, J=2.40Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.04-1.08 (m, 6H)

[1487] 实施例490

[1488] 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺

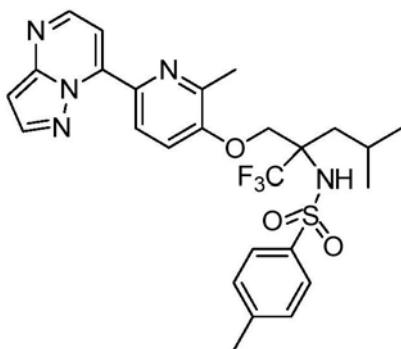


[1489]



[1490] 部分A:7-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[1491] 将7-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.1g, 0.651mmol)、6-溴-3-氟-2-甲基吡啶 (0.124g, 0.651mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (0.213g, 0.651mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液用氮气净化10min。将Pd(Ph₃P)₄ (0.075g, 0.065mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在150℃加热2h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。将两相混合物通过硅藻土 (Diatomaceous earth[®]) 过滤并将床用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得棕色固体。将固体通过硅胶色谱法 (0-40% EtOAc 于石油醚中的溶液) 纯化以获得7-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.06g, 0.263mmol, 40% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 228.22 [M+H]⁺, C₁₂H₉FN₄ 的计算值229.2; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R=2.20min。

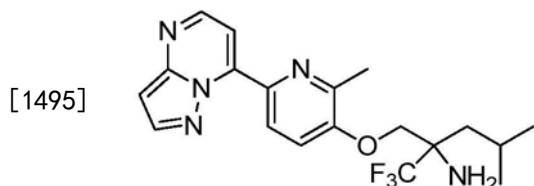


[1492]

[1493] 部分B:4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺

[1494] 将4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺 (53.5mg, 0.158mmol) (如实施例273中所述制备) (53.5mg, 0.158mmol) 于DMF (4mL) 中的溶液冷却至0℃。加入NaH (3.15mg, 0.131mmol), 随后缓慢加入7-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-

a]嘧啶 (30mg, 0.131mmol) 并将混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物在80℃加热4h。将反应混合物冷却至0℃, 用水 (20mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。分离出乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺 (45mg, 0.082mmol, 63% 收率), 为米色半固体, 将其未经进一步纯化地用于下一步。LCMS (ESI) m/e 547.59 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 的计算值548.2; LC/MS保留时间 (方法A1): $t_R=1.22\text{min}$ 。

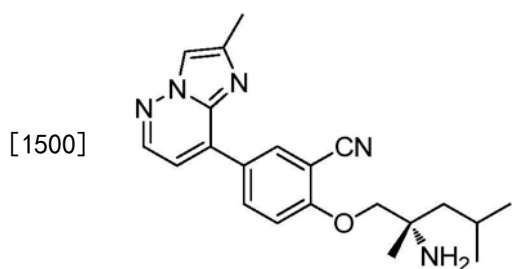


[1496] 部分C:1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺

[1497] 将4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺 (45mg, 0.082mmol) 冷却至0℃并逐滴加入硫酸 (2mL, 37.5mmol), 然后将混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物用冷的饱和碳酸氢钠水溶液 ($\text{pH}\sim 8-9$) 碱化。将反应混合物用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将乙酸乙酯层经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺 (11mg, 0.028mmol, 95% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 393.40 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 的计算值394.3; LC/MS保留时间 (方法H): $t_R=2.04\text{min}$; LC/MS保留时间 (方法I): $t_R=1.45\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 9.03 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2.40\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.31 (m, 2H), 2.59-0.00 (m, 3H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.71-1.92 (m, 2H), 1.01-1.09 (m, 6H) ppm。

[1498] 实施例492

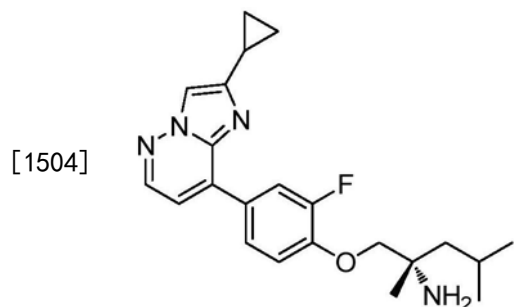
[1499] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苄腈



