



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116802181 A

(43) 申请公布日 2023.09.22

(21) 申请号 202180070933.6

(22) 申请日 2021.10.18

(30) 优先权数据

63/093.463 2020.10.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/055340 2021.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/086828 EN 2022.04.28

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 罗光林 陈洁 C·D·德兹尔巴

D · B · 弗伦内松 郭峻青

A·C·哈特 胡曦睿

M · E · 莫兹曼 M · R · 巴顿

施健良 S·H·斯伯格

B·L·维纳布尔斯 邬永金

肖自立 杨光

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

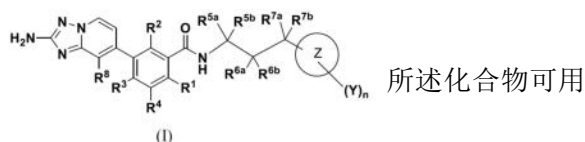
权利要求书15页 说明书236页

(54) 发明名称

作为激酶抑制剂的三唑并吡啶化合物

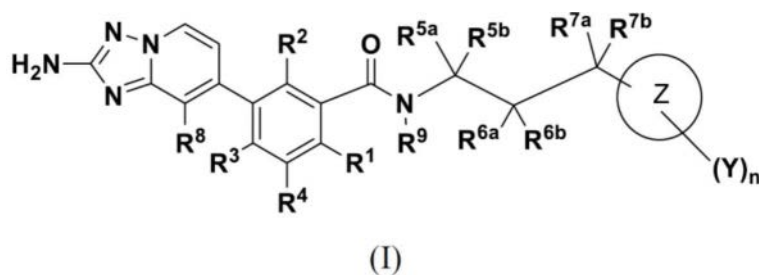
(57) 摘要

具有式(I)的化合物以及其对映异构体及非对映异构体、立体异构体、药学上可接受的盐



作激酶调节剂,包括RIPK1调节。所有变量如本文中所定义。

1. 一种具有式(I)的化合物或其盐,



其中

R^1 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 卤烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、卤基或环丙基;

R^2 为H或卤基;

R^3 为H、卤基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基;

R^4 为H或F;

R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基;

或者, R^{5a} 与 R^{5b} 接合形成环丙基;

R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-3} 烷基或C(O)-4-氟苯基;

或者, R^{6a} 及 R^{6b} 为=O或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基;

R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、OP(O)(OR)₂、OC(O)NH₂、NH₂、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、OCD₃或 C_{1-3} 卤烷基;

或者, R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基;

R为H或 C_{1-3} 烷基;

R^8 为H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 氘代烷氧基;

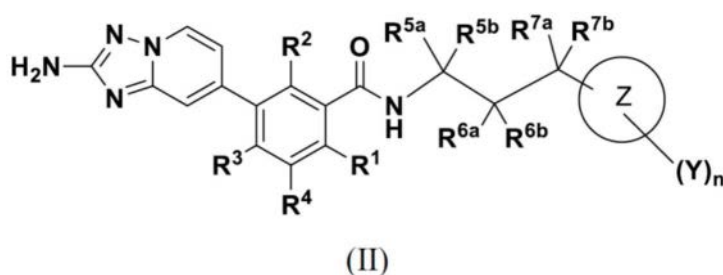
R^9 为H或CH₃;

环Z为苯基、具有1至2个氮原子的6元杂芳基环、环己基、环戊基或环丁基;

Y为F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、CN、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 卤烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、C(O)OCH₃或C≡CH;

n为0、1、2或3。

2. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中该化合物具有式(II),



其中

R^1 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、卤基或环丙基;

R^2 为H或卤基;

R^3 为H、卤基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基;

R^4 为H或F;

R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
 R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、OH、F或 C_{1-3} 烷基；
或者， R^{6a} 及 R^{6b} 为=O或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基；
 R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、OP(O)(OR)₂、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；R为H或 C_{1-3} 烷基；
或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基；
环Z为苯基、具有1至2个氮原子的6元杂芳基环、环己基或环戊基；
Y为F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、CN或 C_{1-3} 卤烷基；
n为0、1或2。

3. 根据权利要求1或2的化合物或其盐，其中

R^1 为H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、CD₃、卤基或环丙基；
 R^2 为H或卤基；
 R^3 为H、卤基或 C_{1-2} 烷基；
 R^4 为H或F；
 R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤烷基；
 R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、F或 C_{1-2} 烷基；
 R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤烷基；
或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基；
Y为F、Cl、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、CN或 C_{1-2} 卤烷基；
n为0、1或2。

4. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐，其中
环Z为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

5. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐，其中
环Z为环己基或环戊基。

6. 根据权利要求1或2的化合物或其盐，其中

R^1 为 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氘代烷基、 C_{1-2} 卤烷基或卤基；
 R^2 为H或卤基；
 R^3 为H、卤基或 C_{1-2} 烷基；
 R^4 为H或F；
 R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
 R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、F或 C_{1-3} 烷基；
 R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基；
Y为F、Cl、 C_{1-2} 烷基、CN或 C_{1-2} 卤烷基；
n为0、1或2。

7. 根据权利要求4的化合物或其盐，其中

R^1 为Cl或CH₃；
 R^2 为H或F；
 R^3 为H或F；
 R^4 为H；

R^{5a} 及 R^{5b} 各自为H;

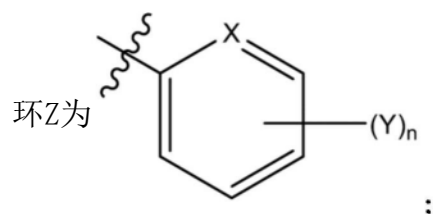
R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H或F;

R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、甲基或OH;

Y为F或Cl;

n为0、1或2。

8. 根据权利要求1至4中任一项的化合物或其盐, 其中



X为CH、N或C-Y。

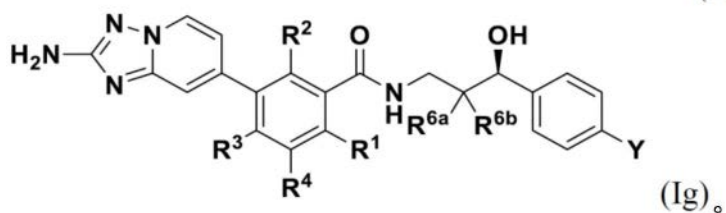
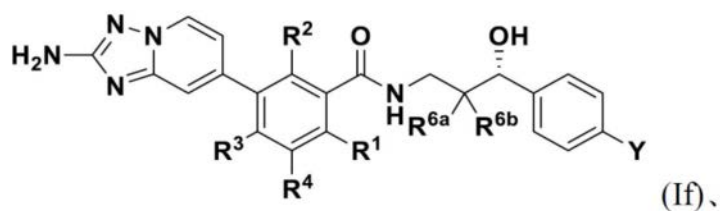
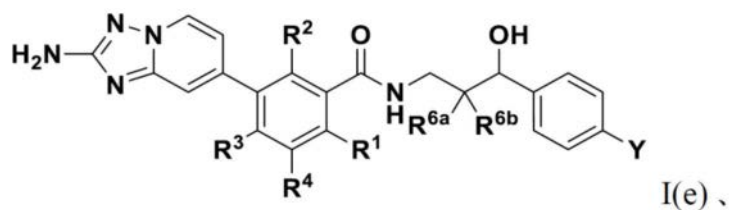
9. 根据权利要求8的化合物或其盐, 其中

环Z为吡啶基。

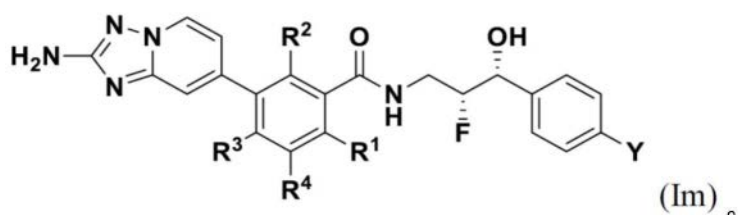
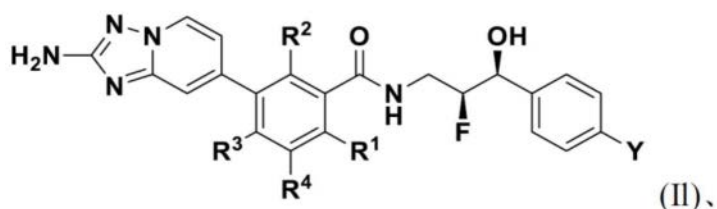
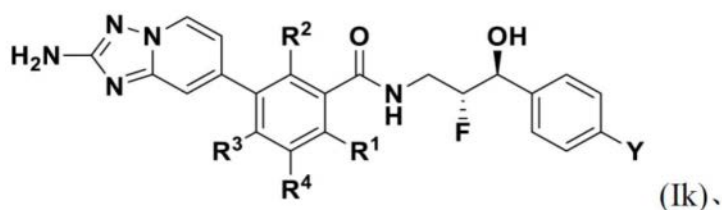
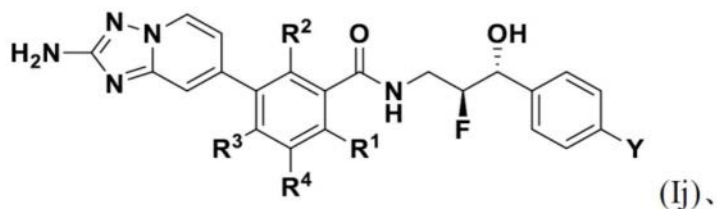
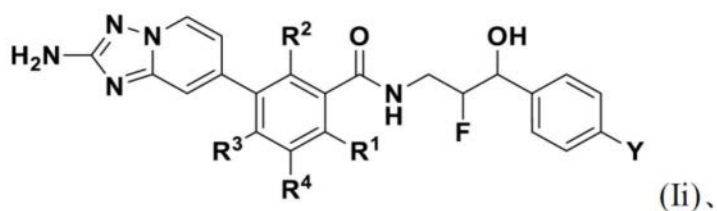
10. 根据权利要求8的化合物或其盐, 其中

环Z为苯基。

11. 根据权利要求1的化合物或其盐, 其中该式(I)化合物为式(Ie)、(If)或(Ig)的化合物,



12. 根据权利要求1的化合物或其盐, 其中该式(I)化合物为式(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)或(Im)的化合物



13. 一种化合物或其盐, 其中该化合物选自:

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3-d₃)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-甲基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-环己基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-环己基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3-d₃)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯

基)丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(3-甲基-3-苯基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(2-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(3-氟-2-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(2,6-二氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3-d₃)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺;

(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-羟基-3-苯基丁基)苯甲酰胺

胺；

(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺；

5-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-3-氟-2-甲基-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺；

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-N-(3-羟基-3-苯基丁基)-2-甲基苯甲酰胺；

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺；

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺；

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺；

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺；

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺；

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺；

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺；

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺；

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(5,6-二氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺；

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺；

3-[2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-环丙基-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氰基苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(3-氰基苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(4-氰基苯基)-3-羟基丁基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-乙炔基苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(4-氯苯基)-3-氧代丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基

丙基)-2-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-乙基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-乙基-4-氟苯甲酰胺;

(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺;

(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氟丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

磷酸二氢3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(2,3-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[2,2-二氟-3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(对甲基苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(间甲基苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(5-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-4-甲基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-3-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(3-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(甲基-d₃)苯基)丙基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-3-(甲基-d₃)苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙

基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氟丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基-1,1-d₂)-2-氟苯甲酰胺;

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基-d₃)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d₃)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-环戊基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3-d₃)-2,6-二氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4,4-二氟环己基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,3-二氟环丁基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺;

3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-

羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(5,6-二氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

4-(3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酰胺基)丙基)苯甲酸甲酯;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(2,2,4,4-四氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺;

N-(3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

氨基甲酸(S)-3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基-3-氧代丙基)-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2R,3S)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2S,3R)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2S,3S)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2R,3R)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-环丙基-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-环丙基-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)-d环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-(二氟甲基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基-3-d)-2-氟苯甲酰胺;

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基戊基)-2-氟苯甲酰胺;

(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺;和

3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺。

14. 一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的载剂。

15. 一种用于抑制患者的酪蛋白激酶RIPK1活性的方法,该方法包括向有需要的所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至13的一种或多种化合物。

16. 一种用于治疗疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至13的至少一种化合物,其中该疾病选自炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癣、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis;RA)、NASH及心脏衰竭。

17. 一种用于治疗疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至13的至少一种化合物,其中该疾病选自多发性硬化、肌肉萎缩性侧索硬化或阿尔茨海默氏症(alzheimers)。

18. 一种用于治疗疾病的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至13的至少一种化合物,其中该疾病选自炎性肠病、溃疡性结肠炎及克罗恩氏病。

作为激酶抑制剂的三唑并吡啶化合物

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案根据35U.S.C.§119(e)而被授予对2020年10月19日申请的美国临时专利申请第63/093,463号的优先权,该案整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及抑制受体相互作用蛋白激酶的新颖化合物以及其制备及使用方法。具体而言,本发明涉及作为受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)抑制剂的三唑并吡啶化合物。

背景技术

[0004] 细胞凋亡及坏死表示两种不同的细胞死亡机制。细胞凋亡涉及半胱氨酸蛋白酶凋亡蛋白酶(caspase)家族的高度调控过程,且以细胞收缩、染色质凝聚及DNA降解为特征。相比之下,坏死与细胞及细胞器膨胀及质膜破裂以及随之发生的细胞内含物释放及继发性发炎相关(Kroemer等人,(2009)Cell Death Differ 16:3-11)。坏死已被视为一种被动且不受调控的细胞死亡形式;然而,近期有证据表明,一些坏死可由经调控的信号转导路径,诸如由受体相互作用蛋白激酶(RIPK)介导的信号转导路径诱导,尤其是在凋亡蛋白酶受抑制或无法高效活化的情况下(Golstein P及Kroemer G(2007)Trends Biochem.Sci.32:37-43;Festjens等人(2006)Biochim.Biophys.Acta 1757:1371-1387)。已知刺激死亡域受体(DR)的Fas及TNFR家族可经由活化外在凋亡蛋白酶路径而介导大部分细胞类型的细胞凋亡。此外,在凋亡蛋白酶-8缺乏或用泛凋亡蛋白酶抑制剂Z-VAD处理的某些细胞中,刺激死亡域受体(DR)引起受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)依赖性计划性坏死性细胞死亡而非细胞凋亡(Holler等人(2000)Nat.Immunol.1:489-495;Degterev等人(2008)Nat.Chem.Biol.4:313-321)。此新颖的细胞死亡机制称为“计划性坏死”或“坏死性凋亡(necroptosis)”(Degterev等人(2005)Nat Chem Biol 1:112-119)。

[0005] 坏死性凋亡可由多种机制触发,包括TNF受体活化、铎样受体(Toll-like receptor)接合、基因毒性压力及病毒感染。在各种刺激物下游,引起坏死性凋亡的信号转导路径依赖于RIPK1及RIPK3激酶活性。(He等人(2009)Cell 137:1100-1111;Cho等人(2009)Cell137:1112-1123;Zhang等人(2009)Science 325:332-336)。

[0006] 坏死性凋亡信号转导路径的失调与炎症疾病,诸如动脉粥样硬化发展过程中的巨噬细胞坏死、病毒诱发的发炎、全身发炎反应综合征及酒精诱发的肝损伤;神经退化,诸如视网膜脱落;局部缺血;肌肉萎缩性侧索硬化(ALS);高歇氏病(Gaucher's disease);及ANCA相关血管炎(ANCA-associated vasculitis,AAV)相关联(Trichonas等人(2010)Proc.Natl.Acad.Sci.107,21695-21700;Lin等人(2013)Cell Rep.3,200-210;Cho等人(2009)Cell,137,1112-1123;Duprez等人(2011)Immunity 35,908-918;Roychowdhury等人,Hepatology 57,1773-1783;Vandenabeele等人(2010)Nature 10,700-714;Vandenabeele等人(2010)Sci.Signalling 3,1-8;Zhang等人(2010)Cellular&Mol.Immunology 7,243-249;Moriwaki等人(2013)Genes Dev.27,1640-1649;Ito等人,

(2016) Science 353,603-608;Vitner等人(2014)Nature Med.20,204-208) (Schreiber等人(2017)Proc.Natl.Acad.Sci.114,E9618-E9625)。

[0007] RIPK1活性的强效选择性小分子抑制剂将阻断RIPK1依赖性促炎性信号传导,且由此在以RIPK1激酶活性增加和/或失调为特征的炎症性疾病中提供治疗益处。

发明内容

[0008] 本发明提供可用作RIPK1抑制剂的新颖三唑并吡啶化合物,包括其立体异构体、互变异构体、同位素、前药、药学上可接受的盐、盐或溶剂合物。或者,化合物可用作RIPK1抑制剂的前药。

[0009] 本发明亦提供用于制备本发明化合物的方法及中间体。

[0010] 本发明亦提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体,以及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、前药、药学上可接受的盐、盐或溶剂合物。

[0011] 本发明化合物可用于治疗和/或预防与异常RIPK1活性有关的病状。

[0012] 本发明化合物可用于疗法中。

[0013] 本发明化合物可用于制造供治疗和/或预防与异常RIPK1活性有关的病状用的药剂。

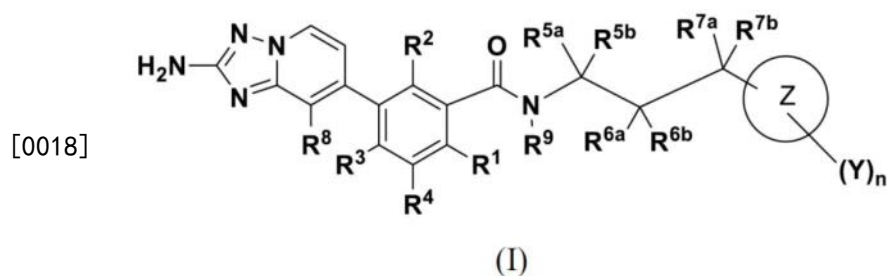
[0014] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗包括炎症性疾病、局部缺血、神经退化及高歇氏病在内的至少部分由RIPK1介导的疾病的方法,该方法包含向需要此类治疗的患者施用如上文所描述的本发明化合物。

[0015] 本发明化合物可单独使用,与本发明其他化合物组合使用或与一种或多种、优选地一至两种其他药剂组合使用。

[0016] 本发明的这些及其他特征将随公开内容的继续而展开地阐述。

具体实施方式

[0017] 在一个方面中,本发明尤其提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



[0019] 其中

[0020] R^1 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 卤烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、卤基或环丙基;

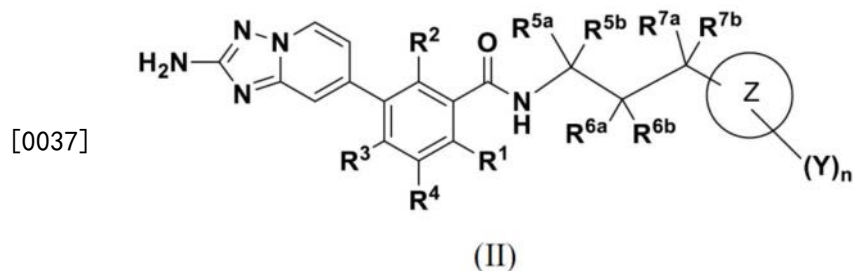
[0021] R^2 为H或卤基;

[0022] R^3 为H、卤基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基;

[0023] R^4 为H或F;

[0024] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基;

- [0025] 或者, R^{5a} 与 R^{5b} 接合形成环丙基;
- [0026] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为 H、氘、OH、F、 C_{1-3} 烷基或 C(O)-4-氟苯基;
- [0027] 或者, R^{6a} 及 R^{6b} 为 =O 或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基;
- [0028] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为 H、氘、OH、OP(O)(OR)₂、OC(O)NH₂、NH₂、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 OCd_3 或 C_{1-3} 卤烷基;
- [0029] 或者, R^{7a} 及 R^{7b} 为 =O 或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基;
- [0030] R 为 H 或 C_{1-3} 烷基;
- [0031] R^8 为 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 氘代烷氧基;
- [0032] R^9 为 H 或 CH₃;
- [0033] 环 Z 为苯基、具有 1-2 个氮原子的 6 元杂芳基环、环己基、环戊基或环丁基;
- [0034] Y 为 F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、CN、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 卤烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、C(O)OCH₃ 或 C≡CH;
- [0035] n 为 0、1、2 或 3。
- [0036] 另一个实施方案提供一种式 (II) 化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中

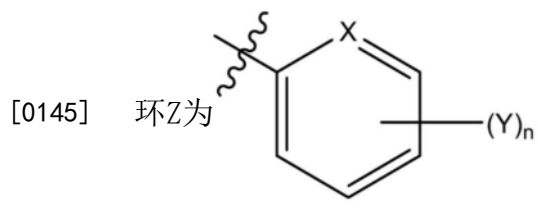


- [0038] 其中
- [0039] R^1 为 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、卤基或环丙基;
- [0040] R^2 为 H 或卤基;
- [0041] R^3 为 H、卤基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基;
- [0042] R^4 为 H 或 F;
- [0043] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为 H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基;
- [0044] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为 H、氘、OH、F 或 C_{1-3} 烷基;
- [0045] 或者, R^{6a} 及 R^{6b} 为 =O 或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基;
- [0046] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为 H、氘、OH、OP(O)(OR)₂、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基;
- [0047] 或者, R^{7a} 及 R^{7b} 为 =O 或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基;
- [0048] R 为 H 或 C_{1-3} 烷基;
- [0049] 环 Z 为苯基、具有 1-2 个氮原子的 6 元杂芳基环、环己基或环戊基;
- [0050] Y 为 F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、CN 或 C_{1-3} 卤烷基;
- [0051] n 为 0、1、2 或 3。
- [0052] 另一个实施方案提供一种式 (I) 化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中
- [0053] R^1 为 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、卤基或环丙基;
- [0054] R^2 为 H 或卤基;

- [0055] R^3 为H、卤基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；
- [0056] R^4 为H或F；
- [0057] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0058] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、OH、F或 C_{1-3} 烷基；
- [0059] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0060] 或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基；
- [0061] 环Z为苯基、具有1-2个氮原子的6元杂芳基环、环己基或环戊基；
- [0062] Y为F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、CN或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0063] n为0、1或2。
- [0064] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0065] R^1 为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、卤基或环丙基；
- [0066] R^2 为H或卤基；
- [0067] R^3 为H、卤基或 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；
- [0068] R^4 为H或F；
- [0069] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0070] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、OH、F或 C_{1-3} 烷基；
- [0071] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0072] 或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基或氧杂环丁烷基；
- [0073] 环Z为苯基、具有1-2个氮原子的6元杂芳基环、环己基或环戊基；
- [0074] Y为F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、CN或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0075] n为0、1或2。
- [0076] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0077] R^1 为H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 CD_3 、卤基或环丙基；
- [0078] R^2 为H或卤基；
- [0079] R^3 为H、卤基或 C_{1-2} 烷基；
- [0080] R^4 为H或F；
- [0081] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0082] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、F或 C_{1-2} 烷基；
- [0083] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0084] 或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基；
- [0085] Y为F、Cl、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、CN或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0086] n为0、1或2。
- [0087] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0088] R^1 为H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 CD_3 、卤基或环丙基；
- [0089] R^2 为H或卤基；

- [0090] R^3 为H、卤基或 C_{1-2} 烷基；
- [0091] R^4 为H或F；
- [0092] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0093] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、F或 C_{1-2} 烷基；
- [0094] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氘代烷基或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0095] 或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基；
- [0096] Y为F、Cl、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、CN或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0097] n为0、1或2。
- [0098] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0099] 环Z为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。
- [0100] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0101] 环Z为环己基或环戊基。
- [0102] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0103] R^1 为 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氘代烷基、 C_{1-2} 卤烷基或卤基；
- [0104] R^2 为H或卤基；
- [0105] R^3 为H、卤基或 C_{1-2} 烷基；
- [0106] R^4 为H或F；
- [0107] R^{5a} 及 R^{5b} 各自独立地为H、氘、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0108] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H、氘、F或 C_{1-3} 烷基；
- [0109] R^{7a} 及 R^{7b} 各自独立地为H、氘、OH、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 卤烷基；
- [0110] 或者， R^{7a} 及 R^{7b} 为=O或接合形成环丙基；
- [0111] Y为F、Cl、 C_{1-2} 烷基、CN或 C_{1-2} 卤烷基；
- [0112] n为0、1或2。
- [0113] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中
- [0114] R^1 为Cl或 CH_3 ；
- [0115] R^2 为H或F；
- [0116] R^3 为H或F；
- [0117] R^4 为H；
- [0118] R^{5a} 及 R^{5b} 各自为H；
- [0119] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H或F；
- [0120] R^{7a} 及 R^{7b} 中的一个为H且另一个为OH；
- [0121] Y为F或Cl；
- [0122] n为0、1或2。
- [0123] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其中

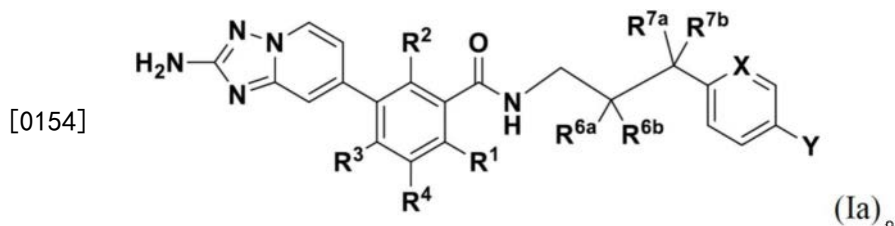
- [0124] R^1 为Cl或 CH_3 ;
- [0125] R^2 为H或F;
- [0126] R^3 为H或F;
- [0127] R^4 为H;
- [0128] R^{5a} 及 R^{5b} 各自为H;
- [0129] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H或F;
- [0130] R^{7a} 及 R^{7b} 中的一个为H、 CH_3 或 CD_3 ;且另一个为OH;
- [0131] Y为F或Cl;
- [0132] n为0、1或2。
- [0133] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中
- [0134] R^{5a} 及 R^{5b} 各自为H;
- [0135] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H或F;
- [0136] R^{7a} 及 R^{7b} 中的一个为H且另一个为OH。
- [0137] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中
- [0138] R^{5a} 及 R^{5b} 各自为H;
- [0139] R^{6a} 及 R^{6b} 各自独立地为H或F;
- [0140] R^{7a} 及 R^{7b} 中的一个为H、 CH_3 或 CD_3 ;且另一个为OH。
- [0141] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中
- [0142] R^{7a} 及 R^{7b} 中的一个为H且另一个为OP(O)(OR)₂;且
- [0143] R为H或C₁₋₃烷基。
- [0144] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



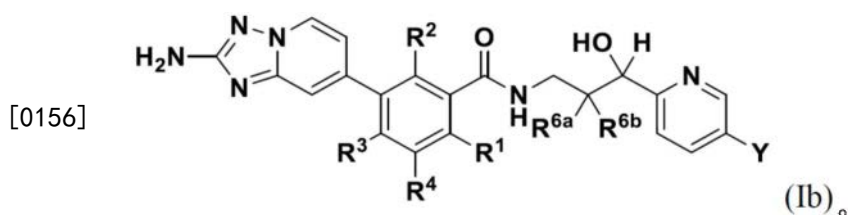
- [0146] X为CH、N或C-Y。
- [0147] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中
- [0148] 环Z为吡啶基。
- [0149] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中
- [0150] 环Z为苯基。
- [0151] 另一个实施方案提供一种式(I)或(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中

[0152] 环Z为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

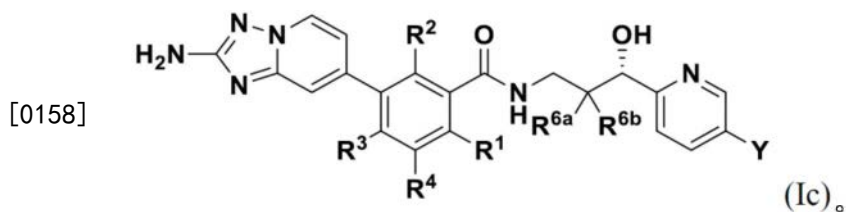
[0153] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Ia)



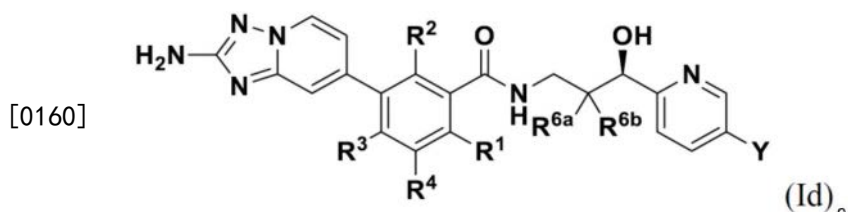
[0155] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Ib)



[0157] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Ic)



[0159] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Id)

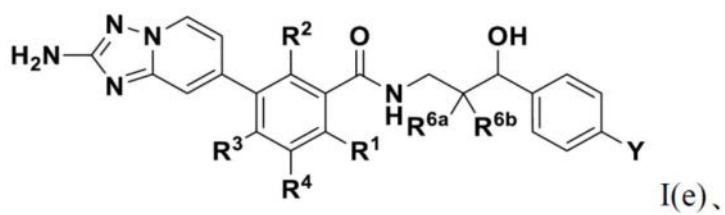


[0161] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中

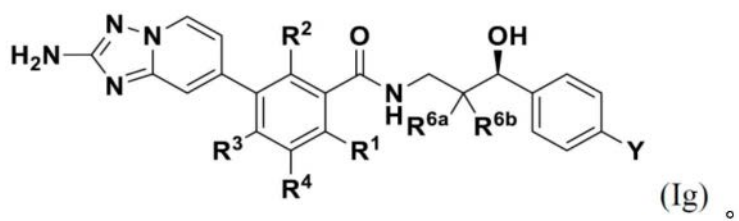
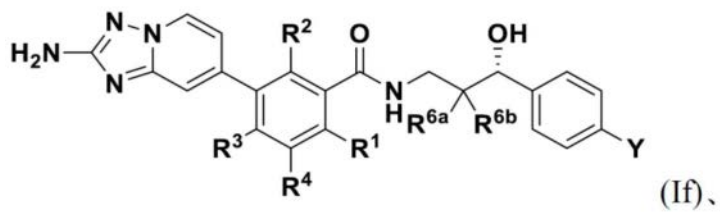
[0162] R^8 为H;且

[0163] R^9 为H。

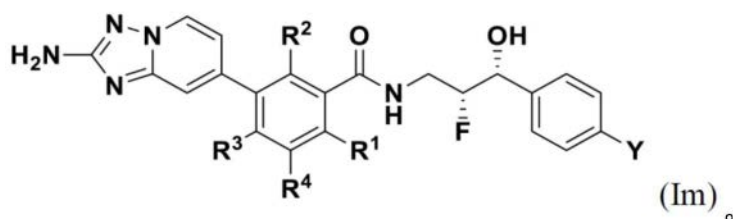
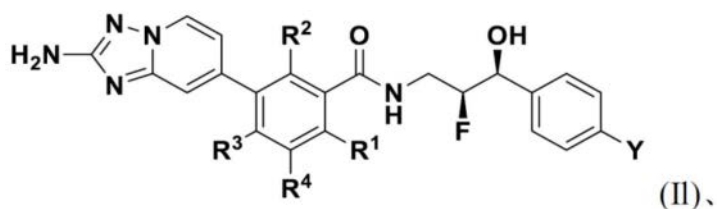
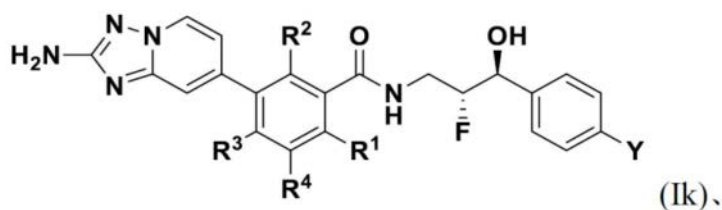
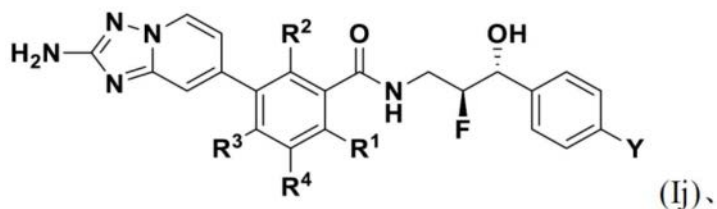
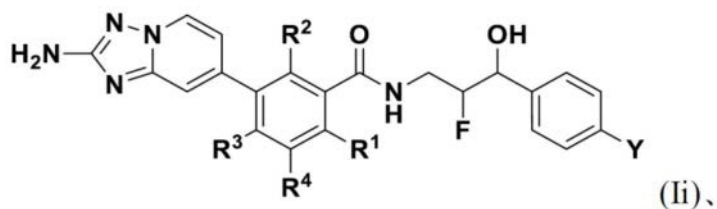
[0164] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



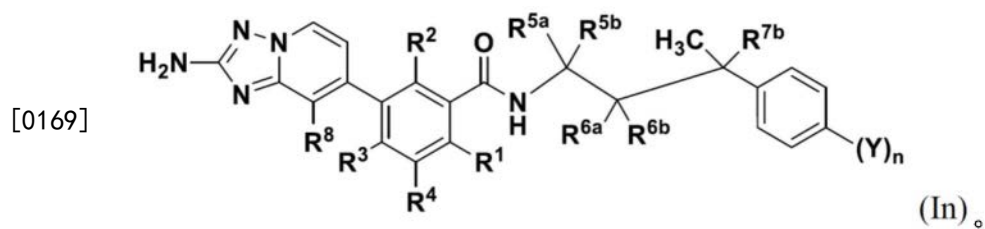
[0165]



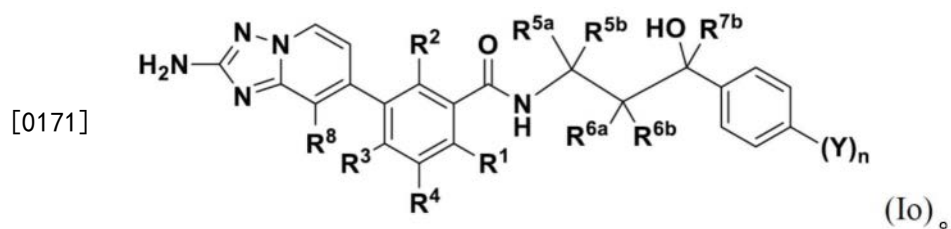
[0166] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中



[0168] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(In)

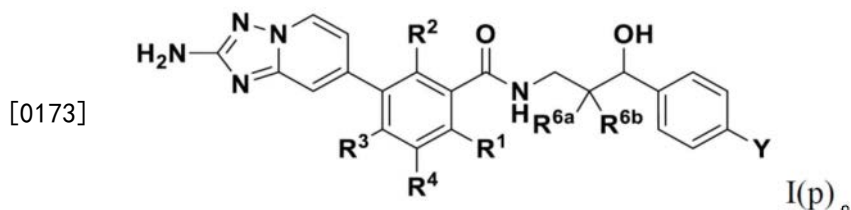


[0170] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Io)

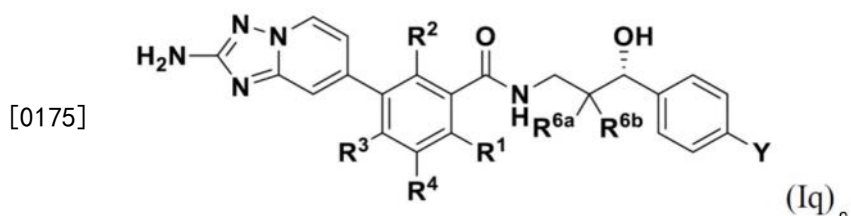


[0172] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、

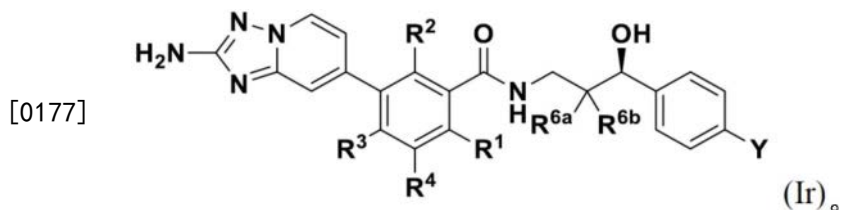
药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式I(p)



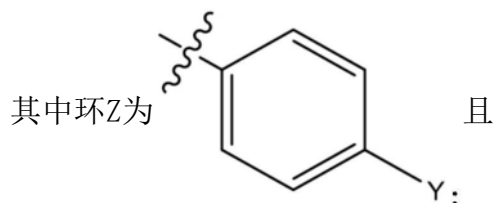
[0174] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Iq)



[0176] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(Ir)



[0178] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中



[0179] Y为Cl或F。

[0180] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0181] R^{5a} 及 R^{5b} 为H或氘;

[0182] R^{6a} 为F,且 R^{6b} 为H或F;

[0183] R^{7a} 为OH,且 R^{7b} 为H、 CH_3 或 CD_3 。

[0184] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0185] R^{5a} 及 R^{5b} 为H或氘;

[0186] R^{6a} 为F,且 R^{6b} 为F;

[0187] R^{7a} 为OH,且 R^{7b} 为H或 CH_3 。

[0188] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0189] R^{5a} 及 R^{5b} 为H;

[0190] R^{6a} 为F,且 R^{6b} 为H;

[0191] R^{7a} 为OH,且 R^{7b} 为H、 CH_3 或 CD_3 。

[0192] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0193] R^{5a} 及 R^{5b} 为H;

[0194] R^{6a} 为F,且 R^{6b} 为H;

[0195] R^{7a} 为OH,且 R^{7b} 为H、 CH_3 或 CD_3 。

[0196] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0197] R^1 为 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 或Cl;

[0198] R^2 为F;

[0199] R^3 为H;

[0200] R^4 为H。

[0201] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0202] R^{6a} 及 R^{6b} 为F;

[0203] R^1 为 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 或Cl;

[0204] R^2 为F;

[0205] R^3 为H;

[0206] R^4 为H;且

[0207] Y为Cl或F。

[0208] 另一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物具有式(I)、(II)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir),且其中

[0209] R^{6a} 为H且 R^{6b} 为F;

[0210] R^1 为 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 或Cl;

[0211] R^2 为F;

[0212] R^3 为H;

[0213] R^4 为H;且

[0214] Y为Cl或F。

[0215] 另一实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药

学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其中该化合物选自实施例。

[0216] 本发明还涉及可用于治疗与包括受体相互作用蛋白激酶(诸如RIPK1)调节在内的激酶调节有关的疾病的药物组合物,所述药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂或稀释剂。

[0217] 本发明进一步涉及治疗与包括受体相互作用蛋白激酶(诸如RIPK1)调节在内的激酶调节有关的疾病的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的根据式(I)的化合物。

[0218] 本发明亦提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的方法及中间体。

[0219] 本发明亦提供一种用于治疗增生性疾病、过敏性疾病、自身免疫疾病及炎性疾病以及纤维变性疾病的方法,其包含向需要此类治疗的宿主施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0220] 本发明亦提供一种用于治疗疾病的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该疾病为炎性肠病、克罗恩氏病(Crohn's disease)或溃疡性结肠炎、牛皮癣、全身性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化(MS)、移植排斥反应、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或局部缺血再灌注。

[0221] 本发明亦提供一种治疗病状的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该病状为选自全身性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化(MS)、移植排斥反应、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多发性骨髓瘤、实体肿瘤、眼部血管新生及婴儿血管瘤、B细胞淋巴瘤、全身性红斑狼疮(SLE)、牛皮癣性关节炎、多发性血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、重症肌无力、过敏性鼻炎、多发性硬化(MS)、移植排斥反应、I型糖尿病、膜性肾炎、自身免疫溶血性贫血、自身免疫甲状腺炎、冷及温凝集素疾病、伊凡氏综合征(Evan's syndrome)、溶血性尿毒综合征/血栓性血小板减少性紫癜(HUS/TTP)、类肉瘤病、休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、周边神经病、寻常天疱疮及哮喘、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或局部缺血再灌注。

[0222] 本发明亦提供一种治疗病状的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该病状为选自动脉粥样硬化发展过程中的巨噬细胞坏死、病毒诱发的发炎、全身发炎反应综合征及酒精诱发的肝损伤;神经退化,诸如视网膜脱落、视网膜变性、湿性及干性年龄相关黄斑变性(AMD);局部缺血;肌肉萎缩性侧索硬化(ALS);及高歇氏病。

[0223] 本发明亦提供一种治疗病状的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该病状为选自炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、牛皮癣、类风湿性关节炎(RA)、心脏衰竭及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0224] 本发明亦提供一种治疗病状的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该病状为选自炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎及牛皮癣。在另一个实施方案中,该病状为选自炎性肠病、克罗恩氏病及溃疡性结肠炎。

[0225] 本发明亦提供一种治疗病状的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,其中该病状为选自非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及局部缺血再灌注。

[0226] 本发明亦提供一种用于治疗类风湿性关节炎的方法,其包含向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式(I)化合物。

[0227] 本发明亦提供一种治疗疾病的方法,其包含向需要此类治疗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,以及其他治疗剂。

[0228] 本发明亦提供用于疗法的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0229] 在另一个实施方案中,式(I)化合物为选自例示实施例或例示实施例的组合或本文中的其他实施方案。

[0230] 本发明亦提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的用途,其为用于制造供治疗癌症、过敏性疾病、自身免疫疾病或炎性疾病用的药剂。

[0231] 本发明可在不背离其精神或基本特质的情况下以其他特定形式实施。本发明涵盖本文所述的本发明的优选方面和/或实施方案的所有组合。应理解,本发明的任何及所有实施方案可联合任何其他实施方案一起描述额外实施方案。亦应理解,实施方案的每一个别要素为其自身的独立实施方案。此外,实施方案的任何要素亦意欲与任何实施方案中的任何及所有其他要素组合以描述另一实施方案。

[0232] 以下为本说明书及随附权利要求书中所用术语的定义。除非另外指明,否则所提供的本文中基团或术语的初始定义适用于本说明书及权利要求书通篇中独立的或作为另一基团的一部分的该基团或术语。

[0233] 除非本文中另外具体说明,否则以单数形式表示的指示物亦可包括复数形式。举例而言,“一个(种)(a/an)”可指一个(种),或一个或多个(种)。

[0234] 当任何变量(例如 R^3)在化合物的任何成分或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。因此,例如,若显示一个基团经0-2个 R^3 取代,则该基团可任选经至多两个 R^3 基团取代且 R^3 在每次出现时独立地选自 R^3 的定义。此外,取代基和/或变量的组合仅在此类组合产生稳定化合物时为容许的。

[0235] 除非另外指示,否则假定具有不饱和价数的任何碳或杂原子具有足以满足所述价数的氢原子。

[0236] 若连至取代基的键显示与连接环中两个原子的键交叉,则此类取代基可键合至该环上的任何原子。若所列取代基未指示将此类取代基键合至给定式的化合物的其余部分的原子,则此类取代基可经此类取代基中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合仅在此类组合产生稳定化合物时为容许的。

[0237] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情况下,这些氮原子可通过用氧化剂(例如MCPBA和/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物,由此得到本发明的其他化合物。因此,所有经显示及主张的氮原子被认为涵盖所显示的氮及其N-氧化物($N \rightarrow O$)衍生物。

[0238] 根据本领域所使用的惯例,

[0239] 

[0240] 在本文的结构式中用于描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的连接点的键。

[0241] 不在两个字母或符号之间的短划线(“-”)用以指示取代基的连接点。举例而言,-

CONH₂为经由碳原子连接。

[0242] 关于式(I)化合物的特定部分的术语“任选经取代”(例如任选经取代的杂芳基)是指具有0、1、2个或更多个取代基的部分。举例而言,“任选经取代的烷基”涵盖如下文所定义的“烷基”及“经取代的烷基”两者。本领域技术人员应理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团不意欲引入在空间上不切实际、在合成上不可行和/或本身不稳定的任何取代或取代模式。

[0243] 如本文所使用,术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定数目个碳原子的分支链与直链饱和脂族烃基。举例而言,“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。另外,例如,“C₁-C₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可未经取代或经取代以使其一个或多个氢经另一化学基团置换。烷基实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)及类似基团。

[0244] 当术语“烷基”与另一基团一起使用时,诸如在“芳基烷基”中,此结合更特定地定义经取代的烷基将含有的取代基中的至少一个。举例而言,“芳基烷基”是指至少一个取代基为芳基的如上文所定义的经取代的烷基,诸如苯甲基。因此,术语芳基(C₀₋₄)烷基包括具有至少一个芳基取代基的经取代的低碳数烷基,且亦包括直接键合至另一基团的芳基,亦即,芳基(C₀)烷基。术语“杂芳基烷基”是指至少一个取代基为杂芳基的如上文所定义的经取代的烷基。

[0245] “烯基”或“亚烯基”意欲包括呈直链或分支链构型且可在沿该链的任何稳定点处具有一个或多个碳-碳双键的烃链。举例而言,“C₂₋₆烯基”(或亚烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基及类似基团。

[0246] “炔基”或“亚炔基”意欲包括呈直链或分支链构型且可在沿该链的任何稳定点处具有一个或多个碳-碳三键的烃链。举例而言,“C₂₋₆炔基”(或亚炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基;诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及类似基团。

[0247] 当提及经取代的烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基时,这些基团为如上文针对经取代的烷基所定义,经一至三个取代基取代。

[0248] 术语“烷氧基”是指经如本文所定义,经烷基或经取代的烷基取代的氧原子。举例而言,术语“烷氧基”包括基团-O-C₁₋₆烷基,诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、二级丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基及类似基团。“低碳数烷氧基”是指具有一至四个碳的烷氧基。

[0249] 应理解,本领域技术人员将对所有基团,包括例如烷氧基、硫代烷基及氨基烷基进行选择以提供稳定化合物。

[0250] 如本文所使用,术语“经取代”意谓指定原子或基团上的任一个或多个氢经来自指定群组的选择置换,只要不超过指定原子的正常价数即可。若取代基为氧代(oxo)或酮基(亦即=O),则原子上的2个氢经置换。酮基取代基不存在于芳族部分上。除非另外说明,否则取代基在核心结构中指明。举例而言,应理解,当将(环烷基)烷基列为可能的取代基时,此取代基与核心结构的连接点为在烷基部分中。如本文所使用,环双键为在两个相邻环原

子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

[0251] 取代基和/或变量的组合仅在这样的组合产生稳定化合物或有用合成中间体时是允许的。稳定化合物或稳定结构意欲表示化合物足够稳固以经受住自反应混合物分离达到有用纯度且随后调配是有效治疗剂。目前叙述的化合物优选不含N-卤基、S(0)₂H或S(0)H基团。

[0252] 术语“碳环基”或“碳环”是指所有环的所有原子均为碳的饱和或不饱和或部分不饱和的单环或双环。因此,术语包括环烷基及芳基环。单环碳环具有3至6个环原子,更通常具有5或6个环原子。双环碳环具有7至12个环原子,例如布置为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统;或9或10个环原子,布置为双环[5,6]或[6,6]系统。此类碳环的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷、[2.2.2]双环辛烷、苄基、苯基、萘基、二氢茛基、金刚烷基、蒽基及四氢萘基(四氢萘)。如上文所示,桥联环亦包括在碳环的定义中(例如[2.2.2]双环辛烷)。碳环可包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及苯基。当使用术语“碳环”时,其意欲包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻碳原子时,产生桥联环。优选的桥为一或两个碳原子。应注意,一个桥总是将单环转变成双环。当环桥联时,关于该环所列的取代基亦可存在于该桥上。

[0253] 术语“芳基”是指在环部分中具有6至12个碳原子的单环或双环芳族烃基,诸如苯基及萘基,其各自可经取代。优选的芳基为任选经取代的苯基。

[0254] 术语“环烷基”是指环化烷基,包括单环、双环或多环系统。C₃₋₇环烷基意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆及C₇环烷基。环烷基实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降茛基及类似基团,其任选可在环的任何可用原子处经取代。

[0255] 术语“杂环烷基”、“杂环(heterocyclo)”、“杂环(heterocycle)”、“杂环的(heterocyclic)”或“杂环基”可互换使用且指经取代及未经取代的芳族或非芳族3元至7元单环基团、7元至11元双环基团及10元至15元三环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),该含杂原子环优选地具有1、2或3个选自O、S及N的杂原子。此类基团中含有杂原子的每个环可含有一个或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,其限制条件为每个环中杂原子的总数为四个或更少,且另一限制条件为环含有至少一个碳原子。氮及硫原子可任选经氧化且氮原子可任选经季铵化。使双环及三环基团完整的稠合环可仅含有碳原子,且可为饱和、部分饱和或不饱和的。杂环基可在任一可用氮或碳原子处连接。术语“杂环”包括“杂芳基”。在价数允许时,若该其他环为环烷基或杂环,则其另外任选经=O(氧代)取代。

[0256] 例示性单环杂环基包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑啉基、异噁唑啉基、噻唑啉基、异噻唑啉基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢哌喃基、吗啉基、噻吗啉基、噻吗啉基亚砷、噻吗啉基砷、1,3-二氧杂环戊烷及四氢-1,1-二氧代噻吩基及类似基团,包括在“杂芳基”下所列的例示性基团。例示性双环杂环基包括奎宁基。

[0257] 术语“杂芳基”是指经取代及未经取代的芳族5元或6元单环基团、9元或10元双环基团及11元至14元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),该含杂原子环优选具有1、2或3个选自O、S及N的杂原子。杂芳基中含有杂原子的每个环可含有一个或

两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,其限制条件为每个环中杂原子的总数为四个或更少个且每个环具有至少一个碳原子。使双环及三环基团完整的稠合环可仅含有碳原子,且可为饱和、部分饱和或不饱和的。氮及硫原子可任选经氧化且氮原子可任选经季铵化。双环或三环杂芳基必须包括至少一个完全芳族环,但其他稠合环可为芳族或非芳族环。杂芳基可在任一环的任何可用氮或碳原子处连接。在价数允许时,若该其他环为环烷基或杂环,则其另外任选经=O(氧代)取代。

[0258] 例示性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基及类似基团。

[0259] 例示性双环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基及类似基团。

[0260] 例示性三环杂芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉基、吡啶基、啡啶基、咕吨基及类似基团。

[0261] 除非另外指示,否则当提及具体指明的芳基(例如苯基)、环烷基(例如环己基)、杂环(例如吡咯烷基、哌啶基及吗啉基)或杂芳基(例如四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基及呋喃基)时,该提及在适当时意欲包括具有0至3个、优选地0-2个取代基的环。

[0262] 术语“卤基”或“卤素”是指氯、溴、氟及碘。

[0263] 术语“卤烷基”意谓具有一个或多个卤基取代基的经取代的烷基。举例而言,“卤烷基”包括单氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

[0264] 术语“卤烷基”意谓具有一个或多个卤基取代基的经取代的烷基。举例而言,“卤烷基”包括单氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

[0265] 术语“卤烷氧基”意谓具有一个或多个卤基取代基的烷氧基。举例而言,“卤烷氧基”包括OCF₃。

[0266] 术语“氘代烷基”意谓具有一个或多个氘原子的经取代的烷基。举例而言,术语“氘代烷基”包括单氘代甲基、二氘代甲基及三氘代甲基。

[0267] 术语“杂原子”应包括氧、硫及氮。

[0268] 当术语“不饱和”在本文中用以指环或基团时,该环或基团可为完全不饱和的或部分不饱和的。

[0269] 本领域技术人员应理解,当本文中使用的名称“CO₂”时,此意欲指基团 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 。

[0270] 在本说明书通篇,其基团及取代基可由本领域技术人员选择,以提供稳定部分及化合物以及可用作药理学上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备药理学上可接受的化合物的中间化合物。

[0271] 式(I)化合物可以游离形式存在(且未离子化)或可形成盐,所述盐亦在本发明的范围内。除非另外指明,否则提及本发明化合物应理解为包括提及其游离形式及盐。术语“盐”表示与无机和/或有机酸及碱形成的酸性和/或碱性盐。另外,术语“盐”可包括两性离子(内盐),例如当式(I)化合物同时含有碱性部分(诸如胺或吡啶或咪唑环)及酸性部分(诸

如羧酸)时。药学上可接受(亦即,无毒、生理上可接受)的盐优选为诸如可接受的金属及胺盐,其中阳离子并不显著造成盐的毒性或生物活性。然而,其他盐可用于例如分离或纯化步骤中,其可在制备期间使用,且因此涵盖在本发明的范围内。式(I)化合物的盐可例如通过使式(I)化合物与一定量(诸如等量)的酸或碱在介质(诸如使盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应,随后冻干来形成。

[0272] 例示性酸加成盐包括乙酸盐(诸如由乙酸或三卤乙酸如三氟乙酸形成的盐)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(由盐酸形成)、氢溴酸盐(由溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐(由顺丁烯二酸形成)、甲烷磺酸盐(由甲烷磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(诸如由硫酸形成的盐)、磺酸盐(诸如本文中提及的盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(诸如甲苯磺酸盐(tosylate))、十一烷酸盐及类似盐。

[0273] 例示性碱性盐包括铵盐;碱金属盐,诸如钠盐、锂盐及钾盐;碱土金属盐,诸如钙盐及镁盐;钡盐、锌盐及铝盐;与有机碱(例如有机胺)形成的盐,有机碱诸如三烷基胺(诸如三乙胺)、普鲁卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-苯甲基-β-苯乙胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苯甲基亚乙基二胺、脱氢松香胺、N-乙基哌啶、苯甲胺、二环己胺,或药学上可接受的类似胺;及与氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸及类似物形成的盐。碱性含氮基团可用试剂进行季铵化,所述试剂诸如低碳数烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸盐(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物),及其他试剂。在一个实施方案中,盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲烷磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0274] 词组“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断的范围内,适于与人类及动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0275] 如本文所使用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其酸盐或碱盐而改质。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团诸如胺的无机酸盐或有机酸盐;以及酸性基团诸如羧酸的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括由例如无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。举例而言,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸的盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸;及自有机酸制备的盐,所述有机酸诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、顺丁烯二酸、羟基顺丁烯二酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羟乙基磺酸,及类似物。

[0276] 本发明的药学上可接受的盐可由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。一般而言,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸于水中或于有机溶剂中或于两者的混合物中反应来制备;一般而言,非水性介质

为优选的,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适合盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA,1990,其公开内容以引用的方式并入本文中。

[0277] 涵盖呈混合物或呈纯或实质上纯形式的本发明化合物的所有立体异构体。立体异构体可包括经由具有一个或多个手性原子而为光学异构体的化合物,以及借助于绕一个或多个键受限旋转而成光学异构体(滞转异构体)的化合物。根据本发明的化合物的定义包含所有可能的立体异构体及其混合物。其尤其包含外消旋形式及具有指定活性的经分离的光学异构体。外消旋形式可通过物理方法解析,诸如非对映异构体衍生物的分步晶体、分离或晶体,或通过手性柱色谱分离。个别光学异构体可由外消旋体通过常规方法,诸如与光学活性酸形成盐,随后晶体来获得。

[0278] 本发明意欲包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但质量数不同的原子。作为一般实例且不作为限制,氢的同位素包括氕及氘。举例而言,烷基取代基意欲涵盖具有氢、氕和/或其某一组合的烷基。碳的同位素包括¹³C及¹⁴C。同位素标记的本发明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与本文所描述的方法类似的方法,使用适当同位素标记的试剂代替原本使用的未标记试剂来制备。

[0279] 亦涵盖本发明化合物的前药及溶剂合物。术语“前药”表示在施用个体后,通过代谢或化学方法进行化学转化而产生式(I)化合物和/或其盐和/或溶剂合物的化合物。将在体内转化而提供生物活性剂(亦即,式(I)化合物)的任何化合物为在本发明的范围及精神内的前药。举例而言,含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯,所述酯充当前药,通过在体内水解而产生式(I)化合物本身。这些前药优选经口施用,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性的情况下或在血液发生水解的情况下,可使用非经肠给药。式(I)化合物的生理上可水解的酯的实施例包括C₁₋₆烷基苯甲基;4-甲氧基苯甲基;二氢茛基;酞酰基;甲氧基甲基;C₁₋₆烷酰氧基-C₁₋₆烷基,例如乙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基;C₁₋₆烷氧基羰氧基-C₁₋₆烷基,例如甲氧基羰氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基;甘氨酸氧基甲基;苯基甘氨酸氧基甲基;(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基,及用于例如青霉素(penicillin)及头孢菌素(cephalosporin)技术中的其他熟知的生理上可水解的酯。此类酯可通过本领域已知的常规技术来制备。