[1501] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苄腈 (16.6mg, 0.045mmol, 64% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 364.2 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值, 364.2; LC/MS保留时间 (方法D): $t_R=1.34\text{min}$; LC/MS保留时间 (方法E): $t_R=1.01\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.50 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 8.37-8.41 (m, 2H), 7.97 (d, $J=0.80\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=9.20\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=4.80\text{Hz}$, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.00-1.03 (m, 6H) ppm。

[1502] 实施例493

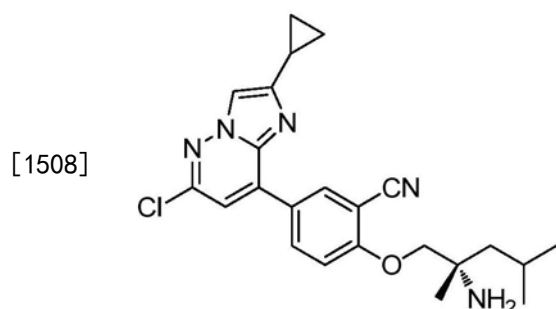
[1503] (S)-1-(4-(2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1505] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-1-(4-(2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(37mg,0.091mmol,88%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 383.2 [$(M+H)^+$, $C_{22}H_{28}FN_4O$ 的计算值,383.2];LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.65min$;LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.20min$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.37 (d, $J=5.20Hz$, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 2H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.02-1.08 (m, 8H), 0.95-0.98 (m, 2H) ppm。

[1506] 实施例494

[1507] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈

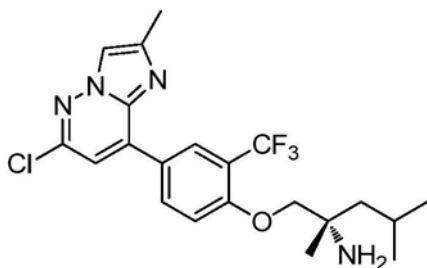


[1509] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈(11mg,0.026mmol,67%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 424.0 [$(M+H)^+$, $C_{23}H_{27}ClN_5O$ 的计算值,424.2]LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.00min$;LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.59min$ 。 1H NMR (400MHz; DMSO- d_6): δ 8.80-8.84 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.80Hz$, 1H), 3.98-3.99 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.88-0.95 (m, 8H) ppm。

[1510] 实施例495

[1511] (S)-1-(4-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1512]

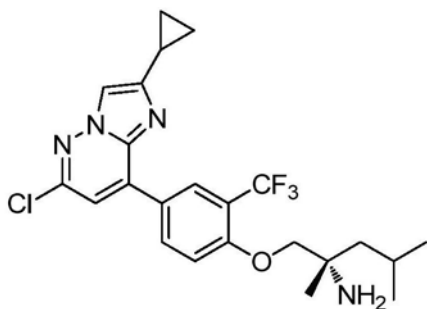


[1513] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-1-(4-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14mg,0.031mmol,57%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 441.0 [$(M+H)^+$, $C_{21}H_{25}ClF_3N_4O$ 的计算值,441.2]; LC/MS 保留时间(方法D): $t_R=2.15\text{min}$; LC/MS 保留时间(方法E): $t_R=1.49\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.55 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 6H) ppm

[1514] 实施例496

[1515] (S)-1-(4-(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1516]

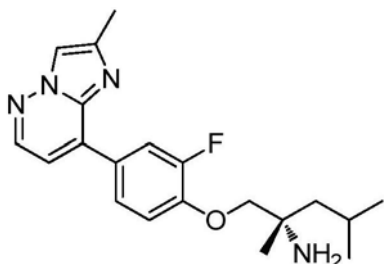


[1517] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-1-(4-(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.1mg,0.013mmol,29%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 467.0 [$(M+H)^+$, $C_{23}H_{27}ClF_3N_4O$ 的计算值,467.2]; LC/MS 保留时间(方法D): $t_R=2.44\text{min}$; LC/MS 保留时间(方法E): $t_R=1.75\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz; DMSO- d_6): δ 8.94 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 8.69-8.72 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.02-1.04 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 8H) ppm。

[1518] 实施例497

[1519] (S)-1-(2-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1520]

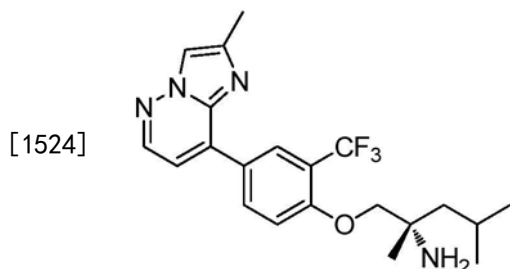


[1521] 在0℃向(S)-1-(2-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲

基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(以与如实施例452中所述的类似的方式制备)(40mg, 0.088mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.219mL, 0.876mmol)。将混合物温热至室温并搅拌5h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3.8mg, 9.81μmol, 11%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 357.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₆FN₄O 的计算值, 357.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.43min; LC/MS保留时间(方法E): t_R=0.78min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.40 (d, J=5.20Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.01-1.05 (m, 6H) ppm。

[1522] 实施例498

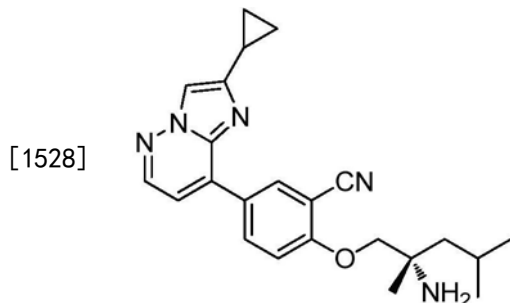
[1523] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[1525] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(11.2mg, 0.027mmol, 35%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 407.2 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆F₃N₄O 的计算值, 407.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.78min; LC/MS保留时间(方法E): t_R=0.97min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.34-8.43 (m, 3H), 7.96 (d, J=0.80Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.80Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 2H), 2.49 (d, J=0.80Hz, 3H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.98-1.02 (m, 6H) ppm。

[1526] 实施例499

[1527] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈

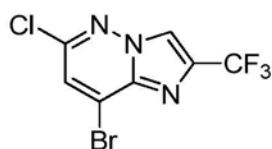
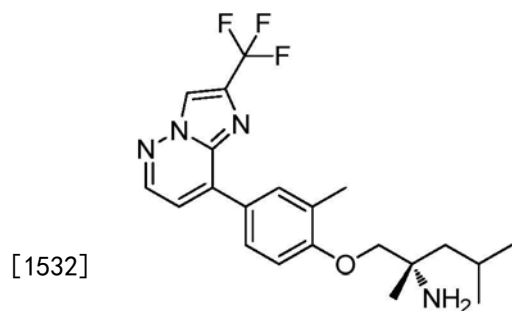


[1529] 以与如实施例452中所述的类似的方式制备以得到(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苄腈(4.9mg, 0.012mmol, 25%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 390.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₈N₅O 的计算值, 390.2]; LC/MS保留时间

(方法D): $t_R=1.70\text{min}$; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.08\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.61 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.40 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.09-1.02 (m, 8H), 0.98-0.94 (m, 2H) ppm。

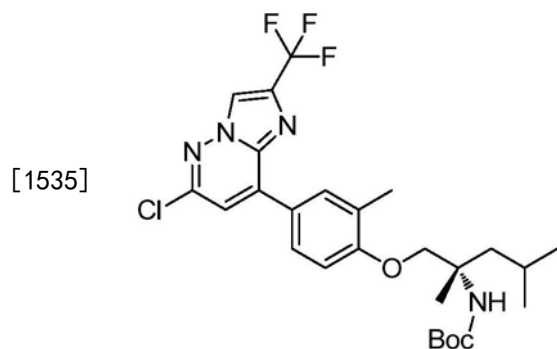
[1530] 实施例500

[1531] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺



[1533] 部分A: 8-溴-6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

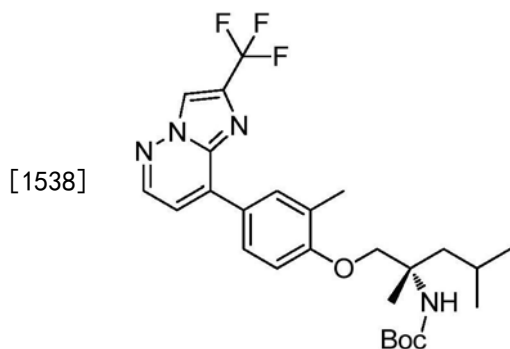
[1534] 将4-溴-6-氯吡嗪-3-胺(1g, 4.80mmol)和3-溴-1,1,1-三氟丙-2-酮(2.75g, 14.39mmol)的混合物在压力管中在90℃加热16h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得8-溴-6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪(600mg, 1.917mmol, 40%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 300.0 (溴模式) $[M+H]^+$, $C_7H_3BrClF_3N_3$ 的计算值, 300.0; LC/MS保留时间(方法A2): $t_R=2.05\text{min}$ 。