[0280] 各种形式的前药是本领域熟知的。关于此类前药衍生物的例子,参见:

[0281] a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑(Elsevier, 1985) 及 Methods in Enzymology, 第112卷, 第309-396页, K. Widder 等人编辑(Academic Press, 1985);

[0282] b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 编辑, 第5章, “Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard, 第113-191页(1991); 及

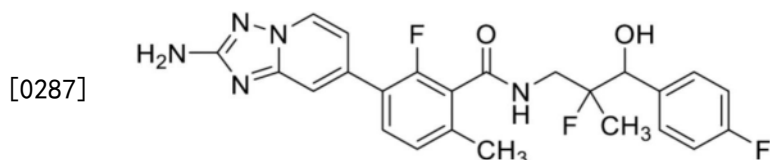
[0283] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 第8卷, 第1-38页(1992), 其各自以引用的方式并入本文中。

[0284] 式(I)化合物及其盐可以互变异构象式存在,其中氢原子转置至分子的其他部分且分子各原子之间的化学键因此发生重排。应理解,所有互变异构象式只要可能存在,则均包括在本发明内。

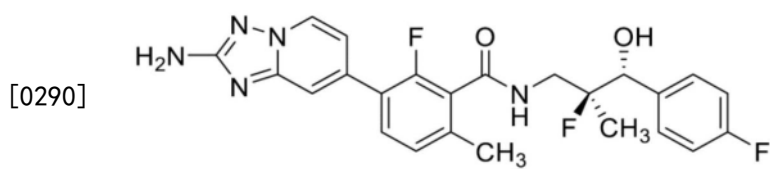
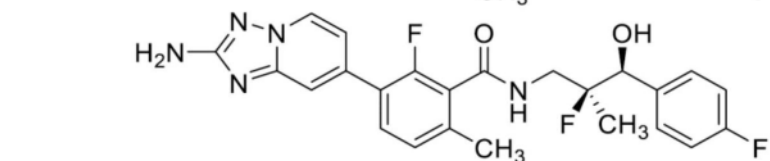
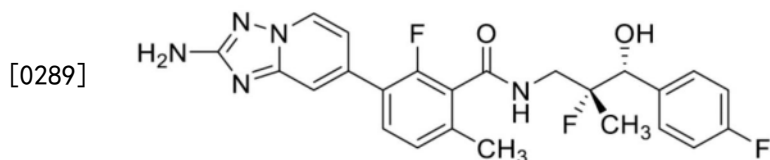
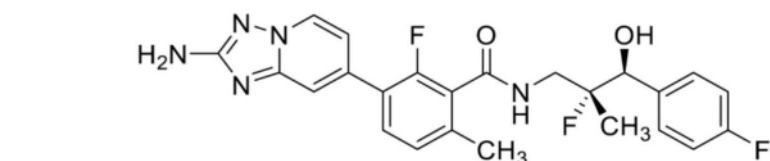
[0285] 本发明化合物可具有一个或多个不对称中心。除非另外指明,否则在本发明中包

括本发明化合物的所有手性(对映异构及非对映异构)形式及外消旋形式。烯烃、C=N双键及类似物的许多几何异构体亦可存在于化合物中,且所有此类稳定异构体均涵盖于本发明中。本发明化合物的顺式及反式几何异构体已有描述且可以异构体混合物形式或以经分离的异构体形式分离。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。本领域熟知如何制备光学活性形式,诸如通过解析外消旋形式或通过自光学活性起始物质合成来制备。除非特别指明具体立体化学或异构象式,否则预期一种结构的所有手性(对映异构及非对映异构)形式及外消旋形式,以及所有几何异构象式。本文所提及的化合物的所有几何异构体、互变异构体、滞转异构体、水合物、溶剂合物、多晶型物及同位素标记形式以及其混合物视为在本发明的范围内。溶合方法是本领域一般已知的。

[0286] 对于本发明的一些实施例,对映异构体和/或非对映异构体的绝对立体化学并未具体鉴别。然而,外消旋混合物以及所有对映异构体及非对映异构体均包括在本发明中。即使在分离出特定对映异构体和/或非对映异构体,但未具体地确定及绘出绝对立体化学时,本领域技术人员亦可容易地鉴别并绘出个别立体异构体或非对映异构体的结构。举例而言,实施例202、203、204及205由以下结构表示:



[0288] 4种非对映异构体为:



即使未具体描述各实施例的结构,本领域技术人员亦能够将其鉴别出来。

[0291] “稳定化合物”及“稳定结构”意图指示足够稳固而能经受住自反应混合物分离至有用纯度且调配成有效治疗剂的化合物。本发明意欲包含稳定化合物。

[0292] 效用

[0293] 本发明化合物调节激酶活性,包括调节RIPK1。因此,式(I)化合物在治疗与激酶活

性调节且尤其是RIPK1活性的选择性抑制相关的病状方面具有效用。在另一个实施方案中，式(I)化合物对RIPK1活性具有有利的选择性，该选择性优选地为对其他激酶的选择性的至少10倍或者20倍至超过1,000倍。

[0294] 如本文所使用，术语“治疗(treating/treatment)”涵盖治疗哺乳动物，尤其是人类的疾病病况，且包括：(a) 预防或延迟哺乳动物的疾病病况的发生，尤其是当此哺乳动物易患上该疾病病况但尚未诊断患有该疾病病况时；(b) 抑制疾病病况，亦即，停滞其发展；和/或(c) 实现症状或疾病病况的完全或部分减少，和/或缓解、改善、减轻或治愈疾病或病症和/或其症状。

[0295] 鉴于式(I)化合物作为RIPK1抑制剂的活性，其可用于治疗RIPK1相关病状，分别包括但不限于：炎性疾病，诸如克罗恩氏病及溃疡性结肠炎、炎性肠病、哮喘、移植物抗宿主疾病、慢性阻塞性肺病；自身免疫疾病，诸如葛瑞夫兹氏病(Graves' disease)、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、牛皮癣；破坏性骨病，诸如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨病；增生性病症，诸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病；血管生成病症，诸如实体肿瘤、眼部血管新生及婴儿血管瘤；感染性疾病，诸如败血症、败血性休克及志贺杆菌病(Shigellosis)；神经退化性疾病，诸如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、ALS、大脑缺血或由创伤性损伤引起的神经退化性疾病；致癌性及病毒性疾病，诸如转移性黑素瘤、卡波西氏肉瘤、多发性骨髓瘤以及HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS；纤维变性病状，诸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；及心脏病状，诸如局部缺血再灌注。

[0296] 更确切地说，可用本发明化合物治疗的特定病状或疾病包括但不限于胰脏炎(急性或慢性胰脏炎)、哮喘、过敏、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、丝球体肾炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、葛瑞夫兹氏病、自身免疫胃炎、糖尿病、自身免疫溶血性贫血、自身免疫嗜中性白血球减少症、血小板减少症、异位性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、ALS、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、牛皮癣、移植物抗宿主疾病、由内毒素诱发的发炎反应、肺结核、动脉粥样硬化、肌肉退化、恶病质、牛皮癣性关节炎、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰脏β细胞疾病；以大规模嗜中性白血球浸润为特征性疾病；类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎及其他关节炎病状、脑型疟、慢性肺部炎性疾病、硅肺病、肺结节病、骨吸收疾病、同种异体移植排斥反应、由感染引起的发热及肌痛、感染继发的恶病质、瘢痕形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、发热(pyresis)、流行性感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波西氏肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克及志贺杆菌病；阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、大脑缺血或由创伤性损伤引起的神经退化性疾病；血管生成病症，包括实体肿瘤、眼部血管新生及婴儿血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染(包括A型肝炎、B型肝炎及C型肝炎)、HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性疾病，及疱疹；中风、心肌缺血、中风或心脏病发作时的缺血、器官缺氧、血管增生、心脏及肾脏再灌注损伤、血栓形成、心肥大、凝血酶诱发的血小板凝集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病状，及寻常性天疱疮。在另一方面中，治疗方法为病状选自炎性肠病、克罗恩氏病及溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥反应、类风湿性关节炎、牛皮癣、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎及寻常性天疱疮，以及非酒精性脂肪

性肝炎 (NASH) 及局部缺血再灌注的治疗方法。在另一个方面中, 治疗方法为病状选自多发性硬化、肌肉萎缩性侧索硬化及阿尔茨海默氏症的治疗方法。

[0297] 替代性优选治疗方法为病状选自局部缺血再灌注损伤, 包括由中风引起的大脑缺血再灌注损伤及由心肌梗塞引起的心脏缺血再灌注损伤的治疗方法。

[0298] 当在本文中使用时术语“RIPK1相关病状”或“RIPK1相关疾病或病症”时, 其分别意欲涵盖上文如同详细重复一般鉴别的所有病状, 以及受RIPK1激酶活性影响的任何其他病状。

[0299] 因此, 本发明提供用于治疗此类病状的方法, 其包含向有需要的个体施用治疗有效量的至少一种式 (I) 化合物或其盐。“治疗有效量”意欲包括当以单独或组合形式施用时有有效抑制RIPK1的本发明化合物的量。

[0300] 治疗RIPK1激酶相关病状的方法可包含单独或与彼此和/或与可用于治疗此类病状的其他适合治疗剂组合施用式 (I) 化合物。因此, “治疗有效量”亦意欲包括有效抑制RIPK1和/或治疗RIPK1相关疾病的所主张化合物的组合的量。

[0301] 此类其他治疗剂的示例包括皮质类固醇、咯利普兰 (rolipram)、钙磷酸蛋白、细胞因子抑制性消炎药 (CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、氧化氮及其他免疫抑制剂; 核易位抑制剂, 诸如脱氧斯匹胍素 (deoxyspergualin, DSG); 非类固醇消炎药 (NSAID), 诸如布洛芬 (ibuprofen)、塞内昔布 (celecoxib) 及罗非昔布 (rofecoxib); 类固醇, 诸如普赖松 (prednisone) 或地塞米松 (dexamethasone); 抗炎抗体, 诸如维多珠单抗 (vedolizumab) 及乌司奴单抗 (ustekinumab); 抗炎激酶抑制剂, 诸如TYK2抑制剂; 抗病毒剂, 诸如阿巴卡韦 (abacavir); 抗增生剂, 诸如甲胺喋呤、来氟米特 (leflunomide)、FK506 (他克莫司 (tacrolimus), Prograf); 细胞毒性药物, 诸如硫唑嘌呤 (azathioprine) 及环磷酰胺; TNF- α 抑制剂, 诸如替尼达普 (tenidap)、抗TNF抗体或可溶性TNF受体、雷帕霉素 (rapamycin) (西罗莫司 (sirolimus) 或Rapamune) 或其衍生物, 及FGF21激动剂。

[0302] 当与本发明化合物组合使用时, 上述其他治疗剂可例如以Physicians' Desk Reference (PDR) 中所指示或如一般本领域技术人员以其他方式测定的量使用。在本发明的方法中, 此类其他治疗剂可在本发明化合物施用之前、同时或之后施用。本发明亦提供能够治疗如上文所描述的RIPK1激酶相关病状的药物组合物, 所述病状包括IL-1、IL-6、IL-8、IFN γ 及TNF- α 介导的病状。

[0303] 本发明组合物可含有如上文所描述的其他治疗剂, 且可根据诸如药物调配领域中熟知的技术, 例如通过使用常规固体或液体媒剂或稀释剂以及适合于所需施用模式的类型的药物添加剂 (例如赋形剂、黏合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等) 调配。

[0304] 因此, 本发明进一步包括包含一种或多种式 (I) 化合物及药学上可接受的载剂的组合物。

[0305] “药学上可接受的载剂”是指用于将生物活性剂递送至动物, 尤其是哺乳动物的技术中普遍接受的介质。药学上可接受的载剂为根据刚好在一般本领域技术人员的技能范围内的许多因素来调配。这些因素包括但不限于所调配的活性剂的类型及性质; 打算施用含该试剂的组合物的个体; 组合物的预定施用途径; 及作为目标的治疗适应症。药学上可接受的载剂包括水性与非水性液体介质, 以及多种固体及半固体剂型。除活性剂之外, 此类载剂可包括多种不同成分及添加剂, 此类额外成分为出于一般本领域技术人员熟知的多种原因而包括在调配物中, 例如稳定活性剂、黏合剂等。关于适合药学上可接受的载剂及与其选择

相关的因素的描述见于多个容易获得的来源,诸如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,其以全文引用的方式并入本文中。

[0306] 式(I)化合物可通过适于待治疗病状的任何手段施用,该手段可取决于对位点特异性治疗的需求或待递送药物的数量。对于皮肤相关疾病而言,局部施用一般优选,且对于癌或癌前病状而言,全身治疗优选,但亦涵盖其他递送模式。举例而言,化合物可经口递送,诸如呈片剂、胶囊、颗粒剂、散剂或包括糖浆在内的液体调配物形式;局部递送,诸如呈溶液、悬浮液、凝胶或软膏形式;舌下递送;经颊递送;非经肠递送,诸如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如呈无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式);经鼻递送,诸如通过吸入喷雾;局部递送,诸如呈乳膏或软膏形式;经直肠递送,诸如呈栓剂形式;或经脂质体递送。可施用含有无毒药学上可接受的媒剂或稀释剂的剂量单位调配物。化合物可以适于立即释放或延长释放的形式施用。立即释放或延长释放可用适合的药物组合物实现,或尤其是在延长释放的情况下用诸如皮下植入物或渗透泵的一类装置实现。

[0307] 供局部施用的例示性组合物包括局部用载剂,诸如PLASTIBASE[®](用聚乙烯胶凝化的矿物油)。

[0308] 供经口施用的例示性组合物包括悬浮液,其可含有例如用于赋予大体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠、作为黏度增强剂的甲基纤维素,以及甜味剂或调味剂,诸如本领域已知者;及立即释放片剂,其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其他赋形剂、黏合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂及润滑剂,诸如本领域已知者。本发明化合物亦可通过舌下和/或经颊施用例如模制、压缩或冻干片剂进行经口递送。例示性组合物可包括速溶稀释剂,诸如甘露糖醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。此类调配物中亦可包括高分子量赋形剂,诸如纤维素(AVICEL[®])或聚乙二醇(PEG);用以辅助黏膜黏着的赋形剂,诸如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或顺丁烯二酸酐共聚物(例如GANTREZ[®]);及用以控制释放的试剂,诸如聚丙烯酸共聚物(例如CARBOPOL 934[®])。为便于制造及使用,亦可添加润滑剂、滑动剂、调味剂、着色剂及稳定剂。

[0309] 供鼻气雾剂或吸入施用的例示性组合物包括溶液,其可含有例如苯甲醇或其他适合的防腐剂、用以增强吸收和/或生物可用性的吸收促进剂,和/或其他增溶剂或分散剂,诸如本领域已知者。

[0310] 供非经肠施用的例示性组合物包括可注射溶液或悬浮液,其可含有例如适合的无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂,诸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等张氯化钠溶液或其他适合的分散剂或润湿剂及悬浮剂,包括合成性单甘油酯或二甘油酯,及脂肪酸,包括油酸。

[0311] 供直肠施用的例示性组合物包括栓剂,其可含有例如适合的无刺激性赋形剂,诸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,其在常温下为固体,但在直肠腔内液化和/或溶解以释放药物。

[0312] 本发明化合物的治疗有效量可由一般本领域技术人员确定,且对于哺乳动物,包括每天每公斤体重约0.05至1000mg;1-1000mg;1-50mg;5-250mg;250-1000mg活性化合物的例示性剂量,其可以单次剂量或以个别分次剂量施用,诸如每天1至4次。应理解,任何特定

个体的具体剂量水平及剂量频率可不同且其将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性;该化合物的代谢稳定性及作用时长;个体的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食;施用模式及时间;排泄速率;药物组合;及特定病状的严重程度。治疗的优选个体包括动物,最佳为哺乳动物物种,诸如人类及家养动物,诸如狗、猫、马及类似动物。因此,当本文使用术语“患者”时,此术语意欲包括受RIPK1酶含量介导影响的所有个体,最佳为哺乳动物物种。

[0313] 坏死性凋亡为由炎性因子(TNF α)以及病毒触发剂(诸如TLR激动剂)诱导之一种经调控的细胞死亡路径。诱导坏死性凋亡的过程为在RIPK1活化及磷酸化以与RIPK3形成复合物(称为坏死体(necrosome))之后发生。混合谱系激酶域样蛋白质(Mixed Lineage Kinase domain-like protein,MLKL)被募集至RIPK3且作为RIPK3激酶的下游目标,使MLKL在Thr357及Ser358处磷酸化。磷酸化MLKL(pMLKL)引起MLKL寡聚化,易位至质膜中且随后引起孔形成,导致膜缺乏完整性(Moriwaki,K.及F.K.Chan.2013.RIP3:a molecular switch for necrosis and inflammation.Genes Dev.27:1640-1649)。因此,基于RIPK1直接结合以及坏死性凋亡活性的功能读出(pMLKL)来理解RIPK1化合物的效力对于评价RIPK1抑制剂活性及效力至关重要。

[0314] MLKL磷酸化高含量分析

[0315] 将HT29-L23人类大肠直肠腺癌细胞维持在含有10%热灭活FBS、1%青霉素-链霉素及10mM HEPES的RPMI 1640培养基中。将细胞以2,000个细胞/孔接种于经组织培养物处理的384孔微孔盘(Greiner编号781090-3B)中,且在37°C (5% CO₂/95% O₂)下培育2天。在分析当天,在37°C (5% CO₂/95% O₂)下用最终浓度为6.25至0.106 μ M的测试化合物处理细胞30分钟。使用人类TNF α (35ng/mL) (Peprrotech编号300-01A)、SMAC模拟物(来自US 2015/0322111A1) (700nM)及Z-VAD(140nM) (BD pharmlingen编号51-6936)的混合物诱导坏死性凋亡。在37°C (5% CO₂/95% O₂)下培育6小时后,在室温下将细胞用4%甲醛(ACROS 11969-0010)固定15分钟,接着用含有0.2% Triton-X-100的磷酸盐缓冲盐水(PBS)渗透10分钟。在4°C下培育隔夜的情况下,使用抗MLKL(磷酸化S358)抗体(Abcam编号ab187091) (1:1000稀释于阻断缓冲液[补充有0.1% BSA的PBS]中)检测MLKL磷酸化。在PBS中洗涤三次之后,添加含山羊抗兔Alexa-488 (1:1000稀释液) (Life Technologies,A11008)及Hoechst 33342(Life Technologies,H3570) (1:2000稀释液)的阻断缓冲液,在室温下保持1小时。在PBS中再洗涤三次后,密封微孔盘,且在装备有X1相机的Cellomics ArrayScan VTI高含量成像仪中获取细胞图像。使用10 $\times$ 物镜且针对细胞核及MLKL磷酸化分别使用386-23BGRFRN_BGRFRN及485-20BGRFRN_BGRFRN滤光片套件获取荧光图像。使用Compartmental Analysis Bioapplication软件(Cellomics)来分析图像集。MLKL磷酸化的程度为以MEAN_CircRingAvgIntenRatio定量。最大抑制反应为由Nec1 (CAS编号:852391-15-2,6.25 μ M)诱导的活性定义。IC₅₀值定义为产生50%最大抑制作用的化合物浓度。使用4参数逻辑斯蒂方程(4-parameter logistic equation)拟合数据以计算IC₅₀及Y_{max}值。

[0316] RIPK1 HTRF结合分析

[0317] 制备在FRET缓冲液(20mM HEPES、10mM MgCl₂、0.015% Brij-35、4mM DTT、0.05mg/mL BSA)中含有0.2nM抗GST-Tb(Cisbio,61GSTTLB)、90.6nM探针及1nM His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)的溶液。使用Formulatrix Tempest,将检测抗体/酶/探针溶液(2mL)

施配至含有10nL含适当浓度感兴趣化合物的DMSO的1536培养盘(黑色低结合聚苯乙烯1536培养盘(Corning,3724))各孔中。将培养盘在室温下培育1小时。使用EnVision盘读取器(激发:340nm,发射:520nm/495nm)来量测FRET。由仅含10nL DMSO的孔计算总信号(0%抑制)。由含有10nL的15nM星形孢菌素及内部对照物的孔计算空白信号(100%抑制)。

[0318] RIPK1构建物的克隆及杆状病毒(Baculovirus)表达

[0319] 在GenScript USA Inc.(Piscataway,NJ)对在5'端侧接NdeI位点且在3'端侧接终止密码子TGA及XhoI位点的人类RIPK1(1-324)的编码区进行密码子优化及基因合成,并将其克隆至具有N末端His-GST-TVMV标签的经修饰pFastBac1载体(Invitrogen,Carlsbad,CA)中,以产生His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB。通过定序确认合成片段的保真性。

[0320] 根据制造商的方案,使用Bac-to-Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen)产生用于该构建物的杆状病毒。简言之,将重组杆状病毒穿梭载体(bacmid)自经转型的DH10Bac大肠杆菌(E.coli)胜任细胞(Invitrogen)分离,且使用其转染草地黏虫(Spodoptera frugiperda)(Sf9)昆虫细胞(Invitrogen)。转染后72小时收集杆状病毒,且通过以1/1000(v/v)比率感染新鲜Sf9细胞66小时来制备病毒原液。

[0321] 对于大规模蛋白质生产,将以 2×10^6 个细胞/毫升在ESF921昆虫培养基(Expression System)中生长的Sf9细胞(Expression System,Davis,CA)用病毒原液以1/100(v/v)比率感染66小时。使用WAVE-Bioreactor System 20/50(GE Healthcare Bioscience)在22L细胞培养袋(cellbag;GE Healthcare Bioscience,Pittsburgh,PA)中以10L规模或在50L细胞培养袋中以20L规模进行生产。通过在SORVALL®RC12BP离心机中,在4℃下以2000rpm离心20分钟来收集经感染细胞。在纯化蛋白质之前,将细胞沉淀物(cell pellet)储存在-70℃下。

[0322] His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)的纯化

[0323] 将含有RIPK1的细胞糊浆再悬浮于50mM Tris pH 7.5、150mM NaCl、10mM咪唑、5%甘油、5mM MgSO₄、1mM TCEP、25U/ml全能核酸酶(Benzonase)及Complete蛋白酶抑制剂片剂(1/50ml,Roche Diagnostics,Indianapolis,IN)中。在525PSI下使用非搅拌压力容器(Parr Instrument Company,Moline,IL),通过氮气空蚀使细胞溶解。通过在4℃下以136,000×g离心40分钟使悬浮液澄清。自沉淀物倾析出溶解产物并使用AKTA Pure(GE Healthcare),使其通过5ml NiNTA Superflow滤筒(Qiagen,Valencia,CA)。用10CV线性梯度将柱洗脱至50mM Tris 7.5、150mM NaCl、500mM咪唑、5%甘油、1mM TCEP中。汇集峰洗脱份且将其直接装载至5ml GSTrap 4B柱(GE Healthcare)上。将柱用50mM Tris 7.0、150mM NaCl、5%甘油、1mM DTT洗涤,且以10CV线性梯度洗脱至50mM Tris 8.0、150mM NaCl、20mM还原型谷胱甘肽、5%甘油、1mM DTT中。将通过SDS-PAGE鉴别为含有RIPK1的洗脱份汇集起来,并使用30kDa MWC0离心浓缩机(Amicon Ultra-15,Millipore,Billerica,MA)浓缩,并将其装载至在25mM Tris 7.5、150mM NaCl、2mM TCEP、5%甘油中平衡的HiLoad 26/600Superdex 200柱(GE Healthcare)上。RIPK1蛋白质为以二聚体形式自SEC柱洗脱。

[0324] 产量为约8mg/L且纯度>95%,这是通过考马斯染色剂(Coomassie stain)SDS-PAGE凝胶分析测定。对蛋白质进行LCMS分析表明,该蛋白质失去N末端甲硫氨酸,具有一个磷酸化位点,且经部分乙酰化。将蛋白质等分且储存在-80℃下。

[0325] PI3KδHTRF结合分析

[0326] 制备在FRET缓冲液(20mM HEPES、10mM MgCl₂、0.015% Brij-35、4mM DTT、0.05mg/mL BSA)中含有0.2nM抗GST-Tb(Cisbio,61GSTTLB)、40nM探针以及1nM GST标记的PIK3C δ 与PIK3R1(Invitrogen#PV5273)的复合物的溶液。使用Formulatrix Tempest,将检测抗体/酶/探针溶液(2mL)施配至含有10nL含适当浓度感兴趣化合物的DMSO的1536培养盘(黑色低结合聚苯乙烯1536培养盘(Corning,3724))各孔中。将培养盘在室温下培育1小时。使用EnVision盘读取器(激发:340nm,发射:520nm/495nm)来量测FRET。由仅含10nL DMSO的孔计算总信号(0%抑制)。由含有10nL的15nM星形孢菌素及内部对照物的孔计算空白信号(100%抑制)。

[0327] 优选化合物针对PI3K具有较低活性且甚至无活性,优选地化合物具有1 μ M或更高的PIK3活性。

[0328] 使用这些分析,测定以下化合物的IC₅₀值。参见表A。

[0329] 表A

[0330]

实施例编号	RIPK1IC ₅₀ (nM)	pMLKLIC ₅₀ (nM)	PIK3CDIC ₅₀ μ M
1	1.2	1.3	
2	2.1	1.0	>15
3	3.9	0.6	>15
4	4.3	1.0	>15
5	6.4	2.6	>15
6	5.8	2.3	>15
7	10	13	>15
8	5.1	2.3	>15
9	6.2	2.4	>15
10	9.4	2.5	>15
11	1.2	5.9	>15
12	3.0	9.2	>15
13	0.6	27	>15
14	1.1	1.1	>15
15	1.5	1.7	>15
16	0.7	0.4	>15
17	1.9	2.5	
18	8.9		
19		7.7	>15
20		3.6	>15
21	6.4	3.1	
22	78	411	
23	12	61	>15
24	1.5	0.9	>15
25	3.6	4.1	>15
26	233	696	>15
27	60	198	>15
28	5.1	4.9	8.8
29	2.2	0.7	>15
30	4.5	0.5	
31	2.4	0.8	>15
32	2.2		>15
33	1.0	0.7	>15
34	0.8	1.0	>15
35	2.0	0.9	3.9
36	4.5	2.7	>15
37	21	41	>15
38	4.7	6.0	>15
39	163	397	>15
40	3.8	1.5	>15
41	5.4	7.7	>15
42	1.3	2.8	>15
43	3.2	2.6	11
44	1.3	2.5	
45	3.0	7.4	

[0331]

46	1.9	2.4	
47	3.3	2.3	>15
48	4.5	2.6	
49	2.5	2.6	
50	0.3	1.9	>15
51	3.7	1.8	>15
52	0.3	1.1	>15
53	1.2	0.9	14
54	2.7	1.0	>15
55	0.3	0.9	>15
56	4.5	0.4	>15
57	3.1	1.9	>15
58	2.1	2.3	>15
59	2.5	1.2	>15
60	1.0	1.3	>15
61		0.8	
62		1.1	
63		1.9	13
64	12	8.0	15
65	28	27	>15
66		1.2	>15
67	4.4	1.3	>15
68	3.6	0.6	>15
69	1.4	0.4	>15
70	11	8.1	>15
71	18	21	>15
72	102	89	15
73	43	73	>15
74	13	8.2	>15
75	3.2	4.3	
76	1.5	3.3	
77	2.9	7.7	
78	19	9.9	
79	4.8	19	
80	9.0	27	
81	24	38	
82	27	26	12
83	29	17	11
84	1.6	1.1	>15
85	2.1	0.5	
86	2.2	7.5	
87	8.6		
88	3.6	2.4	
89	7.7		>15
90		15	>15
91		34	8.0
92		11	5.2

[0332]

93		256	11
94	3.8	4.8	>15
95	3.0	5.9	>15
96		39	>15
97	1.3	6.4	>15
98	2.8	1.2	>15
99	5.5	2.9	>15
100		27	>15
101	4.8	2.9	>15
102		7.6	>15
103		2,064	>15
104		0.3	
105		0.5	
106		0.5	
107		0.4	
108	6.7	1.0	7.7
109	4.2	1.3	8.5
110			
111			
112	3.3	0.9	>15
113	3.5	0.9	>15
114	6.7	4.5	>15
115	3.6	1.4	>15
116			
117			
118			
119			
120		1.4	
121		1.0	
122			
123	5.7	0.8	
124		1.4	
125		2.9	
126			
127		9.7	
128	5.0	1.2	
129	3.5	1.7	
130	7.4	2.9	4.9
131			
132	8.4	1.1	>15
133	3.8		>15
134	2.9	1.5	>15
135	5.6	0.5	>15
136	5.9	1.4	>15
137	9.7	0.9	
138	11	0.2	
139		7.4	>15

[0333]

140	0.6	13	>15
141	22	38	>15
142	3.3	2.5	>15
143		2.4	>15
144		4.2	>15
145	21	35	>15
146	0.6	2.4	>15
147	9.4	21	13
148	8.3	17	5.0
149	8.2	1.3	>15
150	1.8	5.7	>15
151	2.8	0.8	
152	2.3	0.5	>15
153	4.1	8.3	>15
154	4.7	1.4	>15
155	2.7	0.6	>15
156	5.8	0.8	>15
157	3.1	6.7	
158	3.4	3.7	>15
159	2.5	1.9	>15
160	0.8	0.3	>15
161	>15000	135	
162	1.6	3.1	
163	0.3	1.3	
164	2.8	2.9	
165	1.6	2.8	
166	2.1	5.1	
167	15	7.8	
168	0.3	1.1	
169	0.9	28	
170	0.1	1.4	
171	1.6	10	
172	1.3		
173	0.9	0.9	
174	2.8	1.4	
175	2.7	7.8	
176	0.3	1.9	
177	1.8	23	
178	0.9	22	
179	0.3	3.7	
180	2.0	10	
181	1.7	0.3	
182	1.2	2.9	
183	0.4	1.0	
184	4.8	0.4	1.7
185	0.6	1.4	12
186	2.9	0.2	12

[0334]

187	3.2	1.7	>15
188	6.3	0.3	9.4
189	11	38	5.6
190	3.3	0.7	>15
191	2.6	1.4	>15
192	3.5	1.2	
193	8.7	15	
194		8.8	
195	8.4	1.0	
196	14	1.0	
197		0.3	
198	6.4	1.3	>15
199	1.4	0.6	>15
200	4.7	0.8	
201	6.7	0.9	
202	13	2.1	
203	5.6	2.7	
204	5.8	2.7	
205	6.2	5.1	
206	7.7		
207	1.8	0.6	
208	2.6	0.2	
209		80	
210		2.5	
211		45	
212		0.8	
213		13	
214		0.9	
215	8.7	6.6	
216	4.7	0.4	
217	18	70	>15
218	15	75	>15
219		42	>15
220		36	>15
221	3.2	0.9	>15
222	3.2	1.0	>15
223	5.8	71	>15
224	5.2	4.1	>15
225	19	3.8	
226	8.3	2.2	
227	15	0.7	>15
228	0.9	1.0	>15
229	5.0	0.7	9.4
230	6.4	2.6	>15
231	2.0	1.2	>15
232	4.5	3.0	>15
233	2.6	0.5	

[0335]

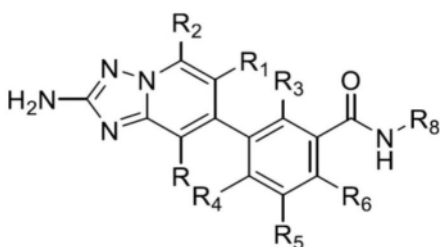
234	8.4	3.0	
235	4.3	0.6	
236	3.4	0.9	
237		86	
238	16	1.9	>15
239	55	26	>15
240		3.1	
241	10	1.2	
242	9.1	1.0	
243	4.7	1.2	
244	2.7	1.2	
245	19	3.7	
246	15	2.2	
247	13	21	>15
248	22	20	>15
249	2.1	10	>15
250	13	21	>15
251	16		>15
252	7.2	2.7	
253	2.4	1.2	
254	3.5	4.1	
255	17	79	
256	3.2		
257	8.9	5.9	
258	12	9.1	>15
259	30	69	>15
260	8.4	3.2	
261	40	79	
262	14	45	
263	21	48	
264	6.2	1.0	>15
265	4.1	3.6	>15
266	13	2.4	>15
267	2.8	1.0	>15
268	3.8	4.3	8.8
269	4.6	1.5	>15
270	11	3.1	>15
271	1.5	1.8	11
272	6.8	11	>15
273	3.9	37	
274	19	0.7	
275	6.5	1.5	>15
276	3.7	8.4	
277	36	69	>15
278	13	38	>15
279		8.3	>15
280	15	1.4	11

[0336]

281	7.2	1.3	>15
282	2.2	1.1	>15
283	0.5	1.0	
284	3.5	1.1	
285		0.8	
286		1.0	
287		0.8	
288		1.0	
289		1.7	
290	4.8	0.5	
291	1.0	2.4	
292	2.4	1.0	
293	1.2	1.7	
294	1.9	1.9	>15
295	3.3	1.4	>15
296	15	22	10
297	3.7	1.6	>15
298	2.9	0.5	8.0
299	16	37	10
300	9.7	0.6	
301	21	1.0	
302	2.5	1.5	>15
303	2.4	0.4	>15
304	4.8	2.8	>15
305	1.6	0.6	
306	11	4.2	
307	9.6	14	
308	12	9.0	
309	6.2	11	
310	5.7	20	
311	5.0	0.8	
312	5.7	0.9	
313		3.8	
314		17	
315	6.9	0.4	
316	8.5	25	

[0337] 制备方法

[0338]



式(I)

[0339] 式(I)化合物及用于制备式(I)化合物的中间体可使用以下实施例中所显示的程序及相关程序制备。用于这些实施例中的方法及条件以及这些实施例中制备的实际化合物并不意欲为限制性的,而是意欲展示可如何制备式(I)化合物。当不利用本文所描述的程序

制备时,这些实施例中所使用的起始物质及试剂一般为可商购的,或在化学文献中有报导,或可通过使用化学文献中所描述的程序制备。

[0340] 本文所使用的缩写定义如下:“1×”表示一次;“2×”表示两次;“3×”表示三次;“°C”表示摄氏度;“eq”表示当量;“g”表示公克;“mg”表示毫克;“L”表示公升;“mL”表示毫升;“μL”表示微升;“N”表示当量;“M”表示摩尔浓度;“mmol”表示毫摩尔;“min”表示分钟;“h”表示小时;“RT”表示室温;“ON”表示隔夜;“atm”表示大气压;“psi”表示磅/平方吋;“conc.”表示浓缩物;“sat”或“saturated”表示饱和;“CV”表示柱体积;“MW”表示分子量;“mp”表示熔点;“ee”表示对映异构体过量;“MS”或“Mass Spec”表示质谱;“m/z”表示单位电荷的质量;“ESI”表示电喷雾电离质谱;“HR”表示高分辨率;“HRMS”表示高分辨率质谱;“APCI”表示大气压化学电离;“LCMS”或“LC/MS”表示液相色谱质谱;“HPLC”表示高压液相色谱;“RP HPLC”表示反相HPLC;“prep”表示制备型;“SFC”表示超临界流体色谱;“TLC”或“tlc”表示薄层色谱;“R_f”表示比移动值;“UV”表示紫外光;“NMR”表示核磁共振光谱;“nOe”表示核欧沃豪斯效应频谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy);“¹H”表示质子;“δ”表示delta;“s”表示单峰;“d”表示双重峰;“t”表示三重峰;“q”表示四重峰;“m”表示多重峰;“br”表示宽峰;“MHz”表示百万赫;且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”及“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0341]	Me	甲基
[0342]	Et	乙基
[0343]	Pr	丙基
[0344]	i-Pr	异丙基
[0345]	Bu	丁基
[0346]	n-BuLi	正丁基锂
[0347]	i-Bu	异丁基
[0348]	t-Bu	叔丁基
[0349]	Ph	苯基
[0350]	Bn	苯甲基
[0351]	BISPIN	联硼酸频那醇酯
[0352]	Boc	叔丁氧羰基
[0353]	ACN	乙腈
[0354]	AcOH或HOAc	乙酸
[0355]	BOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷
[0356]	CBz	苯甲氧羰基
[0357]	DAST	三氟化二乙基氨基硫
[0358]	DCE	1,2二氯乙烷
[0359]	DCM	二氯甲烷
[0360]	DIEA/DIPEA/胡尼	二异丙基乙胺
[0361]	格氏碱(Hünig's Base)	
[0362]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0363]	DME	1,2-二甲氧基乙烷

[0364]	DMF	二甲基甲酰胺
[0365]	DMSO	二甲亚砜
[0366]	EDC/EDCI	N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺
	Et ₃ N或TEA	三乙胺
[0367]	EtOAc	乙酸乙酯
[0368]	Et ₂ O	乙醚
[0369]	EtOH	乙醇
[0370]	HCl	盐酸
[0371]	HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒
	Hex	己烷
[0372]	HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
[0373]	IBX	2-碘代苯甲酸
[0374]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0375]	KHMDS	双(三甲基硅基)氨基钾
[0376]	KOAc	乙酸钾
[0377]	LAH	氢化锂铝
[0378]	LDA	二异丙基氨基锂
[0379]	LG	离去基团
[0380]	LHMDS	双(三甲基硅基)氨基锂
[0381]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0382]	MeCN或ACN	乙腈
[0383]	MeOH	甲醇
[0384]	MeI	碘甲烷
[0385]	MgSO ₄	硫酸镁
[0386]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0387]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0388]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0389]	OTf	三氟甲磺酸盐或三氟甲烷磺酸盐
[0390]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)
[0391]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
[0392]	Pd/C	钯/碳
[0393]	PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
[0394]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯(II)
[0395]	PG	保护基
[0396]	PTFE	聚四氟乙烯或特氟龙(Teflon)
[0397]	SiO ₂	二氧化硅或硅胶
[0398]	S-Phos或SPhos	二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦
[0399]	TBAI	碘化四正丁基铵
[0400]	TEA	三乙胺

- [0401] TFA 三氟乙酸
- [0402] THF 四氢呋喃
- [0403] TMS-Cl 氯化三甲基硅烷
- [0404] X-Phos或XPhos 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0405] XPhos Pd G2 第2代XPhos预催化剂,氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
- [0406]

[0407] 本发明化合物可通过有机化学领域技术人员可用的多种方法合成(Maffrand, J.P.等人,Heterocycles,16(1):35-7(1981))。以下描述用于制备本发明化合物的一般合成流程。这些流程为说明性的且不意欲限制本领域技术人员可用于制备本文所公开的化合物的可能技术。流程内R基团的编号为出于说明的目的且并不意欲限制权利要求书。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员为显而易知的。另外,合成方法中的各个步骤可以交替顺序执行以得到所希望的化合物。

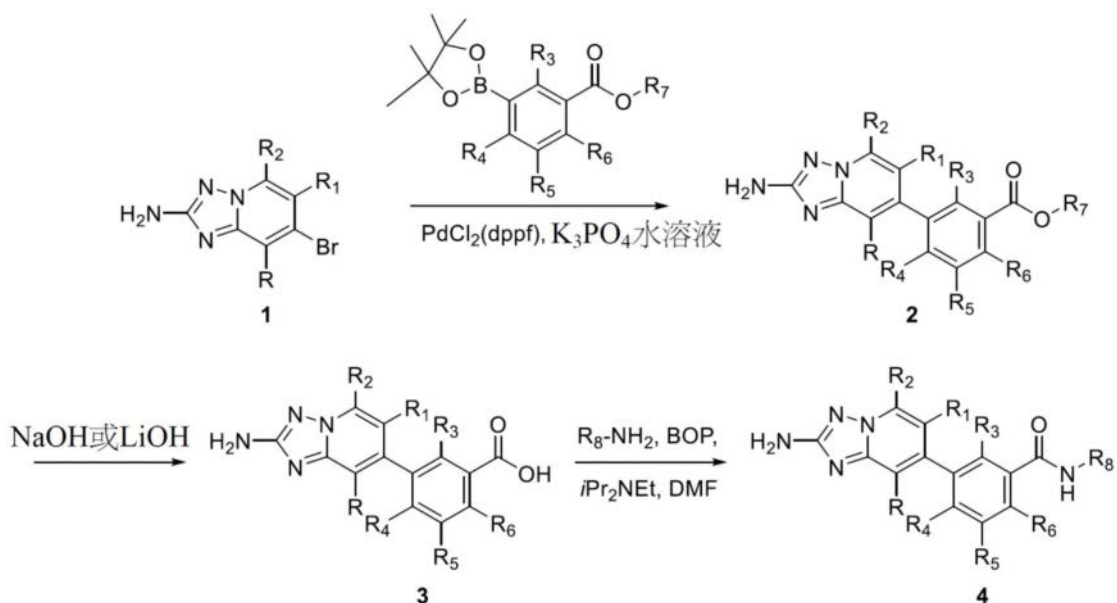
[0408] 通过一般流程中所描述的方法制备的本发明化合物的例子提供于下文所阐述的中间体及实施例部分中。实施例化合物通常为制备为外消旋混合物形式。同手性实施例的制备可通过本领域技术人员已知的技术进行。举例而言,同手性化合物可通过用手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备。或者,实施例化合物可通过已知得到对映异构性富集产物的方法来制备。这些方法包括但不限于将手性助剂官能基并入外消旋中间体中用以控制转化的非镜像选择性,由此在该手性助剂裂解后提供对映异构性富集产物。

[0409] 以下流程对于本发明化合物的制备而言为示例性的。流程中的R基团不必与本说明书中别处的R基团相关,且不意欲限制本发明的实施方案。

[0410] 流程1示出合成以4例示的化合物的方法。起始物质1可经由铃木偶合反应(Suzuki coupling reaction)(Miyaura,N.及Suzuki,A.Chemical Reviews,95:2457-2483,1995)官能化,提供以2例示的类型的化合物。2中的酯水解得到羧酸或羧酸盐,其可通过酰胺化进行官能化(Tetrahedron,61:10827-10852,2005),得到化合物,诸如4。本发明中用于制备与4类似的化合物的中间体可经由本领域技术人员已知的铃木反应或简单反应进行适当官能化。

[0411] 流程1

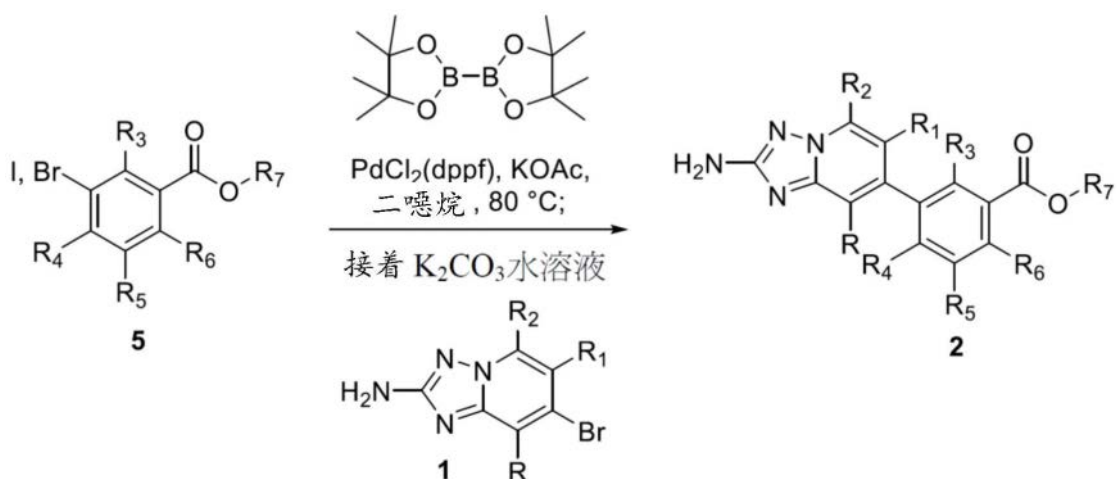
[0412]



[0413] 流程2示出获得诸如2的中间体的替代方法。在此情形中, 卤代苯, 诸如5可经历原位转化, 得到硼酸酯(boronate)。添加1及碱水溶液允许发生第二次偶合。重要的是, 此获得2的方法亦可逆向操作。具体而言, 1可经历原位转化而得到硼酸酯, 且接着与卤化物5发生偶合以产生以2例示的中间体。

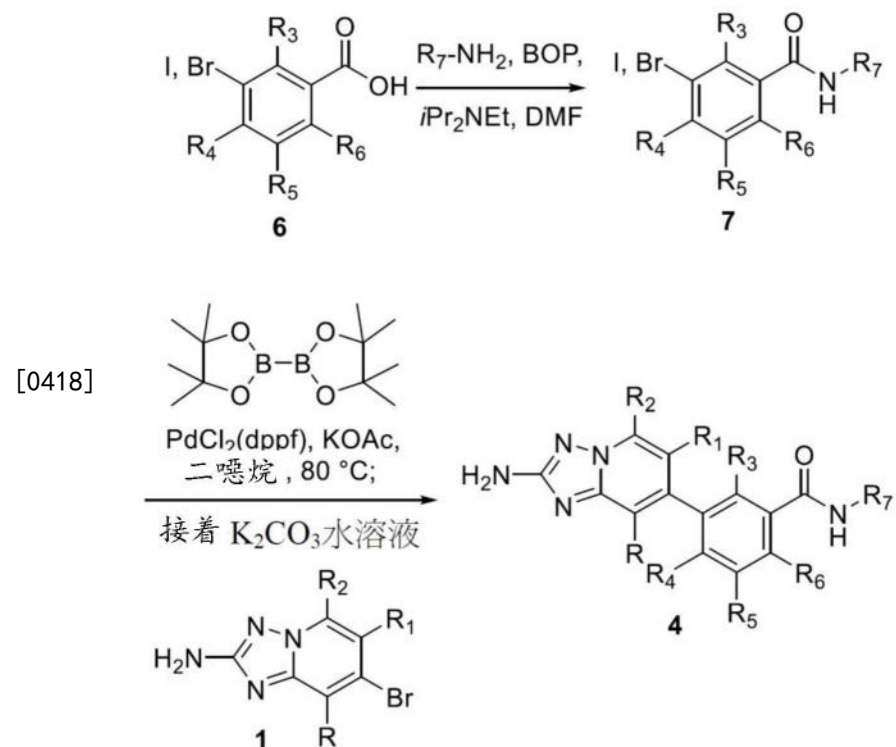
[0414] 流程2

[0415]



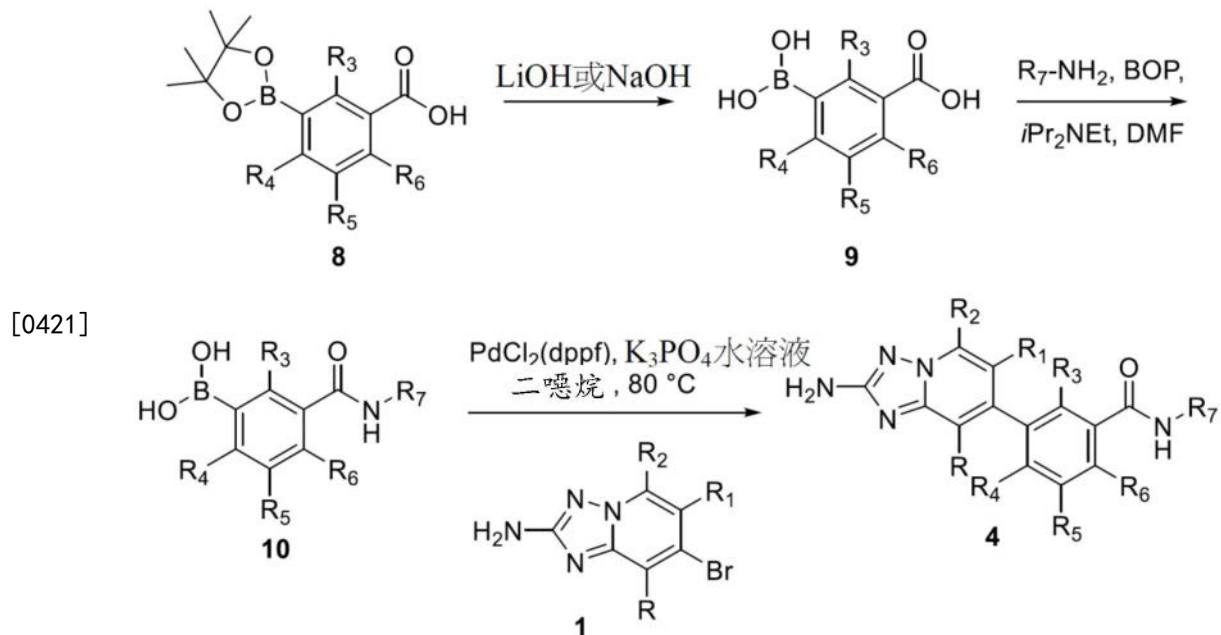
[0416] 流程3详述以4表征的化合物的替代性制备方法。羧酸6可在本领域技术人员已知的各种条件下发生酰胺化化学反应, 得到中间体, 如7。中间体, 诸如7可经历原位转化而得到硼酸酯, 随后与1偶合以产生与4类似的化合物。或者, 化合物1可经历原位转化而得到硼酸酯, 随后与7偶合以产生化合物, 诸如4。

[0417] 流程3



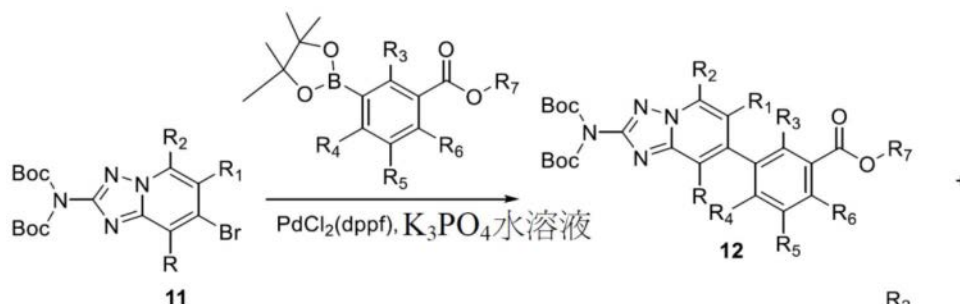
[0419] 流程4详述与4类化合物的另一替代性制备方法。硼酸酯，诸如8可水解得到其酸对应物。羧酸可在本领域技术人员已知的多种条件下经历酰胺化，得到化合物，诸如10。与1发生铃木偶合产生与4类化合物。

[0420] 流程4

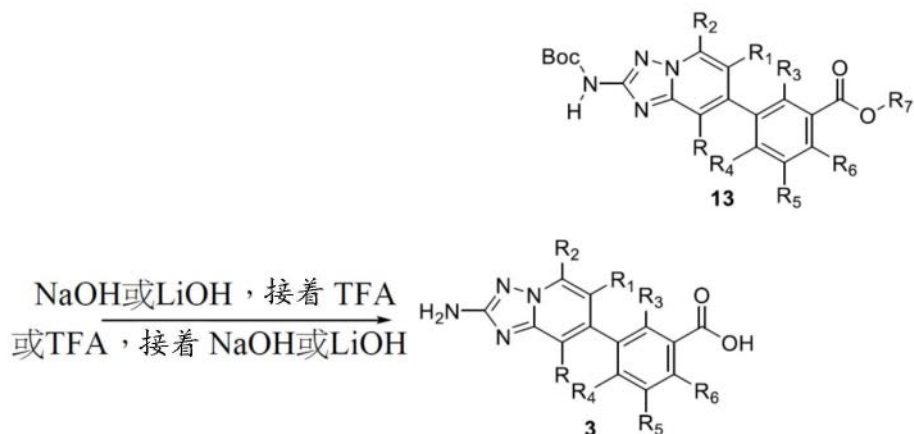


[0422] 流程5示出提供化合物诸如3的另一种方法。在此实施例中，N-Boc保护的起始物质11可经由铃木偶合反应实现官能化以提供化合物，诸如直接提供12，或提供以12及13例示的类型的化合物混合物。单独或呈混合物形式的中间体诸如12及13可通过酯水解，随后用TFA进行后续处理而转化成3。或者，中间体诸如12及13可先用TFA处理，随后进行酯水解，得到以3例示的化合物。

[0423] 流程5

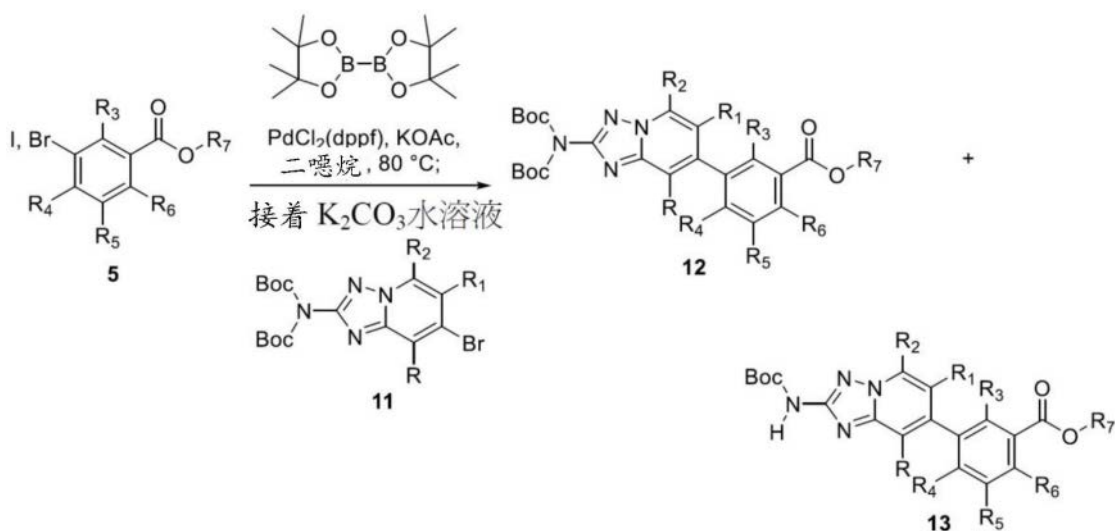


[0424]



[0425] 流程6描绘获得中间体诸如12及13的替代性方法。在此情形中，碘苯或溴苯诸如5可经历原位转化，得到硼酸酯。添加11及碱水溶液允许发生第二次偶合。重要的是，此仅获得12或获得12及13的混合物的方法亦可逆向操作。具体而言，11可经历原位转化而得到硼酸酯，且接着与卤化物5发生偶合以产生以12及13例示的中间体。

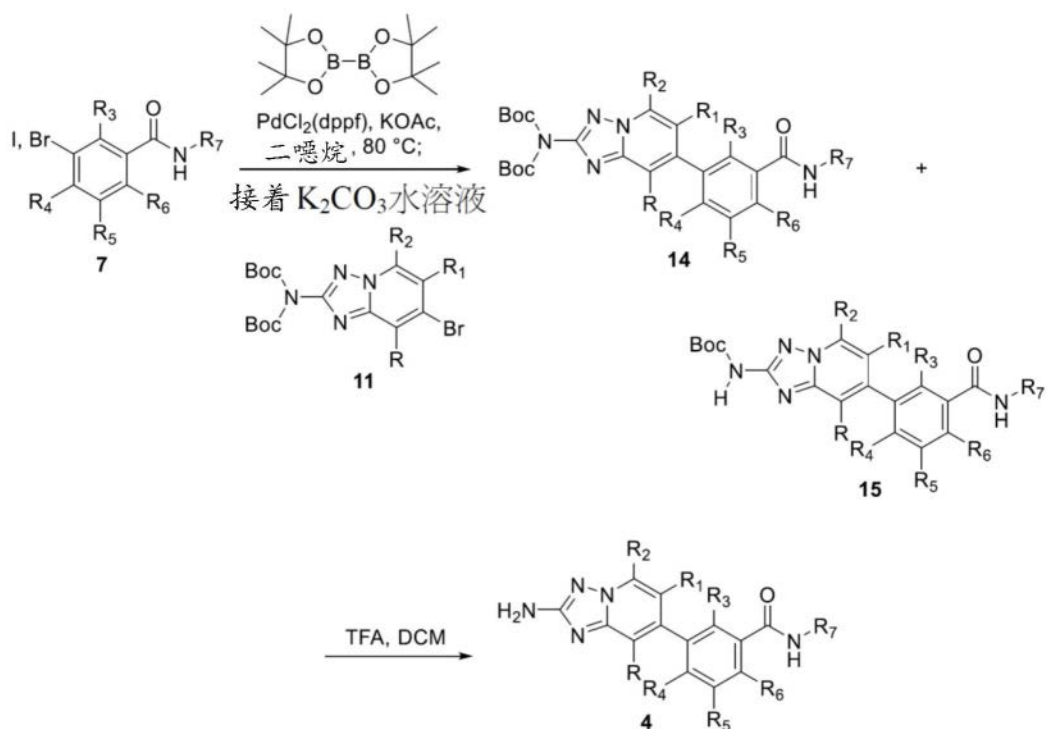
[0426] 流程6



[0428] 流程7详述以4表征的化合物的替代性制备方法。中间体诸如7可经历原位转化而得到硼酸酯，随后与11偶合以提供以14及15例示的类型的化合物混合物。或者，11可经历原位转化而得到硼酸酯，随后与7偶合以产生材料，诸如14及15。中间体诸如14及15可用TFA处理，得到与4类似的化合物。