[1536] 部分B: (S)-(1-(4-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

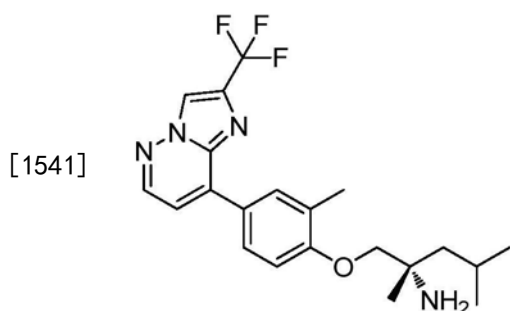
[1537] 向8-溴-6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪(50mg, 0.166mmol)和(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(74.5mg, 0.166mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的搅拌的溶液中加入于水

(0.166mL, 0.499mmol) 中的磷酸三钾3M。将混合物用氩气净化5min并加入Pd(Ph₃P)₄ (19.23mg, 0.017mmol)。将反应混合物加热至100℃保持16h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(10mL)稀释。将混合物通过硅藻土(Diatomaceous earth[®])过滤,用乙酸乙酯(10mL)洗涤床并将滤液减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(0-20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(4-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.091mmol, 55%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 541.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₃ClF₃N₄O₃的计算值, 541.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R = 1.71min。



[1539] 部分C: (S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1540] 向(S)-(1-(4-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.092mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入甲酸铵(23.31mg, 0.370mmol),随后加入炭载钯(19.67mg, 0.018mmol)。将反应混合物在1atm H₂气下加热至70℃保持8h。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土(Diatomaceous earth[®])过滤,用乙酸乙酯(20mL)洗涤床。将滤液减压浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中。将乙酸乙酯层用水(10mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.060mmol, 65%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 507.3 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₄F₃N₄O₃的计算值, 507.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.34min。



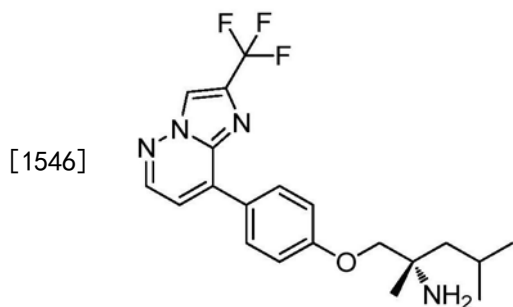
[1542] 部分D: (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺

[1543] 在0℃向(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(35mg, 0.053mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl 4M的1,4-二噁烷溶液(0.263mL, 1.050mmol)。将混合物温热至室温并搅拌6h。将反应混合物

用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺(14.2mg,0.034mmol,64%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 407.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算值,407.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.85\text{min}$; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.58\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.57 (d, $J=0.80\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=4.80\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.07 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=5.20\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.01-1.02 (m, 6H) ppm。

[1544] 实施例501

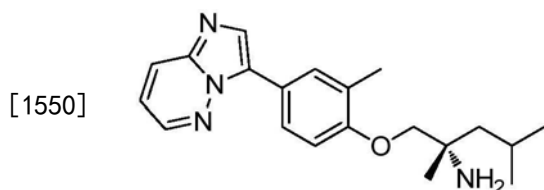
[1545] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺



[1547] 以与如实施例500中所述的类似的方式制备以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺(23.5mg,0.059mmol,96%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 393.0 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 的计算值,393.1; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.71\text{min}$; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.44\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.54-8.59 (m, 2H), 8.30-8.32 (m, 2H), 7.50 (d, $J=4.80\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 6H) ppm。

[1548] 实施例502

[1549] (S)-1-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

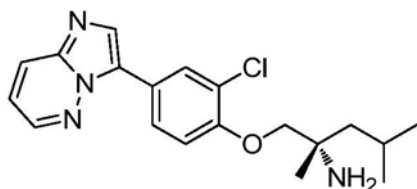


[1551] 以与如实施例473中所述的类似的方式制备以得到(S)-1-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3mg,8.78 μmol ,10%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 339.3 $[(M+H)^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}$ 的计算值,339.2; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.36\text{min}$; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=0.95\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.56-8.57 (m, 1H), 8.09 (d, $J=1.60\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=1.60\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 6H) ppm。

[1552] 实施例503

[1553] (S)-1-(2-氯-4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1554]