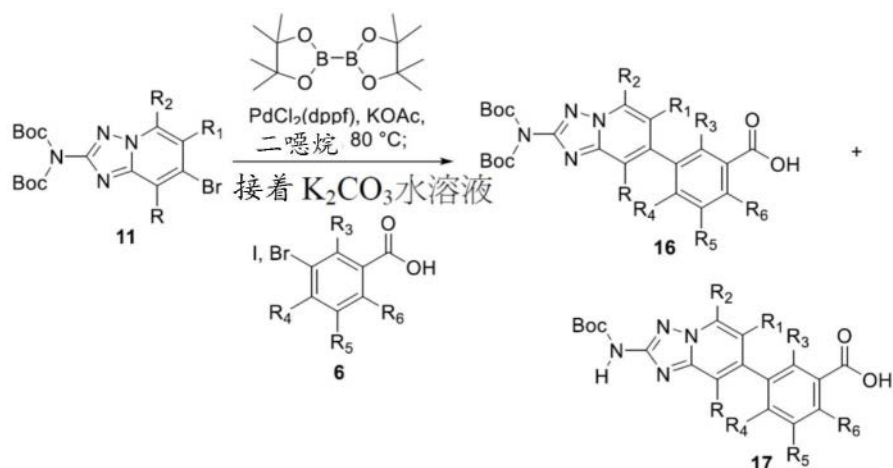
[0429] 流程7

[0430]

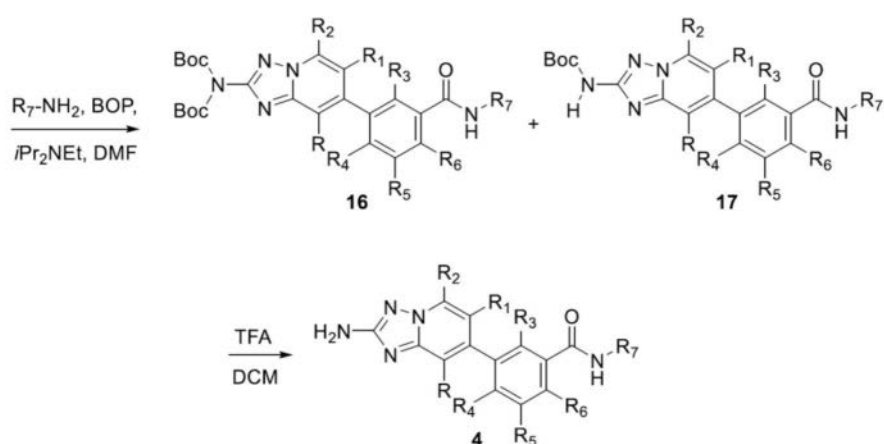


[0431] 流程8详述以4表征的化合物的另一制备方法。化合物诸如11可经历原位转化而得到硼酸酯,随后与羧酸卤化物6发生铃木偶合以提供16或以16及17例示的类型的化合物混合物。酰胺诸如16及17可单独或以混合物形式用TFA处理,得到与4类似的化合物。

[0432] 流程8

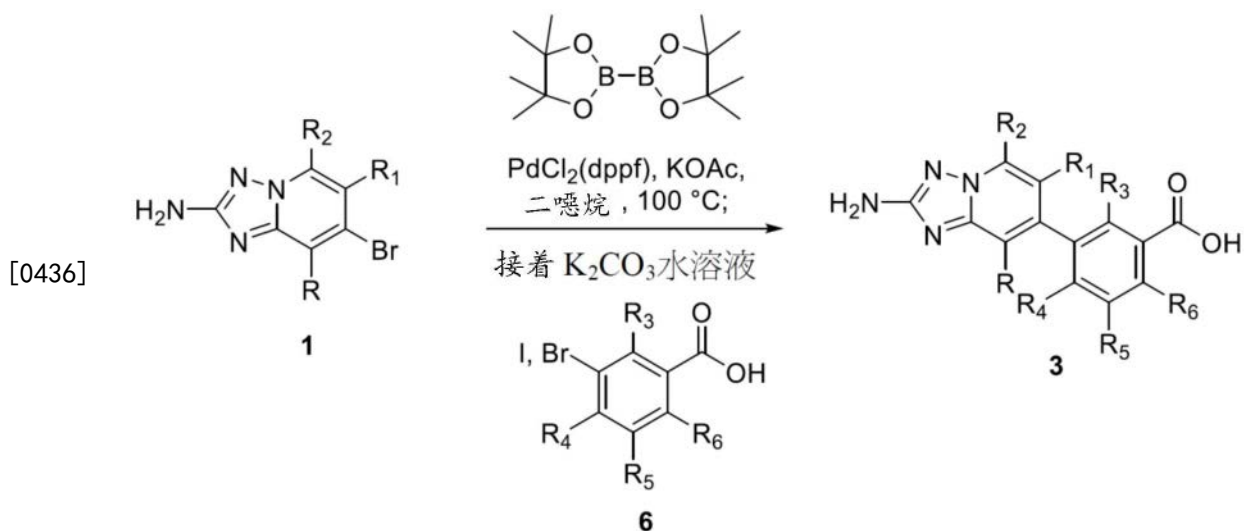


[0433]



[0434] 流程9提供制备以3例示的化合物的替代性手段。类型1的化合物可原位转化成其各别硼酸酯。随后与羧酸卤化物6发生铃木偶合,提供中间体,诸如3。

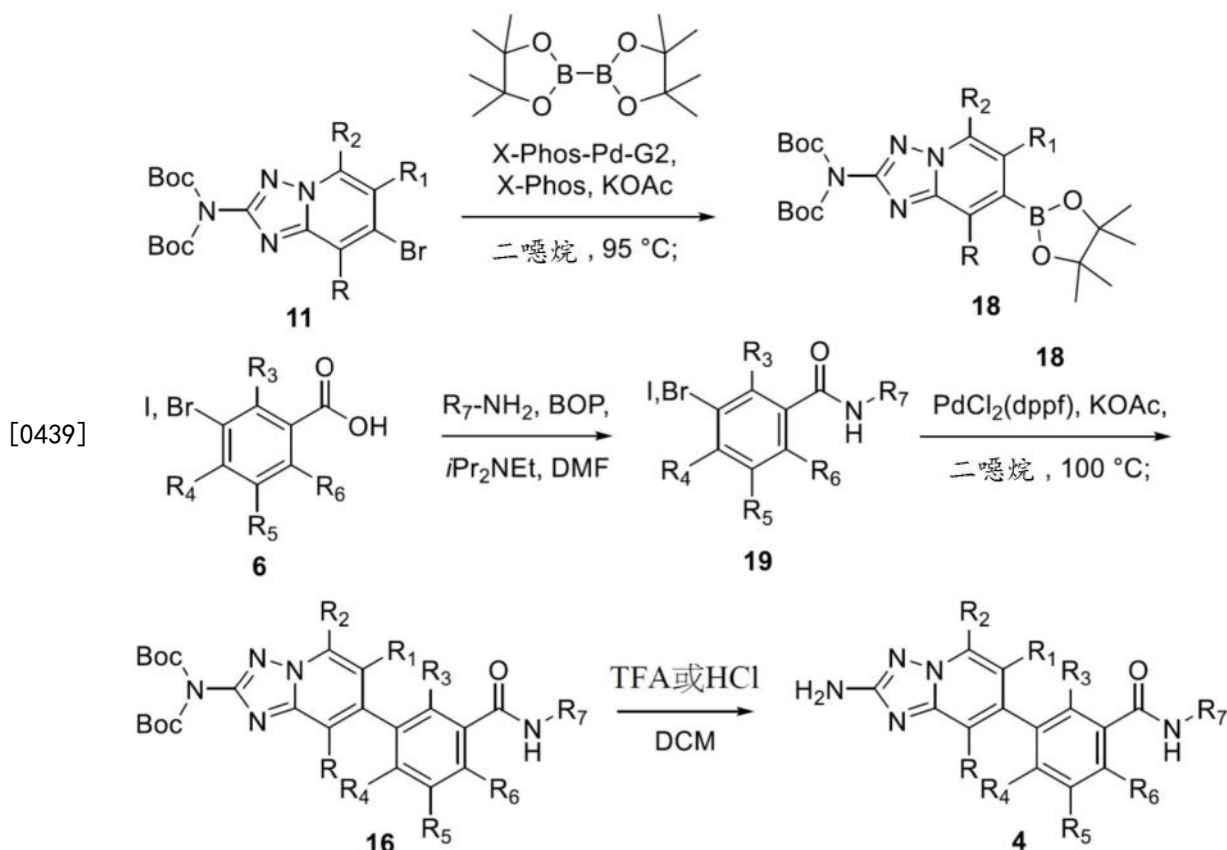
[0435] 流程9



[0437] 流程10示出提供化合物诸如4的替代性方法。在此实施例中,化合物诸如11可经由铃木偶合反应转化成硼酸酯以提供化合物,诸如18。酸诸如6与胺可使用诸如BOP或HATU的类标准偶合剂偶合,得到酰胺,诸如19。中间体诸如18及19可经由铃木偶合反应偶合以提供

化合物, 诸如16。用诸如TFA或HCl的类酸处理可提供化合物, 诸如4。

[0438] 流程10



[0440] 通过正相或反相色谱进行中间体及最终产物的纯化。除非另外指明, 否则正相色谱使用预装填的二氧化硅滤筒, 用己烷及乙酸乙酯梯度或二氯甲烷及甲醇梯度洗脱来进行。反相制备型HPLC或LCMS通常为使用C18柱, 用以下梯度洗脱来进行: 溶剂A (90% 水、10% 甲醇、0.1% TFA) 及溶剂B (10% 水、90% 甲醇、0.1% TFA, UV 220nm) 的梯度; 或溶剂A (95% 水、5% 乙腈、0.1% TFA) 及溶剂B (5% 水、95% 乙腈、0.1% TFA, UV 220nm) 的梯度; 或溶剂A (98% 水、2% 乙腈、0.05% TFA) 及溶剂B (98% 乙腈、2% 水、0.05% TFA, UV 254nm) 的梯度; 或溶剂A (95% 水、5% 乙腈, 含10mM 乙酸铵) 及溶剂B (95% 乙腈、5% 水, 含10mM 乙酸铵) 的梯度。

[0441] 在大部分实施例中, 使用两次分析型LCMS注射来测定最终纯度。

[0442] 方法A: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 mm, $1.7 \mu m$ 颗粒; 移动相A: 5:95 乙腈: 水, 含10mM 乙酸铵; 移动相B: 95:5 乙腈: 水, 含10mM 乙酸铵; 温度: 50 °C; 梯度: 经3分钟0至100% B, 接着在100% B保持0.75分钟; 流量: 1.11 mL/min; 检测: UV, 220 nm。

[0443] 方法B: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 mm, $1.7 \mu m$ 颗粒; 移动相A: 5:95 乙腈: 水, 含0.1% TFA; 移动相B: 95:5 乙腈: 水, 含0.1% TFA; 温度: 50 °C; 梯度: 经3分钟0至100% B, 随后在100% B保持0.75分钟; 流量: 1.11 mL/min; 检测: UV, 220 nm。

[0444] 在少数实施例中, 使用分析型HPLC注射来测定最终纯度。

[0445] 方法A: 柱: Sunfire C18, 3.0×150 mm, $3.5 \mu m$ 颗粒; 移动相A: 5:95 乙腈: 水, 含0.1% TFA; 移动相B: 95:5 乙腈: 水, 含0.1% TFA; 梯度: 经10分钟0-100% B; 流量: 1 mL/min; 检测: UV 220及254 nm

[0446] 方法B:柱:Xbridge Phenyl, 3.0×150mm, 3.5μM颗粒;移动相A:5:95乙腈:水, 含0.1% TFA;移动相B:95:5乙腈:水, 含0.1% TFA;梯度:经10分钟0-100% B;流量:1mL/min;检测:UV, 220及254nm

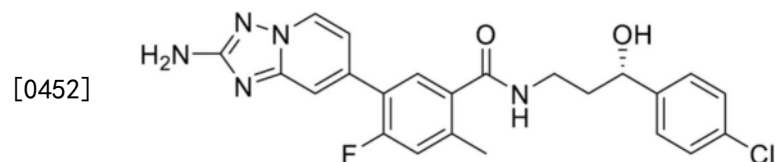
[0447] 方法C:柱:XBridge C18, 3.0×150mm, 3.5μM颗粒;移动相A:5:95甲醇:水, 含10mM碳酸氢铵;移动相B:95:5甲醇:水, 含10mM碳酸氢铵;梯度:经15分钟0-100% B;流量:1mL/min;检测:UV, 220及254nm。

[0448] 方法D:柱:XBridge Phenyl, 3.0×150mm, 3.5μM颗粒;移动相A:5:95甲醇:水, 含10mM碳酸氢铵;移动相B:95:5甲醇:水, 含10mM碳酸氢铵;梯度:经15分钟0-100% B;流量:1mL/min;检测:UV, 220及254nm。

[0449] 大部分质谱操作如下:LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ BEH C18, 2.11×50mm, 1.7μm;移动相A:2:98水:乙腈, 含0.1% TFA;移动相B:98:2乙腈:水, 含0.1% TFA;梯度:经2分钟0-100% B;流量:0.8mL/min;检测:UV, 220nm。

[0450] 除非另外指出, 否则质子NMR在水峰抑制情况下操作。

[0451] 实施例1: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺



[0453] 1A:5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯:向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (66.0mg, 0.102mmol)、N,N-双-Boc-2-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.41g, 3.40mmol)及4-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(1.00g, 3.40mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气, 随后添加1,4-二噁烷(17mL)及磷酸三钾(2M于H₂O中)(5.10mL, 10.2mmol)。所得混合物通过使N₂鼓泡通过5分钟来进行脱气, 接着在80℃下将混合物搅拌16小时。将粗混合物通过急骤柱色谱(二氧化硅, 洗脱梯度EtOAc/Hex 0%至25%至50%)纯化, 得到呈主要产物的5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(0.810g, 2.02mmol, 60%产率), 及呈次要产物的5-(2-(二-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(0.520g, 1.04mmol, 31%产率)。

[0454] 5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸酯:¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.63-8.55(m, 1H), 8.15(d, J=8.1Hz, 1H), 7.83(br s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.20-7.14(m, 1H), 7.11(d, J=11.4Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.67(s, 3H), 1.56(d, J=0.8Hz, 9H)。

[0455] MS ESI m/z 501.1(M+H)⁺

[0456] 1B:5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸:向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒及5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(1.06g, 2.64mmol), 随后添加THF(11mL)、MeOH(2.2mL)及1M氢氧化钠水溶液(7.92mL, 7.92mmol)。在室温下将所得混合物搅拌3小时。用

EtOAc (100mL) 及 1N HCl 水溶液 (100mL) 稀释反应混合物。震荡混合物并分离各相。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥并经由硅藻土过滤。由此获得的粗 5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸 (1.00g, 2.59mmol) 不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0457] MS ESI m/z 387.0 (M+H)⁺

[0458] 1C: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸: 向 250mL 圆底烧瓶中装入搅拌棒及 5-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸 (1.00g, 2.59mmol), 随后添加 DCM (6.47mL) 及 TFA (6.47mL)。在室温下将所得混合物搅拌 3 天。真空浓缩反应混合物, 得到 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸三氟乙酸盐 (850mg, 2.12mmol, 82% 产率), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

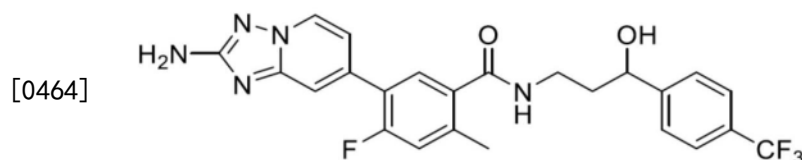
[0459] MS ESI m/z 287.3 (M+H)⁺

[0460] 1: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺: 向 8mL 反应小瓶中装入搅拌棒、BOP (24.9mg, 0.0560mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐 (12.5mg, 0.0560mmol) 及 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸三氟乙酸盐 (15mg, 0.037mmol)。将小瓶抽气并回填氮气, 随后添加 DMF (375 μ L) 及 DIPEA (65 μ L, 0.375mmol)。在室温下将所得混合物搅拌 16 小时。将粗材料经由制备型 LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m 颗粒; 移动相 A: 5:95 乙腈: 水, 含 10mM 乙酸铵; 移动相 B: 95:5 乙腈: 水, 含 10mM 乙酸铵; 梯度: 在 16% B 保持 0 分钟, 经 20 分钟 16-56% B, 接着在 100% B 保持 0 分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过 MS 及 UV 信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到 (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺 (7.3mg, 0.016mmol, 43% 产率)。

[0461] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.37 (s, 4H), 7.26 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.05 (br s, 2H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.30 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H)。

[0462] MS ESI m/z 453.9 (M+H)⁺

[0463] 实施例 2: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺



[0465] 2A: 3-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙腈: 在氮气下, 向 4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (1.00g, 4.80mmol) 于无水甲苯 (4.8mL) 中的溶液中小心地添加 NaH (0.384g, 9.60mmol)。逐滴添加无水乙腈 (1.25mL, 24.0mmol), 并在氮气下, 在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下将所得混合物加热隔夜。用己烷稀释所得浆液, 并将固体通过过滤分离且用己烷冲洗。接着, 将粉末状固体溶解于水 (50mL) 中并在搅拌下添加 1N HCl 水溶液 (约 20mL), 直至形成沉淀。当达到 pH=0-1 时, 停止

添加1N HCl。将所得沉淀物通过过滤分离,并在空气中干燥且接着在高真空下干燥,得到3-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙腈(0.892g,4.18mmol,通过NMR测定62%纯度,54%产率)。产物不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[0466] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[0467] 2B:3-氨基-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇:向20mL小瓶中装入搅拌棒及3-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙腈(0.300g,1.41mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加THF(7mL)。将所得混合物冷却至0℃,并缓慢添加硼烷二甲基硫醚络合物(1.4mL,5M于THF中,7.04mmol)。将反应混合物加热至回流,保持16小时。将粗品通过反相HPLC(溶剂A:10%乙腈、90% H_2O 、0.1% TFA;溶剂B:90%乙腈、10% H_2O 、0.1% TFA;柱:Waters Atlantis30 $\times$ 100mm S5;梯度:10-70% B)纯化,得到3-氨基-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇(0.150g,0.684mmol,49%产率)。

[0468] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.57 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 4.81 (dd, $J=3.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 2.88 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 2.02-1.70 (m, 2H)。

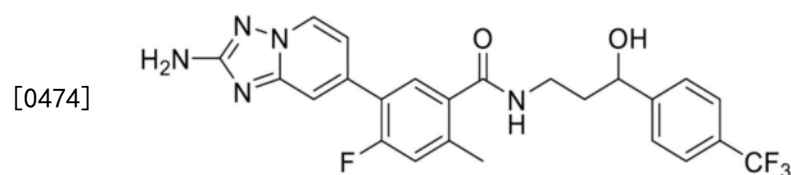
[0469] MS ESI m/z 220.05 (M+H) $^+$

[0470] 2:标题化合物以与关于实施例1所描述的最后一个步骤类似的方式,用3-氨基-1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇代替(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐制备,得到外消旋5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺(11.5mg,0.0240mmol,32%产率)。

[0471] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.41 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.25 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.74 (dd, $J=7.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (dt, $J=14.6, 7.5\text{Hz}$, 2H)。

[0472] MS ESI m/z 488.0 (M+H) $^+$

[0473] 实施例3:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1



[0475] 对映异构体1

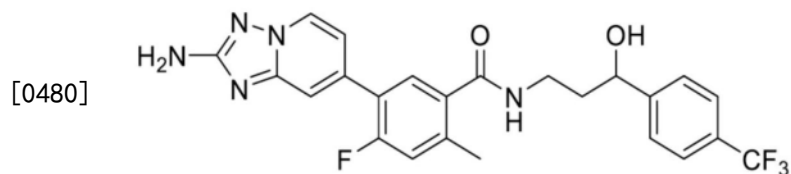
[0476] 使用SFC手性色谱,在以下条件下将外消旋5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺分离成两种个别立体异构体:柱:Chiral OD 30 $\times$ 250mm.5微米;移动相:65% CO_2 /35% IPA,含0.1% DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1.5mL,9.8mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱的峰的洗脱份浓缩,得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1(2.9mg,0.0060mmol,8%产率)。

[0477] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.40 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.70

(br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.29 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H)。

[0478] MS ESI m/z 488.3 ($M+H$)⁺

[0479] 实施例4: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2



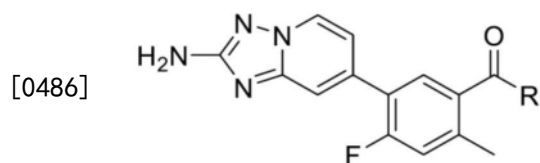
[0481] 对映异构体2

[0482] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2 (2.7mg, 0.0060mmol, 8%产率) 以实施例3所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0483] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.29 (br d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.82 (m, 2H)。

[0484] MS ESI m/z 488.3 ($M+H$)⁺

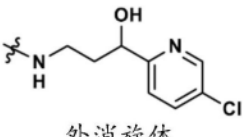
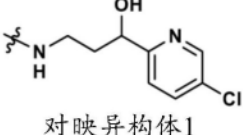
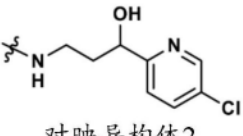
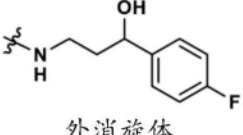
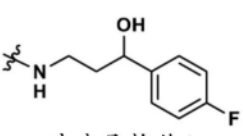
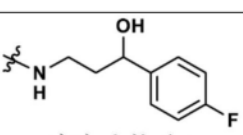
[0485] 表1: 表1中的化合物以与实施例2、3及4类似的方式制备。



[0487]

实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
-----------	----	---	------------------	--

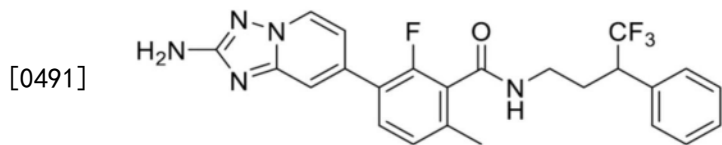
[0488]

5	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	455.3	8.57 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.40 (br t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.25 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 7.10 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (dt, $J=8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H)
6	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺 对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	455.3	8.65 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.54 (br d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.40 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.29 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.15 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.71 (br dd, $J=8.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H)
7	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺 对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	455.3	8.63 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.40 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.28 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.12 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.71 (br dd, $J=8.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H)
8	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	438.3	8.65 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.39 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.27 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 4.65 (br t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.29 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84 (q, $J=6.7$ Hz, 2H)
9	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺 对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	438.3	8.65 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.38 (br t, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.40 (br dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 2H), 7.29 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 4.67 (br t, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H)
10	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-N-(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-甲	 对映异构体2 第二洗脱	438.0	8.65 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.38 (br t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.40 (br dd, $J=8.1, 6.0$ Hz, 2H), 7.29 (br d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 4.67 (br t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m,
基苯甲酰胺对映异构体2				1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.86 (q, $J=6.9$ Hz, 2H)

[0489]

[0490] 实施例11: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,

4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺



[0492] 11A: 3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯及3-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯: 向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.125g, 0.192mmol)、3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯(1.00g, 3.83mmol)及N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.12g, 4.60mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加1,4-二噁烷(19.2mL)及2M磷酸三钾水溶液(5.8mL, 11.5mmol)。在80℃下将所得混合物搅拌3小时。将粗混合物通过急骤柱色谱(二氧化硅,洗脱梯度EtOAc/Hex 0%至50%)纯化,得到3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯(1.75g, 3.40mmol, 89%产率)及3-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯(0.136g, 0.328mmol, 9%产率)。

[0493] 3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.45 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (s, 18H), 1.41 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0494] 3-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=7.6, 2.3\text{Hz}$, 2H), 4.45 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0495] MS ESI m/z 415.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0496] 11B: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯: 向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒及3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯(1.75g, 3.40mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加DCM(8.5mL)及TFA(8.5mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。真空浓缩混合物并将粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0497] MS ESI m/z 315.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0498] 11C: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸: 向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯(1.07g, 3.23mmol)及单水合氢氧化锂(0.679g, 16.2mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加THF(35mL)及 H_2O (5.8mL)。在60℃下将所得混合物搅拌3天。真空浓缩混合物。将粗品用1N HCl水溶液(100mL)稀释,用乙醚(50mL)洗涤,并真空浓缩水相,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐盐酸盐(2.00g, 3.10mmol, 96%产率)。

[0499] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H)。

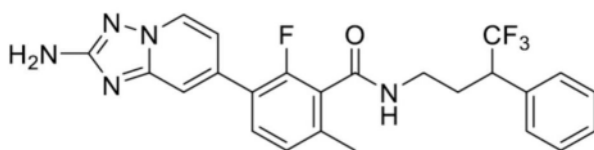
[0500] MS ESI m/z 286.8 (M+H)⁺

[0501] 11:向8mL小瓶中装入搅拌棒、4,4,4-三氟-3-苯基丁-1-胺(81.0mg,0.397mmol)及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐(171mg,0.265mmol)。将小瓶抽气并回填氮气,随后添加BOP(141mg,0.318mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.230mL,1.33mmol)及DMF(2.7mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在24% B保持0分钟,经23分钟24-64% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺(122mg,0.259mmol,98%产率)。

[0502] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.72(t,J=5.3Hz,1H),8.61(d,J=6.7Hz,1H),7.59(t,J=8.1Hz,1H),7.49(s,1H),7.47-7.38(m,5H),7.23(d,J=8.2Hz,1H),7.05(br d,J=7.0Hz,1H),3.72(td,J=10.1,3.2Hz,1H),3.28-3.14(m,1H),3.13-3.03(m,1H),2.30(s,3H),2.27-2.09(m,2H)。

[0503] MS ESI m/z 472.3 (M+H)⁺

[0504] 实施例12:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺对映异构体1



[0505]

对映异构体1

[0506] 使用SFC手性色谱,在以下条件下将外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺分离成两种个别立体异构体:柱:Chiral OJ 30×250mm,5微米;移动相:85% CO₂/15% IPA,含0.1% DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm。将含有第一洗脱的峰的洗脱份浓缩,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺对映异构体1(39.7mg,0.0840mmol,32%产率)。

[0507] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.73(t,J=5.5Hz,1H),8.61(d,J=7.0Hz,1H),7.59(t,J=8.1Hz,2H),7.49(s,1H),7.47-7.38(m,5H),7.23(d,J=8.2Hz,1H),7.05(br d,J=7.0Hz,1H),3.78-3.67(m,1H),3.24-3.15(m,1H),3.12-3.03(m,1H),2.30(s,3H),2.27-2.09(m,2H)

[0508] MS ESI m/z 472.1 (M+H)⁺

[0509] 实施例13:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺对映异构体2

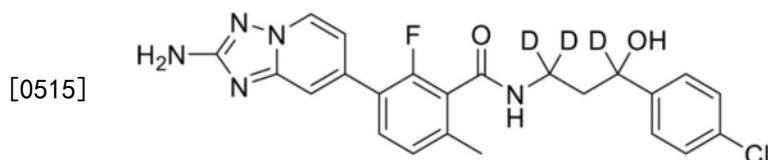


[0511] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(4,4,4-三氟-3-苯基丁基)苯甲酰胺对映异构体2(39.9mg,0.085mmol,32%产率)为如以实施例12所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0512] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.23 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H)。

[0513] MS ESI m/z 472.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0514] 实施例14:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3- d_3)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[0516] 14A:3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1,3,3- d_3 -1-醇:向50mL圆底烧瓶中装入搅拌棒及3-(4-氯苯基)-3-氧代丙腈(0.500g,2.78mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加THF(9.3mL)。将所得混合物冷却至0℃并缓慢添加于THF(4.6mL)中的98%同位素纯度的氘化锂铝(0.351g,8.35mmol)。在室温下将混合物搅拌3小时,接着通过添加1N NaOH水溶液淬灭。将产物用乙醚萃取并用盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,经由硅藻土过滤并真空浓缩。粗材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤。

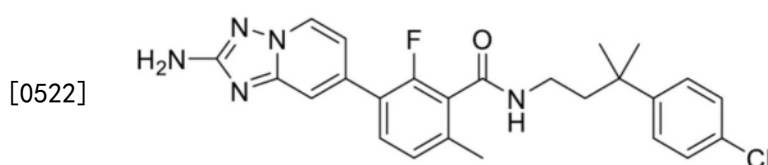
[0517] MS ESI m/z 189.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0518] 14:标题化合物以与关于实施例11所描述的最后一个步骤类似的方式,在最后一个步骤中用3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1,3,3- d_3 -1-醇取代4,4,4-三氟-3-苯基丁-1-胺制备,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3- d_3)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(46.1mg,0.101mmol,38%产率)。

[0519] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63-8.58 (m, 2H), 7.58 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.04 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.80 (s, 2H)。

[0520] MS ESI m/z 457.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0521] 实施例15:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-甲基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[0523] 15A: 3-(4-氯苯基)-3-甲基丁酸: 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒及4-(4-氯苯基)-4-甲基戊酸甲酯(0.290g, 1.21mmol)。将小瓶抽气并回填氮气, 随后添加单水合氢氧化锂(0.152g, 3.61mmol)、THF(4.5mL)及H₂O(1.5mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将粗混合物真空浓缩, 用EtOAc(50mL)及1N HCl水溶液(50mL)稀释。用EtOAc(50mL×2)洗涤水相, 并将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥并过滤。将混合物真空浓缩并以原样用于下一步骤(假定100%产率)。

[0524] MS ESI m/z 224.95 (M-H)⁻

[0525] 15B: 向20mL反应小瓶中装入搅拌棒及4-(4-氯苯基)-4-甲基戊酸(272mg, 1.20mmol)。将小瓶抽气并回填氮气, 随后在0℃下添加甲苯(4mL)、三乙胺(669μl, 4.80mmol)及叠氮磷酸二苯酯(516μl, 2.40mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时, 接着用EtOAc(30mL)稀释。将有机相用1N HCl水溶液及盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗材料溶解于叔丁醇(574μl, 60.0mmol)中, 随后添加氯化锡(II)(11.4mg, 0.0600mmol)。在80℃下将所得混合物搅拌2天。将混合物真空浓缩并再溶解于TFA(3mL)及DCM(6mL)的混合物中。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将产物通过反相制备型HPLC(溶剂A: 10%乙腈、90% H₂O、0.1% TFA; 溶剂B: 90%乙腈、10% H₂O、0.1% TFA; 柱: Waters Atlantis OBD 30×100mm S5; 梯度: 10-70% B)纯化, 得到3-(4-氯苯基)-3-甲基丁-1-胺三氟乙酸盐(69.0mg, 0.221mmol, 18.5%产率)。

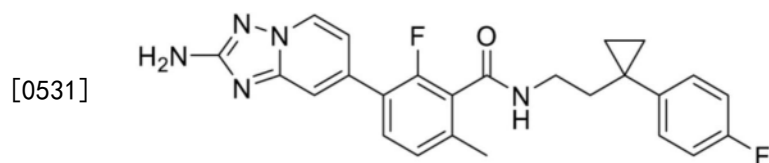
[0526] MS ESI m/z 197.85 (M+H)⁺

[0527] 15: 标题化合物以与关于实施例11所描述的最后一个步骤类似的方式, 在最后一个步骤中用3-(4-氯苯基)-3-甲基丁-1-胺三氟乙酸盐取代4,4,4-三氟-3-苯基丁-1-胺制备, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-甲基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(8.1mg, 0.0174mmol, 39%产率)。

[0528] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.60(d, J=7.0Hz, 1H), 8.50(t, J=5.5Hz, 1H), 7.56(t, J=8.1Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 5H), 7.19(d, J=8.1Hz, 1H), 7.01(br d, J=7.0Hz, 1H), 6.08(s, 2H), 2.99(dt, J=11.0, 5.5Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 1.88-1.81(m, 2H), 1.31(s, 6H)。

[0529] MS ESI m/z 466.0 (M+H)⁺

[0530] 实施例16: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)-6-甲基苯甲酰胺



[0532] 16A: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙-1-胺: 向20mL小瓶中装入搅拌棒及2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙腈(0.250g, 1.43mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气, 随后添加THF(7.1mL)。将所得混合物冷却至0℃, 并缓慢添加硼烷二甲基硫醚络合物(0.86mL, 5M于THF中, 4.28mmol)。将反应混合物加热至回流, 保持16小时。将粗混合物通过反相制备型HPLC(溶剂A: 10%乙腈、90% H₂O、0.1% TFA; 溶剂B: 90%乙腈、10% H₂O、0.1% TFA; 柱: Waters Atlantis OBD 30×100mm S5; 梯度10-100% B)纯化, 得到2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙-1-胺三氟乙酸盐(135mg, 0.460mmol, 32.3%产率)。

[0533] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.41-7.26 (m, 2H), 7.14 (br t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 0.92-0.64 (m, 4H)。

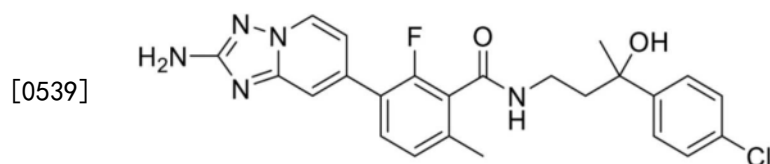
[0534] MS ESI m/z 180.1 (M+H) $^+$

[0535] 16: 标题化合物以与关于实施例11所描述的最后一步骤类似的方式, 在最后一个步骤中用2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙-1-胺三氟乙酸盐取代4,4,4-三氟-3-苯基丁-1-胺制备, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)-6-甲基苯甲酰胺 (22.3mg, 0.0498mmol, 64%产率)。

[0536] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.55 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.02 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.77 (br d, $J=12.1\text{Hz}$, 4H)。

[0537] MS ESI m/z 448.0 (M+H) $^+$

[0538] 实施例17: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[0540] 17A: 3-(4-氯苯基)-3-羟基丁腈: 向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒。将该烧瓶真空干燥两次, 随后添加THF (32.3mL)。将该烧瓶冷却至-20℃并添加n-BuLi溶液 (7.8mL, 2.5M, 19.4mmol)。经10分钟逐滴添加乙腈 (1.0mL, 19.4mmol) 于THF (8.1mL) 中的溶液。在-20℃下将所得混合物搅拌1小时, 并经10分钟逐滴添加于THF (8.1mL) 中的1-(4-氯苯基)乙-1-酮 (2.52mL, 19.4mmol)。在-20℃下将混合物再搅拌15分钟并使其经15分钟升温至室温。通过添加饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应。如通过TLC所指示, 大部分起始物质仍未反应。将反应混合物用EtOAc (200mL) 稀释, 用 H_2O (200mL) 及盐水 (200mL) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥并经由硅藻土过滤。将粗混合物真空浓缩并通过急骤柱色谱 (EtOAc/己烷, 梯度0%至40%, 保持40%, 40g 二氧化硅) 纯化, 得到3-(4-氯苯基)-3-羟基丁腈 (492mg, 2.51mmol, 13.0%产率)。

[0541] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)。

[0542] 17B: 4-氨基-2-(4-氯苯基)丁-2-醇三氟乙酸盐: 向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒及3-(4-氯苯基)-3-羟基丁腈 (0.492g, 2.51mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气, 随后添加THF (12.6mL)。将所得混合物冷却至0℃, 并缓慢添加硼烷二甲基硫醚络合物溶液 (1.5mL, 5M于THF中, 7.54mmol)。将所得混合物加热至回流, 保持16小时。将粗材料通过反相制备型HPLC (溶剂A: 10%乙腈、90% H_2O 、0.1% TFA; 溶剂B: 90%乙腈、10% H_2O 、0.1% TFA; 柱: Waters Atlantis OBD 30×100mm S5; 梯度: 10-60% B) 纯化, 得到4-氨基-2-(4-氯苯基)丁-2-醇三氟乙酸盐 (0.251g, 0.800mmol, 32%产率)。将混合物不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[0543] MS ESI m/z 199.8 (M+H) $^+$ 。

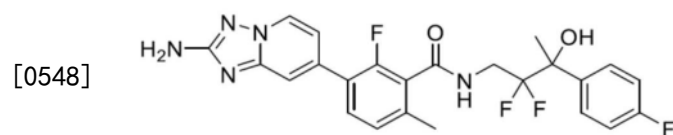
[0544] 17: 标题化合物以与关于实施例11所描述的最后一步骤类似的方式, 在最后一

个步骤中用4-氨基-2-(4-氯苯基)丁-2-醇三氟乙酸盐取代4,4,4-三氟-3-苯基丁-1-胺制备,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(0.9mg,0.0019mmol,7%产率)。

[0545] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.45 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.01 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.95 (td, $J=11.6$, 5.9Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)。

[0546] MS ESI m/z 468.3 (M+H) $^+$

[0547] 实施例18:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[0549] 18A:2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯:将铁(168mg,3.00mmol)、1-(4-氟苯基)乙-1-酮(138mg,1.00mmol)、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(609mg,3.00mmol)及碘(50.8mg,0.200mmol)于THF(2mL)中的混合物用氮气吹扫并在70℃下搅拌20小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)淬灭反应。将反应混合物用EtOAc(3×20mL)萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物在硅胶滤筒上通过急骤柱色谱,用0-60% EtOAc/Hex洗脱来纯化。将含有预期产物的洗脱份收集起来并减压浓缩,得到呈油状的2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯(166mg,0.633mmol,63%产率)。

[0550] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dd, $J=8.5, 5.5\text{Hz}$, 2H), 7.06 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.19 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.74 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 3H), 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0551] 18B:2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺:在0℃下,向2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯(166mg,0.633mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中添加氨(7N于MeOH中)(0.36mL,2.53mmol)。在室温下将混合物搅拌5小时并减压浓缩,得到粗2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺,其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[0552] MS ESI m/z 231.85 (M-H) $^-$

[0553] 18C:4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇盐酸盐:向2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(148mg,0.635mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加硼烷-甲基硫醚络合物(2M于THF中)(1.6mL,3.17mmol)。在70℃下将混合物搅拌24小时。通过逐滴添加甲醇(1mL)淬灭反应。在室温下将混合物搅拌30分钟并减压浓缩。接着,在65℃下将粗产物用1N HCl水溶液(2mL)处理1小时,接着减压浓缩。将残余物用 Et_2O 研磨并倾析出溶剂。真空干燥残余物,得到呈固体状的粗4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇盐酸盐(104mg,0.407mmol,64%产率)。

[0554] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (br dd, $J=8.5, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 3.08-2.93 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。

[0555] MS ESI m/z 220.0 (M+H) $^+$

[0556] 18:标题化合物以与关于实施例11所描述的最后一个步骤类似的方式,在最后一个步骤中用4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇盐酸盐取代4,4,4-三氟-3-苯基丁-1-

胺制备,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(21.0mg,0.043mmol,58%产率)。

[0557] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.09 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

[0558] MS ESI m/z 488.2 (M+H) $^+$

[0559] 实施例19:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺外消旋体1



[0561] 19A:4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-酮(参看Euro. J. Med. Chem. 2009, 44, 1278-1287):向4-氯苯甲醛(1.13g, 8.00mmol)于丙酮(200mL)中的溶液中添加D-脯氨酸(0.184g, 1.60mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜,保持18小时。添加DMSO(10mL)及水(2mL)并将混合物再搅拌24小时。在真空中移除挥发性物质,并使残余物在EtOAc与水之间分配并分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(梯度100% Hex至50% EtOAc/Hex)纯化,得到呈无色油状的4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-酮(1.18g, 5.92mmol, 74%产率)。根据参考文献,所需产物在OH位置处应呈S-构型,且具有约76% ee。

[0562] ^1H NMR (499MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 4H), 5.15 (dd, $J=8.5, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[0563] 19B:3-氨基-1-(4-氯苯基)丁-1-醇:向4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-酮(596mg, 3.00mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加乙酸铵(1.85g, 24.0mmol)及氰基硼氢化钠(377mg, 6.00mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜,保持18小时。LCMS显示形成两个独立峰且 m/z 与所需产物一致。在真空中移除挥发性物质,并使残余物在EtOAc与水之间分配并分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到呈棕褐色油状的粗3-氨基-1-(4-氯苯基)丁-1-醇(0.60g, 3.0mmol, 100%粗品产率),其以原样用于后续步骤中。

[0564] MS ESI m/z 200.1 (M+H) $^+$

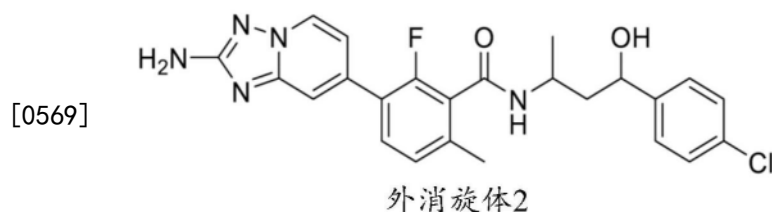
[0565] 19:在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂(29.2mg, 0.100mmol)、BOP(66.3mg, 0.150mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)丁-1-醇(24.0mg, 0.120mmol)及胡尼格氏碱(0.070mL, 0.40mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物搅拌5小时。LCMS显示形成两个独立峰,两个峰的 m/z 与所需产物一致。将混合物用MeOH稀释并过滤。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在19% B保持0分钟,经25分钟19-59% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25 $^\circ\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有LCMS m/z 信号与所需产物一致的第一洗脱峰的洗脱份

合并,并经由离心蒸发干燥,得到作为来自制备型HPLC分离的第一洗脱混合物之外消旋混合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺外消旋体1(11.3mg,24.0 μ mol,24%产率)。相对及绝对立体化学未测定。

[0566] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.37 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.63 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (dt, $J=14.5, 7.4\text{Hz}$, 1H), 1.63 (dt, $J=13.5, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.16 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -121.94。

[0567] MS ESI m/z 468.2 (M+H) $^+$

[0568] 实施例20:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺外消旋体2



[0570] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺外消旋体2(3.5mg,6.8 μ mol,7%产率)为以第二洗脱峰获得,其LCMS m/z 信号与实施例19所描述的制备型HPLC纯化的所要产物一致。

[0571] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.25 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.41 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.19 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -122.00。

[0572] MS ESI m/z 468.2 (M+H) $^+$

[0573] 实施例21:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体1



[0575] 21A:4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-酮(参看Sinha,S.C.;Duttan,S.;Sun,J.Tetrahedron Lett.2000,41,8243-8246):在0℃下,在烘箱干燥的500mL圆底烧瓶中,将1M三氟甲磺酸二丁基硼于CH₂Cl₂中的溶液(20.0mL,20.0mmol)及胡尼格氏碱(4.2mL,24.0mmol)组合于CH₂Cl₂(100mL)中,得到无色溶液。逐滴添加1-氟丙-2-酮(1.52g,20.0mmol)且颜色变为浅粉色。在0℃下搅拌1小时后,缓慢添加4-氯苯甲醛(1.41g,10.0mmol)。使反应物升温至室温并搅拌隔夜,保持16小时。将反应混合物用Et₂O稀释并用水及过量H₂O₂(各4mL)缓慢淬灭。分离各相并浓缩有机相,得到残余物。将粗残余物通过硅胶

急骤柱色谱(梯度100% Hex至80% EtOAc/Hex)纯化。将产物洗脱份合并且浓缩,得到呈无色油状的4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-酮(720mg,3.32mmol,33%产率)。

[0576] ^1H NMR(499MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32(m, 4H), 5.24(dt, $J=9.3, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.90(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.80(m, 1H), 3.00-2.91(m, 2H); ^{19}F NMR(470MHz, 氯仿- d) δ -227.74。

[0577] 21B:3-氨基-1-(4-氯苯基)-4-氟丁-1-醇:向4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-酮(720mg,3.32mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加乙酸铵(1.54g,19.9mmol)及氰基硼氢化钠(313mg,4.99mmol)。在室温下将所得混合物搅拌72小时。LCMS显示两个独立的产物峰,两个峰的 m/z 与所需产物一致。在真空中移除挥发性物质并使残余物在EtOAc与水之间分配,并分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅棕褐色油状的粗3-氨基-1-(4-氯苯基)-4-氟丁-1-醇(0.800g,3.32mmol,100%粗产率),其以原样用于后续步骤中。

[0578] MS ESI m/z 218.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0579] 21C:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺:在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂(292mg,1.00mmol)、BOP(663mg,1.50mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)-4-氟丁-1-醇(435mg,2.00mmol)及胡尼格氏碱(0.70mL,4.00mmol)于DMF(4mL)中的混合物搅拌18小时。LCMS显示形成两个独立峰且其 m/z 与所需产物一致。用EtOAc及水稀释混合物并分离各层。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱(120g二氧化硅,梯度100% DCM至10%MeOH/DCM)纯化,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺的两种独立对映异构体混合物:第一洗脱的较低极性材料为次要分离物21C-1(132mg,0.272mmol,27%产率)且以棕褐色油状半固体形式分离。第二洗脱的较高极性材料为主要分离物21C-2(164mg,0.338mmol,34%产率)且以灰白色固体形式分离。两种分离物均为对映异构体的混合物且进一步经历手性分离。

[0580] 21C-1:MS ESI m/z 486.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0581] 21C-2:MS ESI m/z 486.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0582] 21:在以下条件下对分离物21C-2(164mg,0.338mmol)进行手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6 $\times$ 150mm,5微米;移动相:60% CO_2 /40% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21 $\times$ 250mm,5微米;移动相:60% CO_2 /40% MeOH,含0.1%DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:900 μL ,164.2mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体1(21.7mg,0.043mmol,>95%ee,13%产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[0583] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.62(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.51(s, 1H), 7.40(q, $J=8.5\text{Hz}$, 4H), 7.24(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.07(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.08(s, 2H), 5.52(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.69(q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.52(dd, $J=9.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.34(m, 1H), 4.09(d, $J=21.3\text{Hz}$, 1H), 2.34(s, 3H), 2.00-1.88(m, 1H),

1.84 (dt, $J=13.5, 6.5\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -121.63 (缺失一个F)。

[0584] MS ESI m/z 486.3 (M+H) $^{+}$

[0585] 实施例22: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体2



[0587] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体2 (29.6mg, 0.060mmol, >95% ee, 18% 产率) 以实施例21所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0588] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (q, $J=8.4\text{Hz}$, 4H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.50 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.69 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.84 (dt, $J=13.7, 6.6\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -121.60。

[0589] MS ESI m/z 486.3 (M+H) $^{+}$

[0590] 实施例23: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体3



[0592] 在以下条件下对分离物21C-1 (132mg, 0.272mmol) 进行手性分离: 分析型色谱条件 (在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral IC, 4.6×150mm, 5微米; 移动相: 65% CO_2 /35% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 21×250mm, 5微米; 移动相: 65% CO_2 /35% MeOH, 含0.1% DEA; 流动速率: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 600 μL , 130.2mg 溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体3 (10.1mg, 0.020mmol, >95% ee, 8% 产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[0593] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.26 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.62-4.32 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.76 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -121.69。

[0594] MS ESI m/z 486.3 (M+H) $^{+}$

[0595] 实施例24:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体4



[0597] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体4 (9.7mg, 0.020mmol, >95% ee, 8% 产率) 以实施例23所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0598] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 4H), 7.26 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.61-4.35 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -121.69。

[0599] MS ESI m/z 486.3 ($M+H$) $^+$

[0600] 实施例25:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体1



[0602] 25A:1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-酮 (参看Sinha, S.C.; Duttan, S.; Sun, J. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8243-8246): 在0℃下, 在烘箱干燥的500mL圆底烧瓶中, 将1M三氟甲磺酸二丁基硼于CH₂Cl₂中的溶液 (20.0mL, 20.0mmol) 及胡尼格氏碱 (4.18mL, 23.94mmol) 组合于CH₂Cl₂ (100mL) 中, 得到无色溶液。逐滴添加1-氟丙-2-酮 (1.52g, 20.0mmol) 且颜色变为浅粉色。在0℃下搅拌1小时后, 缓慢添加4-氟苯甲醛 (1.40mL, 13.3mmol)。使反应物升温至室温并搅拌隔夜, 保持16小时。将反应混合物用Et₂O稀释并用水及H₂O₂ (各4mL) 缓慢淬灭。分离各相并浓缩有机层, 得到残余物。将粗残余物通过硅胶急骤柱色谱 (梯度100% Hex至80% EtOAc/Hex) 纯化。将产物洗脱份合并且浓缩, 得到呈无色油状的1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-酮 (730mg, 3.65mmol, 27% 产率)。

[0603] ^1H NMR (499MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.30 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 2H), 5.21 (dd, $J=9.3$, 3.2Hz, 1H), 4.95-4.72 (m, 2H), 3.00 (ddd, $J=17.4$, 9.3, 2.4Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J=17.4$, 3.3, 2.6Hz, 1H)。

[0604] 25B:3-氨基-1-(4-氟苯基)-4-氟丁-1-醇: 向1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-酮 (730mg, 3.65mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加乙酸铵 (1.69g, 21.9mmol) 及氰基硼氢化钠 (344mg, 5.47mmol)。在室温下将所得混合物搅拌72小时。LCMS显示两个独立的产物峰, 两个峰的 m/z 与所需产物一致。在真空中移除挥发性物质并使残余物在EtOAc与水之间分配并分离各层。将有机层用水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈棕褐色油状的粗产物。将残余物通过硅胶急骤柱色谱 (梯度100% DCM至10% MeOH/DCM) 纯化, 得到两种

独立的极性较低的非所需材料及呈浅棕褐色油状的极性较高(二氧化硅TLC Rf~0.2,用10% MeOH/DCM洗脱)的所需3-氨基-1-(4-氟苯基)-4-氟丁-1-醇(220mg,1.10mmol,30%产率)。

[0605] ^1H NMR(499MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.38(m, 2H), 7.09(td, $J=8.8, 6.6\text{Hz}$, 2H), 4.98(dd, $J=10.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.51(m, 2H), 3.95-3.55(m, 1H), 2.10-1.86(m, 2H); ^{19}F NMR(470MHz, 甲醇- d_4) δ -116.77, -230.27, -231.70。 ^1H NMR指示非对映异构体比率为约3:1。

[0606] 25C:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺:在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂(120mg,0.409mmol)、BOP(271mg,0.614mmol)、3-氨基-4-氟-1-(4-氟苯基)丁-1-醇(82.3mg,0.409mmol)及胡尼格氏碱(0.214mL,1.23mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌16小时。LCMS显示形成两个独立峰,两个峰的m/z与所需产物一致,约为3:1比率。将混合物用水及EtOAc稀释并分离各层。用EtOAc萃取水层。二氧化硅TLC(洗脱10%MeOH/DCM)显示两个接近但可分离的斑点。将合并的有机层用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过急骤柱色谱(24g二氧化硅,梯度100% DCM至8%MeOH/DCM)纯化,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺的两种独立对映异构体混合物。第一洗脱的较低极性次要分离物25C-01(21.7mg,0.046mmol,11%产率)为以灰白色粉末形式获得。第二洗脱的较高极性主要分离物25C-02(66.2mg,0.141mmol,35%产率)为以灰白色粉末形式获得。两种分离物为对映异构体的混合物且进一步经历手性分离。

[0607] 25C-01:MS ESI m/z 470.3(M+H) $^+$

[0608] 25C-02:MS ESI m/z 470.4(M+H) $^+$

[0609] 25:在以下条件下对分离物25C-02(66.2mg,0.141mmol)进行手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6 $\times$ 150mm,5微米;移动相:60% CO_2 /40% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21 $\times$ 250mm,5微米;移动相:60% CO_2 /40% MeOH,含0.1%DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1800 μL ,66.2mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氟苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体1(17.9mg,0.037mmol,>95%ee,26%产率):相对及绝对立体化学未确定。

[0610] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.63(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51(s, 1H), 7.45-7.36(m, 2H), 7.25(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(dd, $J=10.0, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.07(dt, $J=6.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.08(s, 2H), 5.45(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.70(q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.47(m, 1H), 4.43(qd, $J=9.3, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.10(d, $J=21.3\text{Hz}$, 1H), 2.35(s, 3H), 1.94(dt, $J=14.8, 7.6\text{Hz}$, 1H), 1.84(dt, $J=13.4, 6.5\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR(471MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73.42, -115.94, -121.61。

[0611] MS ESI m/z 470.4(M+H) $^+$

[0612] 实施例26:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体2



[0614] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体2(17.6mg,0.037mmol,26%产率)以实施例25所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0615] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.84(d,J=8.3Hz,1H),8.60(d,J=7.1Hz,1H),7.59(t,J=8.1Hz,1H),7.50(s,1H),7.39(dd,J=8.5,5.6Hz,2H),7.24(d,J=8.1Hz,1H),7.17(t,J=8.8Hz,2H),7.07(d,J=7.0Hz,1H),6.06(s,2H),5.52(s,1H),4.68(t,J=7.1Hz,1H),4.51(qd,J=9.4,4.7Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.08(d,J=21.9Hz,1H),2.33(s,3H),1.93(dt,J=14.8,7.5Hz,1H),1.83(dt,J=13.4,6.6Hz,1H); ^{19}F NMR(471MHz,DMSO- d_6) δ -73.42,-115.94,-121.61。

[0616] MS ESI m/z 470.4(M+H) $^+$

[0617] 实施例27:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体3



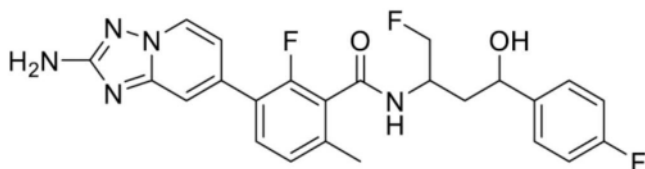
[0619] 在以下条件下对分离物25C-01(21.7mg,0.046mmol)进行手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6 $\times$ 150mm,5微米;移动相:65% CO₂/35% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21 $\times$ 250mm,5微米;移动相:65% CO₂/35% MeOH,含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:720 μ L,21.6mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氟苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体3(2.8mg,5.96 μ mol,>95%ee,13%产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[0620] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.79(d,J=7.6Hz,1H),8.60(d,J=7.0Hz,1H),7.59(t,J=8.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.37(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.14(t,J=8.8Hz,2H),7.08(d,J=7.0Hz,1H),6.05(s,2H),5.54(d,J=4.7Hz,1H),4.69(d,J=6.6Hz,1H),4.62-4.33(m,3H),2.36(s,3H),1.76(t,J=6.7Hz,2H); ^{19}F NMR(471MHz,DMSO- d_6) δ -73.60,-116.23,-121.81。

[0621] MS ESI m/z 470.4(M+H) $^+$

[0622] 实施例28:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体4

[0623]



非对映异构体4

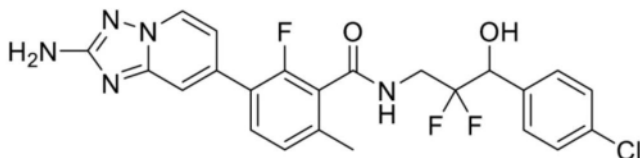
[0624] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体4 (3.1mg, 6.6 μ mol, 13%产率) 以实施例27所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0625] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.61-4.33 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -73.62, -116.20, -121.84。

[0626] MS ESI m/z 470.4 (M+H) $^+$

[0627] 实施例29: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

[0628]



[0629] 29A: 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇 (参看Org. Lett. 2010, 12, 4648-4651): 向3-(4-氯苯基)-3-氧代丙腈 (1.08g, 6.00mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中缓慢添加NaH (317mg, 13.19mmol) 并将混合物搅拌2小时。添加Selectfluor (4.67g, 13.2mmol)。在室温下将所得混合物搅拌20小时。缓慢添加1M LAH于THF中的溶液 (18.0mL, 18.0mmol), 并在氮气下将反应混合物搅拌20小时。添加饱和 Na_2SO_4 水溶液, 并通过逐滴添加水小心地淬灭反应。将所得悬浮液用EtOAc稀释, 搅拌并过滤, 并用EtOAc及MeOH的混合物洗涤滤液。浓缩合并的有机溶液, 得到棕褐色泡沫状物 (2.55g, 5.74mmol, 96%产率, 约50%纯度)。将该材料以原样用于下一步骤中。