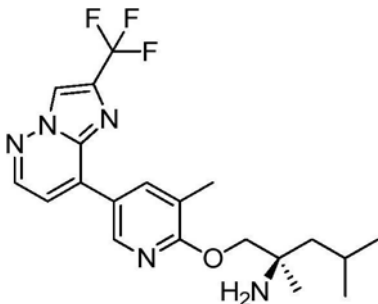


[1555] 以与如实施例473中所述的类似的方式制备以得到 (S)-1-(2-氯-4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (6mg, 0.016mmol, 21% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 359.2 $[(M+H)^+]$, $C_{19}H_{24}ClN_4O$ 的计算值, 359.1; LC/MS 保留时间 (方法D): $t_R = 2.02\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法E): $t_R = 1.42\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.58-8.59 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.00\text{Hz}$, 1H), 8.03-8.10 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.00-1.03 (m, 6H) ppm。

[1556] 实施例504

[1557] (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

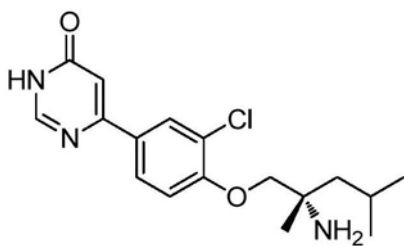
[1558]



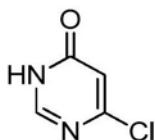
[1559] 以与如实施例500中所述的类似的方式制备以获得 (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (11mg, 0.026mmol, 17% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 408.2 $[(M+H)^+]$, $C_{20}H_{25}F_3N_5O$ 的计算值, 408.2; LC/MS 保留时间 (方法D): $t_R = 2.51\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法E): $t_R = 2.16\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 9.00-9.01 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 1.20\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J = 4.80\text{Hz}$, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 4.80\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 6H) ppm。

[1560] 实施例509

[1561] (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮

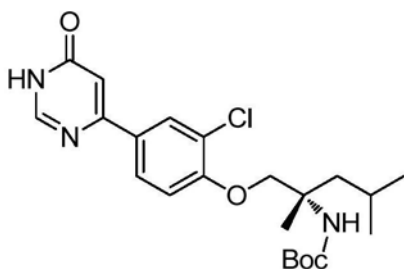


[1562]



[1563] 部分A:6-氯嘧啶-4(3H)-酮

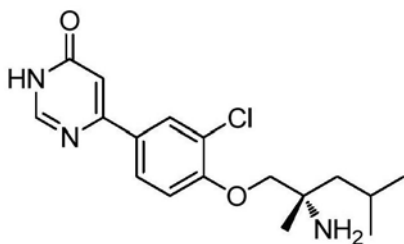
[1564] 将4,6-二氯嘧啶(2g,13.42mmol)于4N HCl(10.49mL,121mmol)-1,4-二噁烷(10mL)-水(10mL)的混合物中的溶液加热至70℃保持6h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩以获得粉色固体。将乙醇(25mL)加入至固体中并将混合物在50℃加热,直到固体溶解。将所得粉色溶液在室温静置过夜并过滤形成的沉淀并在真空下干燥以获得6-氯嘧啶-4(3H)-酮(1g,7.51mmol,56%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e 130.8[(M+H)⁺,C₄H₄ClN₂O的计算值,130.9];LC/MS保留时间(方法C):t_R=0.51min。



[1565]

[1566] 部分B:(S)-(1-(2-氯-4-(6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1567] 将6-氯嘧啶-4(3H)-酮(25mg,0.192mmol)、(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例260,部分A和B中所述制备)(90mg,0.192mmol)、K₂CO₃(79mg,0.575mmol)和Pd(Ph₃P)₄(11.07mg,9.58μmol)于1,4-二噁烷(1mL)-水(0.1mL)中的混合物在100℃加热16h。将反应混合物冷却至RT并用1.5N HCl酸化,直到pH达到4。将该溶液用乙酸乙酯萃取并分离各层。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氯-4-(6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.066mmol,35%收率),为黄色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 436.2[(M+H)⁺,C₂₂H₃₁ClN₃O₄的计算值,436.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.13min。



[1568]

[1569] 部分C: (S) -6- (4- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3-氯苯基) 嘧啶-4 (3H) -酮