[0630] MS ESI m/z 222.2 (M+H) $^+$

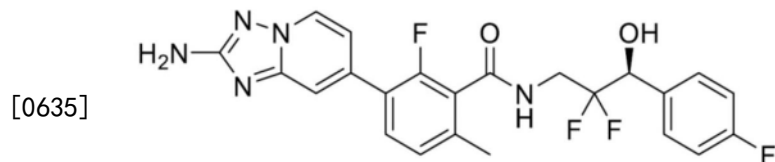
[0631] 29: 在室温下, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂 (29.2mg, 0.100mmol)、BOP (66.3mg, 0.150mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇 (33.2mg, 0.150mmol) 及胡尼格氏碱 (0.07mL, 0.400mmol) 于DMF (0.5mL) 中的混合物搅拌3小时。将混合物用MeOH稀释并过滤, 并将粗滤液经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含乙酸铵; 梯度: 在18% B保持0分钟, 经20分钟18-58% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^\circ\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺 (10.9mg, 0.021mmol, 21%产率)。

[0632] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60

(t, J=8.1Hz, 1H), 7.52-7.43(m, 5H), 7.23(d, J=7.9Hz, 1H), 7.05(d, J=6.9Hz, 1H), 4.95(d, J=16.2Hz, 1H), 3.98-3.80(m, 2H), 2.56(s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -110.63(d, J=245.0Hz), -116.66(d, J=245.1Hz), -121.34。

[0633] MS ESI m/z 490.3(M+H) $^+$

[0634] 实施例30: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1



对映异构体1

[0636] 30A: 3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇: 向3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈(1.34g, 8.21mmol)于THF(25mL)中的溶液中缓慢添加NaH(0.434g, 18.1mmol)并在室温下将混合物搅拌1.5小时。添加Selectfluor(6.40g, 18.1mmol)。在室温下将所得混合物搅拌20小时。缓慢添加1.0M LAH于THF中的溶液(24.6mL, 24.6mmol)并在氮气下将反应混合物搅拌20小时。添加 Na_2SO_4 饱和水溶液, 并通过逐滴添加水小心地淬灭反应。将所得悬浮液用EtOAc稀释, 搅拌并过滤, 并用EtOAc及MeOH的混合物洗涤滤液。浓缩合并的有机溶液, 得到呈无色油状的3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(1.47g, 7.14mmol, 87%)。该材料以原样用于下一步骤中。

[0637] MS ESI m/z 206.1(M+H) $^+$

[0638] 30: 在室温下, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(63.0mg, 0.22mmol)、BOP(146mg, 0.330mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(90.0mg, 0.440mmol)及胡尼格氏碱(0.15mL, 0.880mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌3小时。将反应混合物用MeOH稀释, 过滤并经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含乙酸铵; 梯度: 在12% B保持0分钟, 经25分钟12-52% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^\circ\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。接着, 在以下条件下对分离物进行手性SFC分离。分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral IC, 4.6 $\times$ 150mm, 5微米; 移动相: 75% CO_2 /25% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 30 $\times$ 250mm, 5微米; 移动相: 75% CO_2 /25% MeOH, 含0.1% DEA; 流动速率: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 2500 μL , 22.5mg溶解于6mL MeOH/MeCN中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥, 得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(8.6mg, 0.018mmol, >95% ee, 8%产率)。

[0639] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98(s, 1H), 8.58(d, J=7.0Hz, 1H), 7.58(t, J=8.1Hz, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 3H), 7.22(q, J=9.4, 6.8Hz, 3H), 7.07(d, J=7.1Hz, 1H), 6.54(d, J=5.5Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 4.91(d, J=15.5Hz, 1H), 2.30(s, 3H) (由于水峰抑制引起 CH_2 缺

失及NH₂信号的部分抑制); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ-110.75 (d, J=245.4Hz), -114.23, -116.83 (d, J=244.4Hz), -121.57。

[0640] MS ESI m/z 474.4 (M+H)⁺

[0641] 实施例31: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2

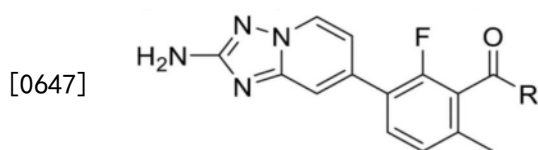


[0643] 标题化合物(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2 (8.5mg, 0.018mmol, 8%产率) 以实施例30所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

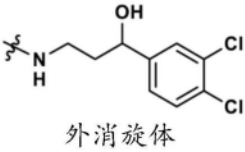
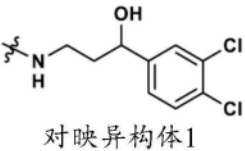
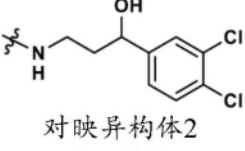
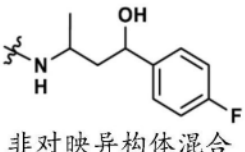
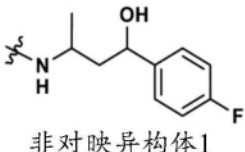
[0644] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (t, J=6.3Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.6Hz, 3H), 7.23 (dt, J=12.1, 5.6Hz, 3H), 7.08 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.54 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.93 (dd, J=16.1, 6.6Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) (由于溶剂峰抑制而缺失CH₂); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ-110.75 (d, J=245.4Hz), -114.23, -116.83 (d, J=244.4Hz), -121.57。

[0645] MS ESI m/z 474.4 (M+H)⁺

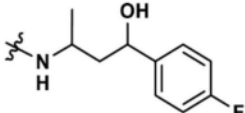
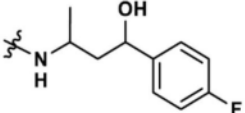
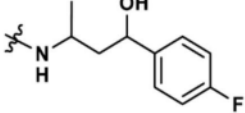
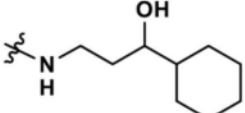
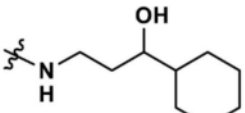
[0646] 表2: 表2中的化合物以与实施例11、12及13类似的方式制备。



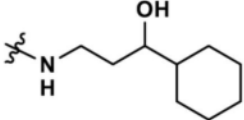
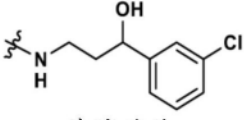
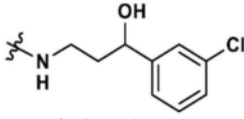
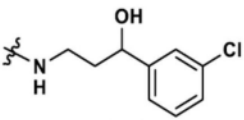
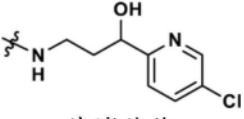
[0648]

实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
32	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	488.2	8.63 - 8.59 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H)
33	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺 对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	488.0	8.63 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.84 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H)
34	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺 对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	488.3	8.63 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H)
35	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺	 非对映异构体混合物	452.1	8.75 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.60 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (br t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.25 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.15 (br t, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.65 (dt, <i>J</i> =13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.17 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
36	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺 非对映异构体1	 非对映异构体1 第一洗脱	452.1	8.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.5, 5.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 3.95 (dt, <i>J</i> =14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.63 (dt, <i>J</i> =13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)

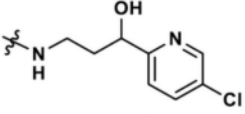
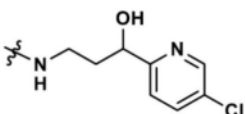
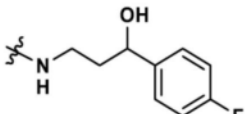
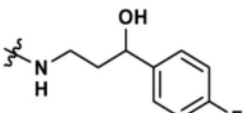
[0649]

37	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体2	 非对映异构体2 第二洗脱	451.9	8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.56 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.66 (dt, <i>J</i> =8.8, 4.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
38	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体3	 非对映异构体3 第三洗脱	452.1	8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.56 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.1, 6.0 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.14 (br t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
39	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺非对映异构体4	 非对映异构体4 第四洗脱	452.1	8.60 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.57 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 3.95 (dt, <i>J</i> =14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.94 (dt, <i>J</i> =14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.63 (dt, <i>J</i> =13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
40	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-环己基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	426.1	8.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.54 (br t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.24 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 - 1.56 (m, 6H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.29 - 0.89 (m, 6H)
41	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-环己基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	426.1	8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.54 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 6H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.29 - 0.91 (m, 6H)

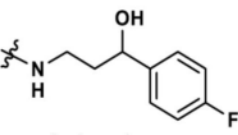
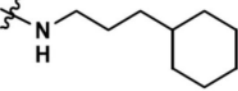
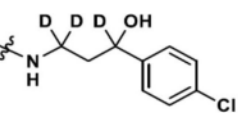
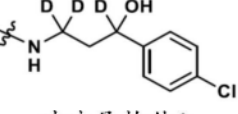
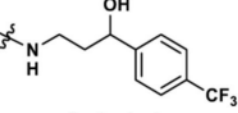
[0650]

42	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-环己基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	426.1	8.61 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.54 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 6H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.29 - 0.91 (m, 6H)
43	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	454.1	8.66 - 8.57 (m, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.47 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 4.67 (q, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.82 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H)。
44	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	454.1	8.64 (br t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.54 (d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (q, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H)
45	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	454.1	8.64 (br t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.54 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.84 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H)
46	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	455.2	8.64 (br t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 3.54 - 3.30 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H)

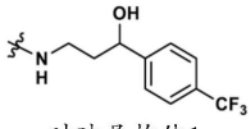
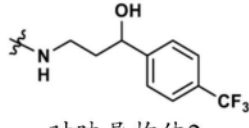
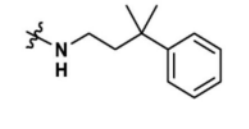
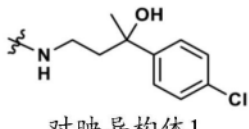
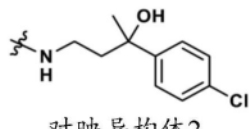
[0651]

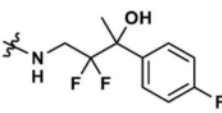
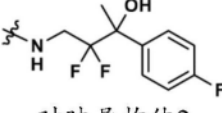
47	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺 对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	455.3	8.64 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.68 (br d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 4.70 (dt, <i>J</i> =8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H)
48	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺 对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	455.1	8.64 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.68 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 4.70 (dt, <i>J</i> =8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H)
49	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺 外消旋体	 外消旋体	438.3	8.67 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.63 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (br t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H)
50	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺 对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	438.2	8.64 (br t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.66 (br t, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 3.31 (双五重峰, <i>J</i> =12.8, 6.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H)

[0652]

51	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	438.1	8.63 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.66 (br t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 3.32 (双五重峰, <i>J</i> =12.8, 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)
52	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-环己基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	410.1	8.65 - 8.53 (m, 2H), 7.56 (td, <i>J</i> =7.9, 3.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.03 (br s, 2H), 3.22 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.72 - 1.46 (m, 7H), 1.28 - 1.06 (m, 6H), 0.91 - 0.79 (m, 2H)
53	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	457.1	8.70 - 8.54 (m, 2H), 7.61 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.07 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (s, 2H)
54	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	457.1	8.63 - 8.58 (m, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.81 (s, 2H)
55	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-6-甲基苯甲酰胺	 外消旋体	488.1	8.67 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.71 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.07 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.77 (br t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H)

[0653]

56	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	488.3	8.66 (br d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 8.61 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.07 (br d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 5.61 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 2H)
57	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	488.0	8.66 (br t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.07 (br d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.62 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H)
58	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基- <i>N</i> -(3-甲基-3-苯基丁基)苯甲酰胺		432.0	8.59 (dd, <i>J</i> =6.6, 4.0 Hz, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (br d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (br d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.51 (br s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.32 (s, 6H)。
59	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	468.3	8.62 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.46 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.58 (br t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.21 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 2H)
60	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	468.3	8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.47 (br t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 2H)

[0654]	61 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	488.3 8.80 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.58 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (br t, $J=7.0$ Hz, 3H), 7.01 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)
	62 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	488.3 8.80 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 7.01 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)

[0655] 实施例63:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1



[0657] 63A:3-(3-氟苯基)-3-氧代丙腈:在氮气下,在室温下将60%氢化钠于矿物油中的分散液(0.520g,13.0mmol)小心地添加至3-氟苯甲酸甲酯(1.00g,6.50mmol)于无水甲苯(6mL)中的溶液中。接着,将混合物加热至80℃并用无水乙腈(1.6mL,30.9mmol)经由逐滴添加处理。加热隔夜后,将混合物冷却至室温并用己烷稀释。通过过滤分离固体且用纯己烷冲洗。将固体溶解于水(30mL)中并在搅拌下,将所得溶液缓慢用1N HCl水溶液处理,直至出现沉淀且达到pH=4-5。通过过滤分离沉淀并使其空气干燥。接着,将滤液在高真空下置放数小时,得到呈略带灰白色的固体状的3-(3-氟苯基)-3-氧代丙腈(776mg,4.76mmol,73%产率)。

[0658] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.73(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66(dt, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.55(td, $J=8.0, 5.4$ Hz, 1H), 7.40(t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 无水峰抑制。

[0659] 63B:3-氨基-1-(3-氟苯基)丙-1-醇三氟乙酸盐:在氮气覆盖下,小心地用5M硼烷二甲基硫醚络合物于乙醚中的溶液(1.8mL,9.19mmol)处理3-(3-氟苯基)-3-氧代丙腈(300mg,1.839mmol)于无水THF(9.19mL)中的溶液。将反应混合物加热至70℃,保持16小时。将甲醇(5mL)逐滴添加至混合物中,并在室温下将溶液搅拌30分钟。在真空中移除溶剂。将粗混合物溶解于MeOH中并通过反相制备型HPLC(Waters Sunfire C18,50×250mm,10微米,溶剂A=90% H₂O、10%乙腈、0.1% TFA;溶剂B=90%乙腈、10% H₂O、0.1% TFA;100mL/min,梯度经15分钟0-100%B,保持100%B达4分钟)纯化。将含有所需产物的洗脱份合并,并真空浓缩,接着将残余物在高真空下置放隔夜,得到呈澄清无色油状的3-氨基-1-(3-氟苯基)丙-1-醇三氟乙酸盐(224mg,1.32mmol,43%产率)。

[0660] MS ESI m/z 169.9(M+H)⁺

[0661] 63:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐(25mg,0.077mmol)及3-氨基-1-(3-氟苯基)丙-1-醇三氟乙酸盐(28.5mg,0.101mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加BOP(44.5mg,0.101mmol),随后添加DIPEA(0.068mL,0.387mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时,接着将混合物过滤并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在13% B保持0分钟,经25分钟13-53%B,接着在100% B保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。将含有外消旋产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到残余物。使用SFC手性色谱,在以下条件下对残余物进一步纯化以分离个别对映异构体:柱:Chiral OD 30×250mm,5 μ m颗粒;移动相:65% CO₂/35% IPA,含0.1% DEA;流动速率:100mL/min;注射液详情:1mL溶解于3mL MeOH中的残余物的注射液。由此获得以所述制备型SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(5.3mg,0.0121mmol,14.9%产率)。

[0662] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.67-8.58(m,2H),7.61(br t,J=8.1Hz,1H),7.51(s,1H),7.45-7.32(m,1H),7.27-7.16(m,3H),7.14-6.99(m,2H),6.09(s,2H),5.46(d,J=4.7Hz,1H),4.75-4.65(m,1H),2.34(s,3H),1.86(q,J=6.7Hz,2H),无水峰抑制。两个质子可能被水峰遮挡。

[0663] MS ESI m/z 438.3(M+H)⁺

[0664] 实施例64:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2

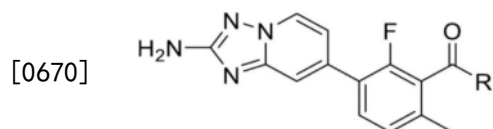


[0666] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2(5.4mg,0.0123mmol,15.9%产率)以实施例63所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0667] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.61(br d,J=6.9Hz,2H),7.59(t,J=8.1Hz,1H),7.50(s,1H),7.43-7.34(m,1H),7.27-7.14(m,3H),7.10-7.01(m,2H),6.07(s,2H),5.47(d,J=4.4Hz,1H),4.74-4.65(m,1H),2.33(s,3H),1.85(q,J=6.5Hz,2H)。

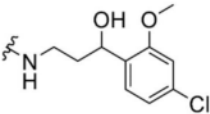
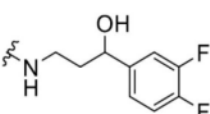
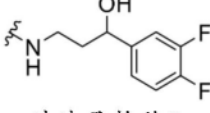
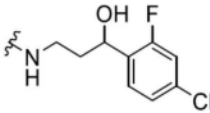
[0668] MS ESI m/z 438.3(M+H)⁺

[0669] 表3:表3中的化合物以与实施例63及64类似的方式制备。在第一步骤中使用各种苯甲酸烷基酯替代3-氟苯甲酸甲酯。

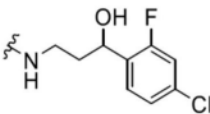
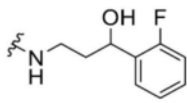
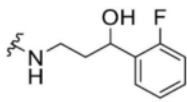
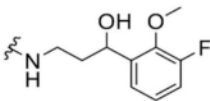


[0671] 实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
------------------	----	---	------------------	--

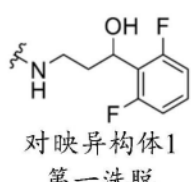
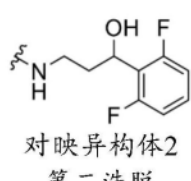
[0672]

65	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	484.0	8.61 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.58 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.58 (br t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.22 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.08 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 无水峰抑制。两个质子可能被水峰遮挡。
66	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	456.1	8.69 - 8.54 (m, 2H), 7.59 (br t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.18 - 5.97 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 4.68 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.84 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 无水峰抑制。两个质子可能被水峰遮挡。
67	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	456.1	8.64 - 8.57 (m, 2H), 7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H), 5.51 (br s, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.84 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 无水峰抑制。两个质子可能被水峰遮挡。
68	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	472.2	8.65 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J=13.7, 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.32 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.56 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J=8.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 无水峰抑制。

[0673]

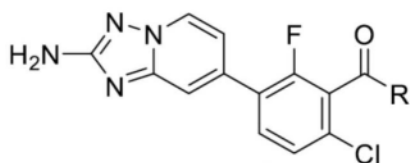
69	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	472.2	8.65 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J=13.7, 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.32 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.56 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.93 (dt, $J=8.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 无水峰抑制。
70	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-(2-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	438.3	8.65 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (br t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.46 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.05 - 4.86 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 无水峰抑制。
71	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-(2-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	438.0	8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.09 - 6.04 (m, 2H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 无水峰抑制。
72	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-2-氟- <i>N</i> -(3-(3-氟-2-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	467.9	8.67 - 8.55 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.09 - 6.02 (m, 2H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 无水峰抑制。

[0674]

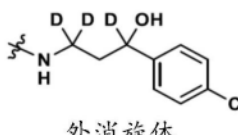
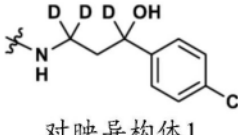
73	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(2,6-二氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	455.8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 - 8.57 (m, 2H), 7.58 (br t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.22 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.07 (s, 2H), 5.48 (br d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dq, <i>J</i> =13.9, 7.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H)。
74	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(2,6-二氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	456.1	8.70 - 8.64 (m, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 6.09 - 6.04 (m, 2H), 5.57 - 5.54 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 无水峰抑制。

[0675] 表4:表4中的化合物以与实施例11、12及13类似的方式制备,其中在第一步骤中使用3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯替代3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸乙酯。

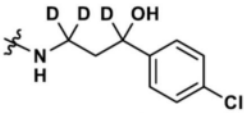
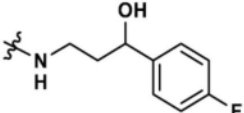
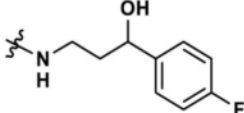
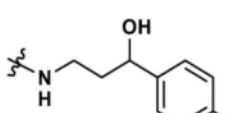
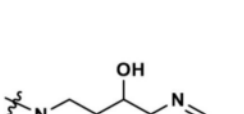
[0676]



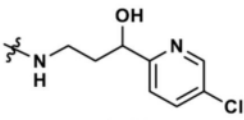
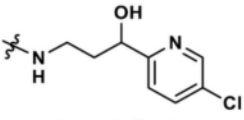
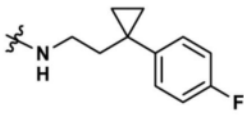
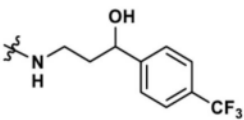
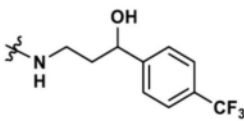
[0677]

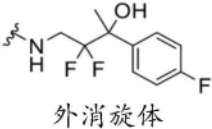
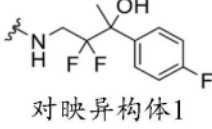
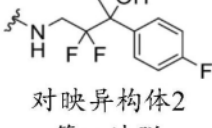
实施例编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
75	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-1,1,3- <i>d</i> ₃ -2-氟苯甲酰胺	 外消旋体	477.1	8.77 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.03 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H)
76	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-1,1,3- <i>d</i> ₃ -2-氟苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	477.3	8.77 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.03 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H)

[0678]

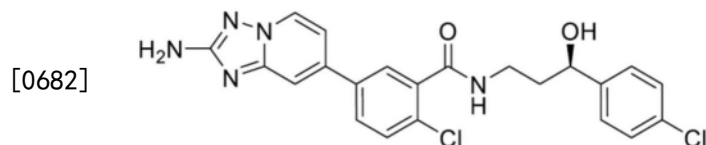
77	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-1,1,3- <i>d</i> ₃ -2-氟苯甲酰胺 对映异构体2		477.3	8.77 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.03 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H)
78	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟- <i>N</i> -(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺		457.8	8.79 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.5, 5.8 Hz, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.35 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H)
79	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟- <i>N</i> -(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺对映异构体1		458.0	8.80 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.38 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)
80	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟- <i>N</i> -(3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺对映异构体2		458.2	8.80 (br t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.5, 5.8 Hz, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.38 (d, <i>J</i> =4.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)
81	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺		475.0	8.81 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.72 (dt, <i>J</i> =8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H)

[0679]

82	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	475.2	8.82 (br t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.72 (dt, <i>J</i> =8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H)
83	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(5-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	475.3	8.82 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.72 (dt, <i>J</i> =8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H)
84	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟- <i>N</i> -(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)苯甲酰胺		468.0	8.72 (br t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.72 (br t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.03 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 0.77 (br d, <i>J</i> =16.3 Hz, 4H)。
85	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟- <i>N</i> -(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体1 第一洗脱	508.0	8.83 (br t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.58 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H)
86	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟- <i>N</i> -(3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体2 第二洗脱	508.0	8.85 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 8.61 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.57 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H)

[0680]	87	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺		508.1	8.99 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 (br dd, $J=7.9, 5.8$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.07 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)
	88	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1		508.1	9.00 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.58 (br dd, $J=7.9, 5.8$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.02 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 1.62 (s, 3H)
	89	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2		508.1	9.00 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 (br dd, $J=8.2, 5.8$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.19 (br t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.02 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 1.62 (s, 3H)

[0681] 实施例90: (R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺



[0683] 90A: N,N-双-Boc-2-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶: 向7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (8.00g, 37.6mmol) 于DCM (80mL) 及MeCN (80mL) 中的悬浮液中添加 (Boc)₂O (21.8mL, 94.0mmol) 及DMAP (1.84g, 15.0mmol)。在室温下将所得反应混合物搅拌1.5小时。将混合物减压浓缩至1/3体积并用H₂O (50mL) 稀释。进一步减压移除有机溶剂, 得到固体于水中的悬浮液。将固体通过过滤收集, 用水 (3×25mL) 洗涤, 并真空干燥, 得到呈固体状的N,N-双-Boc-2-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (15.5g, 37.5mmol, 100%产率)。

[0684] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7.3, 2.0$ Hz, 1H), 1.48 (s, 18H)。

[0685] MS m/z 412.9 (M+H)⁺

[0686] 90B: 5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯及5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯: 用N₂吹扫N,N-双-Boc-2-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (500mg, 1.21mmol)、(4-氯-3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (259mg, 1.21mmol)、PdCl₂ (dtbpf) (39.4mg, 0.060mmol) 及K₃PO₄ (2M水溶液) (1.82mL, 3.63mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 中的混合物。接着, 在100℃下将混合物搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释并过滤。将滤液用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干

燥,过滤并减压浓缩。将粗产物在硅胶滤筒上通过急骤柱色谱,用0-50%,随后50% EtOAc/Hex洗脱来纯化。分别收集含有两种预期产物的洗脱份并减压浓缩,得到5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯(262mg,0.521mmol,43%产率)及5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯(173mg,0.429mmol,36%产率)。

[0687] 5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯:¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ8.61 (d,J=7.2Hz,1H),8.14 (d,J=2.3Hz,1H),7.89-7.86 (m,1H),7.72 (dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.62 (d,J=8.3Hz,1H),7.29 (dd,J=7.2,1.9Hz,1H),4.00 (s,3H),1.49 (s,18H)。

[0688] MS ESI m/z 503.3(M+H)⁺

[0689] 5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯:¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ8.61 (d,J=7.0Hz,1H),8.13 (d,J=2.4Hz,1H),7.75 (d,J=1.2Hz,1H),7.70 (dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.61 (d,J=8.3Hz,1H),7.18 (dd,J=7.1,2.0Hz,1H),3.99 (s,3H),1.57 (s,9H)。

[0690] MS ESI m/z 403.2(M+H)⁺

[0691] 90C:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯三氟乙酸盐:向5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯(262mg,0.521mmol)及5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯(173mg,0.429mmol)于DCM(3mL)中的混合物中添加TFA(1.20mL,15.6mmol)。在室温下将所得溶液搅拌隔夜。减压浓缩混合物,得到呈固体状的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯三氟乙酸盐,其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[0692] MS ESI m/z 303.1(M+H)⁺

[0693] 90D:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸锂盐:向粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸甲酯三氟乙酸盐(288mg,0.951mmol)于THF(4mL)及MeOH(2mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(140mg,3.33mmol)于H₂O(2mL)中的溶液。在室温下将所得浆液搅拌2小时。将混合物减压浓缩并真空干燥,得到呈固体状的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸锂盐,其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

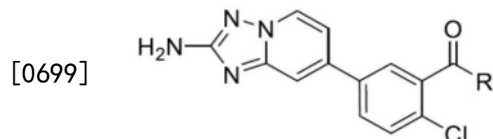
[0694] MS ESI m/z 289.1(M+H)⁺

[0695] 90:在室温下,将粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯苯甲酸锂盐(20mg,0.068mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(15mg,0.068mmol)、BOP(36mg,0.081mmol)及DIPEA(0.060mL,0.34mmol)于DMF(1mL)中的悬浮液搅拌隔夜。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在14%B保持0分钟,经20分钟14-54%B,接着在100%B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺(24.5mg,0.053mmol,79%产率)。

[0696] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.53 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.25 (dd, $J=6.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.68 (br t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 1.84 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。

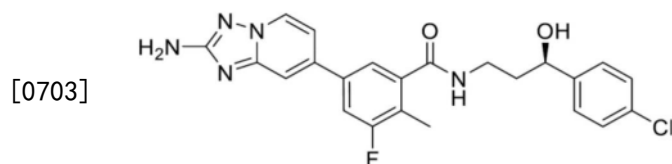
[0697] MS ESI m/z 455.9 (M+H) $^+$

[0698] 表5:表5中的化合物以与实施例90类似的方式制备。



实施例 编号	名称	R	M+H +	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
[0700] 91	(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并		455.9	8.59 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (br t, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.4, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H),
[0701] 92	[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺			7.70 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.24 (dd, $J=7.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 1.84 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H)
	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺		420.1	8.61 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (br t, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 6H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 1.81 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.24 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H)
	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-羟基-3-苯基丁基)苯甲酰胺		436.0	8.66 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 8.35 (br t, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.5, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 3H)

[0702] 实施例94: (R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺



[0704] 94A: N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶: 用 N_2 吹扫N,N-双-Boc-2-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (10.0g, 24.2mmol)、联硼酸频那醇酯 (7.37g, 29.0mmol)、乙酸钾 (7.12g, 72.6mmol) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.988g, 1.21mmol) 于1,4-二噁烷 (100mL) 中的混合物。在 100°C 下将混合物搅拌1小时, 接着减压浓缩。将残余物用EtOAc (400mL) 稀释并过滤。将滤液用 H_2O

(100mL), 随后盐水(100mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。用乙醚/Hex (10mL/90mL) 研磨粗产物。将固体通过过滤收集, 用己烷(2×10mL)冲洗并真空干燥, 得到呈固体状的N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(10.93g, 23.7mmol, 98%产率)。

[0705] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $J=6.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=6.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.38 (s, 12H)。

[0706] MS ESI m/z 379.4 (M+H) $^+$ 为硼酸

[0707] 94B: 5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯及5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯: 用 N_2 吹扫N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(279mg, 0.607mmol)、5-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(150mg, 0.61mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (19.8mg, 0.030mmol) 及 K_3PO_4 (2M水溶液) (0.91mL, 1.82mmol) 于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物。在100℃下将混合物搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释并过滤。将滤液用盐水(20mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。将粗产物在硅胶滤筒上通过急骤柱色谱, 用0-50%, 随后50% EtOAc/Hex洗脱来纯化。分别收集含有预期产物的洗脱份并减压浓缩, 得到5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(183mg, 0.366mmol, 60.2%产率) 及5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(73.0mg, 0.182mmol, 30%产率)。

[0708] 5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.60 (dd, $J=7.2, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=10.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=7.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.57 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 18H)。

[0709] MS ESI m/z 501.4 (M+H) $^+$

[0710] 5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=10.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=7.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.57 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.57 (s, 9H)。

[0711] MS ESI m/z 401.3 (M+H) $^+$

[0712] 94C: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯三氟乙酸盐: 向5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(183mg, 0.366mmol) 及5-(N-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(73.0mg, 0.182mmol) 于DCM (2mL) 中的混合物中添加TFA (0.85mL, 11.0mmol)。在室温下将所得溶液搅拌2.5小时。减压浓缩混合物, 得到呈固体状的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯三氟乙酸盐, 其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[0713] MS ESI m/z 301.2 (M+H) $^+$

[0714] 94D: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸锂盐: 向粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯三氟乙酸盐(165mg, 0.549mmol) 于THF (3mL) 及MeOH (1.5mL) 中的溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (81mg,

1.92mmol) 于H₂O (1.5mL) 中的溶液。在50℃下将所得浆液搅拌1小时。将混合物减压浓缩并真空干燥,得到呈固体状的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸锂盐,其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

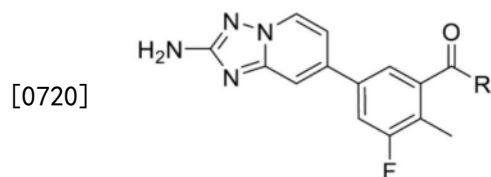
[0715] MS ESI m/z 287.1(M+H)⁺

[0716] 94:在室温下,将粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸锂盐(20mg,0.068mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(15.2mg,0.068mmol)、BOP(36mg,0.082mmol)及DIPEA(0.060mL,0.341mmol)于DMF(1mL)中的悬浮液搅拌1小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在16% B保持0分钟,经20分钟16-56% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺(10.2mg,0.022mmol,33%产率)。

[0717] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.46 (br t, J=5.2Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.85 (q, J=6.8Hz, 2H)。

[0718] MS ESI m/z 454.0(M+H)⁺

[0719] 表6:表6中的化合物以与实施例94类似的方式制备。

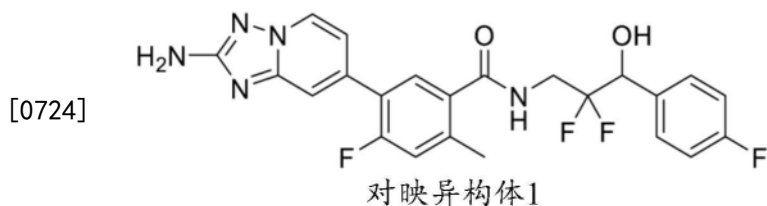


[0721]

实施例	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
编号				
95	5-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-3-氟-2-甲基-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺		418.3	8.59 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 3H)
96	5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-N-(3-羟基-3-苯基丁基)-2-甲基苯甲酰胺		434.3	8.59 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.30 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.72 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.48 (s, 3H)

[0723] 实施例97:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟

苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1



[0725] 97A:4-氟-5-碘-2-甲基苯甲酸:向4-氟-2-甲基苯甲酸(5.00g,32.4mmol)于AcOH(40mL)中的混合物中添加 I_2 (9.06g,35.7mmol)、过碘酸钠(3.47g,16.2mmol)及硫酸(0.259mL,4.87mmol)。在110-120℃下将混合物搅拌6小时。再添加 I_2 (4.00g,15.8mmol),并在120℃下将混合物搅拌4小时。LCMS指示再添加 I_2 看来不利于反应进展。在搅拌下,将混合物倒入湿冰中。添加 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,直至颜色变为浅黄色。通过过滤分离所得固体且接着将其溶解于EtOAc中。将有机相用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,随后水洗涤,接着真空浓缩。在冷却下使残余物自IPA/水(约10:1)晶体。通过过滤分离固体,得到2.2g固体,如通过LCMS所观察,该固体明显混有未反应的4-氟-2-甲基苯甲酸起始物质。将此固体置于一边。将来自再晶体的母液真空浓缩,得到不纯的4-氟-5-碘-2-甲基苯甲酸(3.50g,12.5mmol,39%产率,约50%纯度)。将粗材料不经进一步纯化或表征即直接用于下一步骤中。

[0726] 97B:5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸:在5ml压力小瓶中,通过使氮气鼓泡通过N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(250mg,0.543mmol)、4-氟-5-碘-2-甲基苯甲酸(319mg,1.14mmol)(约50%纯度)、 $PdCl_2(dtbpf)$ (17.7mg,0.0270mmol)及2M K_3PO_4 水溶液(1.09mL,2.17mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物,使该混合物脱气。将压力小瓶密封并在80℃下将混合物搅拌1小时,接着冷却至室温。混合物的LCMS显示所需双-Boc产物($M+H=486.2$),但单-Boc产物($M+H=387.2$)为主要产物。用EtOAc及水稀释反应混合物。通过过滤分离灰白色沉淀并用水及EtOAc冲洗。此灰色固体分离物的LCMS显示 m/z 与单-Boc产物(98.5mg,0.255mmol,47%产率)一致。将此材料置于一边作为分离物1。将有机滤液真空浓缩并标为分离物2;分离物2的LCMS显示 m/z 与所需产物5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸(97mg,0.20mmol,37%产率)一致,少量混有前述单-Boc产物。分离物2以原样用于下一步骤中。

[0727] MS ESI m/z 387.2,486.2($M+H$)⁺

[0728] 97C:5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺:在室温下,将5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-甲基苯甲酸(0.097g,0.20mmol)、BOP(0.133g,0.300mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(0.082g,0.40mmol)及胡尼格氏碱(0.140mL,0.800mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌24小时。用EtOAc及水稀释反应混合物,震荡并分离各层。用EtOAc萃取水层。将合并的有机层用水洗涤两次,接着用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到呈棕褐色油状的5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺(135mg,0.20mmol,100%粗产率)。此材料不经进一步纯化即直接用于下一反应。

[0729] MS ESI m/z 674.5($M+H$)⁺

[0730] 97:向5-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺(135mg,0.200mmol)于CH₂Cl₂(1mL)中的溶液中添加TFA(0.60mL,7.8mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。在真空中移除挥发性物质。将残余物溶解于MeOH中并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在12% B保持0分钟,经25分钟12-52% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。在以下条件下,对经分离的外消旋体进行进一步SFC手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6×150mm,5微米;移动相:60% CO₂/40% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21×250mm,5微米;移动相:60% CO₂/40% MeOH,含0.1%DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1500μL,10.6mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(2.2mg,4.43μmol,>95% ee,2%产率)。绝对立体化学未确定。

[0731] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.64 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.52 (dd, J=8.3, 5.5Hz, 2H), 7.31 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.44 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.04-4.88 (m, 1H), 3.98-3.75 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -110.25 (d, J=245.5Hz), -114.46, -115.49--116.84 (m)。

[0732] MS ESI m/z 474.4 (M+H)⁺

[0733] 实施例98:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2



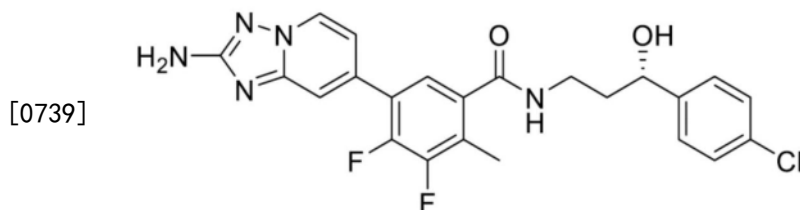
[0735] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2(3.4mg,7.0μmol,4%产率)以实施例97所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0736] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.31 (d, J=11.8Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.45 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.95 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.97-3.75 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -110.25 (d, J=245.5Hz), -114.46, -115.49--116.84 (m)。

[0737] MS ESI m/z 474.4 (M+H)⁺

[0738] 实施例99:(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯

基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺



[0740] 99A: 5-溴-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸: 将3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(1.72g, 9.99mmol)溶解于浓硫酸(7.0mL, 131mmol)中。在冰水浴中冷却混合物并将1,3-二溴-5,5-二甲基内酰脲(1.43g, 5.00mmol)缓慢添加至该混合物中。在0-10℃下将混合物搅拌30分钟,产生较重沉淀。将冰添加至混合物中。将灰白色固体通过过滤分离且用水冲洗,接着使其空气干燥隔夜,得到粗5-溴-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(3.0g, 11.9mmol, 120%产率)。该材料以原样用于下一步骤中。

[0741] MS ESI m/z 251.1(M+H)⁺

[0742] 99B: 5-溴-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯: 向粗5-溴-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(3.0g, 11.9mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.76g, 20.0mmol),随后添加碘甲烷(1.6mL, 25.0mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。添加50mL EtOAc并将混合物用水洗涤,接着真空浓缩。将残余物经由急骤柱色谱(40g二氧化硅,梯度100% Hex至5% EtOAc/Hex)纯化。将含有纯净产物的洗脱份合并且浓缩,得到5-溴-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯(560mg, 2.11mmol, 18%产率)。

[0743] ¹H NMR(499MHz, 氯仿-d) δ 8.06-7.85(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.53(d, J=2.9Hz, 3H)。

[0744] 99C: 3,4-二氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯: 向5-溴-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯(0.530g, 2.00mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(0.609g, 2.40mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.114g, 0.140mmol)及乙酸钾(0.491g, 5.00mmol)。向混合物中喷入氮气,接着在115℃下搅拌4小时。向含有3,4-二氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的粗反应混合物(624mg, 2.00mmol)中添加1,4-二噁烷(11mL)(1mL)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(426mg, 2.00mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(65.3mg, 0.080mmol)及2M K₃PO₄水溶液(2.50mL, 5.00mmol)。向混合物中喷入氮气5分钟后,在115℃下将混合物搅拌5小时。用EtOAc及水稀释反应混合物。将固体沉淀通过过滤分离并用水及EtOAc洗涤,得到呈分离物1的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯(390mg),将其置于一边。分离滤液层,并将有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱(梯度100% DCM至10% MeOH/DCM)纯化,又得到呈深色固体状的5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯(110mg),标为分离物2。将分离物1及2合并,得到所需5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯(总计500mg, 1.57mmol, 79%产率)。

[0745] MS ESI m/z 319.1(M+H)⁺

[0746] 99D: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸甲酯(500mg,

1.57mmol)于THF(4mL)中的混合物中添加2M LiOH水溶液(3.20mL,6.40mmol)及MeOH(4mL)。在室温下将混合物搅拌18小时。过滤反应混合物并用水及EtOAc冲洗过滤的固体,得到深色固体(143mg),标为分离物1,将其置于一边。用1N HCl(4mL)中和滤液,引起沉淀事件。将所得灰色固体通过过滤分离并用水及EtOAc冲洗,得到分离物2(267mg)。分离滤液相,并将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈棕褐色固体状的分离物3(36mg)。将分离物1、2及3合并,得到总粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(446mg,1.46mmol,93%产率),其以原样用于下一步骤中。

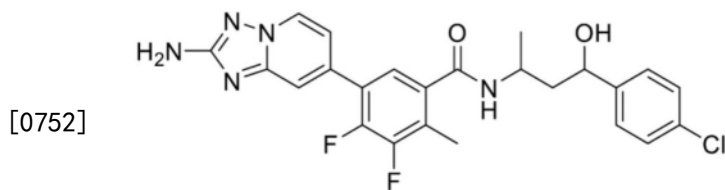
[0747] MS ESI *m/z* 304.9(M+H)⁺

[0748] 99:在室温下,将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(30mg,0.099mmol)、BOP(65.4mg,0.148mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(26.3mg,0.118mmol)及胡尼格氏碱(0.086mL,0.49mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物搅拌隔夜。用MeOH稀释混合物,并将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在17% B保持0分钟,经20分钟17-57% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺(8.7mg,0.018mmol,19%产率)。

[0749] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.65(d,J=7.0Hz,1H),8.47(t,J=5.5Hz,1H),7.62(s,1H),7.42(d,J=6.8Hz,1H),7.38(s,4H),7.13(d,J=7.0Hz,1H),6.11(s,2H),5.43(d,J=4.6Hz,1H),4.66(q,J=6.0Hz,1H),3.43-3.26(m,2H),2.35(d,J=2.3Hz,3H),1.86(q,J=7.0Hz,2H);¹⁹F NMR(471MHz,DMSO-d₆) δ-140.05,-141.17。

[0750] MS ESI *m/z* 472.4(M+H)⁺

[0751] 实施例100:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体1



外消旋体1

[0753] 在室温下,将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(30.4mg,0.100mmol)、BOP(66.3mg,0.150mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)丁-1-醇(19B,23.9mg,0.120mmol)及胡尼格氏碱(0.070mL,0.40mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物搅拌5小时。将混合物用MeOH稀释并过滤,并将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在17% B保持0分钟,经28分钟17-55% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有LCMS *m/z*信号与所需产物一致的第一洗脱峰的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯

甲酰胺外消旋体1 (5.4mg, 10.9 μ mol, 11%产率)。绝对立体化学未确定。

[0754] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 5H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.37 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.64 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.02 (dt, $J=16.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.36 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 1.96 (dq, $J=15.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.68 (dt, $J=13.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.18 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -140.19 (d, $J=21.8\text{Hz}$), -141.36 (d, $J=21.8\text{Hz}$)。

[0755] MS ESI m/z 486.2 (M+H) $^+$

[0756] 实施例101: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体2



[0758] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体2 (3.9mg, 7.6 μ mol, 8%产率) 为作为第二洗脱峰获得, 其LCMS m/z 信号与实施例100所描述的制备型HPLC纯化的所要产物一致。

[0759] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 4H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 1H), 2.37 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -140.09 (d, $J=21.0\text{Hz}$), -141.35 (d, $J=21.1\text{Hz}$)。

[0760] MS ESI m/z 486.2 (M+H) $^+$

[0761] 实施例102: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体1



[0763] 在室温下, 将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸 (30.4mg, 0.100mmol)、BOP (66.3mg, 0.150mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)-4-氟丁-1-醇 (21B, 43.5mg, 0.200mmol) 及胡尼格氏碱 (0.070mL, 0.400mmol) 于DMF (0.5mL) 中的混合物搅拌4小时。将混合物用MeOH稀释并过滤, 并将粗材料经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 梯度: 在12% B保持0分钟, 经23分钟12-52% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有LCMS m/z 信号与所需产物一致的第一洗脱峰的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体1 (1.1mg, 2.2 μ mol, 2%产率)。绝对立体化学未确

定。

[0764] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.72 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J=47.4, 4.9\text{Hz}$, 2H), 4.19 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 2.36 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 1.98 (dt, $J=14.7, 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.89 (dt, $J=13.5, 6.0\text{Hz}$, 1H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -73.45, -140.02, -140.92。

[0765] MS ESI m/z 504.3 ($M+H$) $^+$

[0766] 实施例103: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体2



[0768] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(4-(4-氯苯基)-1-氟-4-羟基丁-2-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺外消旋体2 (1.4mg, 2.73 μmol , 3%产率) 作为第二洗脱峰获得, 其LCMS m/z 信号与实施例102所描述的制备型HPLC纯化的所要产物一致。

[0769] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 4H), 7.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.72 (dt, $J=8.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.11 (m, 1H), 2.36 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 1.97 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -73.44, -140.07, -140.99。

[0770] MS ESI m/z 504.3 ($M+H$) $^+$

[0771] 实施例104: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1



[0773] 在室温下, 将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸 (45.6mg, 0.150mmol)、BOP (100mg, 0.225mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇 (29A, 49.9mg, 0.225mmol) 及胡尼格氏碱 (0.105mL, 0.600mmol) 于DMF (0.8mL) 中的混合物搅拌18小时。用MeOH稀释反应混合物并过滤, 并将粗材料经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 梯度: 在19% B保持0分钟, 经20分钟19-59% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。接着, 在以下条件下对外消

旋体进行手性SFC分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC, $4.6 \times 150\text{mm}$, 5微米;移动相:55% CO_2 /45% MeOH, 含0.1% DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC, $21 \times 250\text{mm}$, 5微米;移动相:55% CO_2 /45% MeOH, 含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1500 μL , 7.4mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥,得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1 (1.4mg, 2.8 μmol , >95% ee, 2%产率)。绝对立体化学未确定。

[0774] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -109.98 (d, $J=246.9\text{Hz}$), -115.93 (d, $J=246.2\text{Hz}$), -139.87 (d, $J=22.3\text{Hz}$), -140.66 (d, $J=20.8\text{Hz}$)。

[0775] MS ESI m/z 508.2 (M+H) $^+$

[0776] 实施例105:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2



[0778] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2 (1.7mg, 3.1 μmol , 2%产率)以实施例104所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0779] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 3.86 (td, $J=16.3, 13.5, 8.9\text{Hz}$, 2H), 2.35 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -109.98 (d, $J=246.9\text{Hz}$), -115.93 (d, $J=246.2\text{Hz}$), -139.87 (d, $J=22.3\text{Hz}$), -140.66 (d, $J=20.8\text{Hz}$)。

[0780] MS ESI m/z 508.2 (M+H) $^+$

[0781] 实施例106:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1



[0783] 在室温下,将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(45.6mg, 0.150mmol)、BOP(100mg, 0.225mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-

醇(30A, 61.6mg, 0.300mmol)及胡尼格氏碱(0.105mL, 0.600mmol)于DMF(0.8mL)中的混合物搅拌18小时。用MeOH稀释反应混合物并过滤, 并将粗材料经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 梯度: 在15% B保持0分钟, 经25分钟15-55% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。接着, 在以下条件下对外消旋体进行SFC手性分离: 分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral IC, 4.6×150mm, 5微米; 移动相: 55% CO₂/45% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 21×250mm, 5微米; 移动相: 55% CO₂/45% MeOH, 含0.1% DEA; 流动速率: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 3000 μ L, 39.2mg溶解于6mL MeOH/MeCN中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥, 得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1(10mg, 0.020mmol, >95% ee, 13%产率)。绝对立体化学未确定。

[0784] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J=6.3Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.45 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.01-4.89 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 2.34 (d, J=2.4Hz, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -110.21 (d, J=245.7Hz), -114.42, -116.11 (d, J=245.6Hz), -139.86 (d, J=21.3Hz), -140.68 (d, J=21.1Hz)。

[0785] MS ESI m/z 492.2 (M+H)⁺

[0786] 实施例107: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2

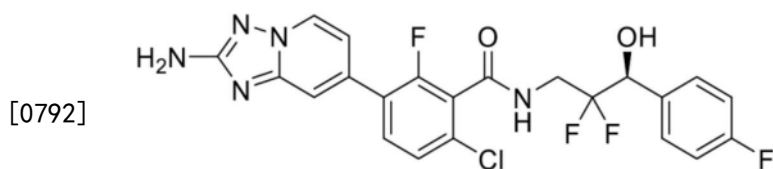


[0788] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3,4-二氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2(12mg, 0.024mmol, 16%产率)以实施例106所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0789] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J=6.2Hz, 1H), 8.66 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.5, 5.6Hz, 2H), 7.45 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 2.34 (d, J=2.1Hz, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -110.21 (d, J=245.7Hz), -114.42, -116.11 (d, J=245.6Hz), -139.86 (d, J=21.3Hz), -140.68 (d, J=21.1Hz)。

[0790] MS ESI m/z 492.2 (M+H)⁺

[0791] 实施例108: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1



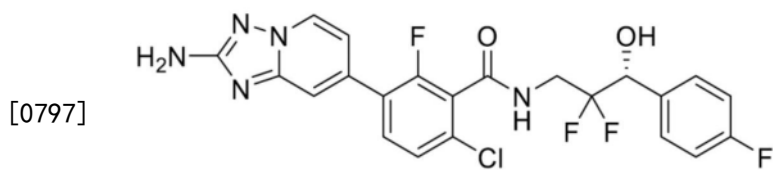
对映异构体1

[0793] 在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(67.5mg,0.220mmol)、BOP(146mg,0.330mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(30A,90mg,0.44mmol)及胡尼格氏碱(0.154mL,0.880mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌24小时。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在12% B保持0分钟,经25分钟12-52% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。接着,在以下条件下对外消旋体进行SFC手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6×150mm,5微米;移动相:75% CO₂/25% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,30×250mm,5微米;移动相:75% CO₂/25% MeOH,含0.1%DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:3000μL,21.2mg溶解于6mL MeOH/MeCN中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(8.3mg,0.016mmol,>95% ee,7%产率)。

[0794] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (t, J=6.4Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.24 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.06 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.02-4.86 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -110.76 (d, J=245.4Hz), -114.36, -116.81 (d, J=245.0Hz), -117.27。

[0795] MS ESI m/z 494.3 (M+H)⁺

[0796] 实施例109: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2



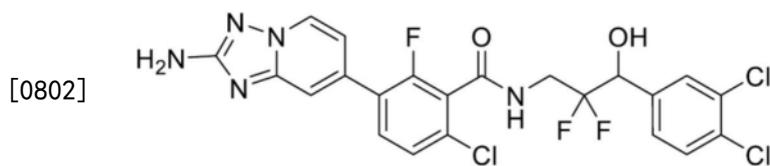
对映异构体2

[0798] 标题化合物(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2(7.7mg,0.015mmol,7%产率)以实施例108所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[0799] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (t, J=6.2Hz, 1H), 8.64 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.23 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.06 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.45 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.95 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.01-3.76 (m, 2H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -110.76 (d, J=245.4Hz), -114.36, -116.81 (d, J=245.0Hz), -117.27。

[0800] MS ESI m/z 494.3 (M+H)⁺

[0801] 实施例110:3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺



[0803] 110A:3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯:在40mL密封玻璃压力容器中组合3,4-二氯苯甲醛(1.00g,5.71mmol)、THF(15mL)及锌(0.478g,7.31mmol)。在85℃下将混合物加热30分钟且接着经10分钟逐份添加溴二氟乙酸乙酯(1.28mL,9.75mmol)。在85℃下将反应混合物加热隔夜。在冷却至室温后,经由硅藻土垫过滤反应混合物。通过在搅拌下逐滴添加1N HCl水溶液酸化滤液。用EtOAc(30mL)稀释酸化滤液。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到橙色油状物。使用24g二氧化硅柱,用0-40% EtOAc/Hex梯度洗脱对残余物进行急骤柱色谱。浓缩纯洗脱份,得到呈灰白色固体状的3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(1.30g,4.40mmol,76%产率)。

[0804] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.59(d,J=1.8Hz,1H),7.50(d,J=8.2Hz,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),5.21-5.14(m,1H),4.45-4.32(m,2H),2.80(d,J=5.1Hz,1H),1.43-1.21(m,3H)。

[0805] 110B:(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯:

[0806] 向3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(1.20g,4.01mmol)于MeOH(6mL)中的溶液中添加氨(7M于MeOH中,6.0mL,42mmol)。在室温下将所得溶液搅拌20小时。蒸发溶剂,得到粗3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺。

[0807] 向50mL圆底烧瓶中添加3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(600mg,2.22mmol)及THF(6mL)。在室温下,经5分钟逐份添加硼烷二甲基硫醚络合物溶液(2.0M于THF中,4.4mL,8.89mmol)。在60℃下搅拌反应2小时。接着,将混合物冷却至室温并通过缓慢逐滴添加甲醇(5mL)淬灭。将混合物搅拌30分钟并在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。将油状残余物溶解于1M HCl水溶液(10mL)中并在60℃下加热1小时。在该小时结束时,混浊混合物变澄清。真空浓缩混合物,得到呈白色固体状的粗3-氨基-1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇。接着,将粗3-氨基-1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇与THF(10mL)及三乙胺(0.97mL,6.7mmol)混合。添加二碳酸二-叔丁酯(0.61mL,2.7mmol)并在室温下将混合物搅拌1小时。在真空中移除溶剂,得到浓稠油状物。使用24g硅胶柱,用0-20% EtOAc/Hex梯度洗脱对残余物进行急骤柱色谱。浓缩纯洗脱份,得到呈白色固体状的(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.68mmol,76%产率)。

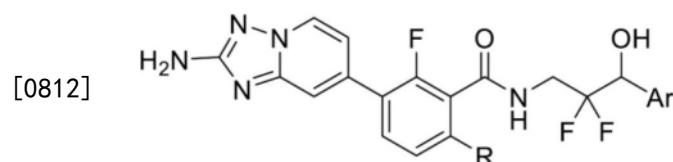
[0808] 110:将(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(34.8mg,0.098mmol)溶解于DCM(1mL)及TFA(0.2mL)中。在室温下将溶液搅拌2小时。蒸发溶剂,得到粗3-氨基-1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇三氟乙酸盐。将残余物与3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(30mg,0.098mmol)、DIPEA(0.068mL,0.39mmol)及DMF(1mL)混合。添加BOP(47.6mg,0.108mmol)并在室温下将反应混合物搅拌1小时。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在27% B保

持0分钟,经20分钟27-67% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到外消旋3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺(44.7mg,0.0820mmol,84%产率)。

[0809] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.07-4.88 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H)。

[0810] MS ESI m/z 544.2 ($M+H$) $^+$

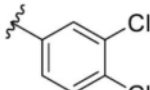
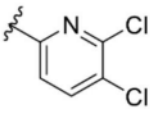
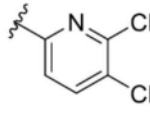
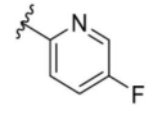
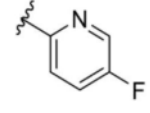
[0811] 表7:表7中的化合物以与实施例110类似的方式制备。在未确定立体化学的情况下,除非另外指明,否则化合物为以外消旋或非对映异构体混合物形式分离。

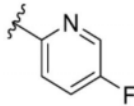


[0813]

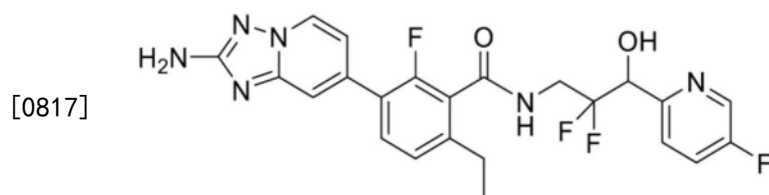
实施例编号	名称	Ar及R	$M+H^+$	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
111	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺	 外消旋体 $R = \text{OMe}$	540.3	8.87 (br t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.06-4.87 (m, 1H), 3.91 (br s, 3H), 4.01-3.66 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H)
112	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	 对映异构体 1 第一洗脱 $R = \text{Me}$	524.0	8.95 (br t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.60 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (br d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.05-4.86 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

[0814]

113	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基}- <i>N</i> -[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	 对映异构体 2 第二洗脱 R = Me	524.2	8.95 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.05 - 4.86 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)
114	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基}- <i>N</i> -[3-(5,6-二氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺	 R = OMe	541.0	8.87 (br t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (br t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.09 (br d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 3H), 4.05 - 3.76 (m, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 1H)
115	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基}- <i>N</i> -[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 R = Me	525.0	8.98 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)
116	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基}-6-氟- <i>N</i> -[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺	 R = Cl	494.9	9.17 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.00 (br dd, <i>J</i> =15.1, 7.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H)
117	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基}- <i>N</i> -[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺	 R = OMe	491.3	8.86 (br t, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 7.28 - 6.97 (m, 1H), 4.99 (br dd, <i>J</i> =15.7, 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 4.14 - 3.73 (m, 3H)

[0815]	118	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 R = Me	475.3	8.98 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J=8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.99 (br dd, $J=14.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)
--------	------------	---	---	-------	---

[0816] 实施例119: 3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-6-乙基-2-氟苯甲酰胺



[0818] 119A: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯: 向配备磁力搅拌棒的40mL小瓶中装入3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.800g, 3.06mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧化戊硼烷)(1.01g, 3.98mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.125g, 0.153mmol)、1,4-二噁烷(15.3mL)及乙酸钾(0.601g, 6.13mmol)。将小瓶抽气并回填氮气3次,接着装备冷凝器并在氮气氛围下加热至110℃,保持4小时。向混合物中添加7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.653g, 3.06mmol)及2.0M磷酸三钾水溶液(2.0mL, 6.13mmol)。将小瓶抽气并回填氮气3次并加热至90℃,保持1小时。将混合物冷却至室温并吸附至硅胶上。将干式装载的粗材料通过急骤柱二氧化硅色谱(40g二氧化硅,洗脱梯度50至100% EtOAc/己烷)纯化。将产物洗脱份合并且浓缩,得到固体,将其用EtOAc(15mL)研磨并通过过滤分离,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.600g, 1.91mmol, 62%产率)。

[0819] ¹H NMR(499MHz, DMSO-d₆) δ8.61 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.04 (dt, $J=7.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.68 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

[0820] MS ESI m/z 315.1 (M+H)⁺

[0821] 119B: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸锂: 向8mL小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.200g, 0.636mmol)、THF(2mL)、MeOH(2mL)及1M NaOH水溶液(0.127mL, 1.27mmol)。在60℃下将所得混合物搅拌16小时。在真空中移除溶剂,得到固体残余物,其直接用于下一步骤中,假定100%产率。

[0822] MS ESI m/z 301.3 (M+H)⁺

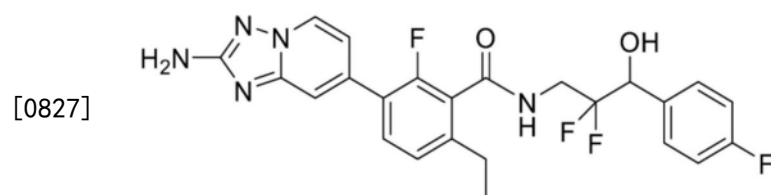
[0823] 119: 标题化合物通过与关于实施例110的制备中最后一个步骤所描述的类似的程序制备,其中使用(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯替代(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯,且其中使用3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸锂替代3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,

5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸,得到所需产物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺(10.7mg,0.022mmol,33%产率)。

[0824] ^1H NMR (499MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (br t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (td, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.06 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 2.64 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.19 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0825] MS ESI m/z 489.1 (M+H) $^+$

[0826] 实施例120:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺



[0828] 用氮气将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(30mg,0.061mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦[S-Phos](6.23mg,0.0150mmol)、乙酸钨(2.73mg,0.0120mmol)及6-甲基-2-乙基-1,3,6,2-二氧氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(22.2mg,0.121mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物吹扫1分钟。添加2M磷酸三钾水溶液(0.17mL,0.334mmol)并将反应混合物加热至115℃,保持1.5小时。将混合物经由硅藻土垫过滤并用EtOAc(2×)洗涤。真空浓缩滤液并将残余物溶解于MeOH(3mL)中。添加25mg 10% Pd/C(湿),并将混合物抽气且自气球回填 H_2 。在室温下将混合物搅拌隔夜。过滤反应混合物并真空浓缩,得到粗产物。将该材料溶解于DMF(2mL)中并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在18% B保持0分钟,经21分钟18-58% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。经由SFC手性色谱将该材料进一步分成个别对映异构体如下:仪器:Waters 100Prep SFC,柱:Chiral OJ,30×250mm,5微米;移动相:80%CO₂/20% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1000 μL ,11.3mg溶解于3mL MeOH中,由此回收以所需同手性产物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺的第一洗脱峰(2.80mg,5.74 μmol ,9%产率),具有>95%手性纯度。绝对立体化学未确定。

[0829] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 3H), 7.05 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.94 (br d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 2.64 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0830] MS ESI m/z 488.1 (M+H) $^+$

[0831] 表8:表8中的化合物以与实施例120类似的方式制备。在未确定立体化学的情况

真空浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0838] MS ESI m/z 436.1 (M+H)⁺

[0839] 124: 用N₂吹扫7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(25.0mg, 0.117mmol)、4,4',4'',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(35.8mg, 0.141mmol)、乙酸钾(34.6mg, 0.352mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(4.79mg, 5.87μmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物并在110℃下搅拌3小时。向混合物中添加3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(46.1mg, 0.106mmol)、二氯化1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钨(3.82mg, 5.87μmol)及2.0M磷酸三钾水溶液(0.18mL, 0.352mmol)。在110℃下将混合物搅拌1.5小时。添加EtOAc(10mL)及Et₂O(10mL)。用1N NaOH(2×10mL)洗涤有机层。用浓HCl将合并的水层酸化至pH=4-5以使产物沉淀。将固体通过过滤分离,用水洗涤并干燥,得到粗产物,将其溶解于DMF中并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在8% B保持0分钟,经20分钟8-48% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。将该材料通过SCP,使用SFC手性色谱进一步纯化。Waters 100Prep SFC,柱:Chiral OJ, 30×250mm, 5微米;移动相:80%CO₂/20% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1000μL, 39.9mg溶解于30mL MeOH/ACN中,由此回收以所需同手性产物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺对映异构体1的第一洗脱峰(7.4mg, 0.015mmol, 13%产率),具有>95%手性纯度。绝对立体化学未确定。

[0840] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.91-8.75 (m, 1H), 8.58 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.05-4.77 (m, 1H), 4.04-3.50 (m, 5H)。

[0841] MS ESI m/z 488.1 (M+H)⁺

[0842] 实施例125: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺对映异构体2



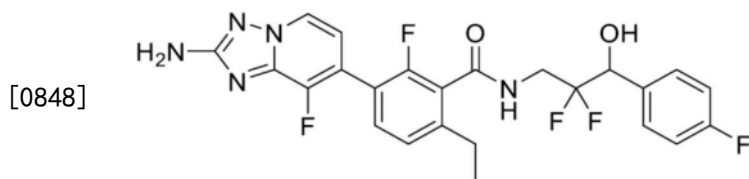
[0844] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺对映异构体2(5.9mg, 0.012mmol, 10%产率)以实施例124所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。绝对立体化学未确定。

[0845] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.94-8.79 (m, 1H), 8.66-8.44 (m, 1H), 7.69 (quin, J=8.7Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.14-5.94 (m, 2H), 4.92 (br dd, J=16.7, 6.8Hz, 1H), 3.97-3.63 (m, 5H)。

[0846] MS ESI m/z 490.2 (M+H)⁺

[0847] 实施例126: 3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-

3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺



[0849] 126A:3-溴-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺:向3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸(150mg,0.592mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(121mg,0.592mmol)、BOP(288mg,0.651mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加胡尼格氏碱(0.207mL,1.18mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(2×20mL)及盐水(20mL)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过急骤柱色谱(12g二氧化硅,梯度EtOAc/Hex=0-10%,梯度时间=12min,流动速率为25mL/min)纯化,得到3-溴-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(240mg,0.545mmol,92%产率)。

[0850] ¹H NMR(499MHz,CDCl₃) δ7.62(dd,J=8.7,7.3Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.20(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),6.36-6.26(m,1H),5.04-4.92(m,1H),4.55-4.39(m,1H),4.02(br dd,J=15.1,10.4Hz,1H),3.67-3.54(m,1H)。

[0851] MS ESI m/z 442.2(M+H)⁺

[0852] 126B:3-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺:用N₂吹扫3-溴-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(88mg,0.20mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(60.9mg,0.240mmol)、乙酸钾(58.9mg,0.600mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(16.3mg,0.0200mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物并在110℃下搅拌3小时。向上述混合物中添加3-氟-4-碘吡啶-2-胺(57.1mg,0.240mmol)、二氯化[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]钯(II)(13.0mg,0.0200mmol)及2M磷酸三钾水溶液(300μl,0.600mmol)。通过使N₂鼓泡通过所得混合物2分钟来使该混合物脱气,接着在110℃下将混合物搅拌1.5小时。使反应混合物在EtOAc(20mL)与H₂O(10mL)之间分配。将有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过急骤柱色谱(12g硅胶,梯度EtOAc/Hex=0-100%)纯化,得到3-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(78.0mg,0.165mmol,83%产率)。

[0853] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.18(br t,J=6.0Hz,1H),7.87(d,J=5.5Hz,1H),7.64-7.42(m,4H),7.28-7.19(m,2H),7.17-7.00(m,1H),6.65(t,J=4.9Hz,1H),4.93(br dd,J=16.2,6.7Hz,1H),3.97-3.76(m,2H)。

[0854] MS ESI m/z 472.3(M+H)⁺

[0855] 126C:3-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺:用氮气将3-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(74.0mg,0.157mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦[S-Phos](12.9mg,0.0310mmol)、乙酸钯(3.52mg,0.0160mmol)及6-甲基-2-乙烯基-1,3,6,2-二氧氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(57.4mg,0.314mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物吹扫1分钟。添加2M磷酸三钾水溶液(0.43mL,0.863mmol)并将反应混合物加热

至115℃,保持1.5小时。将混合物冷却至室温并经由硅藻土垫过滤,将其用EtOAc (20mL)洗涤。真空浓缩滤液及洗涤液并将残余物溶解于MeOH (3mL)中。添加10% Pd/C (湿,25mg),并将混合物抽气且用来自气球的H₂进行回填。在室温下将混合物搅拌隔夜。将混合物过滤并浓缩,得到粗3-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺 (68.0mg,0.146mmol,93%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

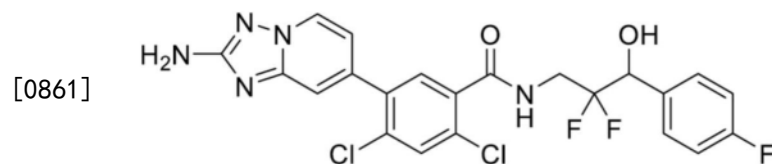
[0856] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.97 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.53-7.33 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 3H), 6.54 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.41 (br d, J=5.5Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.97-4.84 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 2.63 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0857] MS ESI m/z 466.5 (M+H)⁺

[0858] 126: 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒及3-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺 (40mg,0.086mmol)。将容器抽气并回填氮气,随后在室温下逐滴添加1,4-二噁烷 (1mL)、DCM (1mL) 及乙氧羰基异硫氰酸酯 (0.015mL,0.129mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,接着在45℃下搅拌2小时。真空浓缩混合物并将含有所需中间体的残余物 (MS ESI m/z 597.5 (M+H)⁺) 通过急骤柱色谱 (4g 二氧化硅,梯度MeOH/DCM=0-6%,梯度时间=10分钟,速率为15mL/min) 纯化。在8mL小瓶中,将由此获得的经纯化的硫脲中间体 (51.3mg,0.0860mmol) 与羟胺盐酸盐 (29.9mg,0.430mmol) 组合。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加乙醇 (1mL) 及胡尼格氏碱 (0.0450mL,0.258mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15分钟且接着在80℃搅拌隔夜。通过过滤收集固体并用水洗涤。将该材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在8% B保持0分钟,经20分钟8-48% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到所需外消旋产物 (30mg,0.059mmol,69%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.47-9.13 (m, 1H), 8.94-8.48 (m, 1H), 7.92-7.12 (m, 6H), 6.83-6.30 (m, 2H), 5.38-4.90 (m, 1H), 4.39-3.86 (m, 1H), 3.67-3.20 (m, 2H), 3.01-2.75 (m, 3H), 1.68-1.07 (m, 3H)。

[0859] MS ESI m/z 506.4 (M+H)⁺

[0860] 实施例127: 3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺



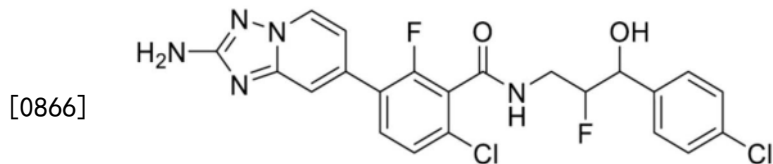
[0862] 实施例127为以与实施例124类似的方式制备,其中在第一步骤中用5-溴-2,4-二氯苯甲酸取代3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸,且在最后一个步骤中不对所需外消旋产物执行手性SFC纯化。因此,获得外消旋3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺 (5.6mg,0.011mmol,24%产率)。

[0863] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.90 (br t, J=6.0Hz, 1H), 8.64 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.88

(s, 1H), 7.56-7.42(m, 4H), 7.21(t, J=7.3Hz, 2H), 6.97(dd, J=6.9, 1.7Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 5.00-4.89(m, 1H), 3.91(s, 1H), 3.88-3.67(m, 2H)。

[0864] MS ESI m/z 510.1(M+H)⁺

[0865] 实施例128: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物1



对映异构体混合物1

[0867] 128A: 3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酸乙酯: 用滴液漏斗经15分钟向锌(5.58g, 85.0mmol)于THF(85mL)中的悬浮液中逐滴添加2-溴-2-氟乙酸乙酯(6.0mL, 51.2mmol)及4-氯苯甲醛(6.00g, 42.7mmol)于THF(15mL)中的溶液。将反应混合物加热至回流, 保持30分钟。过滤后, 添加1N HCl水溶液及乙醚。用乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。过滤混合物, 并在真空中蒸发滤液, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱, 用0-15%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化, 得到3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酸乙酯(6.50g, 26.4mmol, 62%产率)。

[0868] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25(m, 4H), 5.20-5.08(m, 1H), 5.08-4.94(m, 1H), 4.31-4.20(m, 2H), 2.19(s, 1H), 1.25(dt, J=11.8, 7.2Hz, 3H)。

[0869] 128B: 3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酰胺: 在室温下, 向3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酸乙酯(1.37g, 5.55mmol)于MeOH(13.9mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(4.0mL, 27.8mmol), 并在室温下将反应混合物搅拌12小时。移除溶剂, 得到呈白色固体状的3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酰胺(1.21g, 5.56mmol, 100%产率)。将此材料直接用于下一步骤。

[0870] MS ESI/APCI m/z 216.1[M-H]⁻

[0871] 128C: 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇: 在室温下, 向3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酰胺(158mg, 0.726mmol)于THF(1.45mL)中的溶液中添加2M硼烷-二甲基硫醚络合物的THF溶液(1.09mL, 2.178mmol), 并将反应混合物加热至回流, 保持2小时。添加甲醇, 并在室温下将反应混合物搅拌20分钟。将残余物与甲醇共沸(5×)以移除硼酸, 得到呈无色油状的3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇(149mg, 0.732mmol, 101%产率)。将此材料直接用于下一步骤。

[0872] MS ESI/APCI m/z 203.8[M+H]⁺

[0873] 128D-1: 3-溴-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物1: 在室温下, 将3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸(20mg, 0.079mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇(17.7mg, 0.0870mmol)、BOP(41.9mg, 0.0950mmol)及二异丙基乙胺(21μL, 0.118mmol)于DCM(158μL)中的混合物搅拌3小时。在真空中移除溶剂并将残余物在硅胶上通过制备型TLC(0.50mm厚度, 用30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 得到两种独立的对映异构体混合物。3-溴-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物1(11mg, 0.025mmol, 32%产率)为在制备型二氧化硅TLC上呈极性较低、较快洗脱的材料分离。

[0874] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.59 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.19 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.84 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.53 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.70 (dddd, $J=17.7, 14.9, 5.6, 3.2\text{Hz}$, 1H)。

[0875] MS ESI/APCI m/z 437.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0876] 128D-2:3-溴-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2:3-溴-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2 (11mg, 0.025mmol, 32%产率) 为自关于中间体128D-1所描述的制备型TLC分离方法, 在制备型二氧化硅TLC上呈极性较高、较慢洗脱的材料分离。

[0877] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J=8.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.13 (dd, $J=8.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.88 (dd, $J=18.1, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.81 (dt, $J=7.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.50 (m, 2H)。

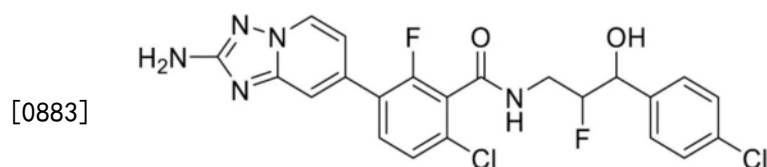
[0878] MS ESI/APCI m/z 437.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0879] 128: 在配备搅拌棒的1打兰小瓶中, 将3-溴-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物1 (23mg, 0.052mmol)、N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (28.9mg, 0.063mmol)、磷酸三钾 (79.0 μL , 0.157mmol) 及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物 (2.0mg, 2.5 μmol) 组合于1,4-二噁烷 (250 μL) 中, 得到褐色悬浮液。将反应混合物通过抽气并回填氮气3次来脱气。将小瓶密封并加热至60 $^{\circ}\text{C}$, 保持2小时。添加氯化氢溶液 (4M于1,4-二噁烷中, 196 μL , 0.79mmol) 并在室温下将混合物搅拌隔夜。将反应混合物在轻柔氮气流下浓缩, 溶解于DMF中并经由0.45 μm PTFE玻璃料过滤。将粗材料经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.1%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.1%三氟乙酸; 梯度: 在10% B保持0分钟, 经20分钟10-50% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物1的二-三氟乙酸盐 (3.5mg, 0.0049mmol, 8%产率)。

[0880] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.61 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (br t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.43 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (br s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H)。

[0881] MS ESI/APCI m/z 491.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0882] 实施例129: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2



对映异构体混合物2

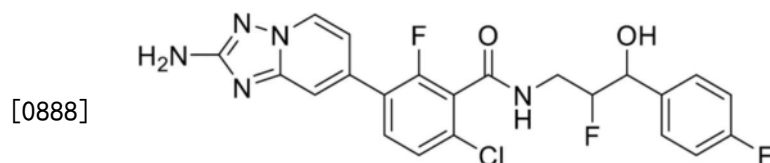
[0884] 在配备搅拌棒的1打兰小瓶中, 将3-溴-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2 (22mg, 0.050mmol)、N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,

5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(27.7mg,0.060mmol)、磷酸三钾(75.0μL,0.150mmol)及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(2.0mg,2.5μmol)组合于1,4-二噁烷(250μL)中,得到褐色悬浮液。将反应混合物通过抽气并回填氮气3次来脱气。将小瓶密封并加热至60℃,保持2小时。添加氯化氢溶液(4M于1,4-二噁烷中,188μL,0.75mmol),并在室温下将混合物搅拌隔夜。将反应混合物在轻柔氮气流下浓缩,溶解于DMF中并经由0.45μm PTFE玻璃料过滤。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:在9% B保持0分钟,经20分钟9-49% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2的二-三氟乙酸盐(6.8mg,0.0094mmol,19%产率)。

[0885] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 4H), 7.04 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.75-4.57 (m, 1H), 3.61 (br s, 2H)。

[0886] MS ESI/APCI m/z 491.9[M+H] $^+$

[0887] 实施例130:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氟苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物1



对映异构体混合物1

[0889] 130A:在油浴中,将2-氯-2-氟乙酸乙酯(5.1mL,44.3mmol)、4-氟苯甲醛(4.3mL,40.3mmol)及锌(3.69g,56.4mmol)于DMF(101mL)中的混合物加热至80℃,保持12小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物,并添加1N HCl。用乙酸乙酯萃取水层3次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶急骤柱色谱(洗脱梯度0-15%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(2.00g,8.69mmol,22%产率)。

[0890] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.34 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 5.18-5.08 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 2.87-2.65 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 3H)。

[0891] 130B:2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺:在室温下,向2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(850mg,3.69mmol)于甲醇(9.2mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(2.6mL,18.5mmol),并在室温下将所得混合物搅拌12小时。在真空中移除溶剂,得到呈白色固体状的2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(750mg,3.73mmol,101%产率)。获得两种非对映异构体的1:1混合物。将此材料直接用于下一步骤。

[0892] MS ESI/APCI m/z 200.1[M-H] $^-$

[0893] 130C:3-氨基-1-(4-氟苯基)-2-氟丙-1-醇:向2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺

(160mg, 0.795mmol) 于 THF (1.6mL) 中的溶液中添加 2M 硼烷-二甲基硫醚络合物的 THF 溶液 (1.2mL, 2.386mmol), 并在回流下将反应混合物加热 2 小时。冷却后, 添加甲醇, 并在室温下将反应混合物搅拌 30 分钟。在真空中移除甲醇, 并将残余物与甲醇共沸 (3×) 以移除硼酸, 得到呈无色油状的 3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基) 丙-1-醇 (150mg, 0.801mmol, 101% 产率)。将此材料直接用于下一步骤。

[0894] MS ESI/APCI m/z 187.9 $[M+H]^+$

[0895] 130D-1: 3-溴-6-氯-N-(3-(4-氟苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物 1: 在室温下, 将 3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸 (190mg, 0.748mmol)、3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基) 丙-1-醇 (140mg, 0.748mmol)、二异丙基乙胺 (196 μ L, 1.12mmol) 及 (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基) 磷) (397mg, 0.897mmol) 于二氯甲烷 (2.5mL) 中的溶液搅拌 3 小时。将粗产物在硅胶上通过制备型 TLC (0.50mm 厚度, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得到两种独立的对映异构体混合物。3-溴-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基) 苯甲酰胺对映异构体混合物 1 (63.0mg, 0.149mmol, 20% 产率) 为在制备型二氧化硅 TLC 上呈极性较低、较快洗脱的材料分离。

[0896] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.60 (dd, $J=8.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.7, 5.4\text{Hz}$, 2H), 7.19 (dd, $J=8.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.36-6.27 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H)。

[0897] MS ESI/APCI m/z 419.9 $[M-H]^-$

[0898] 130D-2: 3-溴-6-氯-N-(3-(4-氟苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物 2: 3-溴-6-氯-N-(3-(4-氟苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物 2 (67.0mg, 0.159mmol, 21% 产率) 为自关于中间体 130D-1 所描述的制备型 TLC 分离方法, 在制备型二氧化硅 TLC 上呈极性较高、较慢洗脱的材料分离。

[0899] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.56 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.02 (m, 3H), 6.28 (br s, 1H), 4.90 (dd, $J=17.5, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.69 (m, 1H), 3.94-3.49 (m, 2H)。

[0900] MS ESI/APCI m/z 419.8 $[M-H]^-$

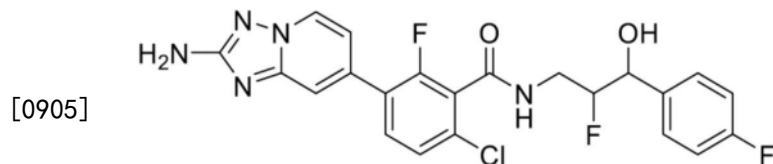
[0901] 130: 在配备搅拌棒的 1 打兰小瓶中, 将 3-溴-6-氯-N-(3-(4-氟苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物 1 (23mg, 0.054mmol)、N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (30.1mg, 0.065mmol)、2M 磷酸三钾水溶液 (82.1 μ L, 0.163mmol) 及 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) 与二氯甲烷的络合物 (2.2mg, 2.7 μ mol) 组合于 1,4-二噁烷 (270 μ L) 中, 得到褐色悬浮液。将反应混合物通过抽气并回填氮气 (3×) 来脱气。将小瓶密封并加热至 60°C, 保持 2 小时。添加氯化氢溶液 (4M 于 1,4-二噁烷中, 204 μ L, 0.82mmol) 并在室温下将所得混合物搅拌隔夜。在轻柔氮气流下浓缩反应混合物。将残余物溶解于 DMF 中并经由 0.45 μ m PTFE 玻璃料过滤。将粗材料经由制备型 LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5 μ m 颗粒; 移动相 A: 5:95 乙腈: 水, 含 10mM 乙酸铵; 移动相 B: 95:5 乙腈: 水, 含 10mM 乙酸铵; 梯度: 在 9% B 保持 0 分钟, 经 20 分钟 9-49% B, 接着在 100% B 保持 0 分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25°C。洗脱份收集为通过 MS 及 UV 信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟

基丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物1(8.4mg,0.018mmol,32%产率)。

[0902] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.05-8.99(m, 1H), 8.61(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.71(br t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.42(m, 4H), 7.18(t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.04(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.06(s, 2H), 4.87-4.71(m, 1H), 4.71-4.51(m, 1H)。

[0903] MS ESI/APCI m/z 475.9[M+H] $^+$

[0904] 实施例131:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2



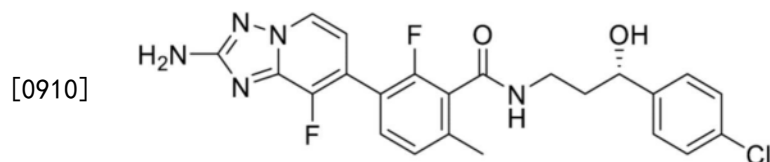
对映异构体混合物2

[0906] 在配备搅拌棒的1打兰小瓶中,将3-溴-6-氯-N-(3-(4-氟苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体混合物2(23mg,0.054mmol)、N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(30.1mg,0.065mmol)、2M磷酸三钾水溶液(82.1 μL ,0.163mmol)及1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(2.2mg,2.7 μmol)组合于1,4-二噁烷(270 μL)中,得到褐色悬浮液。将反应混合物通过抽气并回填氮气(3 $\times$)来脱气。将小瓶密封并加热至60 $^{\circ}\text{C}$,保持2小时。添加氯化氢溶液(4M于1,4-二噁烷中,204 μL ,0.82mmol)并在室温下将所得混合物搅拌隔夜。将反应混合物在轻柔氮气流下浓缩,溶解于DMF中并经由0.45 μm PTFE玻璃料过滤。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm $\times$ 19mm,5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:在5% B保持0分钟,经20分钟5-45% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物2的二-三氟乙酸盐(4.8mg,0.0068mmol,11%产率)。

[0907] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(br s, 1H), 8.63(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.71(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.39(m, 4H), 7.25(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.13(m, 3H), 7.12-7.00(m, 2H), 4.84-4.76(m, 1H), 4.74-4.57(m, 1H)。

[0908] MS ESI/APCI m/z 475.9[M+H] $^+$

[0909] 实施例132:(S)-3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[0911] 132A:(S)-3-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺:向8mL反应小瓶中装入搅拌棒及BOP(197mg,0.446mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加DMF(3.43mL)、N,N-二异丙基乙胺(239 μL ,1.37mmol)、3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(80.0mg,

0.343mmol) 及 (S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(91.0mg, 0.412mmol)。在室温下将所得混合物搅拌3天。将反应混合物用LiCl水溶液(30mL, 10%w/w)稀释, 并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机相用H₂O(50mL×2)及盐水(50mL)洗涤, 用无水MgSO₄干燥并经由硅藻土过滤。真空浓缩粗混合物。将12g硅胶滤筒用含4% Et₃N的己烷(50mL)预润湿。将粗材料通过急骤柱色谱(梯度EtOAc/Hex 0%至50%, 接着保持50%, 12g经预处理的二氧化硅)纯化, 得到(S)-3-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(120mg, 0.299mmol, 87%产率)。

[0912] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.46 (dd, J=8.0, 7.3Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 6.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.84 (dt, J=9.3, 3.5Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.43 (dq, J=14.1, 5.2Hz, 1H), 3.10 (d, J=3.5Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 2H)。

[0913] MS ESI m/z 382.00及384.00 (M-OH)⁺

[0914] 132B: 8-氟-7-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺: 向20mL反应小瓶中装入搅拌棒及3-氟-4-碘吡啶-2-胺(1.00g, 4.20mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气, 随后添加1,4-二噁烷(10.5mL)、DCM(10.5mL)及乙氧羰基异硫氰酸酯(0.74mL, 6.30mmol)。在室温下将所得混合物搅拌3天。真空浓缩混合物。将粗品通过急骤柱色谱(梯度EtOAc/Hex, 0%至100%; 12g二氧化硅)纯化, 得到硫脲中间体(1.50g, 4.06mmol)。

[0915] 向250mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、硫脲中间体(1.50g, 4.06mmol)及羟胺盐酸盐(1.41g, 20.3mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气, 随后添加乙醇(27mL)及DIPEA(2.1mL, 12.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15分钟且接着在80℃下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩, 用10mL DMSO稀释, 过滤, 并将滤液通过反相HPLC柱色谱(溶剂A: 10%乙腈、90% H₂O、0.1% NH₄OAc; 溶剂B: 90%乙腈、10% H₂O、0.1% NH₄OAc; 梯度0%至50% B, 接着保持100% B)纯化, 得到8-氟-7-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.500g, 1.80mmol, 44%产率)。

[0916] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.25 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=6.9, 5.5Hz, 1H), 6.26 (s, 2H)。

[0917] MS ESI m/z 278.85 (M+H)⁺

[0918] 132C: (2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸: 向20mL反应小瓶中装入搅拌棒、8-氟-7-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.100g, 0.360mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯-钯(II)与二氯甲烷的络合物(0.030g, 0.036mmol)、联硼酸频那醇酯(0.240g, 0.936mmol)及乙酸钾(0.212g, 2.16mmol)。将小瓶抽气并回填氮气, 随后添加1,4-二噁烷(3.6mL)。在80℃下将所得混合物搅拌4天。将混合物用1,4-二噁烷(得到7.2mL总体积)稀释且不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

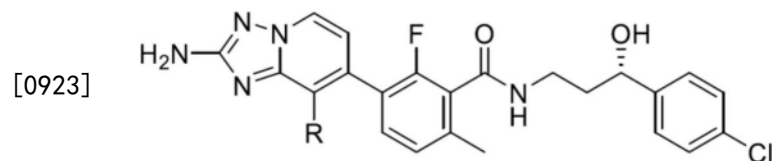
[0919] 132: 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒、(S)-3-溴-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(26.4mg, 0.0660mmol)、PdCl₂(dtbpf)(3.91mg, 6.00μmol)及于1,4-二噁烷中的(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸(来自粗混合物的1/6等分试样, 1.2mL, 假定0.060mmol), 随后添加磷酸钾(150μL, 2M于H₂O中, 0.300mmol)。通过使N₂鼓泡通过溶液5分钟, 使所得混合物脱气, 接着在80℃下将混合物搅拌3小时。真空浓缩混合物, 用2mL DMSO稀释并过滤。将粗滤液经由制备型LCMS, 在以下条件纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水,

含10mM乙酸铵;梯度:在12% B保持0分钟,经20分钟12-52% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(7.0mg,0.015mmol,25%产率)。

[0920] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.36-6.18 (m, 2H), 5.39 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.81 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H)。

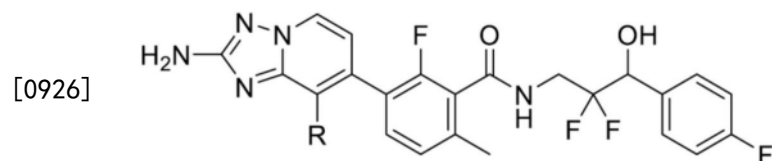
[0921] MS ESI m/z 471.93 ($M+H$) $^+$

[0922] 表9:表9中的化合物以与实施例132类似的方式制备。



实施例 编号	名称	R	$M+H^+$	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
133	3-{2-氨基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	OMe	484.0	8.60 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.18 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.81 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)
134	3-{2-氨基-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	Me	468.0	8.63 (br t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.44 - 3.22 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.80 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H)

[0925] 表10:表10中的化合物以与实施例132类似的方式制备。在该序列(中间体132A的形成)的第一步骤中用3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇取代(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐。另外,实施例135及136为经由手性SFC色谱(Waters 100Prep SFC, 柱:Chiral OJ, 30×250mm, 5微米;移动相:80% CO_2 /20% MeOH, 含0.1%DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm),自外消旋体分离。此外,实施例137及138为经由手性SFC色谱(Waters100Prep SFC, 柱:Chiral IC, 21×250mm; 5微米;移动相:65% CO_2 /35% MeOH, 含0.1%DEA;流量条件:60mL/min;检测器波长:220nm),自外消旋体分离。

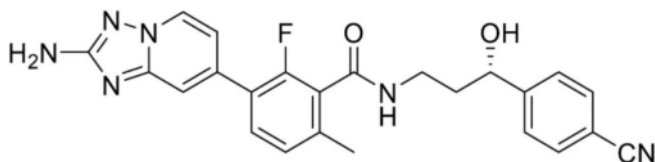


[0927]

实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
135	3-{2-氨基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	R = OMe 第一洗脱的对映异构体	504.1	8.93 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.47 (br dd, J=7.9, 6.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.71 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.95 - 3.73 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)
136	3-{2-氨基-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	R = OMe 第二洗脱的对映异构体	504.1	8.99 - 8.87 (m, 1H), 8.35 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.47 (br t, J=6.7 Hz, 2H), 7.35 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 3H), 6.72 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.40 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 - 3.72 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)
137	3-{2-氨基-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1	R = F 第一洗脱的对映异构体	492.0	9.15 (br s, 1H), 8.71 (br dd, J=6.9, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=4.9 Hz, 3H), 7.51 - 7.28 (m, 3H), 7.14 - 6.97 (m, 1H), 6.58 (br dd, J=5.0, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (br s, 2H), 5.21 - 4.97 (m, 1H), 4.19 - 3.89 (m, 2H)
138	3-{2-氨基-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2	R = F 第二洗脱的对映异构体	492.0	9.15 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.50 - 7.33 (m, 3H), 7.06 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (m, 1H), 4.15 - 3.88 (m, 2H)

[0928] 实施例139: 3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[(3S)-3-(4-氰基苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

[0929]



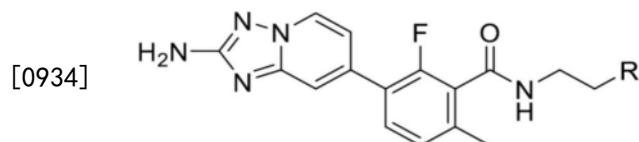
[0930] 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒、(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(22.7mg, 0.050mmol)、三水合亚铁氰化钾(10.6mg, 0.0250mmol)、第2代XPhos预催化剂(3.93mg, 5.00μmol)及XPhos(2.38mg, 5.00μmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气三次, 随后添加经脱气的1,4-二噁烷(0.3mL)及经脱气的乙酸钾水溶液(0.30mL, 0.1M于H₂O中, 0.030mmol)。在100℃下将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物用DCM(10mL)及iPrOH(5mL)稀释, 用H₂O(10mL)及盐水(10mL)

洗涤,用无水MgSO₄干燥并经由硅藻土过滤。将粗混合物真空浓缩,再溶解于2mL DMF中并过滤。将粗滤液经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在6% B保持0分钟,经20分钟6-46% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氰基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(11.8mg,0.0265mmol,51%产率)。

[0931] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (br t, J=5.1Hz, 1H), 8.56 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.06 (br d, J=6.6Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.83-5.71 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91-1.74 (m, 2H)。

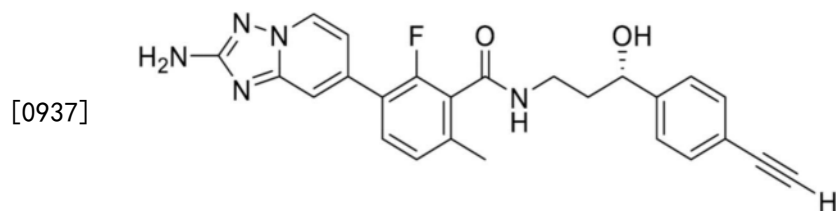
[0932] MS ESI m/z 445.3 (M+H)⁺

[0933] 表11:表11中的化合物以与实施例139类似的方式,由相应芳基氯化物制备。



实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ
140	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(3-氰基苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		445.1	8.70 - 8.54 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.22 (br dd, J=7.7, 4.0 Hz, 1H), 7.04 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 4.72 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.30 (br d, J=4.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H)
141	3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(4-氰基苯基)-3-羟基丁基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		459.1	8.58 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.48 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.48 (s, 3H)

[0936] 实施例142:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-[(3S)-3-(4-乙炔基苯基)-3-羟基丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

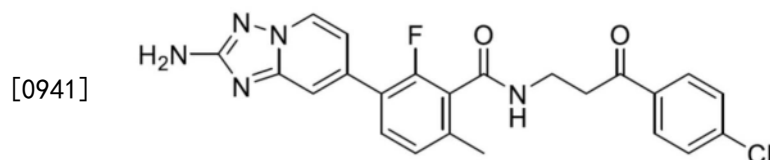


[0938] 向8mL小瓶中装入搅拌棒、(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-

(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(22mg,0.048mmol)、碳酸铯(39.5mg,0.121mmol)、XPhos(6.93mg,0.0150mmol)及Xphos第2代Pd催化剂(7.63mg,9.69 μ mol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加乙腈(969 μ l)及三甲基硅基乙炔(68.0 μ L,0.485mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5分钟且接着在90℃下搅拌3小时。LCMS显示二硅烷化炔产物呈主要产物。将混合物浓缩并通过制备型TLC(洗脱5% MeOH/EtOAc)纯化。产物在二氧化硅上不稳定并分解成两种组分。回收粗材料并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm $\times$ 19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在9% B保持0分钟,经20分钟9-49% B,接着在100%B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-乙炔基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(0.70mg,0.0016mmol,3.3%产率)。

[0939] MS ESI m/z 444.0(M+H)⁺

[0940] 实施例143:3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-N-[3-(4-氯苯基)-3-氧代丙基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

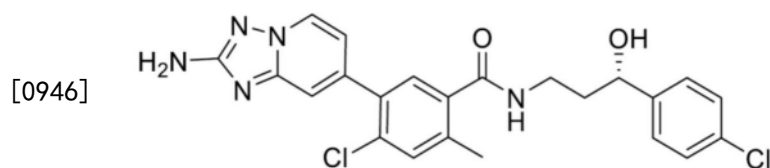


[0942] 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒及三氧化硫吡啶络合物(75.0mg,0.474mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加DMSO(1.4mL)。在室温下将所得混合物搅拌30分钟。向独立8mL反应小瓶中装入搅拌棒、(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(43mg,0.095mmol)、三乙胺(0.13mL,0.947mmol)及DMSO(0.6mL),随后经由注射器缓慢添加所制备的SO₃-吡啶于DMSO中的溶液。在室温下将所得混合物搅拌2.5小时。通过添加iPrOH淬灭反应。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用H₂O(50mL)及盐水(50mL)洗涤,用无水MgSO₄干燥并经由硅藻土过滤。真空浓缩粗品并通过制备型TLC(5% MeOH/DCM)纯化,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氧代丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(13.7mg,0.0300mmol,32%产率)。

[0943] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.67(s,1H),8.60(d,J=7.0Hz,1H),8.03-7.95(m,2H),7.65-7.59(m,2H),7.59-7.54(m,1H),7.47(s,1H),7.19(d,J=8.2Hz,1H),7.01(d,J=7.0Hz,1H),6.07(s,2H),4.62-4.56(m,4H),2.27(s,3H)。

[0944] MS ESI m/z 452.0(M+H)⁺

[0945] 实施例144:(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺



[0947] 144A:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯:

在110-115℃下,将7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(256mg,1.20mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(366mg,1.44mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(49.0mg,0.0600mmol)及乙酸钾(294mg,3.00mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物搅拌2小时。向混合物中添加4-氯-5-碘-2-甲基苯甲酸甲酯(298mg,0.960mmol),随后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(49.0mg,0.0600mmol)及2.0M磷酸三钾/水(1.50mL,3.00mmol)。使混合物回流2小时。添加水,并通过过滤收集固体,得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(300mg,0.947mmol,79%产率)。

[0948] MS ESI m/z 317.2(M+H)⁺

[0949] 144B:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-2-甲基苯甲酸锂:向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(300mg,0.947mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加水合氢氧化锂(50mg,1.2mmol)于水(1mL)中的溶液。在室温下将混合物搅拌隔夜。将混合物减压浓缩,得到粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-2-甲基苯甲酸锂盐(242mg,0.947mmol,100%产率)。该材料以原样用于下一步骤中。

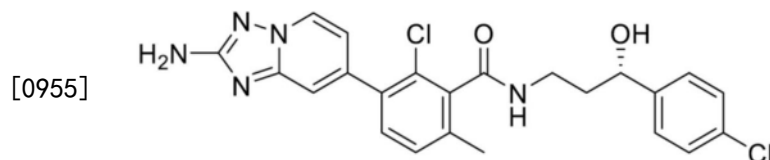
[0950] MS ESI m/z 303.2(M+H)⁺

[0951] 144:向粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-2-甲基苯甲酸锂(30.3mg,0.100mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物中添加BOP(53.1mg,0.120mmol),随后添加DIPEA(0.035mL,0.200mmol)。在室温下搅拌10分钟后,添加(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(26.7mg,0.120mmol)。在室温下将混合物搅拌隔夜。添加DMF/MeOH并过滤出固体且丢弃。将粗滤液经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×30mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在14% B保持0分钟,经20分钟14-54% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:45mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺(18.8mg,0.040mmol,40%产率)。

[0952] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.63(d,J=7.0Hz,1H),8.39(br t,J=5.0Hz,1H),7.52(s,1H),7.45(s,1H),7.41(s,1H),7.37(s,4H),7.02(dd,J=6.7,1.5Hz,1H),4.64(br t,J=6.3Hz,1H),3.33-3.26(m,2H),2.39(s,3H),1.83(q,J=6.7Hz,2H)。

[0953] MS ESI m/z 470.2(M+H)⁺

[0954] 实施例145:(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺



[0956] 145A:3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸及3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸:将2-氯-6-甲基苯甲酸(0.341g,2.0mmol)溶解于浓硫酸(2mL)中。将混合物在冰/盐水浴中冷却并缓慢添加1,3-二溴-5,5-二甲基内酰脲(0.286g,1.00mmol)。在0℃下将混合物搅拌30分钟后,将冰添加至混合物中,并用EtOAc萃取所得混合物。将有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,接着浓缩,

得到粗3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸及3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸的混合物。将该材料以原样用于下一步骤。

[0957] 145B:3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯及3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯:向粗3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸及3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸的混合物(499mg,2.00mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加碳酸钾(553mg,4.00mmol),随后添加MeI(0.38mL,6.00mmol)。在室温下将混合物搅拌隔夜。添加EtOAc(50mL)并将有机相用盐水及水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物经由硅胶急骤柱色谱(24g二氧化硅,梯度己烷-10% EtOAc)纯化,根据¹H NMR分析,得到不可分离的3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(360mg,1.37mmol,68%产率)及3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(90mg,0.342mmol,17%产率)的4:1比率的混合物。

[0958] 3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯:¹H NMR(499MHz,CDCl₃) δ7.54(d,J=8.6Hz,1H), 7.13(d,J=8.6Hz,1H), 3.98(s,3H), 2.38(s,3H)。

[0959] 3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯:¹H NMR(499MHz,CDCl₃) δ7.56(d,J=8.2Hz,1H), 7.01(d,J=8.2Hz,1H), 3.98(s,3H), 2.30(s,3H)。

[0960] MS ESI m/z 265.1(M+H)⁺

[0961] 145C:2-氯-6-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯及6-氯-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯:向3-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(360mg,1.37mmol)及3-溴-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(90mg,0.342mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(520mg,2.05mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(112mg,0.137mmol)及乙酸钾(402mg,4.10mmol)。用氮气吹扫混合物,接着在110-115℃下将其搅拌3小时,直至LCMS指示起始物质消耗,并形成所需硼酸酯产物。将反应混合物以原样用于下一步骤。

[0962] MS ESI m/z 311.3(M+H)⁺

[0963] 145D:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯:向2-氯-6-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(424mg,1.366mmol)及6-氯-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(106mg,0.342mmol)的反应混合物中添加7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(364mg,1.71mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(44.6mg,0.055mmol)及2M K₃PO₄水溶液(2.1mL,4.10mmol)。用氮气吹扫5分钟后,在115℃下将混合物搅拌1小时。添加水(50mL),并用EtOAc(2×50mL)萃取混合物。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物经由硅胶急骤柱色谱(24g二氧化硅,梯度DCM-10%MeOH/DCM)纯化,得到不可分离的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(350mg,1.11mmol,81%产率)及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(80mg,0.253mmol,18%产率)的混合物。

[0964] MS ESI m/z 317.2(M+H)⁺

[0965] 145E:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-6-甲基苯甲酸锂及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-甲基苯甲酸锂:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(350mg,1.11mmol)及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(88mg,0.276mmol)于THF(4mL)中的混合物中添加LiOH(66.2mg,2.76mmol)于水(1mL)中的溶液。将反应物在室温下

搅拌隔夜,在60℃下搅拌3天,接着在85℃下搅拌1天。将反应混合物减压浓缩至干,得到两种羧酸锂的粗混合物。粗残余物以原样用于下一步骤。

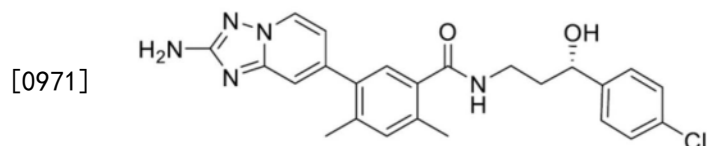
[0966] MS ESI m/z 303.2(M+H)⁺

[0967] 145:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-甲基苯甲酸锂(30.3mg,0.1mmol)及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-6-甲基苯甲酸锂(7.57mg,0.025mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加BOP(88mg,0.200mmol),随后添加DIPEA(0.070mL,0.400mmol)。在室温下搅拌10分钟后,添加(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(44.4mg,0.200mmol)。在室温下将反应物搅拌隔夜。将反应混合物溶解于DMF中并过滤。将含有粗产物的滤液经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在18% B保持0分钟,经20分钟18-48% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。将该材料进一步经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在10% B保持0分钟,经25分钟10-50% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到所需(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-甲基苯甲酰胺(2.3mg,4.9μmol,5%产率)。

[0968] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.64(d,J=6.7Hz,1H),8.59(t,J=5.5Hz,1H),7.44-7.34(m,7H),6.94(dd,J=6.9,1.7Hz,1H),4.68(t,J=6.4Hz,1H),3.36-3.26(m,1H),3.39-3.25(m,2H),2.31(s,3H),1.83(q,J=6.6Hz,2H)。

[0969] MS ESI m/z 470.0(M+H)⁺

[0970] 实施例146:(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二甲基苯甲酰胺



[0972] 146A:(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸:在可密封的玻璃中压容器中,向7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(250mg,1.17mmol)、联硼酸频那醇酯(447mg,1.76mmol)及乙酸钾(346mg,3.52mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(48mg,0.059mmol)。在100℃下将混合物加热45分钟,并将粗品混合物不经纯化即直接用于下一步骤中,假定100%产率。

[0973] MS ESI m/z 178.9(M+H)⁺

[0974] 146B:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯:在可密封的玻璃中压容器中,向146A中所描述的粗混合物中添加5-碘-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(250mg,0.862mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯(28mg,0.043mmol)。将混合物脱气并用2M K₃PO₄水溶液(1.3mL,2.59mmol)处理。将容器密封并在100℃下加热15分钟。将粗反应物浓缩至硅藻土上并经由硅胶急骤柱色谱(用乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到

5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(222mg, 0.712mmol, 95%产率)。

[0975] MS ESI m/z 297.1(M+H)⁺

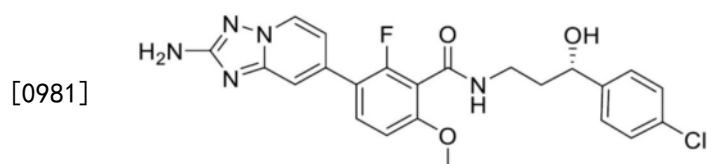
[0976] 146C: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二甲基苯甲酸锂: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(222mg, 0.749mmol)于THF(8mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(39.3mg, 0.936mmol)于水(1.5mL)中的溶液。在55℃下将所得混合物搅拌18小时。在真空中移除溶剂, 得到粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二甲基苯甲酸锂(217mg, 0.692mmol, 92%产率), 其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[0977] 146: 向粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二甲基苯甲酸锂(13mg, 0.046mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg, 0.042mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.040mL, 0.23mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物中添加BOP(31mg, 0.069mmol)并在44℃下搅拌反应72小时。将混合物用甲醇(2mL)稀释, 过滤并经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在17% B保持0分钟, 经20分钟17-57% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二甲基苯甲酰胺(11.1mg, 0.0250mmol, 54%产率)。

[0978] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.57(d, J=6.8Hz, 1H), 8.26(t, J=5.3Hz, 1H), 7.37(s, 4H), 7.32(s, 1H), 7.22(d, J=19.6Hz, 2H), 6.89(dd, J=6.9, 1.8Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 5.41(d, J=4.5Hz, 1H), 4.71-4.57(m, 1H), 3.53-3.45(m, 1H), 3.35-3.23(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.88-1.77(m, 2H)。

[0979] MS ESI m/z 450.28(M+H)⁺

[0980] 实施例147: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺



[0982] 147A: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酸: 在可密封的玻璃中压容器中, 用二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(31mg, 0.047mmol)处理(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸(180mg, 1.01mmol)及3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸(233mg, 0.936mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物。将混合物脱气并用2M K₃PO₄水溶液(1.40mL, 2.81mmol)处理。接着, 将容器密封并在100℃下加热18小时。再添加3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸(250mg, 1.00mmol)、2M K₃PO₄水溶液(2.0mL, 4.0mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(50mg, 0.080mmol)并将所得混合物在100℃下加热3小时。将混合物用磷酸盐缓冲水溶液(2mL)稀释, 用乙酸乙酯萃取, 并用6N HCl酸化水层, 由此引起固体沉淀。通过过滤收集所得固体, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-

2-氟-6-甲氧基苯甲酸(202mg,0.601mmol,64%产率)。

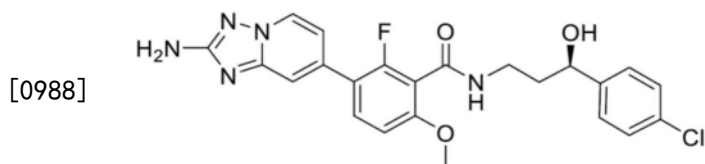
[0983] MS ESI m/z 302.99(M+H)⁺

[0984] 147:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酸(22mg,0.073mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg,0.042mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.064mL,0.36mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物中添加BOP(48.3mg,0.109mmol)并在44℃下将所得混合物搅拌18小时。将反应物用甲醇(2mL)稀释,过滤并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在11% B保持0分钟,经24分钟11-51%B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(14.9mg,0.032mmol,43%产率)。

[0985] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.57(d,J=7.1Hz,1H),8.53(t,J=5.9Hz,1H),7.66(br t,J=9.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.42-7.34(m,4H),7.09-7.00(m,2H),6.05(s,2H),4.66(br d,J=4.8Hz,1H),3.85(s,3H),3.61-3.54(m,1H),3.33-3.16(m,2H),1.79(q,J=6.7Hz,2H)。

[0986] MS ESI m/z 469.98(M+H)⁺

[0987] 实施例148:(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺

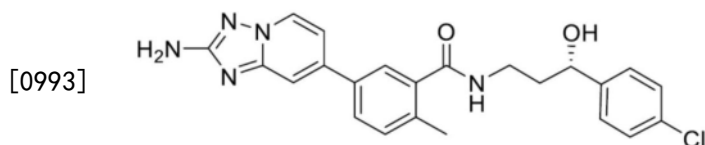


[0989] 标题化合物以与147类似的方式,在最后一个步骤中用(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇取代(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇制备,得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(15.1mg,0.031mmol,43%产率)。

[0990] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.60-8.52(m,2H),7.65(t,J=9.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.42-7.33(m,4H),7.09-7.01(m,2H),6.04(s,2H),4.66(br d,J=3.3Hz,1H),3.98(br s,1H),3.84(s,3H),3.38-3.21(m,2H),1.86-1.74(m,2H)。

[0991] MS ESI m/z 469.98(M+H)⁺

[0992] 实施例149:(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺



[0994] 149A:2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯:向5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(2.00g,8.73mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中添加4,4',4'',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(2.66g,10.5mmol)、PdCl₂(dppf)-

CH_2Cl_2 加合物(0.356g,0.437mmol)及乙酸钾(2.57g,26.2mmol)。向混合物中喷入氮气数分钟,接着在110℃下搅拌1小时。将混合物以原样用于下一步骤且假定100%产率。

[0995] MS ESI m/z 277.1(M+H)⁺

[0996] 149B:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸甲酯:向含有2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的粗混合物(2.41g,8.69mmol)中添加7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(1.85g,8.69mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.284g,0.348mmol)及2M K_3PO_4 水溶液(10.9mL,21.8mmol)。将反应物脱气并在110℃下加热1小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2×150mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到残余物。将所需产物自己烷及乙酸乙酯的混合物晶体,得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.30g,8.15mmol,94%产率)。

[0997] MS ESI m/z 283.1(M+H)⁺

[0998] 149C:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸锂:向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(261mg,0.925mmol)于THF(5mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(48.5mg,1.16mmol)于水(1.5mL)中的溶液。在60℃下将所得混合物搅拌3小时。在真空中移除溶剂,得到粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸锂(245mg),其以原样用于下一步骤中。

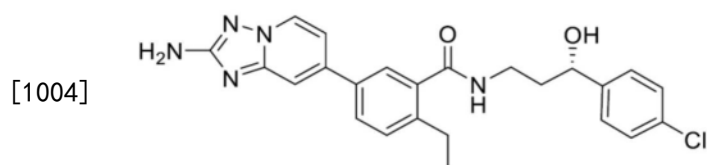
[0999] MS ESI m/z 269.11(M+H)⁺

[1000] 149:向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸锂(20mg,0.075mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(21mg,0.093mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.078mL,0.45mmol)于DMF(1mL)中的混合物中添加BOP(49.5mg,0.112mmol)并在44℃下搅拌反应18小时。将混合物用甲醇(2mL)稀释,过滤并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经20分钟15-55% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺(9.8mg,0.022mmol,30%产率)。

[1001] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.59(d,J=7.0Hz,1H),8.39(t,J=5.4Hz,1H),7.76(dd,J=7.9,1.9Hz,1H),7.70(d,J=9.5Hz,2H),7.42-7.36(m,5H),7.24(dd,J=7.0,1.8Hz,1H),6.04(s,2H),5.43(d,J=4.5Hz,1H),4.71-4.65(m,1H),3.46-3.29(m,1H),2.39(s,3H),1.86(q,J=6.8Hz,2H)。

[1002] MS ESI m/z 436.08(M+H)⁺

[1003] 实施例150:(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-乙基苯甲酰胺



[1005] 150A: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基苯甲酸甲酯: 在可密封的玻璃中压容器中, 向(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸(142mg, 0.800mmol)及5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(180mg, 0.740mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(24mg, 0.037mmol)并将所得混合物脱气。将混合物用2M K_3PO_4 水溶液(1.1mL, 2.2mmol)处理, 并将容器密封并在100℃下加热30分钟。将粗混合物干式装载吸附至硅藻土上并经由硅胶急骤柱色谱(洗脱剂甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基苯甲酸甲酯(205mg, 0.692mmol, 93%产率)。

[1006] MS ESI m/z 297.0(M+H)⁺

[1007] 150B: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基苯甲酸锂: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基苯甲酸甲酯(205mg, 0.692mmol)于THF(5mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(36.3mg, 0.865mmol)于水(1mL)中的溶液。在60℃下将混合物搅拌18小时。在真空中移除溶剂, 得到粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基苯甲酸锂(189mg), 其以原样用于下一步骤中。

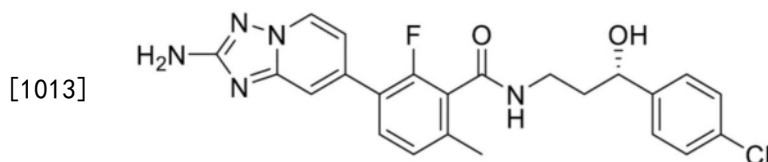
[1008] MS ESI m/z 283.09(M+H)⁺

[1009] 150: 向粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基苯甲酸锂(17mg, 0.060mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg, 0.042mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.053mL, 0.30mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物中添加BOP(40mg, 0.090mmol)并在44℃下将混合物搅拌3天。将混合物用甲醇(2mL)稀释并过滤, 并将粗滤液经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含乙酸铵; 梯度: 在16% B保持0分钟, 经20分钟16-56% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-乙基苯甲酰胺(12.7mg, 0.028mmol, 46%产率)。