[1570] 向 (S) - (1- (2-氯-4- (6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (30mg, 0.069mmol) 于 MeOH (1mL) 中的搅拌的溶液中加入 HCl 1M 的 1,4-二噁烷溶液 (0.172mL, 0.688mmol) 并将反应混合物在 RT 搅拌 8h。将混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 C) 纯化以获得 (S) -6- (4- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3-氯苯基) 嘧啶-4 (3H) -酮 (2mg, 5.42 μ mol, 8% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 336.2 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₃ClN₃O₂ 的计算值, 336.1]; LC/MS 保留时间 (方法 D): t_R = 1.66min; LC/MS 保留时间 (方法 E): t_R = 1.47min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 7.25 (d, J = 0.80Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.40Hz, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.20Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 6H) ppm。

[1571] 生物学数据

[1572] 方法

[1573] AAK1 激酶测定

[1574] 在 U 型底 384 孔板中执行测定。最终测定体积为 30 μ l, 其由将 15 μ l 酶及底物 (荧光化肽 (5-FAM) -Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ 及 ATP) 及测试化合物添加于测定缓冲剂 (10mM Tris-HCL (pH7.4)、10mM MgCl₂、0.01% Tween-20 及 1.0mM DTT) 中制备。通过组合在细菌中表达的 GST-Xa-hAAK1 与底物及测试化合物来引发反应。在室温培育反应物 3 小时且通过向各样品中添加 60 μ l 35mM EDTA 缓冲剂来终止反应。在 Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) 上通过电泳分离荧光底物与磷酸化产物来分析反应物。通过与经 EDTA 淬灭的对照反应 (100% 抑制) 及仅媒介物的反应 (0% 抑制) 比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为: ATP, 22 μ M; (5-FAM) -Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂, 1.5 μ M; GST-Xa-hAAK1, 3.5nM; 及 DMSO, 1.6%。产生剂量反应曲线以确定抑制 50% 激酶活性所需的浓度 (IC₅₀)。将化合物以 10mM 溶解于二甲亚砜 (DMSO) 中且在十一个浓度下进行评估。通过非线性回归分析得出 IC₅₀ 值。结果示于表 1 中。

[1575] 表 1

[1576]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
251	310
252	285
253	537
254	22
255	42
256	0.82
257	0.45
258	0.47
259	229
260	0.48
261	0.36
262	1.9
264	79
265	55
266	265
267	362
269	3.4
270	8.4
271	4.1
272	0.8
275	2.2
276	0.9
277	1.8
281	3.4
282	36

[1577]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
283	0.4
284	0.6
286	47
287	0.5
288	0.9
289	58
291	34
292	0.4
293	14
294	120
295	22
296	132
302	5.3
303	0.6
321	162
322	0.4
332	94
333	99
334	15
335	262
336	15
338	35
339	17
340	110
341	212
342	39
345	5.2
346	23
347	964
351	0.40

[1578]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
353	0.20
358	385
361	1.7
362	1.0
363	0.40
364	24
365	98
366	60
368	0.30
369	1.7
371	0.20
376	0.8
377	7.4
380	1.0
381	1.5
389	0.3
390	0.5
391	0.5
392	0.7
393	7.3
394	2.0
395	0.7
396	1.6
397	0.7
398	1.0
399	5.9
400	0.3
401	0.6
402	0.5
403	0.5

[1579]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
404	0.7
405	2.0
406	0.3
407	0.8
408	0.5
409	0.7
410	3.6
411	1.1
412	6.4
413	765
414	47
415	3.1
416	94
417	3.6
418	29
419	1138
420	1.1
421	0.5
423	862
424	1.2
425	1.4
426	7.2
427	1738
428	13
429	36
430	67
448	399
449	352
452	11
453	0.4

[1580]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
455	391
456	1.0
457	160
459	1271
460	0.6
461	2.9
463	184
464	495
466	64
467	0.4
468	54
470	138
471	6.3
472	0.5
473	112
475	15
476	125
477	50
478	11
481	52
482	1.4
483	2.7
485	4.5
486	1370
488	4.0
489	278
490	37
492	1.8
493	15
494	222

[1581]	实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
	495	66
	496	297
	497	11
	498	0.5
	499	1.2
	500	30
	501	69
	502	144
	503	62
	504	606
	509	6.1

[1582] AAK1基因敲除小鼠

[1583] 通过两种方法制备破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-)：基因捕获及同源重组。

[1584] 基因捕获为一种随机插入突变诱发的方法，其使用DNA中编码报导基因或可选择标记基因的片段作为诱变剂。基因捕获载体经设计而使细胞拼接机制可将载体编码的外显子拼接于细胞mRNA的方式整合于内含子或基因中。一般而言，基因捕获载体含有可选择标记序列，其位于强拼接受体序列之前且不在启动子之前。由此，当这种载体整合于基因中时，细胞拼接机制将所捕获基因的外显子拼接于可选择标记序列的5'端上。通常，这种可选择标记基因仅可在编码该基因的载体整合于内含子中时被表达。随后，所得基因捕获事件通过选择可在选择性培养中存活的细胞来鉴别。

[1585] 通过包括将经遗传工程改造的载体序列的至少一部分插入所关注基因中的方法使胚胎干细胞(来自衍生鼠类株A129的Lex-1细胞)突变，将经突变的胚胎干细胞显微注射于胚胎中，随后引入假孕雌性宿主中且使用既定方法到达产期。参见例如“Mouse Mutagenesis”，1998，Zambrowicz等人编，Lexicon Press，The Woodlands，TX。随后使所得嵌合动物繁殖产生能够生殖系传递所关注基因中含有经工程改造的突变的等位基因的后代。

[1586] AAK1基因经破坏的小鼠亦通过同源重组来制备。在此情况下，通过本领域中已知的方法移除鼠类AAK1基因的第二编码外显子(参见GenBank登陆号NM_177762)。参见例如美国专利第5,487,992号、第5,627,059号及第5,789,215号。

[1587] 结合破坏AAK1基因的小鼠异种接合子(+/-)及野生型(+/+)同窝出生者研究破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-)。在此分析期间，使用经设计用以评定哺乳动物对象的主要器官系统的功能的一整套医疗诊断程序对小鼠进行医疗处理。结合异种接合子(+/-)及野生型(+/+)同窝出生者研究纯合子(-/-)“基因敲除”小鼠。通过Southern分析证实对AAK1基因的破坏。通过RT-PCR在以下中检测AAK1的鼠类同源物的表达：鼠脑；脊髓；眼睛；胸腺；脾；肺；肾；肝；骨骼肌；骨；胃、小肠及结肠；心脏；脂肪；哮喘的肺；LPS肝；血液；条带状心脏；主

动脉树；前列腺；及乳腺（5周龄未交配鼠、成熟未交配鼠、12DPC、分娩后3天（泌乳期）、断乳后3天（退化早期）及断乳后7天（退化晚期））。

[1588] 使用福尔马林 (formalin) 爪测试来测试AAK1纯合子 (-/-) 及其野生型 (+/+) 同窝出生者以评定其短暂及持续伤害感受性反应。在这些测试中，使用自动伤害感受分析仪 (购自Ozaki实验室, University of California, San Diego)。在测试前30分钟将金属带置放在各小鼠左后爪周围。30分钟适应期后，将20 μ l 5%福尔马林皮下注射于左后爪的背面。将小鼠单独放置于圆柱形腔室中45分钟。通过用蒸馏水稀释甲醛 (Formalde-fresh 20%, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) 来制备新鲜5%福尔马林溶液。在福尔马林注射前30分钟施用研究化合物。

[1589] 计算机记录由电磁场引起的每分钟的退缩情况、阶段I的总退缩情况（短暂阶段＝前8分钟）及阶段II的总退缩情况（持续阶段＝20-40分钟之间的时间）。参见Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol., 2001; 90: 2386-402。如图1所示，使用纯合子 (-/-) 雌性小鼠 (n=16)、野生型雌性小鼠 (n=15)、纯合子 (-/-) 雄性小鼠 (n=9) 及野生型雄性小鼠 (n=18) 获得阶段1及阶段2的数据。在所有群组中且在两个阶段中，AAK1纯合子 (-/-) 小鼠展现的所记录的缩爪现象显著少于其野生型 (+/+) 同窝出生者。

[1590] 本领域的技术人员将清楚地看到，本公开不限于前述说明性实施例，并且可以在不脱离其本质属性的情况下以其它具体形式加以体现。因此，希望所述实施例在所有方面都被认为是说明性地而不是限制性地提及附加的权利要求，而不是前述的实施例，并且因此在此在权利要求的等同方案的含义和范围内的所有变化都被意图包括在其中。