[1010] ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.40 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 5H), 7.24 (dd, J=7.0, 1.8Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.41 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 2.77 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.86 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1011] MS ESI m/z 450.09(M+H)⁺

[1012] 实施例151: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1014] 151A: 3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯: 向3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(307mg, 1.32mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加碳酸钾(455mg, 3.29mmol)并在室温下将所得溶液搅拌10分钟。添加碘甲烷(0.12mL, 1.98mmol)并将所得混合物搅拌隔夜。使混合物在EtOAc与

饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将EtOAc层用10% LiCl水溶液(2×),随后盐水(1×)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈浅黄色油状的3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(277mg,1.11mmol,84%产率),其在高真空下随时间推移而变为固体。

[1015] 151B:N,N-双-Boc-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸:在100℃下,将双-Boc-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(500mg,1.210mmol)、联硼酸频那醇酯(384mg,1.51mmol)、乙酸钾(356mg,3.63mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(49mg,0.060mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的混合物加热45分钟。将粗反应混合物直接用于下一步骤中:假定100%产率。

[1016] MS ESI m/z 379.2(M+H)⁺

[1017] 151C:3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯:向151B中所描述的含有N,N-双-Boc-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸的粗反应混合物中添加3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(275mg,1.11mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(36mg,0.056mmol)。将混合物通过使氮气鼓泡通过5分钟进行脱气。迅速添加2M K₃PO₄水溶液(1.7mL,3.34mmol)并在搅拌下,在100℃下将反应混合物加热15分钟。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并将干装载物通过急骤二氧化硅柱色谱(洗脱梯度0-100% EtOAc/Hex)纯化,得到呈晶体米色固体状的3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(475mg,0.949mmol,85%产率)。

[1018] MS ESI m/z 501.3(M+H)⁺

[1019] 151D:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯:在室温下,将3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(475mg,0.949mmol)于TFA(5mL)中的溶液搅拌隔夜。浓缩反应混合物,得到呈棕褐色固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(285mg,0.902mmol,95%产率)。

[1020] MS ESI m/z 301.1(M+H)⁺

[1021] 151E:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(175mg,0.583mmol)于THF(8mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(30.6mg,0.728mmol)于水(1.5mL)中的溶液。在60℃下将所得混合物搅拌隔夜且接着浓缩,得到呈固体状的粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂(163mg,0.512mmol,88%产率),其以原样用于下一步骤中。

[1022] MS ESI m/z 287.2(M+H)⁺

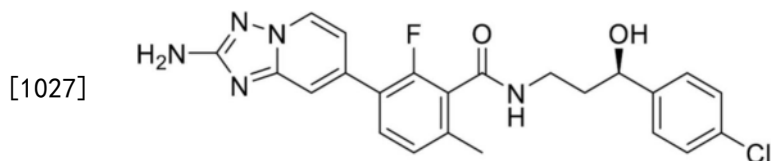
[1023] 151:在42℃下,将粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂(15mg,0.052mmol)及BOP(35mg,0.079mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg,0.042mmol)及胡尼格氏碱(0.046mL,0.26mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物搅拌3小时。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:在10% B保持0分钟,经20分钟10-50% B,接着在100% B保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并

经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(14.1mg,0.031mmol,59.3%产率)。

[1024] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (br t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.59 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (br t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.66 (br t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)。

[1025] MS ESI m/z 454.0 (M+H) $^+$

[1026] 实施例152: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1028] 152A: 3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸: 将2.0M LDA的THF/庚烷/乙苯溶液(34.9mL, 69.8mmol)及THF(127mL)的混合物冷却至-78℃。在搅拌下,向冷却的混合物中逐滴添加4-溴-3-氟甲苯(8.03mL, 63.5mmol)。当添加完成后,在-78℃下将混合物搅拌20分钟。接着整份添加粉碎的固体二氧化碳(5.59g, 127mmol)。黄色混合物迅速变为红色且又迅速褪色为浅黄色。在-78℃下将所得混合物搅拌20分钟。通过添加水淬灭反应并使其升温至室温。将混合物再用水稀释并用EtOAc(2×)萃取。通过添加1N HCl水溶液使碱性水层达到pH 1。过滤所得悬浮液并在真空下干燥固体,得到3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(3.44g, 14.8mmol, 23%产率)。

[1029] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.61 (m, 1H), 7.11 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 2.32 (s, 3H)。

[1030] 152B: (2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸: 在100℃下,将乙酸钾(691mg, 7.04mmol)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(500mg, 2.35mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(96.0mg, 0.117mmol)及联硼酸频那醇酯(894mg, 3.52mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的经搅拌混合物加热1小时。将混合物以原样直接用于下一步骤中。假定100%产率。

[1031] MS ESI m/z 179.0 (M+H) $^+$

[1032] 152C: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸: 向152B中所描述的含有(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸的经搅拌粗混合物中添加3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(750mg, 3.22mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯(120mg, 0.183mmol)。将混合物通过使氮气鼓泡通过5分钟进行脱气。迅速添加2M K₃PO₄水溶液(5.22mL, 10.4mmol)并在100℃下,将反应混合物加热3小时。将混合物冷却至室温,接着用1N NaOH水溶液(50mL)稀释并用EtOAc(1×)萃取。用6N HCl酸化水层,此时产物自溶液沉淀析出。通过过滤分离固体并干燥,得到呈棕褐色固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(515mg, 1.62mmol, 75%产率)。

[1033] MS ESI m/z 287.1 (M+H) $^+$

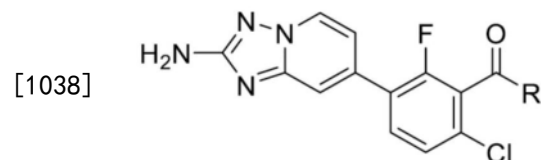
[1034] 152: 在44℃下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(20mg, 0.070mmol)、BOP(46.3mg, 0.105mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸

盐 (19.4mg, 0.087mmol) 及胡尼格氏碱 (0.073mL, 0.42mmol) 于DMF (1mL) 中的混合物搅拌3天。将粗材料经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.1%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.1%三氟乙酸; 梯度: 在15% B保持0分钟, 经20分钟15-55% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺 (10.6mg, 0.023mmol, 33% 产率)。

[1035] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.58 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 1H), 4.66 (br t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H)。

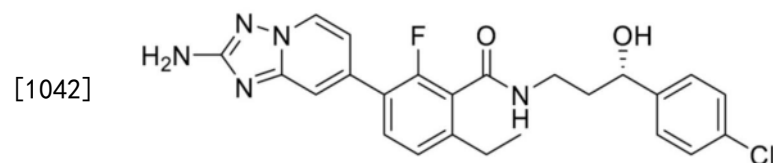
[1036] MS ESI m/z 454.3 (M+H) $^+$

[1037] 表12: 表12中的化合物以与实施例152类似的方式制备, 其中在第三个步骤中使用3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸替代3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸。



实施例 编号	名称	R	M+H $^+$	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
[1039] 153	(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲		474.2	8.81 (br t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.43 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.76 - 4.60 (m,
	酰胺			1H), 3.41 (br s, 1H), 3.32 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H)
[1040] 154	(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲		474.2	8.81 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.18 - 6.99 (m, 1H), 4.69 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.44 - 3.23 (m, 1H), 1.83 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)
	酰胺			

[1041] 实施例155: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺



[1043] 155A: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯: 在

100℃下,将乙酸钾(380mg,3.87mmol)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(275mg,1.29mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(53mg,0.065mmol)及联硼酸频那醇酯(492mg,1.94mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的经搅拌混合物加热1小时。向反应混合物中添加3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(300mg,1.12mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯(II)(37mg,0.056mmol)。为使反应物脱气,使氮气鼓泡通过混合物,持续5分钟。迅速添加2M磷酸三钾水溶液(1.68mL,3.36mmol)并在室温下将反应混合物搅拌隔夜。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并通过急骤柱色谱(24g二氧化硅,洗脱梯度0-100%乙酸乙酯/Hex,随后0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。将纯洗脱份合并且减压浓缩,得到呈米色固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(335mg,0.992mmol,88%产率)。

[1044] MS ESI m/z 321.2(M+H)⁺

[1045] 155B:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-乙烯基苯甲酸甲酯:用氮气将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(350mg,1.09mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(49.3mg,0.120mmol)、乙酸钯(II)(12.3mg,0.055mmol)及6-甲基-2-乙烯基-1,3,6,2-二氧氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(399mg,2.18mmol)于1,4-二噁烷(6.5mL)中的混合物吹扫1分钟。添加2M磷酸三钾水溶液(3.00mL,6.00mmol),并将反应混合物加热至100℃,保持1小时。在100℃下,黄色反应混合物在40分钟内变为橙色。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并通过急骤柱色谱(24g二氧化硅,洗脱梯度0-100%乙酸乙酯/Hex,随后0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。将纯洗脱份合并且减压浓缩,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-乙烯基苯甲酸甲酯(217mg,0.695mmol,64%产率)。

[1046] MS ESI m/z 313.2(M+H)⁺

[1047] 155C:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-乙烯基苯甲酸甲酯(217mg,0.695mmol)于乙醇(6.5mL)中的溶液中添加10%钯/碳(73.9mg,0.069mmol)。通过将容器在真空中置放5分钟且接着再填充氢气来使所得混合物脱气。在室温下,在氢气氛围下将混合物搅拌隔夜。过滤反应混合物并减压浓缩,得到固体3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(220mg,0.630mmol,91%产率)。产物不经进一步纯化即以原样使用。

[1048] MS ESI m/z 315.2(M+H)⁺

[1049] 155D:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸锂:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(220mg,0.700mmol)于四氢呋喃(5mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(36.7mg,0.875mmol)于1mL水中的溶液。在65℃下将所得混合物搅拌隔夜。将混合物浓缩成固体,得到粗-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸锂。此材料不经进一步纯化即以原样使用。

[1050] MS ESI m/z 301.2(M+H)⁺

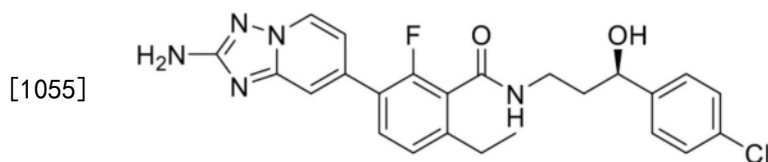
[1051] 155:在40℃下,将粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸锂(15mg,0.050mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷(33mg,

0.075mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg,0.042mmol)及二异丙基乙胺(0.044mL,0.25mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物搅拌3天。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在17% B保持0分钟,经20分钟17-57% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺(11.8mg,0.025mmol,51%产率)。

[1052] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.66(t,J=5.7Hz,1H),8.61(d,J=7.1Hz,1H),7.62(t,J=8.1Hz,1H),7.49(s,1H),7.42-7.36(m,4H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.09(s,2H),5.44(d,J=4.5Hz,1H),4.69-4.63(m,1H),3.38-3.26(m,1H),2.64(q,J=7.5Hz,2H),1.81(q,J=7.0Hz,2H),1.20(t,J=7.6Hz,3H)。一些质子信号因水峰抑制而被遮挡。

[1053] MS ESI m/z 468.1(M+H) $^+$

[1054] 实施例156:(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺

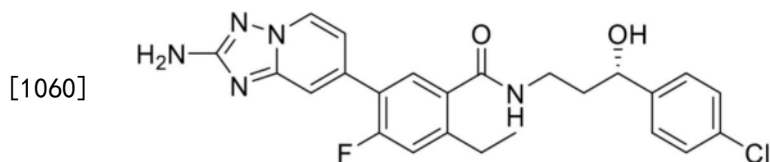


[1056] 在44℃下,将粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺锂(22mg,0.073mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷(48.6mg,0.110mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(20mg,0.092mmol)及二异丙基乙胺(0.077mL,0.440mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物搅拌3天。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经25分钟15-52% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺(10.6mg,0.023mmol,31%产率)。

[1057] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.65-8.60(m,2H),7.62(t,J=8.1Hz,1H),7.50(s,1H),7.42-7.36(m,4H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),7.05(br d,J=7.0Hz,1H),6.07(s,2H),5.40(d,J=4.6Hz,1H),4.73-4.60(m,1H),2.65(q,J=7.3Hz,2H),1.92-1.77(m,1H),1.82(br d,J=6.7Hz,1H),1.21(t,J=7.6Hz,3H)。

[1058] MS ESI m/z 468.3(M+H) $^+$

[1059] 实施例157:(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-乙基-4-氟苯甲酰胺



[1061] 157A: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-4-氟苯甲酸甲酯: 在 100℃ 下, 将乙酸钾(380mg, 3.87mmol)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(275mg, 1.29mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(53mg, 0.065mmol)及联硼酸频那醇酯(492mg, 1.94mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的经搅拌混合物中加热1小时。向反应混合物中添加5-溴-2-氯-4-氟苯甲酸甲酯(300mg, 1.12mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯(II)(37mg, 0.056mmol)。为使反应物脱气, 使氮气鼓泡通过混合物5分钟。迅速添加2M磷酸三钾水溶液(1.7mL, 3.36mmol)并在室温下将反应混合物搅拌隔夜。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并通过急骤柱色谱(24g二氧化硅, 洗脱梯度0-100%乙酸乙酯/Hex, 随后0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。减压浓缩纯洗脱份, 得到呈米色固体状的5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-4-氟苯甲酸甲酯(293mg, 0.868mmol, 77%产率)。

[1062] MS ESI m/z 321.2(M+H)⁺

[1063] 157B: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-乙烯基苯甲酸甲酯: 用氮气将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氯-4-氟苯甲酸甲酯(293mg, 0.914mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(41.3mg, 0.100mmol)、乙酸钯(II)(10mg, 0.046mmol)及6-甲基-2-乙烯基-1,3,6,2-二氧氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(334mg, 1.83mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物吹扫1分钟。添加2M磷酸三钾水溶液(2.51mL, 5.02mmol)并将反应混合物加热至100℃, 保持1小时。在100℃下, 黄色反应混合物在40分钟内变为橙色。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并通过急骤柱色谱(24g二氧化硅, 洗脱梯度0-100%乙酸乙酯/Hex, 随后0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。将纯洗脱份合并并且减压浓缩, 得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-乙烯基苯甲酸甲酯(111mg, 0.355mmol, 39%产率)。

[1064] MS ESI m/z 313.1(M+H)⁺

[1065] 157C: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基-4-氟苯甲酸甲酯: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-氟-2-乙烯基苯甲酸甲酯(111mg, 0.355mmol)于乙醇(6.5mL)中的溶液中添加10%钯/碳(38mg, 0.036mmol)。在真空下保持5分钟使所得混合物脱气, 接着用氢气再填充容器并在氢气氛围下, 在室温下搅拌3天。过滤反应混合物并减压浓缩, 得到固体5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基-4-氟苯甲酸甲酯(79mg, 0.25mmol, 71%产率)。产物不经进一步纯化即以原样使用。

[1066] MS ESI m/z 315.2(M+H)⁺

[1067] 157D: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基-4-氟苯甲酸锂: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基-4-氟苯甲酸甲酯(79mg, 0.25mmol)于四氢呋喃(5mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(13.2mg, 0.314mmol)于1mL水中的溶液。在60℃下将所得混合物搅拌隔夜。将混合物真空浓缩成固体, 得到粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基-4-氟苯甲酸锂(75mg, 0.25mmol, 99%产率)。

率)。将该材料不经进一步纯化即以原样使用。

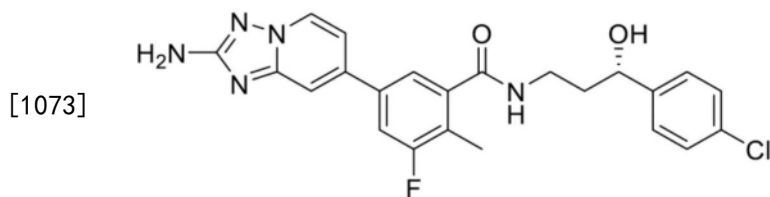
[1068] MS ESI m/z 301.1(M+H)⁺

[1069] 157: 在40℃下, 将粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-乙基-4-氟苯甲酸锂(13mg, 0.043mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷(29mg, 0.065mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg, 0.042mmol)及二异丙基乙胺(0.038mL, 0.22mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物搅拌3天。将粗混合物经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含乙酸铵; 梯度: 在20% B保持0分钟, 经20分钟20-60% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-乙基-4-氟苯甲酰胺(8.1mg, 0.017mmol, 39%产率)。

[1070] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.41 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.30 (d, J=12.1Hz, 1H), 7.10 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.43 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.78 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.84 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1071] MS ESI m/z 468.1(M+H)⁺

[1072] 实施例158: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺



[1074] 158A: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯: 在100℃下, 将乙酸钾(691mg, 7.04mmol)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(500mg, 2.35mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(96mg, 0.12mmol)及联硼酸频那醇酯(894mg, 3.52mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的经搅拌混合物加热1小时。向反应混合物中添加5-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(600mg, 2.43mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯(II)(79mg, 0.12mmol)。为使反应物脱气, 使氮气鼓泡通过混合物5分钟。迅速添加2M磷酸三钾水溶液(3.64mL, 7.29mmol)并将反应混合物加热至100℃, 保持30分钟。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并通过急骤柱色谱(40g二氧化硅, 洗脱梯度0-100%乙酸乙酯/Hex, 随后0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。将纯洗脱份合并并且减压浓缩, 得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(677mg, 2.21mmol, 91%产率)。

[1075] MS ESI m/z 301.1(M+H)⁺

[1076] 158B: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸锂: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(677mg, 2.21mmol)于四氢呋喃(10mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(114mg, 2.71mmol)于1.5mL水中的溶液。在60℃下将所得混合物搅拌3天。再添加于0.5mL水中的5mg

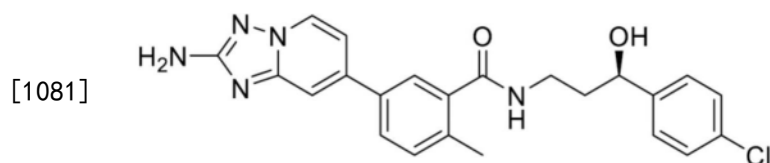
单水合氢氧化锂并在60℃下搅拌反应6小时。真空浓缩混合物,得到呈米色固体状的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸锂(599mg,1.99mmol,88%产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样使用。

[1077] 158:在44℃下,将5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸锂(22mg,0.077mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷(51mg,0.115mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(21.3mg,0.096mmol)及二异丙基乙胺(0.081mL,0.461mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物搅拌隔夜。将粗混合物经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经20分钟15-55% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺(8.1mg,0.018mmol,23%产率)。

[1078] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.60(d,J=7.3Hz,1H),8.47(br t,J=5.2Hz,1H),7.76(s,1H),7.74(d,J=11.4Hz,1H),7.58(s,1H),7.40(s,4H),7.28(dd,J=7.0,1.8Hz,1H),6.06(s,2H),5.43(d,J=4.6Hz,1H),4.76-4.65(m,1H),3.33(br s,1H),2.31-2.26(m,3H),1.92-1.83(m,2H)。

[1079] MS ESI m/z 454.0(M+H) $^+$

[1080] 实施例159:(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺



[1082] 159A:5-溴-2-甲基苯甲酸乙酯:将5-溴-2-甲基苯甲酸(1.50g,6.98mmol)于乙醇(20mL)及硫酸(0.558mL,10.5mmol)中的溶液加热至回流并搅拌隔夜。减压移除乙醇并通过小心地添加10%碳酸氢钠水溶液中和残留混合物。用100mL乙酸乙酯萃取粗残余物两次。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈油状的5-溴-2-甲基苯甲酸乙酯(1.45g,5.67mmol,81%产率)。

[1083] 159B:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸甲酯:在100℃下,将乙酸钾(346mg,3.52mmol)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(250mg,1.17mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(48mg,0.059mmol)及联硼酸频那醇酯(447mg,1.76mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的经搅拌混合物加热45分钟。向反应混合物中添加5-溴-2-甲基苯甲酸乙酯(310mg,1.275mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钯(II)(42mg,0.064mmol)。为使反应物脱气,使氮气鼓泡通过混合物5分钟。迅速添加2M磷酸三钾水溶液(1.9mL,3.83mmol)并将反应混合物加热至100℃,保持30分钟。将粗反应混合物浓缩至硅藻土上并通过急骤柱色谱(24g二氧化硅,洗脱梯度0-100%乙酸乙酯/Hex,随后0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化。将纯洗脱份合并且减压浓缩,得到呈米色固体状的5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸乙酯

(261mg, 0.872mmol, 68% 产率)。

[1084] MS ESI m/z 297.3 (M+H)⁺

[1085] 159C: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸锂: 向5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸乙酯(261mg, 0.872mmol)于四氢呋喃(5mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(48.5mg, 1.16mmol)于1.5mL水中的溶液。在60℃下将所得混合物搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩, 得到呈浅褐色固体状的粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸锂(245mg, 0.822mmol, 89% 产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样使用。

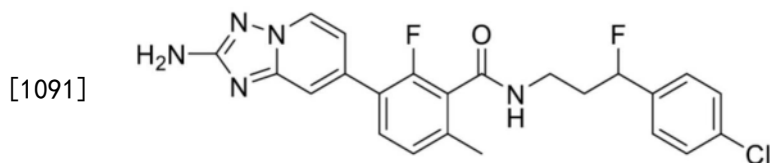
[1086] MS ESI m/z 269.1 (M+H)⁺

[1087] 159: 在44℃下, 将粗5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基苯甲酸锂(20mg, 0.075mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷(49.5mg, 0.112mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(21mg, 0.093mmol)及二异丙基乙胺(0.078mL, 0.48mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的混合物搅拌3天。将粗混合物经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.05%三氟乙酸; 梯度: 在10% B保持0分钟, 经20分钟10-50% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-甲基苯甲酰胺(17.4mg, 0.038mmol, 51% 产率)。

[1088] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.39 (br t, J=5.3Hz, 1H), 7.78 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 7H), 4.68 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.33 (br d, J=7.0Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.87 (q, J=6.8Hz, 2H)。

[1089] MS ESI m/z 436.1 (M+H)⁺

[1090] 实施例160: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氟丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



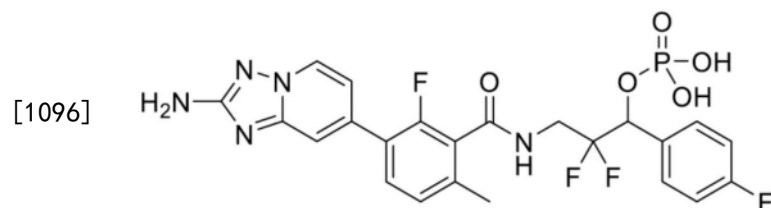
[1092] 在氮气氛围下, 经由注射泵用deoxo-fluor(0.015mL, 0.083mmol)于DCM(1mL)中的溶液处理(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(25mg, 0.055mmol)于DCM(1mL)中的0℃混合物30分钟。在0℃下将所得混合物搅拌1小时且接着使其升温至室温。通过添加数滴甲醇淬灭混合物。真空浓缩所得粗混合物, 接着将其再溶解于甲醇中。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在23% B保持0分钟, 经20分钟23-63% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氟丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(5.2mg, 0.011mmol, 21%

产率)。

[1093] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.98 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.71-5.53 (m, 1H), 3.46-3.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19-1.92 (m, 2H)。

[1094] MS ESI m/z 456.0 ($M+H$) $^+$ 。

[1095] 实施例161: 磷酸二氢3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯, 外消旋体

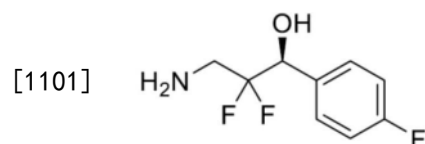


[1097] 在0℃下,向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(47mg, 0.099mmol)及二异丙基氨基亚磷酸二-叔丁酯(0.066ml, 0.208mmol)于DMF(1ml)中的溶液中添加1H-四唑(14.60mg, 0.208mmol)并在0℃至室温下将反应混合物搅拌隔夜。将反应混合物在EtOAc(30ml)与水(25ml)之间分配。用10% LiCl溶液(2×20ml)及盐水(20ml)洗涤有机层。在经无水硫酸钠干燥后,浓缩有机层并在4gm硅胶滤筒上,用0-9% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱,对残余物进行色谱。浓缩含产物的洗脱份,得到55mg呈白色固体状的磷酸3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯二-叔丁酯及(7-(3-((3-((二-叔丁氧基磷酰基)氧基)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基磷酸二-叔丁酯的混合物。将混合物溶解于1ml TFA中并使其在室温下静置1.5小时。在真空中移除挥发性物质并将残余物溶解于DMF中,且经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在0% B保持0分钟,经23分钟0-46% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到磷酸二氢3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯外消旋体(12.7mg, 0.023mmol, 35%产率)。

[1098] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.27-8.88 (m, 1H), 8.60 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.03 (dt, $J=7.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (br s, 2H), 5.63-5.27 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.30 (s, 3H) 磷酸酯质子缺失。

[1099] MS ESI m/z 554.3 ($M+H$) $^+$

[1100] 中间体1: (S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇



[1102] 中间体1A: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯: 用4-氟苯甲醛(140g,

1.13mol)于THF(100mL)中的溶液逐滴处理Zn(95.9g,1.47mol)于THF(840mL)中的混合物。添加后,在搅拌下将所得混合物加热至65℃,且接着将2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(275g,1.35mol)逐滴添加至加热的混合物中。在65℃下将所得混合物搅拌1小时。将混合物冷却且接着通过添加饱和NaHSO₄水溶液(1L)淬灭。用EtOAc(300mL×2)萃取残余物,将有机层用盐水(300mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。将残余物通过柱色谱(SiO₂,洗脱梯度石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)纯化,得到呈无色油状的2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(195g,786mmol,70%产率)。

[1103] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.42-7.46(m,2H),7.07-7.12(m,2H),5.17(dd,J=15.2Hz,8.0Hz,1H),4.32(q,J=7.2Hz,2H),2.74(s,1H),1.31(t,J=7.2Hz 3H)。

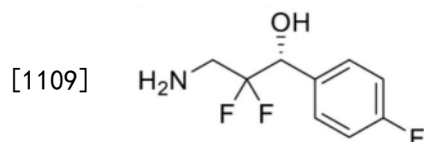
[1104] 中间体1B:(S)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺:在0℃下,向2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(180g,725mmol)于MeOH(1.2L)中的溶液中添加NH₃/MeOH溶液(7M,414mL)。在20℃下将混合物搅拌1小时。二氧化硅TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1,R_f-sm=0.46,R_f-产物=0.00)显示起始物质完全消耗。真空浓缩反应混合物,并将残余物(100g)通过手性SFC(柱:Daicel Chiralpak AS(250mm×50mm,10μm颗粒);移动相A:CO₂;移动相B:含0.1%氢氧化铵的MeOH;15B%等度洗脱,操作时间:11分钟)分离。(S)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(32g,146mmol,20%产率)为自SFC色谱洗脱的第一异构体且在真空浓缩后以浅黄色固体获得。该材料的绝对立体化学为经由X射线晶体学实验测定。

[1105] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.03(s,1H),7.88(s,1H),7.42-7.48(m,2H),7.17-7.24(m,2H),6.42(d,J=5.6Hz,1H),5.06-5.14(m,1H)。

[1106] 中间体1:在0℃下,向(S)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(45g,205mmol)于THF(280mL)中的溶液中逐滴添加10M BH₃-Me₂S的THF溶液(71.9mL,719mmol)。接着,将混合物加热至65℃并搅拌1小时。二氧化硅TLC(石油醚:乙酸乙酯=0:1,R_f-sm=0.71,R_f-产物=0.00)显示起始物质完全消耗。通过在0℃下添加MeOH(100mL)来淬灭反应混合物。将所得物搅拌0.5小时且接着真空浓缩。向所得白色固体中加入1L的1N HCl水溶液。接着,在65-70℃下将所得悬浮液搅拌30分钟,在此期间得到无色溶液。将酸性水溶液冷却至室温且接着在分液漏斗中用EtOAc(200mL,100mL)洗涤并分离各层。在分液漏斗中,用1N NaOH水溶液直至达到pH=8,来使酸性水层呈碱性。接着,用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的(S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(33g,158mmol,77%产率,98%纯度)。

[1107] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.45-7.48(m,2H),7.05-7.11(m,2H),4.91(dd,J=15.2Hz,7.6Hz,1H),3.04-3.10(m,1H),2.91-3.01(m,1H)。

[1108] 中间体2:(R)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇



[1110] 中间体2A:(R)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺:标题化合物以中间体1B的制备中所描述的制备型手性SFC分离洗脱的第二异构体获得。由此获得呈白色固体状的(R)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(44g,201mmol,28%产率)。

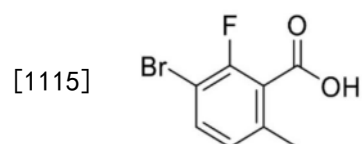
[1111] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.03(s,1H),7.88(s,1H),7.42-7.48(m,2H),7.17-

7.24(m, 2H), 6.42(d, J=5.6Hz, 1H), 5.06-5.14(m, 1H)。

[1112] 中间体2: 在0℃下, 向(R)-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(32g, 146mmol)于THF(210mL)中的溶液中逐滴添加10M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 的THF溶液(51.1mL, 511mmol)。接着, 将混合物加热至65℃并搅拌1小时。二氧化硅TLC(石油醚: 乙酸乙酯=0:1, $R_f\text{-sm}=0.71$, $R_f\text{-产物}=0.00$)显示起始物质完全消耗。通过在0℃下添加MeOH(100mL)来淬灭反应混合物。将所得物搅拌0.5小时且接着真空浓缩。向所得白色固体中加入1L的1N HCl水溶液。接着, 在65-70℃下将所得悬浮液搅拌30分钟, 在此期间得到无色溶液。将酸性水溶液冷却至室温且接着在分液漏斗中用EtOAc(200mL, 100mL)洗涤, 并分离各层。在分液漏斗中, 用1N NaOH水溶液直至达到pH=8, 来使酸性水层呈碱性。接着, 用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到呈白色固体状的(R)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(22g, 106mmol, 72%产率, 99%纯度)。

[1113] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.45-7.49(m, 2H), 7.06-7.11(m, 2H), 4.91(dd, J=15.2Hz, 7.6Hz, 1H), 2.99-3.10(m, 1H), 2.90-2.97(m, 1H)。

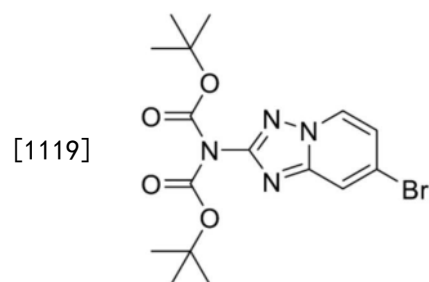
[1114] 中间体3: 3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸



[1116] 在-10℃下, 向2,2,6,6-四甲基哌啶(5.94mL, 34.9mmol)于THF(50mL)中的溶液中逐滴添加正丁基锂(21.82mL, 34.9mmol)并在相同温度下将混合物搅拌1.5小时。将温度降低至-78℃并逐滴添加1-溴-2-氟-4-甲基苯(3.69mL, 29.1mmol), 且将混合物搅拌30分钟。接着, 整份添加干燥的粉末状二氧化碳(2.56g, 58.2mmol)并将混合物搅拌20分钟。LCMS显示起始物质优选地转化成具有所需质量的峰。在-78℃下, 用1.5N HCl(50mL)达到约pH 1来淬灭反应混合物并使反应物升温至室温。分离有机层, 并用EtOAc(2×30mL)萃取水层。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗残余物溶解于MeOH(25mL)中, 加热至约40℃并缓慢添加水(75mL), 在此期间固体沉淀析出。将混合物搅拌20分钟并使其达到室温。将固体通过过滤收集, 用水(30mL)洗涤并干燥, 得到呈灰白色固体状的3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(6.1g, 25.8mmol, 89%产率)。

[1117] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.80(br s, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 7.2Hz, 1H), 7.11(d, J=8.0Hz, 1H), 2.31(s, 3H)。

[1118] 中间体4: (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸叔丁酯



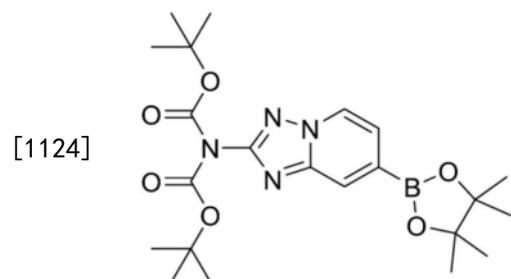
[1120] 在室温下, 向2L单颈圆底烧瓶中装入7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

(46g, 216mmol) 及 DCM (700mL), 得到白色浆液。向烧瓶中添加 TEA (105mL, 756mmol) 及 DMAP (2.64g, 21.59mmol)。将混合物搅拌 10 分钟, 接着经 30 分钟缓慢添加 Boc 酐 (150mL, 648mmol)。在添加期间观察到活跃放热。在 40℃ 下将白色浆液加热至回流并保持隔夜。将褐色溶液真空浓缩至干。将黄色半固体通过硅胶色谱, 使用 750g Redisep 二氧化硅柱且使用石油醚/EtOAc 作为溶剂进行纯化, 得到 (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸叔丁酯 (76.8g, 180mmol, 83% 产率)。

[1121] ^1H NMR (499MHz, 氯仿-d) 位移 8.42 (dd, $J=7.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=2.0, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=7.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 1.49 (s, 18H)。

[1122] MS ESI m/z 413.0 (M+H) $^+$

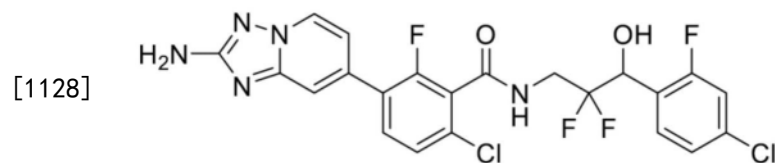
[1123] 中间体 5: (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸叔丁酯



[1125] 向配备磁力搅拌棒的干燥 3 颈 3L 圆底烧瓶中装入 (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)(叔丁氧羰基)氨基甲酸叔丁酯 (100g, 242mmol) 及 1,4-二噁烷 (968mL)。在 N_2 下添加乙酸钾 (71.2g, 726mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷) (67.6g, 266mmol)、X-Phos (4.61g, 9.68mmol) 及 X-Phos-Pd-G2 (3.80g, 4.84mmol)。用氮气吹扫反应混合物并在 N_2 下加热至 95℃。通过 HPLC 及 LC/MS 监测反应进程。在 LC/MS 指示起始物质完全消耗后, 使反应物冷却至室温并经由硅藻土过滤。用 DCM 洗涤滤饼, 并收集滤液且在真空中蒸发。将粗产物通过硅胶色谱, 用己烷/乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到 (叔丁氧羰基)(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (87.1g, 188mmol, 78% 产率)。

[1126] ^1H NMR (499MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (dd, $J=6.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (t, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=6.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 1.57 (s, 4H), 1.47 (s, 18H), 1.40 (s, 12H)。

[1127] 实施例 162: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺



[1129] 对映异构体 1

[1130] 162A: 3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯: 在配备磁力搅拌棒的 250mL 圆底烧瓶中, 将 3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸 (10.4g, 40.8mmol) 及碳酸钾 (14.1g, 102mmol) 组合于无水 DMF (136mL) 中。向经搅拌的悬浮液中添加碘甲烷 (3.83mL, 61.3mmol)。在室温下将混合物搅拌 24 小时。用 EtOAc (400mL) 稀释反应混合物并过滤出固体且用 EtOAc 冲洗。真空浓缩滤液, 得到残余

物,接着用EtOAc (175mL) 稀释,并将有机层用水 (3×50mL) 且接着盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物在高真空下置放1小时,得到呈黄色油状的3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(11.0g,40.8mmol,定量)。未执行进一步纯化。

[1131] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.57 (dd, J=8.6, 7.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[1132] 162B: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯: 在具有磁力搅拌棒且处于氮气覆盖下的500mL圆底烧瓶中,将3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(10.9g,40.8mmol)与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(10.9g,42.8mmol)、乙酸钾(6.01g,61.2mmol)及二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钨-CH₂Cl₂加合物(1.67g,2.04mmol)组合。将混合物悬浮于1,4-二噁烷(136mL)中。接着,将容器装备回流冷凝器,并在迅速搅拌下,将悬浮液反复地抽气且接着用氮气吹扫五次进行脱气。接着,将混合物加热至85℃,保持3小时。将混合物冷却至室温后,添加7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(8.69g,40.8mmol)、磷酸三钾(2M于水中)(61.2mL,122mmol)及二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钨-CH₂Cl₂加合物(1.67g,2.04mmol)并在75℃下将所得混合物搅拌14.5小时。真空浓缩反应混合物以移除有机溶剂,并向残余物中添加EtOAc (600mL) 且过滤所得物,得到两相滤液(标为滤液1)以及分离的固体。将固体用EtOAc (600mL,接着2×100mL) 且接着DCM(2×100mL) 研磨若干次,直至LCMS证实残留固体不再含有所需产物。丢弃残留固体。将有机研磨液(triturant)合并且放在一边。分离滤液1各相,并将分离的有机相与有机研磨液组合。将滤液1的水相用水(100mL) 稀释并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将这些EtOAc萃取液与其他有机相组合。用EtOAc将合并的有机相稀释至1500mL总体积且接着,用盐水(250mL,接着2×100mL) 洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。在加热下,将粗残余物以固体形式悬浮于DCM(150mL)中,并向经搅拌的悬浮液中添加己烷(100mL)中。经由旋转蒸发小心地自悬浮液移除100mL有机物并在冰浴中冷却所得物且过滤,得到褐色粉末,将其用乙醚冲洗并空气干燥,得到第1批3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(5.86g,18.3mmol,45%产率)。浓缩由第1批分离得到的滤液并将残余物通过硅胶柱色谱(330g二氧化硅滤筒,洗脱梯度0-100%己烷:EtOAc,随后用30:1DCM:MeOH洗脱)纯化,得到呈灰白色粉末状的第2批3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(1.14g,3.50mmol,9%产率)。

[1133] 第1批及第2批组合并以原样用于下一步骤。

[1134] MS ESI m/z 320.8(M+H)⁺

[1135] 162C: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸: 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(7.00g,21.8mmol)及1M氢氧化钠水溶液(32.7mL,32.7mmol)于MeOH(100mL)中的溶液加热至85℃,保持3.5小时。浓缩深褐色反应混合物以移除甲醇,接着添加100mL水。过滤所得悬浮液以移除少量褐色粉末状固体,将其丢弃。迅速搅拌褐色澄清滤液并通过缓慢添加12M浓HCl(约2.7mL)进行酸化,直至pH试纸量测pH值为约2至3。在酸添加期间,出现大量沉淀。在冰浴中冷却混合物并通过抽吸过滤(布氏漏斗(Buchner funnel)及滤纸)来收集固体,用冷去离子水冲洗,并使其空气干燥隔夜,且接着在高真空下置放数小时,得到呈褐色粉末状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(6.39g,20.8mmol,95%产率)。

[1136] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H)。

[1137] 162D: 3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯: 在配备磁力搅拌棒及回流冷凝器的2颈100mL圆底烧瓶中, 在油浴中在70℃下加热粉末状锌(0.785g, 12.0mmol)于THF(20.0mL)中的经搅拌悬浮液。经2分钟向热的经搅拌的锌悬浮液中添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(1.54mL, 12.0mmol)。观察到轻微起泡。在1分钟后, 一次性添加4-氯-2-氟苯甲醛(1.59g, 10mmol)并在70℃下将混合物加热20小时。使反应混合物达到室温并通过添加10% NaHCO_3 水溶液淬灭反应, 由此出现大量沉淀。通过在搅拌下缓慢小心地添加浓HCl来中和混合物。真空浓缩反应混合物以移除一些有机物, 接着将残余物溶解于EtOAc(100mL)及水(50mL)的混合物中, 震荡混合物, 并分离各相。反复用水洗涤有机层, 直至洗涤液的pH值为约5。将有机层用盐水(25mL)洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。将粗残余物以少量DCM装载至120g二氧化硅滤筒上, 该滤筒用己烷预先平衡。洗脱梯度100%己烷至40% EtOAc/己烷, 10柱体积。注意: 该材料具有极低UV吸亮度且需要通过TLC, 用Hanessian染色液并在加热下观测来检查洗脱份。将相同的产物洗脱份合并, 且真空浓缩, 得到呈黄色油状的3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(2.22g, 7.85mmol, 79%产率)。

[1138] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=9.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1139] 162E: 在0℃下, 3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺: 向含有3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(2.22g, 7.85mmol)的20mL闪烁小瓶中装入甲醇(10mL), 随后添加7N氨的甲醇溶液(4.49mL, 31.4mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2.5小时。真空浓缩混合物并将由此获得的粗3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(1.99g, 7.85mmol, 100%产率)以原样直接用于下一步骤中。

[1140] MS ESI m/z 252.05 (M-H) $^-$

[1141] 162F: 3-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐: 在氮气氛围下, 向装备搅拌棒及回流冷凝器的100mL圆底烧瓶中装入粗3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(1.99g, 7.85mmol)及THF(26.2mL)。在搅拌下, 添加2M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(15.7mL, 31.4mmol), 引起剧烈起泡。在72℃下将所得混合物搅拌24小时。将混合物冷却至室温且接着经由回流冷凝器的顶部用甲醇极缓慢地逐滴处理, 引起立即起泡及显著放热。添加MeOH, 直至所有起泡停止, 接着再添加4mL MeOH并将混合物再搅拌30分钟, 且接着在室温下静置隔夜。真空浓缩混合物并将残余物溶解于1M HCl水溶液(75mL)中。在搅拌下, 将所得轻微絮结的混合物加热至65℃, 保持1小时。过滤澄清无色溶液以移除任何微粒。真空浓缩混合物, 得到类白色固体泡沫状残余物, 并将残余物在高真空下置放数天, 得到呈白色泡沫状固体盐酸盐形式的3-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(1.81g, 6.61mmol, 84%产率)。

[1142] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (br s, 2H), 7.60 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=9.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.29 (br d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 3.64-3.41 (m, 2H)。

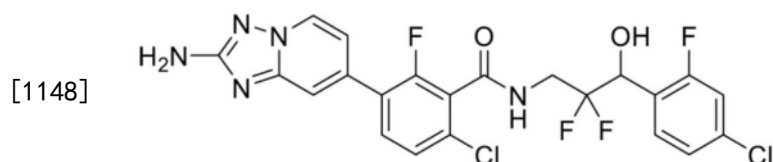
[1143] MS ESI m/z 239.75 ($M+H$)⁺

[1144] 162: 在具有PTFE螺旋盖的1打兰小瓶中, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(60.0mg, 0.196mmol)与3-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(81.0mg, 0.293mmol)及BOP(95.0mg, 0.215mmol)组合于DMF(1mL)中, 随后添加DIPEA(0.171mL, 0.978mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。过滤粗混合物并通过反相制备型HPLC, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 19mm×200mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95 乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5 乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在20% B保持0分钟, 经20分钟20-60% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有外消旋产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到残余物。在以下条件下, 使用SFC手性色谱对残余物进行进一步纯化以分离个别对映异构体: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 21×250mm, 5 μ m颗粒; 移动相: 60% CO₂/40% MeOH, 含0.1% DEA; 流动速率: 60mL/min; 注射液详情: 0.5mL的溶解于6mL DMSO中的80.7mg残余物的注射液。由此获得以所述制备型SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1(23.2mg, 0.0431mmol, 22%产率)。

[1145] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (br t, J=6.1Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.06 (br d, J=7.3Hz, 1H), 6.67 (br d, J=5.5Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H)。

[1146] MS ESI m/z 528.0 ($M+H$)⁺

[1147] 实施例163: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺



[1149] 对映异构体2

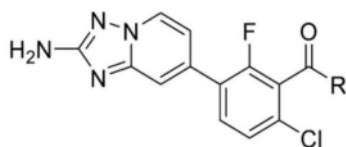
[1150] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2(20.5mg, 0.0380mmol, 19%产率)以实施例162所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1151] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (br t, J=6.1Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J=10.3Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.22 (br d, J=18.6Hz, 1H), 4.06-3.85 (m, 2H)。一个质子可能归因于水峰而缺失。

[1152] MS ESI m/z 528.3 ($M+H$)⁺

[1153] 表13: 表13中的化合物以与实施例162及163类似的方式制备。在第四个步骤中使用各种经取代的苯甲醛替代4-氯-2-氟苯甲醛。

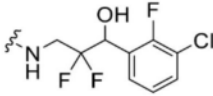
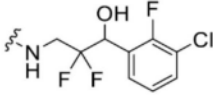
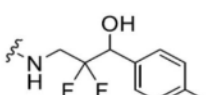
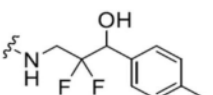
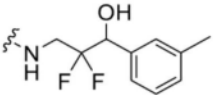
[1154]



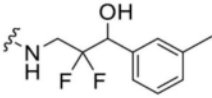
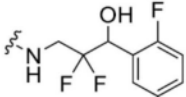
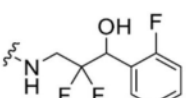
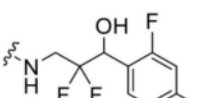
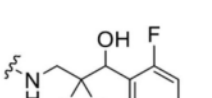
[1155]

实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
164	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	562.0	9.25 (br t, J=6.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.84 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.06 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.33 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 4.12 - 3.84 (m, 2H)。
165	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	562.0	9.25 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.16 - 6.00 (m, 2H), 5.32 (br d, J=18.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.85 (m, 2H)。
166	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(2,3-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	512.0	9.22 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.05 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.39 - 5.22 (m, 1H), 4.10 - 3.87 (m, 2H)。
167	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(2,3-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	512.0	9.23 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.74 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 4.10 - 3.87 (m, 2H)。一个质子因水而缺失
168	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-[2,2-二氟-3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	494.1	9.16 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.15 (m, 3H), 7.05 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H)。三个质子因水而缺失
169	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-[2,2-二氟-3-(3-氟苯基)-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	494.1	9.16 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 8.62 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.73 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 3H), 7.33 - 7.14 (m, 3H), 7.05 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.57 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.04 - 4.82 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 2H)。

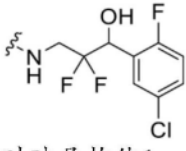
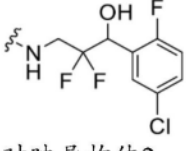
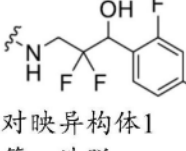
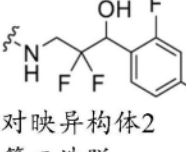
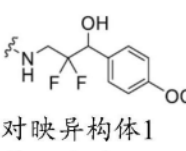
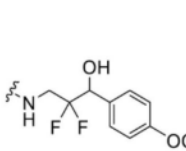
[1156]

170	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	527.9	9.23 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.73 (br t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br t, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.31 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.38 - 5.23 (m, 1H), 4.10 - 3.83 (m, 2H)。
171	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	528.0	9.22 (br t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.29 (br d, $J=18.0$ Hz, 1H), 4.10 - 3.87 (m, 2H)。
172	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(对甲苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	490.3	9.14 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.72 (br t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.19 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.05 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.35 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.17 - 5.99 (m, 2H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 3.92 - 3.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。
173	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(对甲苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	490.3	9.14 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.17 - 5.99 (m, 2H), 4.96 - 4.77 (m, 1H), 3.93 - 3.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。一个质子因水而缺失
174	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(间甲苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	490.4	9.12 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.74 (br t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.16 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.32 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 2H), 4.95 - 4.76 (m, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

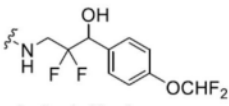
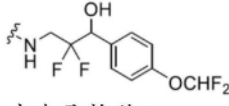
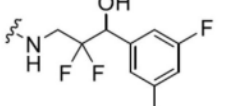
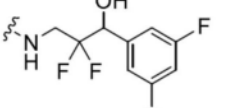
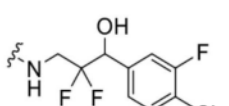
[1157]

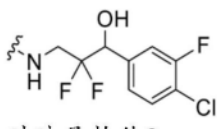
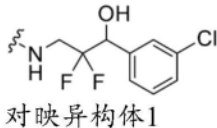
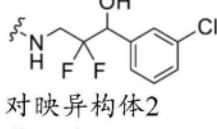
175	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(间甲基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	490.3	9.12 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.16 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.17 - 6.05 (m, 2H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。
176	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	512.3	9.22 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 3H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.67 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.24 (br d, $J=18.3$ Hz, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 2H)。两个质子因水而缺失
177	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	512.0	9.22 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.69 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 4.08 - 3.86 (m, 2H)。两个质子因水而缺失
178	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	512.3	9.22 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.21 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.21 (dt, $J=18.3, 4.1$ Hz, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 2H)。
179	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(2,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	512.3	9.26 - 9.15 (m, 1H), 8.64 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.54 (br d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.22 (br dd, $J=19.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.08 - 3.86 (m, 2H)。

[1158]

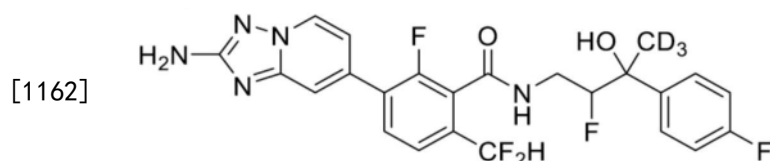
180	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(5-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	528.1	9.23 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.08 - 3.86 (m, 2H)。
181	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(5-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	528.1	9.23 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.24 (br d, <i>J</i> =19.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 2H)。
182	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-(2-氟-4-甲基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	508.3	9.20 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 6.49 (br d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.24 - 5.05 (m, 1H), 4.03 - 3.82 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。 一个质子因水而缺失
183	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-(2-氟-4-甲基苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	508.1	9.19 (br t, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 3H), 7.11 - 6.98 (m, 3H), 6.48 (br d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.29 - 5.08 (m, 1H), 4.07 - 3.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。
184	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	505.9	9.11 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 6.25 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 5H)。
185	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	506.0	9.11 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.36 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 6.25 (br d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.85 (br dd, <i>J</i> =15.3, 6.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 5H)。

[1159]

186	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	542.0	9.18 - 9.10 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.20 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.40 (m, 1H), 6.15 - 6.05 (m, 2H), 4.99 - 4.87 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H)。
187	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	542.1	9.14 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> =74.8 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.94 (dt, <i>J</i> =16.3, 5.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H)。
188	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	512.0	9.16 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.23 (br t, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.15 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.00 (br d, <i>J</i> =14.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H)。
189	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	512.0	9.16 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.23 (br t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.15 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H)。
190	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4-氯-3-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	527.9	9.15 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (br d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 7.32 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.99 (dt, <i>J</i> =16.0, 6.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 2H)。

[1160]	191	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯-3-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺		527.9	9.15 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.32 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H)。
	192	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(3-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺		510.3	9.16 (br t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.06 - 4.88 (m, 1H), 4.00 - 3.77 (m, 2H), 1.90 (s, 1H)
	193	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(3-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺		510.3	9.16 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.05 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.96 (br dd, $J=16.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.02 - 3.72 (m, 2H), 1.89 (s, 1H)

[1161] 实施例194:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d₃)苯甲酰胺



[1163] 194A:2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯-4,4,4-d₃:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、1-(4-氟苯基)乙-1-酮-2,2,2-d₃ (0.6g, 4.25mmol)、铁 (0.712g, 12.75mmol)、碘 (0.216g, 0.850mmol)、THF (8.50mL), 随后添加2-溴-2-氟乙酸乙酯 (2.36g, 12.75mmol)。通过使N₂鼓泡通过溶液5分钟来使所得混合物脱气, 且接着在60℃下搅拌12小时。将混合物冷却至室温, 并添加硅藻土。真空浓缩粗混合物, 并将其干式装载至硅胶柱上。将粗品通过急骤柱色谱 (EtOAc/己烷, 0%至20%; 20g ISC0柱) 纯化, 得到呈非对映异构体的1:1混合物形式的2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯-4,4,4-d₃ (480mg, 1.941mmol, 46%产率)。

[1164] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (ddd, $J=7.8, 6.1, 1.6$ Hz, 2H), 6.97 (q, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.03-4.65 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 1.04 (dt, $J=17.1, 7.1$ Hz, 3H)。

[1165] 194B:2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺-d₃:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯-4,4,4-d₃ (480mg, 1.941mmol) 及MeOH (3883 μ L), 随后添加于MeOH中的氨 (1664 μ L, 11.65mmol)。在40℃下将所得混合物搅拌20小时。将反应混合物真空浓缩且不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1166] MS ESI m/z 219.4 (M+H)⁺ (在LC-MS中观察到两种非对映异构体)

[1167] 194C:4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-1,1,1-d₃-2-醇:向40mL反应小瓶中装入搅

拌棒、2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(423mg, 1.94mmol)及THF(9700 μ L),随后添加BH3.DMS(2910 μ L, 5.82mmol)。在70℃下将所得混合物搅拌3小时。通过甲醇淬灭反应并真空浓缩,得到粗4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-1,1,1-d3-2-醇(245mg, 1.200mmol, 62%产率)。粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1168] 194D:3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)苯甲酰胺:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酸(0.151g, 0.560mmol)、4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-1,1,1-d3-2-醇(0.082g, 0.4mmol)及六氟磷酸((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷(V)(0.248g, 0.560mmol),随后添加DCM(4.00mL)及DIPEA(0.279mL, 1.600mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。将粗品通过急骤柱色谱(EtOAc/己烷, 0-50%; 12g ISCO柱)纯化,得到3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)苯甲酰胺(0.11g, 0.242mmol, 60%产率)。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1169] MS ESI m/z 455.1(M+H)⁺

[1170] 194E:双-Boc 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺:向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)苯甲酰胺(0.11g, 0.242mmol)、双-Boc 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.133g, 0.290mmol)及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(0.020g, 0.024mmol)。将该烧瓶抽气并回填氮气,随后添加1,4-二噁烷(1.208mL)及磷酸三钾(0.362mL, 0.725mmol)。在60℃下将所得混合物搅拌16小时。将粗品干式装载至硅藻土上,通过急骤柱色谱(EtOAc/己烷, 0%至100%; 80g ISCO柱)进行纯化,得到呈非对映异构体混合物形式的双-Boc 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺(168mg, 0.237mmol, 98%产率)。

[1171] MS ESI m/z 709.4(M+H)⁺

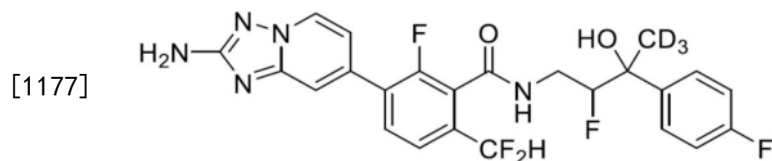
[1172] 194F:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、双-Boc 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺(168mg, 0.237mmol)及乙醇(2371 μ L),随后添加HCl(593 μ L, 2.371mmol)。在40℃下将所得混合物搅拌16小时。LC-MS指示反应完成(所需产物MW+1=509.15)。将反应混合物真空浓缩,用1.5mL DMF稀释,并过滤。将粗材料经由制备型LC/MS,使用XBridge C18柱,用乙腈:水+乙酸铵洗脱来进行纯化。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。将该材料通过SCP,使用SFC-手性色谱进一步纯化。

[1173] 第一洗脱异构体:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺(7.3mg, 0.014mmol, 6%产率)。

[1174] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(br t, J=5.5Hz, 1H), 8.66(d, J=7.0Hz, 1H), 7.86(br t, J=7.8Hz, 1H), 7.65-7.47(m, 4H), 7.23-6.88(m, 4H), 6.12(s, 2H), 4.76-4.45(m, 1H), 3.85-3.63(m, 1H), 3.08-2.89(m, 1H)。

[1175] MS ESI m/z 509.2 (M+H)⁺

[1176] 实施例195: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)苯甲酰胺

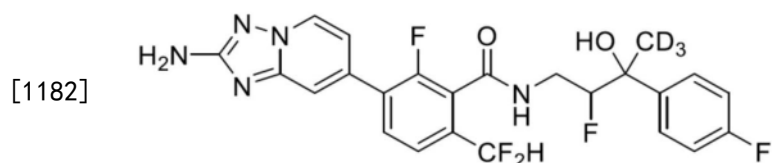


[1178] 来自实施例194F的第二洗脱异构体: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺 (5.8mg, 0.011mmol, 5%产率)。

[1179] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (br t, J=5.5Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 4H), 7.23-6.87 (m, 4H), 6.12 (s, 2H), 4.80-4.55 (m, 1H), 两个质子被溶剂峰遮挡。

[1180] MS ESI m/z 509.2 (M+H)⁺

[1181] 实施例196: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)苯甲酰胺

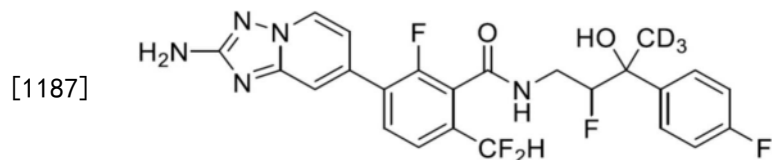


[1183] 来自实施例194F的第三洗脱异构体: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺 (9.5mg, 0.019mmol, 8%产率)。

[1184] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (br t, J=5.5Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.24-6.87 (m, 4H), 6.12 (s, 2H), 4.80-4.53 (m, 1H), 两个质子被溶剂峰遮挡。

[1185] MS ESI m/z 509.2 (M+H)⁺

[1186] 实施例197: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-(二氟甲基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)苯甲酰胺

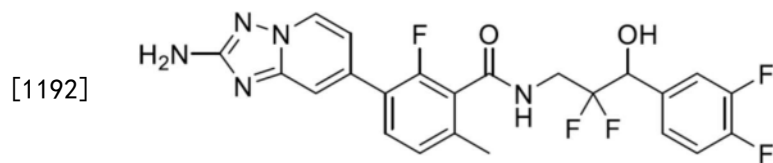


[1188] 来自实施例194F的第四洗脱异构体: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d3)-6-(甲基-d3)苯甲酰胺 (8.8mg, 0.017mmol, 7%产率)。

[1189] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (br t, J=5.6Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.23-6.89 (m, 4H), 6.12 (s, 2H), 4.74-4.50 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H)。

[1190] MS ESI m/z 509.2 (M+H)⁺

[1191] 实施例198:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1193] 对映异构体1

[1194] 198A:3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯:在250mL圆底烧瓶中,用碘甲烷(2.37mL, 25.5mmol)处理3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(4.95g, 21.3mmol)及碳酸钾(5.88g, 42.5mmol)于DMF(42.5mL)中的混合物。将混合物搅拌隔夜,接着用乙酸乙酯(200mL)稀释并过滤以移除固体。将滤液用水洗涤三次,接着用盐水洗涤,且接着经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈澄清油状的3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(4.99g, 20.2mmol, 95%产率)。

[1195] ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.51(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.94(m, 3H), 2.38(s, 3H)。

[1196] 198B:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯:在250mL圆底烧瓶中,将7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(4.78g, 18.4mmol)、3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(4.99g, 20.2mmol)、2M磷酸三钾水溶液(27.6mL, 55.1mmol)及Pd(dppf) Cl_2 -DCM加合物(0.750g, 0.919mmol)组合于1,4-二噁烷(117mL)中,得到褐色悬浮液。将反应混合物通过抽气并回填氮气3次进行脱气。将烧瓶装备回流冷凝器并在氮气氛围下加热至80℃隔夜。将混合物冷却至室温且接着减压浓缩。将粗残余物在乙酸乙酯中稀释并经由硅藻土垫过滤。用乙酸乙酯冲洗硅藻土,并减压浓缩滤液。将残余物溶解于二氯甲烷中并通过硅胶急骤色谱(梯度50-100%乙酸乙酯/己烷,随后梯度0-20%甲醇/二氯甲烷)纯化。汇集产物洗脱份并浓缩,得到呈橙色固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(2.50g, 8.33mmol, 45%产率)。

[1197] MS ESI m/z 300.95[M+H] $^+$

[1198] 198C:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸:在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(0.66g, 2.2mmol)及1M LiOH水溶液(0.223g, 9.32mmol)于MeOH(10mL)及THF(10mL)中的混合物搅拌隔夜。接着,将混合物加热至60℃,保持7小时。真空浓缩混合物以移除所有的有机溶剂,接着在搅拌下,向水性残余物中添加1M HCl水溶液(9.32mL, 9.32mmol)以使固体沉淀。将所得悬浮混合物直接真空浓缩成固体残余物并在高真空下干燥隔夜,得到粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(0.888g, 2.20mmol, 假定定量转化,约57重量%所需材料)。此材料以原样用于下一步骤中。

[1199] MS ESI m/z 286.85[M+H] $^+$

[1200] 198D:3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺:在装备回流冷凝器并处于氮气氛围下的100mL两颈圆底烧瓶中,在油浴中,在70℃下加热锌粉(-140+325目;0.981g, 15.0mmol)于THF(20.0mL)中的经搅拌悬浮液。在70℃下,经2分钟添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(1.54mL, 12.0mmol)。在片刻内,烧瓶内含物放热,由此使回流冷凝器几乎被蒸气覆盖。

2分钟后,一次性添加3,4-二氟苯甲醛(1.10mL,10.0mmol)并在70℃下将混合物加热16小时,得到略带混浊的黄色溶液。过滤混合物以移除固体,用少量EtOAc冲洗固体,并真空浓缩滤液,得到油状物。将残余物溶解于EtOAc(75mL)中并将有机层用1M HCl水溶液(30mL)且接着用盐水(30mL)洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤且浓缩,得到油状物。接着,将残余物溶解于MeOH(50mL)中并在搅拌下用7M氨的MeOH溶液(5.71mL,40.0mmol)处理隔夜。真空浓缩混合物,得到呈黄色固体状的粗3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(2.90g,10mmol,超重但假定定量转化,因这是约82%纯度),其以原样用于下一步骤中。

[1201] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.04 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.14 (br dd, J=17.9, 7.3Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H)。

[1202] MS ESI m/z 236.00 [M-H] -

[1203] 198E:3-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐:在氮气氛围下,向装备搅拌棒及回流冷凝器的圆底烧瓶中装入3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(2.89g,10.0mmol)、THF(50.0mL)及2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(20.0mL,40.0mmol)。在80℃下将所得混合物搅拌2小时。通过经回流冷凝器的顶部缓慢逐滴添加甲醇(注意:需要缓慢添加,起初每分钟约1-2mL,且接着较快添加,同时将反应保持在控制下)来淬灭反应,由此引起剧烈起泡且使混合物升温至沸点或接近沸点。以此方式添加总计15mL MeOH,直至停止起泡。使混合物在80℃油浴中回流15分钟。在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。接着,在涡旋下,在65℃下将无色浓稠油状残余物用1M HCl水溶液(20mL)处理1小时。在该小时结束时,最初混浊的混合物变澄清。接着,用EtOAc(75mL)萃取混合物,并用1M HCl(20mL)反萃取EtOAc萃取液。真空浓缩合并的水相,得到略带灰白色的固体,将其在高真空下置放2小时。由此获得呈米色固体状的3-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(2.54g,9.80mmol,98%产率)。

[1204] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.64 (br s, 2H), 7.54-7.37 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 5.08 (br dd, J=17.1, 6.0Hz, 1H), 3.53-3.32 (m, 2H)。

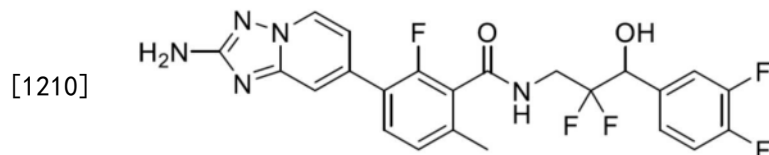
[1205] MS ESI m/z 300.95 [M+H] +

[1206] 198:在配备PTFE螺旋盖的1打兰小瓶中,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(70.0mg,0.139mmol)与3-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(85.0mg,0.279mmol)及BOP(80.0mg,0.181mmol)组合于DMF(1mL)中,随后添加DIPEA(0.243mL,1.39mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。接着,过滤粗反应混合物并通过反相制备型HPLC,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在17% B保持0分钟,经20分钟17-57% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有外消旋产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到残余物。在以下条件下,使用SFC手性色谱对残余物进行进一步纯化以分离个别对映异构体:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21×250mm,5μm颗粒;移动相:60% CO₂/40% MeOH,含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;注射液详情:0.5mL的溶解于3mL MeOH中的30.2mg残余物的注射液。由此获得以所述制备型SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(8.7mg,0.0176mmol,13%产率)。

[1207] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 5.09-4.90 (m, 1H), 3.87 (ddd, $J=19.3, 13.2, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H)。

[1208] MS ESI m/z 492.4 ($M+H$) $^+$

[1209] 实施例199: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



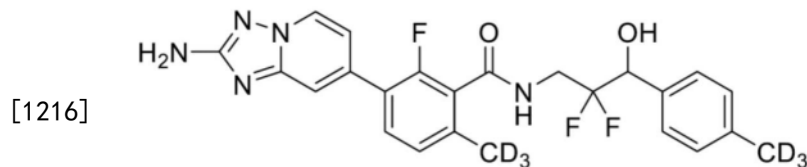
[1211] 对映异构体2

[1212] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2 (8.5mg, 0.0172mmol, 12% 产率) 以实施例198所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1213] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.31 (br s, 1H), 7.23 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

[1214] MS ESI m/z 492.1 ($M+H$) $^+$

[1215] 实施例200: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(甲基- d_3)苯基)丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺



对映异构体1

[1217] 200A: 3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯: 在配备磁力搅拌棒及回流冷凝器的2颈100mL圆底烧瓶中, 在油浴中, 在80℃下加热粉末状锌 (0.981g, 15.0mmol) 于THF (20.0mL) 中的经搅拌悬浮液。经2分钟向热的经搅拌的锌悬浮液中添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (1.54mL, 12.0mmol)。引起大量放热, 使得混合物剧烈沸腾。2分钟后, 一次性添加4-氯苯甲醛 (1.18mL, 10mmol) 并在80℃下将混合物加热隔夜。使反应混合物达到室温并过滤以移除残留固体。真空浓缩滤液, 得到油状物, 接着将残余物溶解于EtOAc (150mL) 中并将有机层用1M HCl水溶液 (2×40mL) 且接着盐水 (30mL) 洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。将粗残余物以少量DCM装载至120g二氧化硅滤筒上, 该滤筒用己烷预先平衡。洗脱梯度100%己烷至50% EtOAc/己烷, 7柱体积。注意: 此材料具有极低UV吸亮度且需要通过TLC检查洗脱份。将相同产物洗脱份合并且真空浓缩, 得到呈浅黄色油状的3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯 (2.60g, 7.85mmol, 98% 产率)。

[1218] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.43-7.36 (m, 4H), 5.18 (dd, $J=15.2, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.34 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.86 (br s, 1H), 1.35-1.31 (m, 3H)。

[1219] 200B: 3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺: 在室温下, 用7N氨的甲醇溶液(13.8mL, 96mmol)处理3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(2.55g, 9.64mmol)于甲醇(15mL)中的溶液。在室温下将所得混合物搅拌1小时。真空浓缩混合物, 得到略带黄色的粉末, 且由此获得的粗3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(2.08g, 8.84mmol, 92%产率)以原样直接用于下一步骤中。

[1220] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 6.45 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H)。

[1221] MS ESI m/z 233.80, 235.70 ($M+H$) $^+$

[1222] 200C: 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐: 在氮气氛围下, 向配备搅拌棒及回流冷凝器的250mL圆底烧瓶中装入粗3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(2.07g, 8.79mmol)及THF(43.9mL)。在搅拌下, 添加2M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(17.6mL, 35.2mmol), 引起剧烈起泡。在85℃下将所得混合物搅拌5小时。将混合物冷却至室温且接着经由回流冷凝器的顶部用甲醇极缓慢地逐滴处理, 引起立即起泡及显著放热。以此方式添加总计15mL MeOH。真空浓缩混合物并将残余物再溶解于MeOH(50mL)中且再次真空浓缩, 得到残余物。对此甲醇共沸物再次重复进行操作。用1M HCl水溶液(100mL)处理无色浓稠油状物, 并在搅拌下, 将所得略带絮结的混合物加热至65℃, 保持1小时。真空浓缩所得澄清混合物, 得到白色固体, 将其在高真空下置放2小时, 得到呈白色固体盐酸盐形式的3-氨基-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(2.22g, 8.59mmol, 98%产率)。

[1223] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (br s, 2H), 7.52-7.40 (m, 4H), 6.85-6.67 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 3.55-3.33 (m, 2H)。

[1224] MS ESI m/z 221.90 ($M+H$) $^+$

[1225] 200D: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺: 在具有PTFE螺旋盖的1打兰小瓶中, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(63.1mg, 0.245mmol)与3-氨基-1-(4-氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(81.0mg, 0.293mmol)及BOP(95.0mg, 0.215mmol)组合于DMF(1mL)中, 随后添加DIPEA(0.171mL, 0.978mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。过滤粗混合物并通过反相制备型HPLC, 在以下条件下纯化: 柱Waters XBridge C18, 30mm $\times$ 100mm, 5 μm 颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 经15分钟0-100% B, 接着在100% B保持3分钟; 流动速率: 42.5mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过UV信号触发。将含有外消旋产物的洗脱份合并, 且真空浓缩。由此获得呈白色粉末状之外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(80.6mg, 0.158mmol, 81%产率)。

[1226] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.18-9.11 (m, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.46 (br s, 4H), 7.04 (br s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.12 (br s, 2H), 4.95 (br d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.79 (m, 2H)。

[1227] MS ESI m/z 509.90, 510.85, 511.85, 512.85, 513.90 ($M+H$) $^+$

[1228] 200E: (甲基- d_3) 硼酸: 向具有搅拌棒的500mL圆底烧瓶中装入THF(100mL)及硼酸三甲酯(10.03mL, 90mmol)。将所得混合物冷却至-78℃, 随后缓慢添加1.0M的碘化甲基- d_3 -镁于乙醚中的溶液(99原子%D, 50.0mL, 50mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌2小时。接着

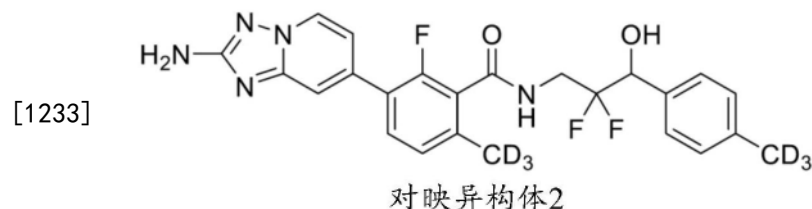
通过添加25mL的1N HCl水溶液淬灭反应并升温至室温。将混合物用乙醚稀释,用盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。真空浓缩粗混合物,得到呈黄色油状的(甲基- d_3) 硼酸(4.20g,假定定量产率,材料可仅为最大75重量%)。将所得材料储存于冷冻器中且尽可能快地以原样直接用于下一步骤中。

[1229] 200:向4mL Chemglass压力小瓶中装入搅拌棒、外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(75.0mg,0.147mmol)、氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(38.3mg,0.0590mmol)及(甲基- d_3) 硼酸(123mg,1.47mmol),随后添加二噁烷(735 μ L)及2M磷酸三钾水溶液(735 μ L,1.47mmol)。通过使氮气鼓泡通过混合物5分钟来使所得混合物脱气。将容器封盖,并在115 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌隔夜。接着,用DMF稀释粗混合物并过滤,得到2mL样品,经由制备型LC/MS,在以下条件下对其进行纯化:柱:XBridge C18,200mm $\times$ 19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在16%B保持0分钟,经25分钟16-56%B,接着在100%B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25 $^{\circ}$ C。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(甲基- d_3)苯基)丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺(43.8mg,0.0921mmol,62.7%产率)。使用SFC手性色谱,在以下条件下对经分离的外消旋体进一步纯化以分离个别对映异构体:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral OJ,30 $\times$ 250mm,5 μ m颗粒;移动相:70%CO₂/30% MeOH,含0.1% DEA;流动速率:100mL/min;注射液详情:3.0mL的溶解于9mL MeOH/ACN中的42mg残余物的注射液。由此获得以所述制备型SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(甲基- d_3)苯基)丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺对映异构体1(11.0mg,0.0231mmol,16%产率)。

[1230] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (br t, J =6.1Hz, 1H), 8.61 (d, J =7.2Hz, 1H), 7.59 (t, J =8.1Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (br d, J =8.0Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.04 (br d, J =6.9Hz, 1H), 6.28 (d, J =5.5Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.86 (dt, J =14.6, 6.3Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H)。

[1231] MS ESI m/z 476.20 ($M+H$)⁺

[1232] 实施例201:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(甲基- d_3)苯基)丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺



[1234] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(甲基- d_3)苯基)丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺对映异构体2(10.5mg,0.0221mmol,15%产率)以实施例200所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1235] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (br t, J =6.2Hz, 1H), 8.61 (d, J =6.9Hz, 1H), 7.59 (t, J =8.0Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (br d, J =8.0Hz, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.04 (br

d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.28(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.10-6.02(m, 2H), 4.90-4.81(m, 1H), 3.89-3.74(m, 2H)。

[1236] MS ESI m/z 476.20(M+H)⁺

[1237] 实施例202: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺



[1239] 202A: 2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯: 用TMS-Cl (0.174mL, 1.37mmol) 处理粉末状锌 (1.11g, 17.0mmol) 于无水THF (2.6mL) 中的经搅拌悬浮液并在室温下将所得混合物搅拌10分钟。接着, 将混合物加热至57℃, 此时经由注射器, 经10分钟将2-溴-2-氟丙酸甲酯 (3.15g, 17.0mmol) 及4-氟苯甲醛 (0.912mL, 8.50mmol) 于THF (1.64mL) 中的混合物极缓慢地逐滴添加至温热的悬浮液中。在添加开始后不久, 混合物开始极剧烈地沸腾。在添加约90%混合物下, 小瓶中不再有任何可见的锌金属。添加剩下的10%经添加混合物不会引起剧烈沸腾。在添加结束时, 混合物看来为略带黄色的均质溶液且烧瓶中几乎无明显锌金属存在。在57℃下, 将混合物再搅拌30分钟。将粗反应混合物缓慢添加至经搅拌的饱和氯化铵水溶液 (50mL) 中。在室温下将所得混合物搅拌15分钟。用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取粗混合物, 接着将合并的EtOAc萃取液用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。将所得接近无色的油状物以少量DCM装载至经己烷预先平衡的120g 二氧化硅滤筒的顶部上。用1柱体积100%己烷洗脱, 接着使梯度达到30% EtOAc/己烷, 经10柱体积洗脱, 保持30% EtOAc/己烷, 用4柱体积洗脱。产物具有极少UV发色团, 但使用2:1 己烷:EtOAc作为洗脱剂进行硅胶TLC, 通过用Hanessian染色液对TLC板染色并加热来观测显示, 两种主要产物发生相当好的分离。分离物1第一洗脱, TLC测定 $r_f=0.45$, 且分离物2第二洗脱, TLC测定 $r_f=0.4$ 。将相同洗脱份合并且真空浓缩, 得到两种无色油状物。在室温下静置数小时后, 分离物2凝固成白色蜡状固体。

[1240] 分离物1 (自二氧化硅柱洗脱的第一分离物) 为分离的呈无色油状的 (2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯及 (2R, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯之外消旋混合物 (0.697g, 3.03mmol, 36%产率)。分离物1的立体化学为通过对在序列的下一步骤中获得的产物进行X射线晶体学来确定。

[1241] 分离物1 ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.38 (br dd, $J=7.6, 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.00 (dd, $J=15.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.71 (m, 3H), 2.84-2.79 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 3H)。

[1242] 分离物1 MS ESI m/z 230.95(M+H)⁺

[1243] 分离物2 (自二氧化硅柱洗脱的第二分离物) 为分离的呈白色蜡状固体状的 (2S, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯及 (2R, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯之外消旋混合物 (0.793g, 3.44mmol, 41%产率)。分离物2的立体化学为通过对在序列的最后一个步骤中获得的产物进行X射线晶体学来确定。

[1244] 分离物2 ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.39 (dd, $J=7.9, 5.4\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.02 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 1.42 (dd, $J=21.7, 1.0\text{Hz}$, 3H)。

[1245] 分离物2MS ESI m/z 230.90 ($M+H$) $^+$

[1246] 202B: (2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺及(2R, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺之外消旋混合物: 用7M氨的MeOH溶液(12.3mL, 86.3mmol)将(2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯及(2R, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯之外消旋混合物(0.662g, 2.88mmol)处理3天。浓缩混合物, 得到呈略带灰白色的粉末状的所需产物(554mg, 2.57mmol, 89%产率)。通过X射线晶体学确定此材料为(2S, 3S)及(2R, 3R)异构体之外消旋混合物。

[1247] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (dd, $J=8.3, 5.9\text{Hz}$, 2H), 7.16 (br d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.84 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 1.49 (d, $J=22.1\text{Hz}$, 3H)。

[1248] MS ESI m/z 213.85 ($M-H$) $^-$

[1249] 202C: (1R, 2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐及(1S, 2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐之外消旋混合物: 在氮气氛围下, 向100mL 两颈圆底烧瓶中装入搅拌棒、(2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺及(2R, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺的1:1外消旋混合物(510mg, 2.37mmol)、THF(11.8mL)及2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(4.74mL, 9.48mmol)。在设定在85℃的油浴中, 将所得混合物搅拌4.5小时。通过缓慢逐滴添加甲醇(注意: 需要缓慢添加, 最初每分钟约1-2mL且接着变快, 同时保持反应处于控制下)淬灭反应, 由此引起剧烈起泡且使混合物升温至沸点或接近沸点。以此方式添加总计15mL MeOH, 直至停止起泡。在真空中移除溶剂, 得到澄清无色浓稠油状物。再添加甲醇(50mL), 并再次对混合物进行真空浓缩。对甲醇共沸物再次重复进行操作。接着, 在65℃下将所得无色浓稠油状残余物用1M HCl水溶液(100mL)处理1小时。在该小时结束时, 最初混浊的混合物变澄清。过滤混合物并真空浓缩, 得到呈略带黄色的黏性泡沫状的(1R, 2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐及(1S, 2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐之外消旋混合物(559mg, 2.35mmol, 99%产率)。

[1250] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (br s, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.20 (br s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.26-3.03 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

[1251] MS ESI m/z 201.90 ($M+H$) $^+$

[1252] 202: 在1打兰小瓶中, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(38mg, 0.133mmol)与(1R, 2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐及(1S, 2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐之外消旋混合物(44.8mg, 0.166mmol)及BOP(64.6mg, 0.146mmol)组合于DMF(1mL)中, 随后添加DIPEA(0.116mL, 0.664mmol)。在室温下将所得混合物搅拌3小时。在氮气流下浓缩混合物, 接着将残余物溶解于1:1DCM:TFA的混合物(1.0mL)中并在室温下搅拌1小时。在氮气流下浓缩混合物, 接着将其再溶解于2mL DMF中并过滤。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱:XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒; 移动相A:5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B:95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度:在15% B保持0分钟, 经25分钟15-55%B, 接着在100%

B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺之外消旋混合物(19.3mg,0.0411mmol,29%产率)。使用SFC手性色谱,在以下条件下将经分离的外消旋体进一步分离成个别对映异构体:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral OJ,30×250mm,5μm颗粒;移动相:85%CO₂/15% MeOH,含0.1% DEA;流动速率:100mL/min;注射液详情:1.0mL的溶解于3mL MeOH中的18.2mg残余物的注射液。由此获得以所述制备型SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(4.3mg,0.0091mmol,7%产率)。

[1253] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (br t, J=5.9Hz, 1H), 8.61 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (t, J=6.5Hz, 2H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.04 (br d, J=6.9Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.91 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.76 (br dd, J=10.2, 5.0Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (d, J=22.0Hz, 3H)。

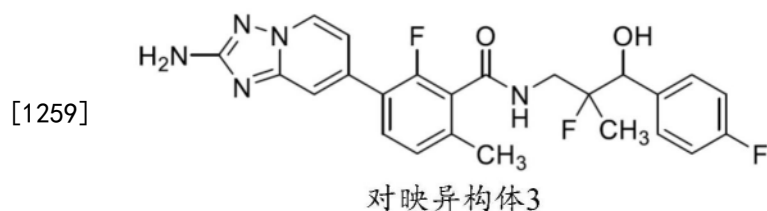
[1254] MS ESI m/z 470.10 (M+H)⁺

[1255] 实施例203:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺



[1257] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2(4.3mg,0.0091mmol,7%产率)以实施例202所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1258] 实施例204:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺



[1260] 204A: (2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺及(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺之外消旋混合物:用7M氨的MeOH溶液(13.9mL, 97.3mmol)将(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酸甲酯之外消旋混合物(0.747g,3.25mmol)处理3天。浓缩混合物,得到呈略带灰白色的粉末状的所需产物(652mg,3.03mmol,93%产率)。通过X射线晶体学确定此材料为(2S,3R)及(2R,3S)异构体之外消旋混合物。

[1261] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.46-7.37 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.77 (d, J=

5.5Hz, 1H), 4.90-4.77 (m, 1H), 1.11 (d, J=21.9Hz, 3H)。一个质子可能因水而缺失。

[1262] MS ESI m/z 213.90 (M-H)⁻

[1263] 204B: (1R,2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐及(1S,2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐之外消旋混合物:在氮气氛围下,向100mL 两颈圆底烧瓶中装入搅拌棒、(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙酰胺的1:1外消旋混合物(589mg, 2.74mmol)、THF (13.7mL) 及2.0M 硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(5.47mL, 10.9mmol)。在设定在85℃的油浴中,将所得混合物搅拌4.5小时。通过缓慢逐滴添加甲醇(注意:需要缓慢添加,最初每分钟约1-2mL且接着变快,同时保持反应处于控制下)淬灭反应,由此引起剧烈起泡且使混合物升温至沸点或接近沸点。以此方式添加总计15mL MeOH,直至停止起泡。在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。再添加甲醇(50mL),并对混合物再次进行真空浓缩。对甲醇共沸物再次重复进行操作。接着,在65℃下将所得无色浓稠油状残余物用1M HCl水溶液(100mL)处理1小时。在该小时结束时,最初混浊的混合物变澄清。过滤混合物并真空浓缩,得到呈略带黄色的蜡状潮湿半固体状的(1R,2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐及(1S,2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐之外消旋混合物(855mg, 超重, 定量, 最大76%纯度)。此材料为粗品,但以原样用于下一步骤中。

[1264] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ8.31 (br s, 2H), 7.41 (br s, 2H), 7.19 (br s, 2H), 4.72 (br d, J=19.1Hz, 1H), 4.54 (br s, 9H), 3.06-2.94 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 3H)。

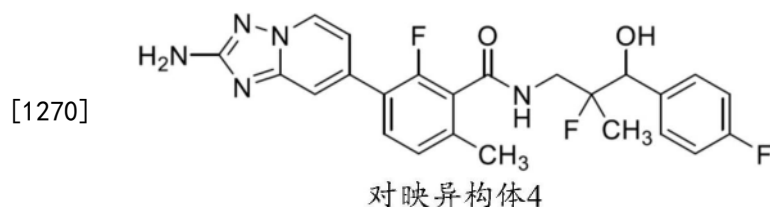
[1265] MS ESI m/z 201.95 (M+H)⁺

[1266] 204:在1打兰小瓶中,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(38mg, 0.133mmol)与(1R,2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐及(1S,2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-醇盐酸盐之外消旋混合物(62.6mg, 0.166mmol)及BOP(64.6mg, 0.146mmol)组合于DMF (1mL)中,随后添加DIPEA (0.116mL, 0.664mmol)。在室温下将所得混合物搅拌3小时。在氮气流下浓缩混合物,接着将残余物溶解于1:1DCM:TFA的混合物(1.0mL)中并在室温下搅拌1小时。在氮气流下浓缩混合物,接着将其再溶解于2mL DMF中并过滤。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经20分钟15-55%B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺之外消旋混合物(19.2mg, 0.0407mmol, 301%产率)。使用SFC手性色谱,在以下条件下将经分离的外消旋体进一步分离成个别对映异构体:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC, 21×250mm, 5μm颗粒;移动相:50%CO₂/50% MeOH, 含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;注射液详情:1.0mL的溶解于3mL MeOH中的15.1mg残余物的注射液。由此获得以所述制备型SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体3(4.9mg, 0.0104mmol, 8%产率)。

[1267] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (br t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.04 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.88 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.71 (br dd, $J=15.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.73-3.59 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.24 (d, $J=22.3\text{Hz}$, 3H)。

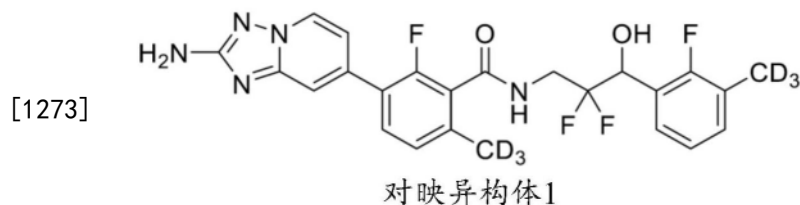
[1268] MS ESI m/z 470.10 ($M+H$) $^+$

[1269] 实施例205: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺



[1271] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体4 (5.1mg, 0.0109mmol, 8%产率) 以实施例204所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

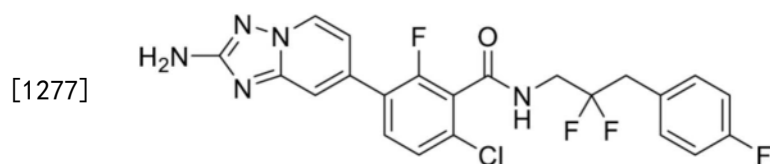
[1272] 实施例206: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-3-(甲基- d_3)苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺



[1274] 向1打兰Chemglass压力小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(3-氯-2-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺 (4.5mg, 8.52 μ mol)、氯化1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钨 (2.22mg, 3.41 μ mol) 及(甲基- d_3)硼酸 (7.14mg, 0.085mmol), 随后添加二噁烷 (500 μ l) 及2M磷酸三钾水溶液 (42.6 μ L, 0.085mmol)。将所得混合物通过用氮气鼓泡5分钟进行脱气且接着将容器封盖, 并在115 $^{\circ}\text{C}$ 下将混合物搅拌隔夜。接着, 用1:1MeOH:二噁烷稀释混合物并过滤, 得到2mL样品进行纯化。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95 乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5 乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在13%B保持0分钟, 经20分钟13-53% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。由此分离出3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(2-氟-3-(甲基- d_3)苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺对映异构体1 (0.7mg, 0.0014mmol, 16%产率)。

[1275] MS ESI m/z 494.00 ($M+H$) $^+$

[1276] 实施例207: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺



[1278] 207A: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酰胺: 在室温下, 将2,2-二氟-2-碘乙酸乙酯(3.00g, 12.0mmol)及树枝状铜粉(<45微米; 1.14g, 18.0mmol)于DMSO(21mL)中的混合物搅拌1小时。接着, 用1-(溴甲基)-4-氟苯(0.756g, 4.00mmol)处理混合物并在室温下将所得混合物搅拌隔夜。经由移液管将粗混合物添加至200mL迅速搅拌的EtOAc中, 由此出现大量黏性白色沉淀。使所得黄绿色悬浮液通过硅藻土塞并用乙酸乙酯冲洗该塞。将黄绿色滤液(总计250mL)倒入装有水(100mL)的分液漏斗中, 震荡该漏斗并分离各相。将有机层用水(100mL)与盐水(20mL)的组合洗涤, 接着再用盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤且浓缩, 得到黄色油状物。将粗黄色残余物溶解于4mL的7M氨的甲醇溶液中, 立即得到均质深蓝绿色溶液。1小时后, 经氨处理的混合物的颜色不太像蓝绿色且颜色更偏向较浅的青蓝色, 且混合物因存在少量固体沉淀而变得有些混浊。真空浓缩粗混合物, 得到残余物。在震荡下, 将残余物溶解于EtOAc(75mL)及水(30mL)的混合物中并分离各相。水相略带蓝色且EtOAc相为黄色。再用水(30mL)洗涤EtOAc相。将有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。在二氧化硅上用20:1DCM:MeOH洗脱剂进行TLC显示在 $r_f=0.55$ 处存在单个主要斑点(用Hanessian染色液且在加热下观测)。真空浓缩得到略带黄色的固体。在温热下, 将粗黄色固体溶解于少量DCM(20mL)中并将所得物装载至经DCM预先平衡的80g二氧化硅滤筒的顶部上。洗脱梯度100% DCM至20:1DCM:MeOH, 10柱体积。产物洗脱于朝向梯度结束的谱带中。将产物洗脱份合并且真空浓缩, 得到呈略带黄色的粉末状的2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酰胺(668mg, 3.29mmol, 82%产率)。

[1279] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.30 (dd, $J=8.5$, 5.7Hz, 2H), 7.16 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H)。

[1280] MS ESI m/z 201.90 (M-H) $^-$

[1281] 207B: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺盐酸盐: 在氮气氛围下, 向配备回流冷凝器的50mL两颈圆底烧瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙酰胺(500mg, 2.46mmol)、THF(10mL)及2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(4.92mL, 9.84mmol)。在80℃下将所得混合物搅拌。2.5小时后, 通过经回流冷凝器的顶部缓慢逐滴添加甲醇(注意: 需要缓慢添加, 最初每分钟约1-2mL且接着变快, 同时保持反应处于控制下)来淬灭反应, 由此引起剧烈起泡。以此方式添加总计15mL MeOH, 直至起泡明显减慢。使混合物再回流15分钟, 接着在真空中移除溶剂。接着, 在70℃下将所得无色浓稠油状残余物用2M HCl水溶液(50mL)处理1小时。在该小时结束时, 最初混浊的混合物基本上变澄清。用EtOAc(50mL, 接着25mL)萃取混合物。将EtOAc萃取液丢弃。真空浓缩水层, 得到略带灰白色的固体, 将其在高真空下置放隔夜, 得到呈略带粉色的固体状的2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺盐酸盐(394.5mg, 1.75mmol, 71%产率)。

[1282] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (br s, 2H), 7.36 (dd, $J=8.2$, 5.8Hz, 2H), 7.21 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.50-3.36 (m, 4H)。

[1283] MS ESI m/z 189.90 (M+H) $^+$

[1284] 207C:3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯:在250mL圆底烧瓶中,将3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸(10.4g,40.8mmol)及碳酸钾(14.1g,102mmol)组合于无水DMF(136mL)中。向经搅拌的悬浮液中添加碘甲烷(3.83mL,61.3mmol)。在室温下将混合物搅拌隔夜。用EtOAc(400mL)稀释混合物并过滤出固体,且用EtOAc冲洗。将滤液完全真空浓缩,得到残余物,接着用EtOAc(175mL)稀释并将有机层用水(3×50mL)且接着盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油状的3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(11.0g,40.8mmol,定量)。

[1285] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.57(dd, J =8.6,7.2Hz,1H),7.15(dd, J =8.6,1.5Hz,1H),4.00(s,3H)。

[1286] 207D:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯:在500mL圆底烧瓶中,在氮气覆盖下组合3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(10.9g,40.8mmol)与4,4',4',5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(10.9g,42.8mmol)、乙酸钾(6.01g,61.2mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.67g,2.04mmol)。将混合物悬浮于1,4-二噁烷(136mL)中且接着,将容器配备回流冷凝器。在迅速搅拌下,将悬浮液反复地抽气且接着用氮气吹扫五次进行脱气。接着,将混合物加热至85℃,保持3小时。接着,向混合物中添加7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(8.69g,40.8mmol)、磷酸三钾(2M于水中)(61.2ml,122mmol)且再添加二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钨-CH₂Cl₂加合物(1.67g,2.04mmol),并向所得混合物中喷入氮气10分钟且接着搅拌,同时在75℃下加热14.5小时。真空浓缩混合物,得到残余物,接着用EtOAc(600mL)稀释残余物,并震荡混合物,得到固体的悬浮液,对其进行过滤。通过用EtOAc(2×100mL)且接着DCM(2×100mL)连续研磨对所收集的含有所需产物的固体(如通过LCMS测定)进行处理,直至最后LCMS测定固体(约3g)不再含有所需产物。将有机研磨液合并且放在一边。滤液由两相组成,将其分离。将有机相与已提及的合并的有机研磨液组合。接着,将水相用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取两次(各100mL)。接着,将有机萃取液添加至合并的有机物中。用EtOAc将合并的有机相稀释至1.5L,并添加饱和盐水(250mL)并震荡混合物,并分离各相。将有机层用盐水(2×100mL)洗涤,接着将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到深褐色残余物。在轻微加热下,将残余物悬浮于DCM(150mL)中,并向此褐色悬浮液中添加己烷(100mL),并真空浓缩所得混合物以移除约100mL有机溶剂。将所得悬浮液冷却且接着过滤,分离出褐色粉末,用乙醚冲洗并使其空气干燥。将由此分离的褐色粉末(5.86g)放在一边。真空浓缩滤液,得到黑色油状残余物。将黑色残余物用DCM(40mL)稀释并装载至经己烷预先平衡的330g二氧化硅滤筒上。用梯度0%己烷至100% EtOAc,经5柱体积洗脱,保持100%EtOAc,用5柱体积洗脱,接着洗脱梯度为100% DCM至30:1DCM:MeOH。将所需产物洗脱份合并且真空浓缩,得到黄色粉末:1.14g。将此黄色粉末与5.86g先前分离的褐色粉末合并,得到所需3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(7.00g,21.8mmol,54%产率)。此材料以原样用于下一实验中。

[1287] MS ESI m/z 320.80(M+H)⁺

[1288] 207E:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸:将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(7.00g,21.8mmol)及1M NaOH水溶液(32.7mL,32.7mmol)于MeOH(100mL)中的溶液加热至85℃,保持3.5小时。浓缩深

褐色反应混合物以移除甲醇,接着添加100mL水。过滤悬浮液以移除褐色固体,发现该固体不含所需产物并将其丢弃。在室温下迅速地搅拌褐色澄清滤液且接着通过缓慢添加12M浓HCl水溶液(约2.7mL)进行酸化,直至pH试纸测得pH值为2至3。在酸添加期间,出现大量沉淀。通过过滤收集所得固体,用冷去离子水冲洗,并使其空气干燥隔夜,接着在高真空下置放数小时,得到呈褐色粉末状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(6.39g,20.8mmol,95%产率)。

[1289] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H)。

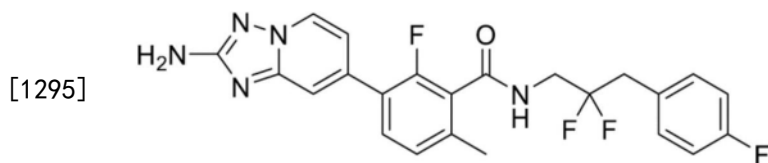
[1290] MS ESI m/z 306.80 (M+H) $^+$

[1291] 207: 在1打兰小瓶中,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(15.3mg,0.0500mmol)与2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺盐酸盐(13.5mg,0.0600mmol)及BOP(25.4mg,0.0580mmol)组合于DMF(1mL)中,随后添加DIPEA(0.0520mL,0.300mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。将粗混合物经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm $\times$ 19mm,5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在18% B保持0分钟,经20分钟18-58% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。由此获得3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺(12.4mg,0.0260mmol,52%产率)。

[1292] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.19 (br t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H)。两个质子因水而缺失。

[1293] MS ESI m/z 478.00 (M+H) $^+$

[1294] 实施例208:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1296] 208A:6-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸:在冰/丙酮浴中将2-氟-6-甲基苯甲酸(2.00g,13.0mmol)于18M硫酸(14.0mL,262mmol)中的经搅拌溶液冷却至-10 $^{\circ}\text{C}$ 。将温度计置放于混合物中以监测反应温度。经10分钟向经搅拌的混合物中缓慢逐滴添加硝酸(1.08mL,15.8mmol)及硫酸(1.00mL,18.0mmol)的混合物。控制添加以将混合物的温度维持在-5与0 $^{\circ}\text{C}$ 之间。将混合物再搅拌30分钟且接着倒于冰(100g)上。通过过滤自所得悬浮液分离出白色固体。用冰冷的去离子水冲洗固体并使其空气干燥隔夜。将固体溶解于EtOAc(50mL)中并将溶液用去离子水(3 $\times$ 20mL),随后盐水(20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈白色粉末状的6-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸(1.94g,9.74mmol,75%产率)。

[1297] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 8.08-8.03 (m, 1H), 7.19 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 3H)。

[1298] MS ESI m/z 197.70 (M-H) $^-$

[1299] 208B:3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸:向6-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸(1.93g, 9.69mmol)于18M硫酸(10.0mL, 188mmol)中的室温溶液中添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(2.91g, 10.2mmol)。在氮气氛围下,在室温下将混合物搅拌隔夜。将混合物倒入迅速搅拌的冰冷的去离子水(100mL)中,并在室温下将悬浮液搅拌30分钟。将悬浮液在冰浴中冷却并过滤,分离出白色粉末。将固体溶解于DMF(5mL)中并装载至Isco Redisep Gold C18150g滤筒上,该滤筒用100%A溶剂预先平衡。将该材料通过反相MPLC(溶剂A=95% H₂O、5%乙腈、10mM乙酸铵;溶剂B=95%乙腈、5% H₂O、10mM乙酸铵;85mL/min,梯度0-40%B,8柱体积,保持40%B,5柱体积)纯化。产物在梯度期间呈极宽谱带洗脱。将纯净产物洗脱份合并并且真空浓缩,得到白色固体。将固体溶解于EtOAc(100mL)及水(40mL)的经搅拌混合物中并添加1M HCl水溶液,直至达到pH=1。分离所产生的两相,用EtOAc(2×50mL)萃取水相并将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈白色固体状的3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸(1.90g, 6.83mmol, 71%产率)。

[1300] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.47(d, J=6.4Hz, 1H), 3.44-3.21(m, 1H), 2.41(s, 3H)。

[1301] 208C:3-氨基-5-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸:在室温下,向3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸(1.90g, 6.83mmol)于MeOH(70mL)中的溶液中添加氯化铵(3.66g, 68.3mmol),随后添加去离子水(35mL)。将混合物加热至70℃且接着添加铁(2.29g, 41.0mmol)。在加热3.5小时后,将粗混合物倒于硅藻土床上并用甲醇洗脱。真空浓缩洗脱液,得到固体,在暴露于空气静置后,该固体看来颜色变深。将固体悬浮于去离子水(100mL)中并过滤所得悬浮液,并使经分离的固体空气干燥隔夜,得到呈褐色粉末状的3-氨基-5-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸(1.61g, 6.48mmol, 95%产率)。未执行进一步纯化。

[1302] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.02-6.80(m, 1H), 5.30-5.07(m, 1H), 1.98(br s, 3H)。

[1303] MS ESI m/z 247.80, 249.80(M+H)⁺

[1304] 208D:3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸:用18M硫酸(0.672mL, 12.09mmol)处理3-氨基-5-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸(1.50g, 6.05mmol)于AcOH(15mL)中的经搅拌悬浮液,得到较浓稠但仍可搅拌的悬浮液。在室温下,在搅拌下用亚硝酸钠(0.438g, 6.35mmol)于3mL水中的浓水溶液经20分钟极慢地逐滴处理悬浮液。注意:添加速率为每20秒约一滴,总计20分钟。任何较快的添加速率均会引起重氮盐热分解的风险。该悬浮液随时间推移而变得略带红色,但仍为悬浮液。在NaNO₂添加结束时,在室温下将混合物搅拌15分钟。经由移液管将悬浮液一次性添加至七水合硫酸亚铁(1.68g, 6.05mmol)及磷酸(1.65mL, 24.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL, 323mmol)中的经搅拌溶液中。在添加期间,所得混合物起泡,且得到褐色、略微呈乳状的混浊溶液。用水将粗混合物稀释至200mL并将所得混合物用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)反萃取,经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到红色油状物。将该油状物再溶解于EtOAc(175mL)中并将所得溶液用水(4×75mL)及盐水(25mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到呈红/褐色固体状的3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(1.20g, 5.15mmol, 85%产率)。

[1305] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ7.68(t, J=7.8Hz, 1H), 7.11(d, J=8.2Hz, 1H), 2.32(s, 3H)。

[1306] MS ESI m/z 230.70, 232.60(M-H)⁻

[1307] 208E: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐酸盐: 在氮气氛围下, 将N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.00g, 2.17mmol)、3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(557mg, 2.39mmol)及PdCl₂(dtbpf)(70.8mg, 0.109mmol)组合于二噁烷(10mL)中, 得到褐色溶液。迅速用2M磷酸钾水溶液(4.34mL, 8.69mmol)处理该溶液并在迅速搅拌下, 将反应混合物通过使氮气鼓泡通过10分钟进行脱气。将溶液加热至60℃, 保持8小时。通过在搅拌下缓慢添加3M盐酸水溶液(5.79mL, 17.4mmol)使混合物呈酸性。将混合物转移至分液漏斗中并用乙酸乙酯(50mL)稀释。向混合物中添加固体氯化钠以使用盐水使水相饱和。震荡混合物并分离各相。用盐水(2×10mL)再洗涤有机层两次。将有机层经无水硫酸钠干燥并过滤, 接着真空浓缩混合物, 得到深褐色残余物。将残余物溶解于少量DCM中并将其装载至经DCM预先平衡的120g二氧化硅滤筒上。洗脱梯度, 100% DCM(溶剂A)至60%溶剂B(溶剂B=EtOAc, 含1%乙酸), 12柱体积; 保持60%B, 3柱体积。分离出所需的N,N-双-Boc及N-单-Boc产物。将N,N-双-Boc及N-单-Boc产物洗脱份组合于一个烧瓶中并真空浓缩至约80mL。将残余物转移至分液漏斗中并用去离子水(4×40mL)洗涤以移除乙酸, 接着将有机层用盐水(30mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到褐色玻璃状固体。将固体溶解于无水1,4-二噁烷(10mL)中并用4M氯化氢的二噁烷溶液(10.9mL, 43.4mmol)处理该溶液48小时。接着, 在氮气流下浓缩粗混合物, 得到呈灰白色粉末状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐酸盐(0.684g, 定量, 最大90%纯度)。

[1308] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.43-7.21 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

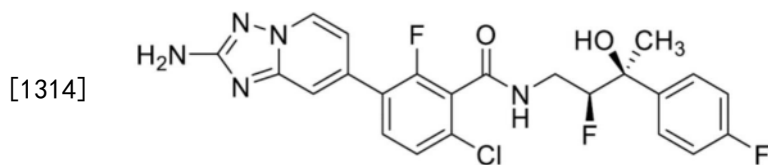
[1309] MS ESI m/z 286.85 (M+H)⁺

[1310] 208: 在1打兰小瓶中, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐酸盐(17.9mg, 0.0500mmol)与2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺盐酸盐(13.5mg, 0.0600mmol)及BOP(25.4mg, 0.0580mmol)组合于DMF(1mL)中, 随后添加DIPEA(0.0520mL, 0.300mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。过滤粗混合物并经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在16% B保持0分钟, 经20分钟16-56% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。由此获得3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(14.3mg, 0.0312mmol, 63%产率)。

[1311] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (t, J=6.6Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.28-5.89 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。两个质子缺失, 可能被较大水峰遮挡。

[1312] MS ESI m/z 458.10 (M+H)⁺

[1313] 实施例209: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺



[1315] 209A: 2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯: 在60℃下, 将2-溴-2-氟乙酸乙酯(20.8mL, 176mmol)、1-(4-氟苯基)乙-1-酮(7.09mL, 58.6mmol)、铁(9.82g, 176mmol)及碘(2.98g, 11.7mmol)于THF(117mL)中的混合物加热12小时。添加水并用乙酸乙酯($\times 3$)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并过滤, 并在真空中蒸发滤液, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱, 用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化, 得到呈黄色油状的2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯(9.5g, 39mmol, 66%产率)。此材料为4种异构体的混合物。

[1316] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.56-7.44 (m, 4H), 7.14-6.98 (m, 4H), 5.08-4.73 (m, 2H), 4.24-3.97 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 1.74-1.64 (m, 6H), 1.23-1.04 (m, 6H)。

[1317] 209B: (2R, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺之外消旋混合物以及(2R, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺之外消旋混合物: 在室温下, 将2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯(4.00g, 16.4mmol)以及7M氨的甲醇溶液(11.7mL, 82.0mmol)及MeOH(32.8mL)的混合物搅拌12小时。将粗反应混合物通过反相制备型HPLC, 在Sunfire C18柱(10 μm 颗粒, 50 $\times$ 300mm)上, 经30分钟用0-100% B(溶剂A: 95%水/5%乙腈/10mM乙酸铵, 溶剂B: 5%水/95%乙腈/10mM乙酸铵)洗脱进行纯化, 得到两种分离的材料。在真空中浓缩后, 自反相纯化洗脱的第一产物峰产生呈白色固体状的(2R, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺之外消旋混合物(0.920g, 4.28mmol, 26%产率)。通过X射线晶体学确定此材料的立体化学。

[1318] ^1H NMR (500MHz, METHANOL- d_4) δ 7.55 (dd, $J=7.7, 5.4\text{Hz}$, 2H), 7.13-6.95 (m, 2H), 5.15-5.14 (m, 1H), 4.83 (1H, d, $J=50\text{Hz}$) 1.68 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 3H)。

[1319] MS ESI m/z 213.85 (M-H) $^-$

[1320] 自反相纯化洗脱的第二产物峰产生呈白色固体状的(2R, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺之外消旋混合物(0.520g, 2.42mmol, 15%产率)。通过X射线晶体学确定此材料的立体化学。

[1321] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.47 (br dd, $J=7.3, 5.3\text{Hz}$, 2H), 7.04 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.22-6.02 (m, 1H), 5.52-5.27 (m, 1H), 4.95 (1H, d, $J=50\text{Hz}$), 4.90 (1H, s), 1.71 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H)。

[1322] MS ESI m/z 213.85 (M-H) $^-$

[1323] 209C: (2R, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺的手性分离: 通过手性SFC, 在以下条件下将(2R, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S, 3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺之外消旋混合物(总计520mg, 2.42mmol)解析成个别对映异构体: 仪器: Waters MGM Prep 150SFC; 柱: Chiral IA, 30 $\times$ 250mm, 5微米颗粒; 移动相: 88% CO_2 , 12% MeOH; 流动速率: 85mL/min; 检测波长: 220nm; 注射液详情: 1.2mL的溶解于13mL MeOH-ACN中的520mg的注射液。在这些条件下洗脱

的第一峰产生 (2R,3S) -2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺 (190mg, 0.883mmol, 37% 产率)。通过X射线晶体学确定此材料的绝对立体化学。

[1324] 自手性SFC分离洗脱的第二峰产生 (2S,3R) -2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺 (198mg, 0.920mmol, 38% 产率)。

[1325] 209D: (2S,3S) -4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基) 丁-2-醇: 在氮气氛围下, 在配备回流冷凝器及磁力搅拌棒的烧瓶中, 用2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液 (1.65mL, 3.29mmol) 处理 (2R,3S) -2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺 (177mg, 0.822mmol) 于THF (4.1mL) 中的溶液。在85℃下将所得混合物搅拌隔夜。在继续加热下, 通过经回流冷凝器的顶部缓慢逐滴添加甲醇 (注意: 需要逐滴添加) 来淬灭反应, 由此引起剧烈起泡并使混合物升温至沸点或接近沸点。在添加约0.3mL后, 剧烈起泡停止。添加总计2mL MeOH。将混合物再加热30分钟。在真空中移除溶剂, 得到澄清无色浓稠油状物。再添加甲醇 (50mL) 并再次对混合物进行真空浓缩。对甲醇共沸物再次重复进行操作并真空浓缩残余物, 得到粗 (2S,3S) -4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基) 丁-2-醇 (246mg, >100% 产率), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。假定定量产率, 且粗材料纯度为约67重量%。

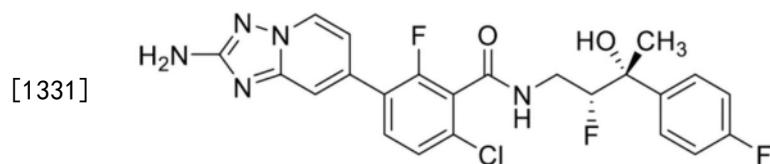
[1326] MS ESI m/z 201.85 (M+H)⁺

[1327] 209: 在1打兰小瓶中, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸 (21mg, 0.068mmol) 与 (2S,3S) -4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基) 丁-2-醇 (29mg, 0.096mmol) 及BOP (33mg, 0.075mmol) 组合于DMF (1mL) 中, 随后添加DIPEA (0.060mL, 0.34mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。过滤粗反应物并经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在11% B保持0分钟, 经20分钟11-51% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3S) -2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基) 苯甲酰胺 (23.7mg, 0.0483mmol, 71% 产率)。

[1328] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.18 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.03 (br d, J=6.9Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.68-4.51 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)。

[1329] MS ESI m/z 490.00 (M+H)⁺

[1330] 实施例210: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3R) -2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基) 苯甲酰胺



[1332] 210A: (2R,3R) -4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基) 丁-2-醇: 在氮气氛围下, 在配备回流冷凝器及磁力搅拌棒的烧瓶中, 用2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液 (1.81mL, 3.62mmol) 处理 (2S,3R) -2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺 (195mg, 0.906mmol) 于THF (4.5mL) 中的溶液。在85℃下将所得混合物搅拌隔夜。在继续加热下, 通过经回流冷凝器的

顶部缓慢逐滴添加甲醇(注意:需要逐滴添加)来淬灭反应,由此引起剧烈起泡并使混合物升温至沸点或接近沸点。在添加约0.3mL后,剧烈起泡停止。添加总计2mL MeOH。将混合物再加热30分钟。在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。再添加甲醇(50mL)并再次对混合物进行真空浓缩。对甲醇共沸物再次重复进行操作并真空浓缩残余物,得到呈灰白色半固体状的粗(2R,3R)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇(271mg,>100%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。假定定量产率,且粗材料的纯度为约67重量%。

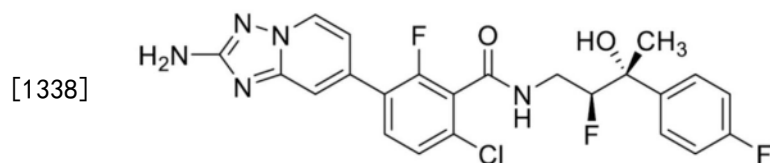
[1333] MS ESI m/z 201.90(M+H)⁺

[1334] 210:在1打兰小瓶中,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(21mg,0.068mmol)与(2R,3R)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇(29mg,0.096mmol)及BOP(33mg,0.075mmol)组合于DMF(1mL)中,随后添加DIPEA(0.060mL,0.34mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。过滤粗反应物并经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在11% B保持0分钟,经20分钟11-51% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺(25.4mg,0.0518mmol,76%产率)。

[1335] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.93(t,J=5.5Hz,1H),8.62(d,J=7.0Hz,1H),7.71(t,J=8.0Hz,1H),7.57-7.44(m,4H),7.18(t,J=8.3Hz,2H),7.03(br d,J=7.2Hz,1H),6.14-6.05(m,2H),5.74(s,1H),4.70-4.48(m,1H),3.78-3.64(m,1H),3.04-2.83(m,1H),1.56(s,3H)。

[1336] MS ESI m/z 490.00(M+H)⁺

[1337] 实施例211:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺



[1339] 211A:(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺的手性分离:通过手性SFC,在以下条件下将(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺及(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺之外消旋混合物(总计922mg,4.28mmol)解析成个别对映异构体:仪器:PIC Prep SFC;柱:Chiral IA,21×250mm,5微米颗粒;移动相:85% CO₂,15% MeOH;流动速率:45mL/min;检测波长:220nm;注射液详情:0.6mL的溶解于10mL MeOH中的922mg的注射液。在这些条件下洗脱的第一峰产生(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(250mg,1.16mmol,27%产率)。通过X射线晶体学确定此材料的绝对立体化学。

[1340] 自手性SFC分离洗脱的第二峰产生(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(245mg,1.14mmol,27%产率)。

[1341] 211B:(2R,3S)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇:在氮气氛围下,在配备回流

冷凝器及磁力搅拌棒的烧瓶中,用2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(2.97mL, 5.93mmol)处理(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(319mg,1.48mmol)于THF(7.4mL)中的溶液。在85℃下将所得混合物搅拌4.5小时。在继续加热下,通过经回流冷凝器的顶部缓慢逐滴添加甲醇(注意:需要逐滴添加)来淬灭反应,由此引起剧烈起泡并使混合物升温至沸点或接近沸点。添加总计15mL MeOH。在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。再添加甲醇(50mL)并再次对混合物进行真空浓缩。对甲醇共沸物再次重复进行操作并真空浓缩残余物,得到粗(2R,3S)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇(348mg,>100%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。假定定量产率,且粗材料的纯度为约85重量%。