[0001] SEQUENCE LISTING
[0002] <110> 百时美施贵宝公司
[0003] <120> 联芳基激酶抑制剂
[0004] <130> PEK04347A
[0005] <150> 印度3169/DEL/15
[0006] <151> 2015-10-01
[0007] <160> 1
[0008] <170> PatentIn version 3.5
[0009] <210> 1
[0010] <211> 18
[0011] <212> PRT
[0012] <213> 人工序列
[0013] <220>
[0014] <223> 荧光肽
[0015] <400> 1
[0016] Lys Glu Glu Gln Ser Gln Ile Thr Ser Gln Val Thr Gly Gln Ile Gly
[0017] 1 5 10 15
[0018] Trp Arg

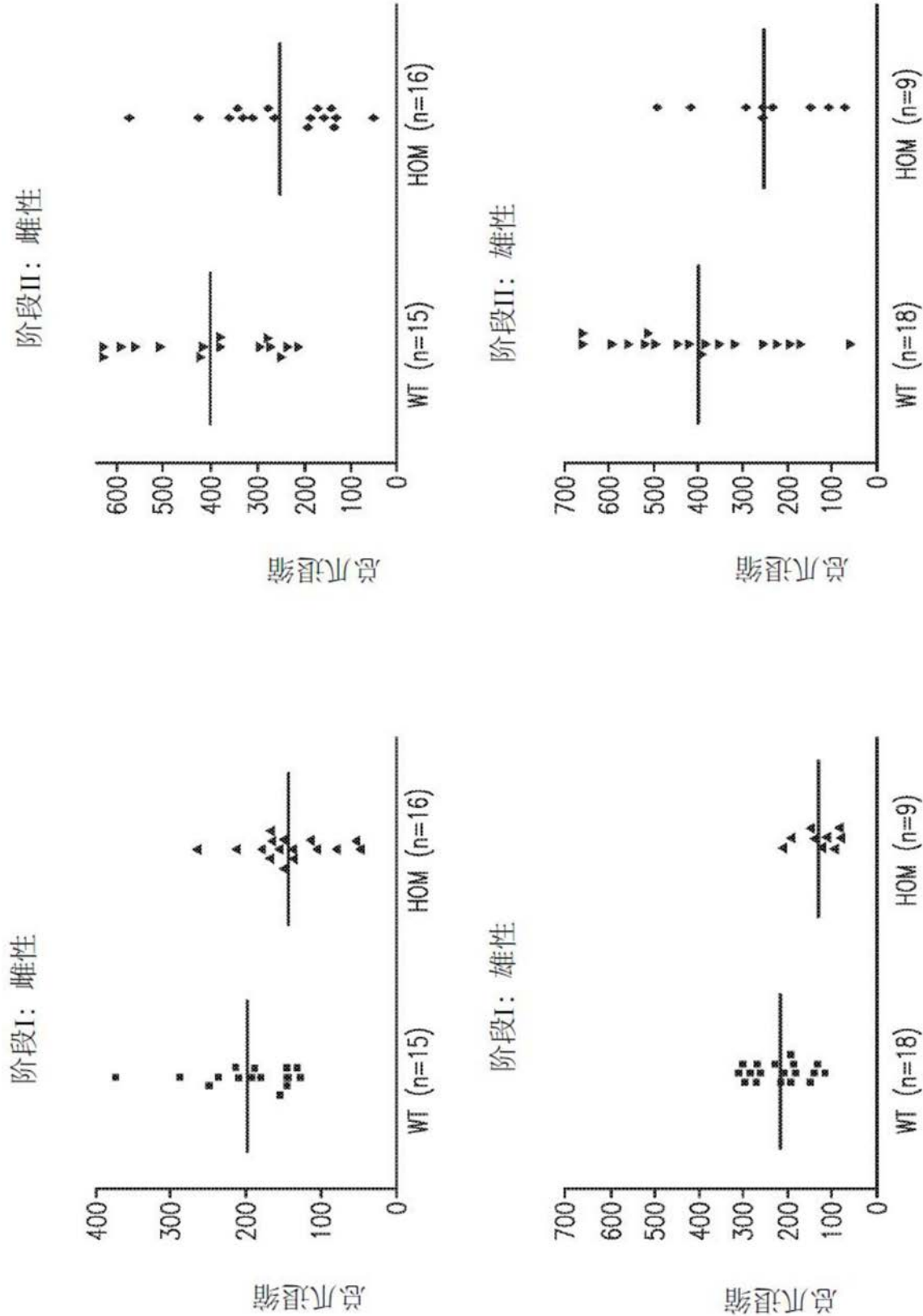


图1