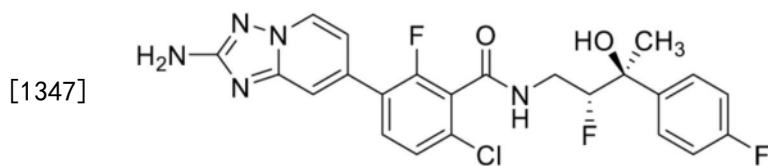
[1342] MS ESI m/z 201.95 (M+H)⁺

[1343] 211:在1打兰小瓶中,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(21mg,0.068mmol)与(2R,3S)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇(23mg,0.096mmol)及BOP(33mg,0.075mmol)组合于DMF(1mL)中,随后添加DIPEA(0.060mL,0.34mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。过滤粗反应物并经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在11% B保持0分钟,经20分钟11-51%B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺(34.5mg,0.0680mmol,定量)。

[1344] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.89(t,J=5.5Hz,1H),8.62(d,J=6.3Hz,1H),7.71(t,J=8.3Hz,1H),7.59-7.45(m,4H),7.18(t,J=8.6Hz,2H),7.02(br d,J=7.3Hz,1H),6.08(s,2H),5.75-5.57(m,1H),4.72-4.56(m,1H),1.55(s,3H)。两个质子因较大水峰而缺失。

[1345] MS ESI m/z 490.00 (M+H)⁺

[1346] 实施例212:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺



[1348] 212A:(2S,3R)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇:在氮气氛围下,在配备回流冷凝器及磁力搅拌棒的烧瓶中,用2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(3.75mL, 7.49mmol)处理(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(403mg,1.87mmol)于THF(9.4mL)中的溶液。在85℃下将所得混合物搅拌4.5小时。在继续加热下,通过经回流冷凝器的顶部缓慢逐滴添加甲醇(注意:需要逐滴添加)来淬灭反应,由此引起剧烈起泡并使混合物升温至沸点或接近沸点。添加总计15mL MeOH。在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。再添加甲醇(50mL)并再次对混合物进行真空浓缩。对甲醇共沸物再次重复进行操作并真空浓缩残余物,得到呈浓稠浅褐色油状的粗(2S,3R)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-

2-醇(367mg, 1.82mmol, 97%产率), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

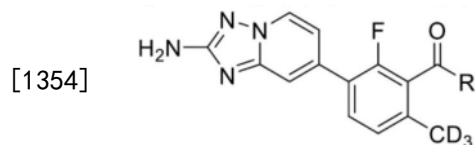
[1349] MS ESI m/z 201.85 (M+H)⁺

[1350] 212: 在1打兰小瓶中, 将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(21mg, 0.068mmol)与(2S,3R)-4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇(19.3mg, 0.0960mmol)及BOP(33mg, 0.075mmol)组合于DMF(1mL)中, 随后添加DIPEA(0.060mL, 0.34mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。过滤粗反应物并经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在11% B保持0分钟, 经20分钟11-51% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺(30.1mg, 0.0614mmol, 90%产率)。

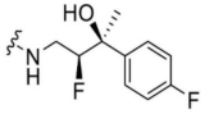
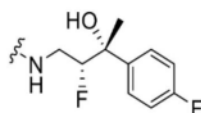
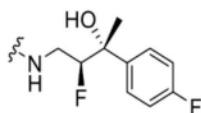
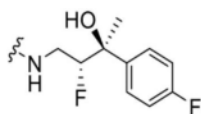
[1351] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.7, 5.4Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.02 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.10-6.06 (m, 2H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.71-4.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H)。两个质子因较大水峰而缺失。

[1352] MS ESI m/z 490.00 (M+H)⁺

[1353] 表14: 表14中的化合物分别通过与关于实施例209、210、211及212的制备所描述相同的方法制备。在每种情况下, 在最后一个步骤中用3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酸替代3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸。

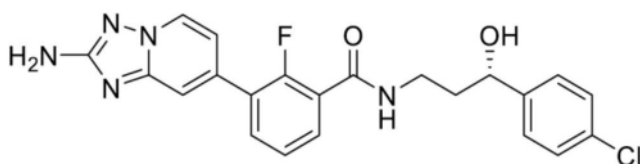


[1355]

实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
213	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d ₃)苯甲酰胺		473.0	8.71 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, <i>J</i> =7.0, 3.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.04 (br d, <i>J</i> =3.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 1.57 (br s, 3H)
214	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d ₃)苯甲酰胺		473.1	8.71 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.09 - 5.99 (m, 2H), 5.73 - 5.70 (m, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)
215	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d ₃)苯甲酰胺		473.0	8.67 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.12 - 6.00 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 1.55 (s, 3H)。两个质子因峰而缺失。
216	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-6-(甲基-d ₃)苯甲酰胺		473.0	8.67 (br t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.12 - 6.00 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 1.55 (s, 3H)。两个质子因峰而缺失。

[1356] 实施例217: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺

[1357]



[1358] 217A: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸: 向(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸(496mg, 2.79mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加3-溴-2-氟苯甲酸(565mg, 2.58mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(84.0mg, 0.129mmol)。通过使氮气鼓泡通过混合物5分钟,使混合物脱气。迅速添加2M K₃PO₄ (a) (3.87mL, 7.74mmol)并在100℃下将反应混合物加热5分钟。将混合物冷却至室温,接着用50mL的1.5M磷酸钾水溶液稀释并用EtOAc (1×10mL)洗涤。用6N HCl水溶液酸化水层,此时产物自溶液沉淀析出。通过过滤收集产物并干燥,得到呈棕褐色固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸(497mg, 1.83mmol, 71%产率)。

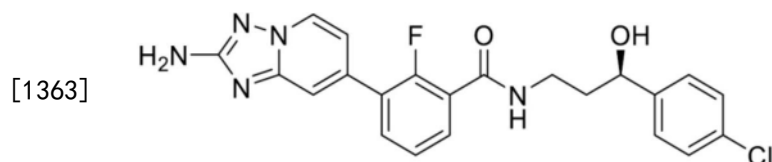
[1359] 217: 在44℃下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸

(22mg, 0.081mmol)、BOP (53.6mg, 0.121mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.80mg, 0.042mmol)及胡尼格氏碱(0.071mL, 0.404mmol)于DMF (1.0mL)中的混合物搅拌隔夜。用甲醇将混合物稀释至2mL,接着过滤。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在11% B保持0分钟,经20分钟11-51% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(22.1mg, 0.050mmol, 62%产率)。

[1360] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.64(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.52-8.39(m, 1H), 7.74(br t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.62(br t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.42-7.35(m, 5H), 7.08(br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.22-6.03(m, 1H), 4.67(br s, 1H), 3.48-3.39(m, 1H), 3.41-3.24(m, 1H), 1.84(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) [NH_2 质子未被遮挡]。

[1361] MS ESI m/z 297.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1362] 实施例218: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺

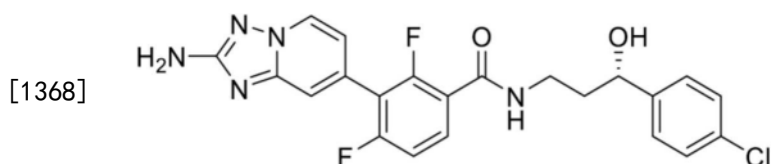


[1364] 在44℃下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸(20mg, 0.073mmol)、BOP(48.7mg, 0.110mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(20.4mg, 0.0920mmol)及胡尼格氏碱(0.077mL, 0.44mmol)于DMF (1mL)中的混合物搅拌隔夜。LCMS指示完全反应。用甲醇将混合物稀释至2mL,接着过滤。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在10% B保持0分钟,经28分钟10-46% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(17.0mg, 0.039mmol, 53%产率)。

[1365] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.63(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.46(br s, 1H), 7.73(br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.62(br t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 7.42-7.36(m, 5H), 7.08(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.09(s, 2H), 5.46(br d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.62(m, 1H), 3.57-3.44(m, 1H), 3.41-3.21(m, 1H), 1.84(q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。

[1366] MS ESI m/z 440.03 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1367] 实施例219: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺



[1369] 219A: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯甲酸甲酯: 向(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)硼酸(247mg, 1.39mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的溶液中添加3-氯-2,4-二氟苯甲酸甲酯(265mg, 1.28mmol)及二氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(42mg, 0.064mmol)并通过使氮气鼓泡通过混合物5分钟,来使混合物脱气。迅速添加2M K_3PO_4 (水溶液) (1.92mL, 3.85mmol)并在100℃下将反应混合物加热5分钟。LCMS指示将反应完成。将混合物冷却至室温,浓缩至硅藻土上,接着通过24g二氧化硅柱,用0-100% EtOAc/己烷且接着0-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯甲酸甲酯(390mg, 1.15mmol, 90%产率)。

[1370] MS ESI m/z 305.1(M+H)⁺

[1371] 219B: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯甲酸锂: 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯甲酸甲酯(390mg, 1.28mmol)于THF(10mL)及数滴甲醇中的溶液中添加单水合氢氧化锂(64.5mg, 1.54mmol)于0.5mL水中的溶液。将混合物加热至55℃并搅拌3小时。将混合物冷却至室温且浓缩,得到固体。粗材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤。

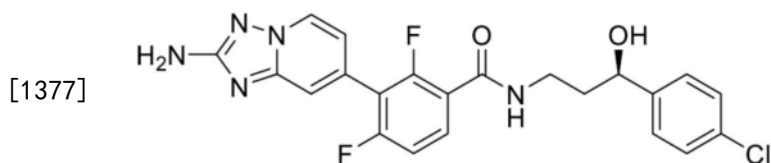
[1372] MS ESI m/z 291.0(M+H)⁺

[1373] 219: 在44℃下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯甲酸锂(22mg, 0.076mmol)、BOP(50.3mg, 0.114mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg, 0.042mmol)及胡尼格氏碱(0.066mL, 0.38mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物搅拌隔夜。LCMS指示完全反应。用甲醇将混合物稀释至2mL,接着过滤。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在12% B保持0分钟,经20分钟12-52% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺(10.1mg, 0.022mmol, 29%产率)。

[1374] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.68(d, J=7.0Hz, 1H), 8.41(br s, 1H), 7.82-7.62(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43-7.32(m, 4H), 6.98(br d, J=6.4Hz, 1H), 6.13(s, 2H), 4.67(br s, 1H), 3.33(br s, 2H), 1.92(s, 2H), 1.84(br d, J=6.7Hz, 2H)。

[1375] MS ESI m/z 458.3(M+H)⁺

[1376] 实施例220: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺

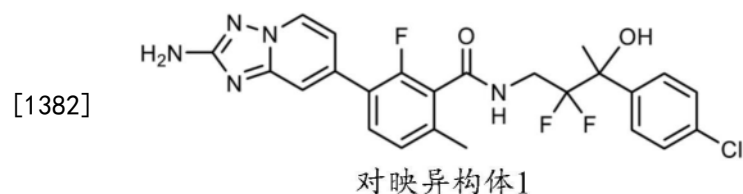


[1378] 在44℃下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯甲酸锂(22mg,0.076mmol)、BOP(50.3mg,0.114mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇(7.8mg,0.042mmol)及胡尼格氏碱(0.066mL,0.38mmol)于DMF(1.0mL)中的混合物搅拌隔夜。LCMS指示完全反应。用甲醇将混合物稀释至2mL,接着过滤。将粗材料经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在12% B保持0分钟,经23分钟12-52% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺(9.3mg,0.020mmol,27%产率)。

[1379] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.80-7.62 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 4H), 6.98 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.66 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.43-2.85 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.83 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H)。

[1380] MS ESI m/z 458.01 ($M+H$) $^+$

[1381] 实施例221:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1383] 221A:2,2-二氟-3-(4-氯苯基)-3-羟基丁酸乙酯:

[1384] 221A方法1:用氮气将铁(1.08g,19.4mmol)、1-(4-氯苯基)乙-1-酮(0.839mL,6.47mmol)、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(2.49mL,19.4mmol)及碘(0.328g,1.29mmol)于THF(13mL)中的混合物吹扫5分钟并在70℃下剧烈搅拌24小时。再添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.829mL,6.47mmol)及铁(0.361g,6.47mmol)。用氮气将混合物吹扫5分钟并在70℃下剧烈搅拌24小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)淬灭反应。将反应混合物用EtOAc(3×50mL)萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物在硅胶滤筒上通过柱色谱,用0-50% EtOAc/己烷洗脱来纯化。减压浓缩含有预期产物的洗脱份,得到呈油状的3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁酸乙酯(1.15g,4.13mmol,64%产率)。

[1385] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.20 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1386] 221A方法2:向1-(4-氯苯基)乙-1-酮(1.50g,9.70mmol)及铜粉(1.67g,14.6mmol)于THF(20mL)中的搅拌混合物中逐滴添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(2.95g,14.6mmol)。在60℃下将所得混合物剧烈搅拌12小时。用1N HCl水溶液(10mL)淬灭反应。用EtOAc(30mL)稀释混合物并过滤出固体。分离滤液各层。用EtOAc(3×50mL)萃取水层。将合并的EtOAc层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物在硅胶滤筒上通过柱色谱,用0-30% EtOAc/己烷洗脱来纯化。减压浓缩含有预期产物的洗脱份,得到呈油状的3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁酸乙酯(2.25g,8.07mmol,83%产率)。

[1387] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.47 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 4.20 (q, $J=$

7.2Hz, 2H), 1.73 (t, J=1.5Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1388] 221B: 3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁酰胺: 在0℃下, 向3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁酸乙酯(4.84g, 17.4mmol)于MeOH(80mL)中的溶液中添加氨(7M于MeOH中)(9.92mL, 69.5mmol)。在室温下将所得溶液搅拌2小时。减压浓缩反应混合物, 接着真空干燥隔夜, 得到呈固体状的粗3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁酰胺(4.4g, 17.7mmol, 96%产率), 其不经纯化即以原样用于下一步骤中。

[1389] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 1.65 (s, 3H)。

[1390] MS ESI m/z 247.9 (M-H) $^-$

[1391] 221C: 4-氨基-2-(4-氯苯基)-3,3-二氟丁-2-醇: 在-78℃下, 向3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁酰胺(1.03g, 4.13mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加LAH(2M于THF中)(3.09mL, 6.19mmol)。在-78℃下将混合物搅拌30分钟, 接着升温至室温并搅拌隔夜。将反应混合物冷却至-78℃。再添加LAH(2M于THF中)(1.03mL, 2.06mmol)并在室温下将混合物搅拌2小时。将反应物用乙醚(20mL)稀释并冷却至0℃。添加水(0.3mL), 随后添加15% NaOH水溶液(0.3mL)及水(0.9mL)。将混合物升温至室温并搅拌15分钟。添加无水MgSO₄并将浆液搅拌15分钟且接着过滤以移除盐。减压浓缩滤液, 得到呈黏性油状的粗4-氨基-2-(4-氯苯基)-3,3-二氟丁-2-醇(832mg, 3.53mmol, 86%产率), 其不经纯化即以原样用于后续步骤中。

[1392] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。

[1393] MS ESI m/z 236.0 (M+H) $^+$

[1394] 221D: N,N-双-Boc-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸及N-Boc-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸: 用N₂吹扫N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(254mg, 0.552mmol)、3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(117mg, 0.502mmol)、PdCl₂(dtbpf)(16.4mg, 0.0250mmol)及K₃PO₄(2M水溶液)(0.753mL, 1.51mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物并在80℃下搅拌2小时。减压浓缩反应混合物。用Et₂O(20mL)研磨残余物。通过过滤收集固体, 将其溶解于H₂O(20mL)中, 并通过1N HCl水溶液酸化至约pH 2。通过过滤收集沉淀的固体, 用H₂O(2×10mL)洗涤并真空干燥, 得到呈固体状的粗N,N-双-Boc-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸及N-Boc-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸的混合物(218mg, 0.448mmol, 89%产率), 其不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1395] MS ESI m/z 487.1 (M+H) $^+$ 及386.9 (M+H) $^+$

[1396] 221E: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸:

[1397] 向N,N-双-Boc-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸及N-Boc-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(218mg, 0.448mmol)于DCM(4mL)中的混合物中添加TFA(1.04mL, 13.4mmol)。在室温下将所得溶液搅拌3小时。减压浓缩反应混合物, 得到呈固体状的粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸二-三氟乙酸盐(213mg, 0.414mmol, 92%产率), 其不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1398] MS ESI m/z 287.2 (M+H) $^+$

[1399] 221F: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺: 在室温下, 将粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸二-三氟乙酸盐(51.4mg, 0.100mmol)、4-氨基-2-(4-氯苯基)-3,3-二氟丁-2-醇(23.6mg, 0.100mmol)、BOP(66.3mg, 0.150mmol)及DIPEA(0.175mL, 0.999mmol)于DMF(1mL)中的溶液搅拌隔夜。再添加4-氨基-2-(4-氯苯基)-3,3-二氟丁-2-醇(23.6mg, 0.100mmol)。在室温下继续反应2小时。过滤反应混合物, 并将粗材料经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在22% B保持0分钟, 经20分钟22-62% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(17.2mg, 0.034mmol, 34%产率)。

[1400] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (br t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.20 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.04-3.84 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

[1401] MS ESI m/z 504.2 (M+H) $^+$

[1402] 221: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1: 通过SFC-手性色谱, 在以下条件下将外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺分离成个别立体异构体: 柱: Chiral IC 21×250mm, 5微米; 移动相: 75% CO_2 /25% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 1mL, 17mg溶解于3mL MeOH中。由此获得以手性SFC分离中的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(4.9mg, 0.010mmol, 9%产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[1403] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.19 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.02 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。

[1404] MS ESI m/z 504.1 (M+H) $^+$

[1405] 实施例222: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1407] 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2(4.9mg, 0.010mmol, 9%产率)以实施例221所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。相对及绝对立体化学未确定。

[1408] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (br t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H),

7.60-7.53 (m, 3H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.19 (br d, J=8.2Hz, 1H), 7.01 (br d, J=6.4Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

[1409] MS ESI m/z 504.2 (M+H)⁺

[1410] 实施例223: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺



[1412] 标题化合物以与关于实施例221所描述类似的方式,在步骤221D中用3-溴-6-氯-2-氟苯甲酸取代3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸制备,自手性SFC分离得到以第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1 (5.4mg, 0.010mmol, 10%产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[1413] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (br t, J=6.2Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.48 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.02 (br d, J=7.1Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H)。

[1414] MS ESI m/z 524.2 (M+H)⁺

[1415] 实施例224: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺



[1417] 标题化合物以与关于实施例222所描述类似的方式制备,自手性SFC分离得到以第二洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2 (5.3mg, 0.010mmol, 10%产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[1418] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (br t, J=6.0Hz, 1H), 8.61 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.49 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.02 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H)。

[1419] MS ESI m/z 524.1 (M+H)⁺

[1420] 实施例225: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺



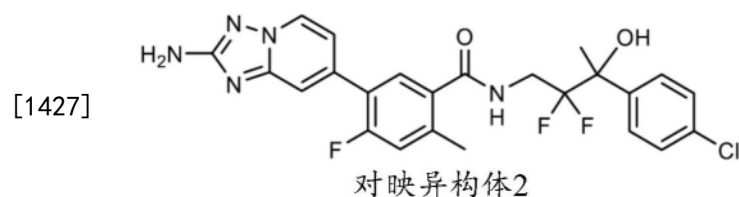
[1422] 225A: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺: 标题化合物以与关于实施例1所描述类似的方式, 在最后一个步骤中用4-氨基-2-(4-氯苯基)-3,3-二氟丁-2-醇取代(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐来制备, 得到5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺(59mg, 0.117mmol, 47%产率)。

[1423] 225: 外消旋5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺为通过手性SFC色谱, 在以下条件下分离: 柱: Chiral IC 21×250mm, 5微米; 移动相: 70% CO₂/30% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 1mL, 59mg溶解于3mL MeOH中。由此获得以手性SFC分离中的第一洗脱异构体的5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1(19.6mg, 0.039mmol, 16%产率)。相对及绝对立体化学未确定。

[1424] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.61 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.54 (br t, J=6.1Hz, 1H), 7.58 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.26 (d, J=11.9Hz, 1H), 7.07 (br d, J=6.7Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

[1425] MS ESI m/z 504.0 (M+H)⁺

[1426] 实施例226: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺

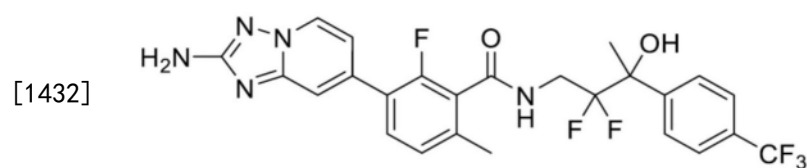


[1428] 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-4-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2(21.7mg, 0.043mmol, 17%产率)以实施例225所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。相对及绝对立体化学未确定。

[1429] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.60 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.54 (br t, J=6.0Hz, 1H), 7.58 (br d, J=8.9Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.26 (d, J=11.9Hz, 1H), 7.07 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

[1430] MS ESI m/z 504.0 (M+H)⁺

[1431] 实施例227: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1433] 227A: 2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸乙酯: 经由注射器向1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(5.5g, 29.2mmol)及钨粉(5.03g, 43.8mmol)于THF(60mL)中的悬

浮液中逐滴添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(5.62ml,43.8mmol)。在60℃下,将悬浮液剧烈搅拌12小时。混合物在5-10分钟内变为橙色-红色-褐色-灰色。将反应混合物冷却至室温,接着用30mL的1N HCl淬灭并用EtOAc(100mL)稀释。用EtOAc(3×100mL)萃取分离的水层。将合并的有机层用盐水(100ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱,用EtOAc/己烷洗脱来纯化。真空浓缩含有预期产物的洗脱份,得到呈黏性油状的2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸乙酯(5.39g,55%产率)。

[1434] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.71-7.61(m,4H),4.19(qd,J=7.2,1.0Hz,2H),1.79-1.75(m,3H),1.15(t,J=7.1Hz,3H)。

[1435] 227B:2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺:在0℃下,向2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸乙酯(5.84g,18.70mmol)于MeOH(80mL)中的溶液中添加氨(7M于MeOH中)(10.69mL,74.8mmol)。在室温下,将所得橙色溶液搅拌90分钟。将反应混合物真空浓缩,接着真空干燥隔夜,得到呈固体状的粗2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺(5.23g,96%产率),其不经纯化即以原样用于下一步骤中。

[1436] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.80(br s,1H),7.75-7.71(m,4H),7.70(br s,1H),6.36(s,1H),1.69(s,3H)。

[1437] MS ESI m/z 281.8(M+H)⁺

[1438] 227C:4-氨基-3,3-二氟-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-醇:向填充氮气的500mL圆底烧瓶中添加2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺(5.2g,18.36mmol)于THF(100mL)中的溶液。将混合物冷却至-78℃并逐滴添加LAH(2M于THF中)(18.36ml,36.7mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,接着在室温下搅拌隔夜。LC/MS显示反应不完全,但反应停止。将反应物用乙醚(100mL)稀释并冷却至0℃。缓慢添加水(1.4mL),随后添加15%氢氧化钠水溶液(1.4mL)、水(3×4mL),接着将混合物升温至室温并搅拌15分钟。添加无水硫酸镁并将混合物搅拌15分钟,接着过滤。真空浓缩滤液并将粗产物在ISCO 24g硅胶柱滤筒上通过柱色谱,用10CV的20-100% EtOAc/己烷洗脱并利用ELSD来纯化。将含有预期产物的洗脱份收集起来且真空浓缩,得到呈固体状的4-氨基-3,3-二氟-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-醇(1.06g,3.94mmol,88%产率)。

[1439] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.74(br d,J=7.6Hz,2H),7.66-7.62(m,2H),3.12-3.02(m,1H),2.98-2.86(m,1H),1.70-1.68(m,3H)。

[1440] 227D:3-溴-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺:向50ml圆底烧瓶中添加3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(400mg,1.716mmol)及4-氨基-3,3-二氟-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-醇(462mg,1.716mmol)于DCM(15mL)中的溶液。向其中添加BOP(911mg,2.060mmol)及DIPEA(1.499mL,8.58mmol)。在室温下,将所得黄色溶液搅拌2小时。将反应混合物用DCM(40mL)稀释,用H₂O(30mL)且随后盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且真空浓缩。将粗产物在ISCO 40g硅胶柱滤筒上通过柱色谱,用15CV的0-50% EtOAc/己烷洗脱来纯化。将含有预期产物的洗脱份收集起来且真空浓缩,并在高真空下进一步干燥,得到呈固体状的3-溴-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(772mg,1.59mmol,93%产率)。

[1441] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.74(s,2H),7.67(d,J=8.5Hz,2H),7.47(dd,J=8.2,7.2Hz,1H),6.91(d,J=8.3Hz,1H),6.00(br s,1H),4.11-4.00(m,1H),3.65-3.53(m,1H),

2.34 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

[1442] 227E:6-甲基-N-(2,2-二氟-3-(4-三氟甲基苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-3-(2-(双-boc-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯甲酰胺:向15mL可再密封的压力容器中添加N,N-双-Boc-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(120mg,0.261mmol)、3-溴-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(126mg,0.261mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(12.77mg,0.016mmol)及K₃PO₄(2M水溶液)(0.391mL,0.782mmol)于1,4-二噁烷(2.5mL)中的混合物。在干冰-丙酮浴中冷却混合物并搅拌。使混合物经历抽气/N₂吹扫循环三次。将容器密封,并在70℃下将混合物搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H₂O(2×30mL)且随后盐水(30mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且真空浓缩。将粗产物通过柱色谱,使用Biotage系统(ISCO 12g硅胶柱;30-70%(12CV),EtOAc/己烷)纯化。将含有预期产物的洗脱份收集起来且真空浓缩,得到呈固体状的6-甲基-N-(2,2-二氟-3-(4-三氟甲基苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-3-(2-(双-boc-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯甲酰胺(174mg,0.236mmol,90%产率)。

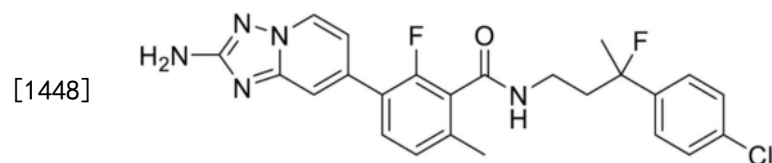
[1443] ¹H NMR(600MHz,氯仿-d) δ8.57(d,J=7.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.75(br d,J=8.2Hz,2H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),7.44(t,J=7.9Hz,1H),7.22(br d,J=7.3Hz,1H),7.17(d,J=7.8Hz,1H),6.11(br t,J=6.4Hz,1H),4.16-4.05(m,1H),3.67-3.56(m,1H),2.44(s,3H),1.80(s,3H),1.49(s,18H)。

[1444] 227:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺:向6-甲基-N-(2,2-二氟-3-(4-三氟甲基苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-3-(2-(双-boc-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯甲酰胺(170mg,0.230mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl(4M于二噁烷中)(0.576mL,2.304mmol)。在室温下将所得混合物搅拌隔夜。产物沉淀,反应混合物变为悬浮液。LC/MS显示反应不完全,因此在70℃下将反应混合物搅拌2小时。LC/MS指示反应完成。真空浓缩混合物并将残余物溶解于DMF中并过滤。将粗材料经由制备型LC/MS,使用XBridge C18柱,用乙腈:水+0.1%三氟乙酸洗脱来纯化。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到呈固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(58.3mg,0.107mmol,47%产率)。

[1445] ¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ8.84(t,J=6.3Hz,1H),8.62(d,J=7.0Hz,1H),7.82-7.78(m,2H),7.77-7.74(m,2H),7.58(t,J=8.0Hz,1H),7.48(s,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.07-7.04(m,1H),4.02-3.91(m,1H),3.58-3.45(m,1H),2.27(s,3H),1.67(s,3H)。

[1446] MS ESI m/z 538.2(M+H)⁺

[1447] 实施例228:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氟丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



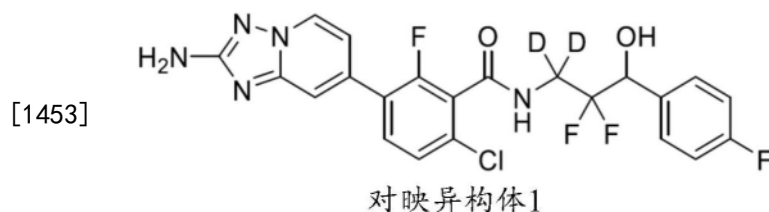
[1449] 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-

N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(21mg,0.045mmol)。将小瓶抽气且回填氮气,且接着引入DCM(1.0mL)。在0℃下,将Deoxo-Fluor(0.017mL,0.090mmol)于DCM(1.0mL)中的溶液分两份缓慢添加至混合物中。将所得混合物在0℃下搅拌1小时且接着在室温下搅拌3小时。在真空中移除挥发性物质,并将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在24% B保持0分钟,经20分钟24-64% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-氟丁基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(4.3mg,0.009mmol,13%产率)。

[1450] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 7.61-7.39 (m, 7H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.73 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 3H)。

[1451] MS ESI m/z 470.0 ($M+H$) $^+$

[1452] 实施例229:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基-1,1- d_2)-2-氟苯甲酰胺



[1454] 229A:3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-3,3- d_2 -1-醇:在-78℃下,向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(0.438g,2.00mmol)及THF(10mL),随后一次性添加固体状98%同位素纯度的氟化锂铝(0.252g,6.00mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟且接着在室温下搅拌16小时。接着,将反应混合物用乙醚稀释并冷却至0℃,随后依序缓慢添加 H_2O (0.5mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.5mL)及 H_2O (1.5mL)。将所得混合物升温至室温并剧烈搅拌15分钟。添加无水硫酸镁并将混合物再搅拌15分钟。过滤粗品以移除盐,得到粗3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-3,3- d_2 -1-醇(0.346g,1.670mmol,83%产率),其以原样用于下一步骤中。

[1455] MS ESI m/z 208.05 ($M+H$) $^+$

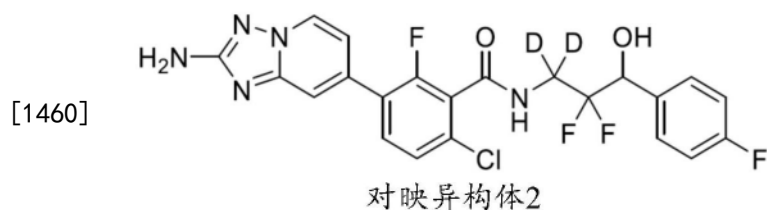
[1456] 229:向8mL反应小瓶中装入搅拌棒、BOP(0.097g,0.22mmol)、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(0.080g,0.26mmol)及3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-3,3- d_2 -1-醇(0.041g,0.20mmol),随后添加DMF(2.0mL)及DIPEA(0.140mL,0.800mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在13% B保持0分钟,经26分钟13-53% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC分离对由此分离之外消旋材料进行进一步纯化,得到分离的对映异构体。将约32.8mg样品解析

成两个峰,收集于含0.1% DEA的MeOH中。仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral OJ,30×250mm,5微米;移动相:75% CO₂/25% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1500μL,32.8mg溶解于3mL MeOH中。由此回收以来自制备型SFC柱的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基-1,1-d₂)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1(7.4mg,0.015mmol,7%产率)。绝对立体化学未确定。

[1457] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.09 (s, 1H), 8.57 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.00 (br d, J=6.7Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.95-4.79 (m, 1H)。

[1458] MS ESI m/z 496.0 (M+H)⁺

[1459] 实施例230:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基-1,1-d₂)-2-氟苯甲酰胺



[1461] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基-1,1-d₂)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2(7.3mg,0.015mmol,7%产率)以实施例229所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1462] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.09 (s, 1H), 8.56 (br d, J=7.0Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.16 (br t, J=8.8Hz, 2H), 7.00 (br d, J=6.2Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.96-4.78 (m, 1H)。

[1463] MS ESI m/z 496.0 (M+H)⁺

[1464] 实施例231:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺



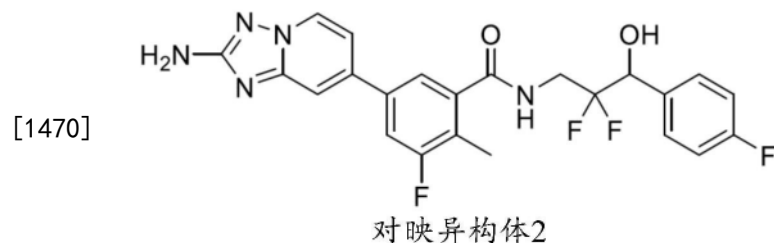
[1466] 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒、BOP(0.097g,0.22mmol)、5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸(0.115g,0.400mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(0.041g,0.20mmol),随后添加DMF(2.0mL)及DIPEA(0.140mL,0.800mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在16% B保持0分钟,经20分钟16-56%B,接着在100% B保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC分离对由此分离之外消旋材料进

行进一步纯化,得到分离的对映异构体。将约24.3mg样品解析成两个峰,收集于含0.1% DEA的MeOH中。仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral OJ,30×250mm,5微米;移动相:80% CO₂/20% MeOH,含0.1% DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:500μL,24.3mg溶解于3mL MeOH中。由此回收以来自制备型SFC柱的第一洗脱异构体的5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体1(5.9mg,0.012mmol,6%产率)。绝对立体化学未确定。

[1467] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.82-8.70 (m, 1H), 8.55 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.54 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.46 (br dd, J=8.2, 5.8Hz, 2H), 7.21 (dd, J=7.0, 1.8Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.40 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.96-4.84 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[1468] MS ESI m/z 474.1 (M+H)⁺

[1469] 实施例232:5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺



[1471] 标题化合物5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-3-氟-2-甲基苯甲酰胺对映异构体2(6.0mg,0.012mmol,6%产率)以实施例231所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1472] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (br t, J=6.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (br dd, J=8.2, 5.8Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (br t, J=8.7Hz, 2H), 6.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.97-4.82 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[1473] MS ESI m/z 474.0 (M+H)⁺

[1474] 实施例233:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1476] 233A:2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙酸乙酯:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(200mg,0.806mmol)及氧化银(280mg,1.21mmol),随后添加碘甲烷(76μL,1.2mmol)及DMF(1.6mL)。在60℃下将所得混合物搅拌16小时。将反应混合物经由硅藻土过滤并用EtOAc稀释,用H₂O及盐水洗涤。将粗品经硅藻土干燥并过滤,并真空浓缩滤液,得到粗2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙酸乙酯,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中(假定100%产率)。

[1477] MS ESI m/z 233.1 (M-Et)⁻

[1478] 233B: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙酰胺: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙酸乙酯(0.210g, 0.800mmol)及MeOH(4.0mL), 随后添加7N氨的甲醇溶液(0.457mL, 3.20mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2天。真空浓缩粗混合物, 得到粗2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙酰胺(0.187g, 0.800mmol, 定量), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1479] 233C: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙-1-胺: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、粗2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙酰胺(0.187g, 0.800mmol)及THF(4.00mL), 随后缓慢添加2M氢化锂铝的THF溶液(0.800mL, 1.60mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。接着, 将反应混合物用乙醚稀释并冷却至0℃, 随后依序缓慢添加H₂O(0.05mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.05mL)及H₂O(0.15mL)。将所得混合物升温至室温并剧烈搅拌15分钟。添加无水硫酸镁并将混合物再搅拌15分钟。过滤粗品以移除盐, 得到2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(0.150g, 0.684mmol, 86%产率), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1480] MS ESI m/z 220.27 (M+H)⁺

[1481] 233: 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸盐(32.3mg, 0.100mmol)、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙-1-胺(32.9mg, 0.150mmol)及BOP(61.9mg, 0.140mmol), 随后添加DMF(1.0mL)及DIPEA(105μL, 0.600mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在20% B保持0分钟, 经20分钟20-60% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC分离对由此分离之外消旋材料进行进一步纯化, 得到分离的对映异构体。制备型色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral OJ, 30×250mm, 5微米; 移动相: 80% CO₂/20% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 100mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 2000μL, 15.3mg溶解于3mL MeOH中。由此分离出以自手性SFC柱洗脱的第一异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(5.0mg, 0.010mmol, 10%产率)。

[1482] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (br t, J=6.0Hz, 1H), 8.56 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.99 (br d, J=6.8Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.62 (br dd, J=16.8, 5.4Hz, 1H), 3.99-3.72 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[1483] MS ESI m/z 488.1 (M+H)⁺

[1484] 实施例234: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

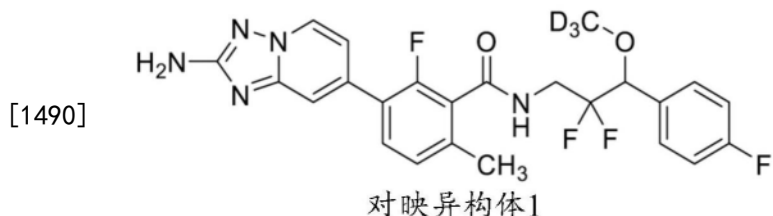


[1486] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-甲氧基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2 (5.1mg, 0.011mmol, 10%产率) 以实施例233所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1487] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.99 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.63 (br dd, $J=17.2, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.72 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[1488] MS ESI m/z 488.3 ($M+H$) $^+$

[1489] 实施例235: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基- d_3)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

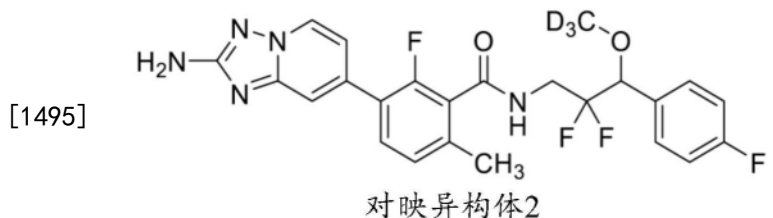


[1491] 标题化合物以与关于实施例233所描述的方式类似的方式, 在第一步骤中用 CD_3I 取代MeI来制备。由此获得以最后一个步骤中执行的手性SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基- d_3)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1 (5.5mg, 0.011mmol, 11%产率)。

[1492] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.99 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.63 (br dd, $J=17.1, 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.73 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

[1493] MS ESI m/z 491.4 ($M+H$) $^+$

[1494] 实施例236: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基- d_3)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1496] 标题化合物以与关于实施例233所描述的方式类似的方式, 在第一步骤中用 CD_3I 取代MeI来制备。由此获得以最后一个步骤中执行的手性SFC纯化的第二洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-(甲氧基- d_3)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2 (5.5mg, 0.011mmol, 11%产率)。

[1497] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.28-7.13 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.61 (br dd, $J=16.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.73 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

[1498] MS ESI m/z 491.4 ($M+H$) $^+$

[1499] 实施例237: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4- d_3)苯甲酰胺非对映异构体1



[1501] 237A: 1-(4-氟苯基)乙-1-酮-2,2,2- d_3 : 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、1-(4-氟苯基)乙-1-酮(2.0g, 15mmol)、氢氧化钠(0.046g, 1.2mmol)及 D_2O (10mL)。将所得混合物通过使氮气鼓泡通过5分钟进行脱气并在室温下搅拌24小时。用乙醚萃取混合物并真空浓缩有机相。使粗品再经历相同条件($NaOH, D_2O$), 持续24小时。接着, 将混合物用乙醚萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。假定定量产率。

[1502] 237B: 2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯-4,4,4- d_3 : 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、1-(4-氟苯基)乙-1-酮-2,2,2- d_3 (0.600g, 4.25mmol)、铁(0.712g, 12.8mmol)、碘(0.216g, 0.850mmol)及THF(8.50mL), 随后添加2-溴-2-氟乙酸乙酯(2.36g, 12.8mmol)。将所得混合物通过使氮气鼓泡通过5分钟进行脱气且接着在60℃下搅拌12小时。接着, 将混合物冷却至室温并添加硅藻土。真空浓缩混合物。将粗品通过急骤柱色谱, 经由干式装载至硅藻土上(洗脱剂=EtOAc/己烷, 梯度0%至20%; 20g二氧化硅)纯化, 得到呈非对映异构体混合物形式的2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯-4,4,4- d_3 (480mg, 1.94mmol, 46%产率)。

[1503] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.56-7.40 (m, 2H), 7.15-6.94 (m, 2H), 5.12-4.75 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 1.21-1.06 (m, 3H)。

[1504] 237C: 2-氟-3-(甲基- d_3)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯-4,4,4- d_3 (480mg, 1.94mmol)及MeOH(3.9mL), 随后添加7N氨的MeOH溶液(1.66mL, 11.7mmol)。在40℃下将所得混合物搅拌20小时。真空浓缩反应混合物, 并将粗品不经进一步纯化即以非对映异构体混合物形式直接用于下一步骤中。

[1505] MS ESI m/z 219.4 ($M+H$) $^+$

[1506] 237D: 4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-1,1,1- d_3 -2-醇: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(423mg, 1.94mmol)及THF(9.7mL), 随后添加2.0M BH_3 -DMS的THF溶液(2.9mL, 5.8mmol)。在70℃下将所得混合物搅拌3小时。接着通过缓慢添加甲醇淬灭反应。真空浓缩所得混合物, 得到粗4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-1,1,1- d_3 -2-醇(245mg, 1.20mmol, 62%产率)。粗品不经进一步纯化即以非对映异构体混合物形式直接用于下一步骤中。

[1507] MS ESI m/z 205.4 ($M+H$) $^+$

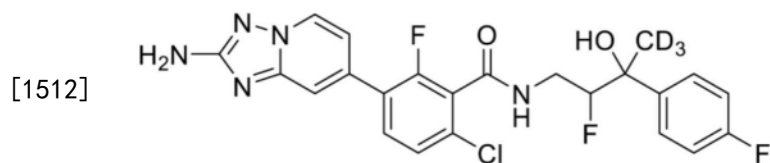
[1508] 237: 向8mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-

基)-6-氯-2-氟苯甲酸盐(172mg, 0.3mmol, 60%纯)、呈粗非对映异构体混合物形式的4-氨基-3-氟-2-(4-氟苯基)丁-1,1,1- d_3 -2-醇(80mg, 0.390mmol)及BOP(186mg, 0.420mmol), 随后添加DMF(1.5mL)及DIPEA(314 μ L, 1.80mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在14% B保持0分钟, 经20分钟14-54% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。对由此获得的约57mg材料进一步进行手性SFC色谱(仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral SB, 30 $\times$ 250mm, 5微米; 移动相: 80% CO_2 /20% MeOH; 流量条件: 100mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 400 μ L的溶解于2mL MeOH中的57mg的注射液)。收集三个独立峰。第一洗脱峰由未解析的非对映异构体1及2的混合物组成, 随后洗脱峰2(非对映异构体3)且最后洗脱峰3(非对映异构体4)。经由第二制备型手性SFC分离将由此获得的未解析的非对映异构体1及2的混合物进一步分离成个别异构体(仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IH, 30 $\times$ 250mm, 5微米; 移动相: 80% CO_2 /20% MeOH; 流量条件: 100mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 来自SFC步骤1的分离物1溶解于2mL MeOH中)。由此获得以如上文所描述的第二手性制备型SFC分离中的第一洗脱非对映异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4- d_3)苯甲酰胺非对映异构体1(9.4mg, 0.019mmol, 6%产率)。

[1509] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (br t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.18 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.03 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.72-4.46 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 1H), 3.06-2.86 (m, 1H)。

[1510] MS ESI m/z 493.1 (M+H) $^{+}$

[1511] 表15: 实施例238、239、240为自关于实施例237的制备的最后一个步骤中所描述的SFC分离获得。



实施例 编号	名称	注释	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
238	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氟-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d ₃)苯甲酰胺非对映异构体2	来自第二轮SFC的第二洗脱异构体	493.1	8.91 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.02 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.75 - 4.54 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H)
239	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氟-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d ₃)苯甲酰胺非对映异构体3	来自第1轮SFC的峰2	493.0	8.91 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.02 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.74 - 4.55 (m, 1H), 两个质子被溶剂峰遮挡。
240	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氟-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4-d ₃)苯甲酰胺非对映异构体4	来自第1轮SFC的峰3	493.1	8.95 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 4H), 7.18 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.03 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H)

[1514] 实施例241: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺



[1516] 241A: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯: 向15mL压力容器中装入搅拌棒、1-(4-氟苯基)乙-1-酮(138mg, 1.00mmol)、铁(168mg, 3.00mmol)、碘(50.8g, 0.200mmol)及THF(2mL), 随后添加2-溴-2-氟乙酸乙酯(609mg, 3.00mmol)。将所得混合物通过使氮气鼓泡通过5分钟进行脱气且接着在60℃下搅拌20小时。接着, 将混合物冷却至室温, 并添加硅藻土。真空浓缩混合物。将粗品通过急骤柱色谱, 经由于式装载至硅藻土上(洗脱剂=EtOAc/己烷, 梯度0%至60%; 24g二氧化硅)纯化, 得到呈油状的2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯(166mg, 63%产率)。

[1517] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.51(dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 7.06(t, J=8.7Hz, 2H), 4.19(q, J=7.2Hz, 2H), 1.74(t, J=1.5Hz, 3H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1518] 241B: 2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺: 向50mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酸乙酯(166mg, 0.633mmol)及MeOH(3mL), 随后添加7N氨的MeOH溶液(0.362mL, 2.53mmol)。在室温下将所得混合物搅拌5小时。真空浓缩反应混合物, 并将粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。假定定量产率。

[1519] MS ESI m/z 231.8(M-H)⁻

[1520] 241C:4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇:向15mL压力小瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(148mg,0.635mmol)及THF(3mL),随后添加2.0M BH_3 -DMS的THF溶液(1.59mL,3.17mmol)。在70℃下将所得混合物搅拌24小时。接着通过缓慢添加甲醇淬灭反应。真空浓缩所得混合物,得到粗4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇二盐酸盐(104mg,56.1%产率)。粗品不经进一步纯化即直接用于后续步骤中。

[1521] MS ESI m/z 219.9(M+H)⁺

[1522] 241D:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酸甲酯:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-二-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸甲酯(1.00g,1.92mmol)、氯化1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁钨(0.250g,0.384mmol)及(甲基- d_3)硼酸(0.603g,9.60mmol),随后添加二噁烷(9.60mL)及2M磷酸三钾水溶液(5.76mL,11.5mmol)。通过用氮气鼓泡5分钟来使所得混合物脱气并在130℃下将混合物搅拌1天。将粗品通过急骤柱色谱(洗脱梯度0%至8% MeOH/DCM;12g二氧化硅)纯化,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酸甲酯(447mg,1.47mmol,77%产率)。

[1523] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.60(d,J=6.9Hz,1H),7.68(t,J=8.1Hz,1H),7.50(s,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),7.08-6.98(m,1H),6.05(s,2H),3.91(s,3H)。

[1524] MS ESI m/z 304.3(M+H)⁺

[1525] 241E:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酸盐酸盐:向100mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酸甲酯(447mg,1.47mmol)及MeOH(7.4mL),随后添加15%氢氧化钠水溶液(786mg,2.95mmol)。在80℃下将所得混合物搅拌16小时。真空浓缩混合物且接着通过1N HCl水溶液(2.95mL,2.95mmol)酸化。将所得混合物真空浓缩至1mL并过滤,得到褐色固体。粗品不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。假定定量产率。

[1526] MS ESI m/z 290.1(M+H)⁺

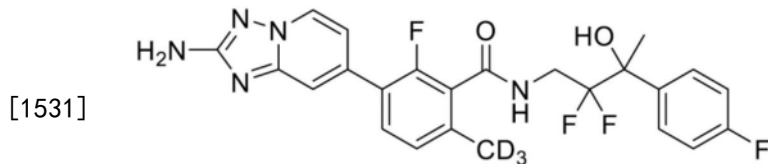
[1527] 241:向4mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酸盐酸盐(50mg,0.15mmol)、粗4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇二盐酸盐(76mg,0.35mmol)及BOP(92mg,0.21mmol),随后添加DMF(0.85mL)及DIPEA(91 μ l,0.52mmol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm $\times$ 19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在14% B保持0分钟,经20分钟14-54% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC色谱将由此获得的材料进一步分离成个别立体异构体。仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21 $\times$ 250mm,5微米;移动相:70% CO_2 /30% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:500 μ L,38.1mg溶解于3mL MeOH中。由此获得以自手性SFC纯化洗脱的第一异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺对映异构体1(10.3mg,0.021mmol,13%产率)。

[1528] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.78(br t,J=6.0Hz,1H),8.52(d,J=7.0Hz,1H),

7.59-7.46(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.19-7.10(m, 3H), 6.98(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.98(s, 2H), 3.98-3.37(m, 2H), 1.58(s, 3H)。

[1529] MS ESI m/z 491.3($M+H$)⁺

[1530] 实施例242: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺



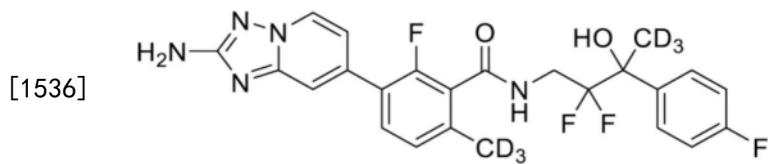
对映异构体2

[1532] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺对映异构体2(10.4mg, 0.021mmol, 11%产率)以实施例241所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1533] ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.78(br t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.52(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.46(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.21-7.09(m, 3H), 6.98(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.98(s, 2H), 3.99-3.36(m, 2H), 1.58(s, 3H)。

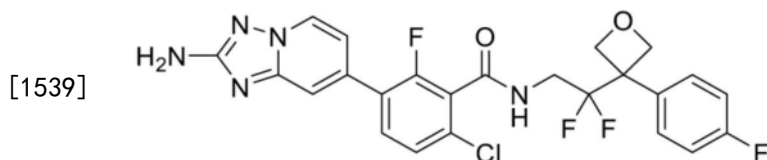
[1534] MS ESI m/z 491.3($M+H$)⁺

[1535] 表16: 实施例243及244为以与关于实施例241及242所描述的方式类似的方式, 在第一步骤中用1-(4-氟苯基)乙-1-酮-2,2,2- d_3 替代1-(4-氟苯基)乙-1-酮制备。



实施例 编号	名称	注释	$M+H^+$	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
243	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4- d_3)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺	第一洗脱的对映异构体	494.3	8.77 (br t, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.98 (br d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.01 - 3.35 (m, 2H)
244	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基-4,4,4- d_3)-2-氟-6-(甲基- d_3)苯甲酰胺	第二洗脱的对映异构体	494.3	8.77 (br t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (br d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (br d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.00 - 3.33 (m, 2H)

[1538] 实施例245: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙基)-2-氟苯甲酰胺



[1540] 245A: 2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙酸乙酯: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒以及于H₂O(2.64mL)及二噁烷(4.40mL)中的KOH(0.197g, 3.52mmol)。通过使氮气鼓泡通过5分钟对所得混合物进行脱气, 随后添加氯(1,5-环辛二烯)铯(I)二聚物(0.087g, 0.176mmol)、2-(亚氧杂环丁烷-3-基)乙酸乙酯(0.50g, 3.52mmol)及(4-氟苯基)硼酸(0.541g, 3.87mmol)。在室温下将混合物搅拌18小时。将粗品通过急骤柱色谱(EtOAc/己烷, 洗脱梯度0-20%; 20g二氧化硅)纯化, 得到2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙酸乙酯(0.705g, 2.96mmol, 84%产率)。

[1541] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.22-7.12(m, 2H), 7.10-7.00(m, 2H), 5.00(d, J=6.1Hz, 2H), 4.88(d, J=5.6Hz, 2H), 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 3.13(s, 2H), 1.15(td, J=7.1, 0.7Hz, 3H)。

[1542] MS ESI m/z 239.3(M+H)⁺

[1543] 245B: 2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙酰胺: 向4mL反应小瓶中装入搅拌棒、1.0M KHMDS的THF溶液(2.52mL, 2.52mmol)及THF(16.8mL), 随后在-78℃下缓慢添加2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙酸乙酯(0.200g, 0.839mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟, 接着升温至-20℃, 保持20分钟, 且随后整份添加N-氟代苯磺酰胺(0.794g, 2.52mmol)。将所得混合物升温至室温并搅拌3小时。通过添加饱和NH₄Cl淬灭反应并用EtOAc萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥, 经由硅藻土过滤, 并真空浓缩。在40mL反应小瓶中, 将粗品再溶解于MeOH(1.7mL)中, 随后添加7M氨的甲醇溶液(480μL, 3.36mmol)。在40℃下将所得混合物搅拌隔夜。真空浓缩混合物, 得到粗2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙酰胺(142mg, 0.579mmol, 69%产率)。粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1544] MS ESI m/z 244.0(M-H)⁻

[1545] 245C: 2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙-1-胺: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、粗2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙酰胺(140mg, 0.571mmol)及THF(2.9mL), 随后缓慢添加2.0M BH₃-DMS的THF溶液(856μL, 1.71mmol)。在70℃下将所得混合物搅拌3小时。通过添加MeOH及HCl水溶液(1N)淬灭反应并真空浓缩, 得到混有杂质的粗2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙-1-胺(130mg, 0.562mmol, 98%产率)。粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1546] MS ESI m/z 232.3(M+H)⁺

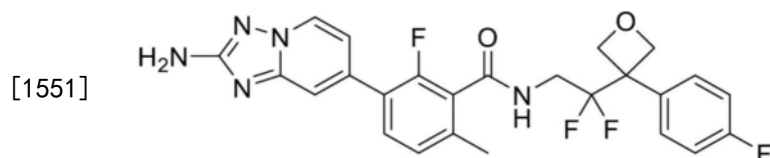
[1547] 245: 向4mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸盐(34.3mg, 0.0600mmol)、2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙-1-胺(20.8mg, 0.090mmol)及BOP(34.5mg, 0.078mmol), 随后添加DMF(600μL)及DIPEA(62.9μL, 0.360mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在18% B保持0分钟, 经20分钟18-58% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通

过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。由此分离出3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙基)-2-氟苯甲酰胺(4.5mg,0.009mmol,14%产率)。

[1548] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.21-9.12 (m, 1H), 8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (br t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.04 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.07 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.90 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.65 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H)。

[1549] MS ESI m/z 520.1 ($M+H$) $^+$

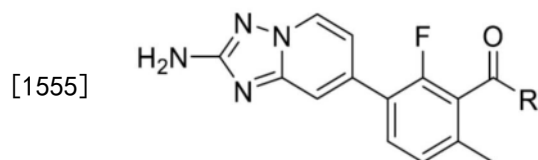
[1550] 实施例246: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1552] 标题化合物以与关于实施例245所描述的方式类似的方式制备,其中在最后一个步骤中用3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺取代3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酰胺。由此获得3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-2-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁-3-基)乙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(7.3mg,0.015mmol,24%产率)。

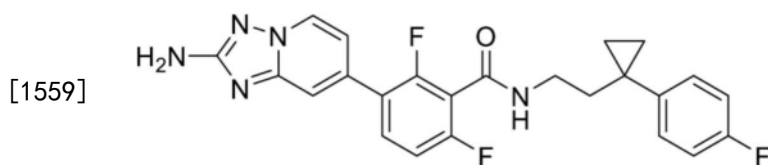
[1553] MS ESI m/z 500.2 ($M+H$) $^+$

[1554] 表17: 表17中的化合物以与实施例63及64类似的方式制备。在最后一个步骤中使用3-氨基-1-环戊基丙-1-醇替代3-氨基-1-(3-氟苯基)丙-1-醇三氟乙酸盐。



实施例 编号	名称	R	$M+H^+$	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ
[1556] 247	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-环戊基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 对映异构体1 第一洗脱	412.2	8.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.53 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.03 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.48 (br d, $J=5.8$ Hz, 1H),
[1557] 248	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-环戊基-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	 对映异构体2 第二洗脱	412.2	3.56 - 3.23 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.84 - 1.17 (m, 11H) 8.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.52 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.47 (br d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.55 - 3.23 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87 - 1.12 (m, 11H)

[1558] 实施例249:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)苯甲酰胺

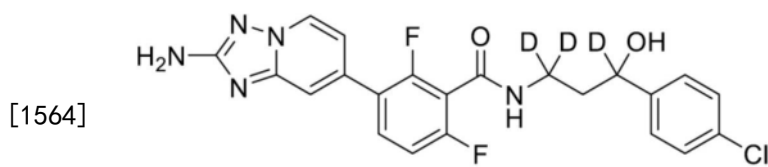


[1560] 标题化合物以与关于实施例285所描述的方式类似的方式制备,其中在最后一个步骤中使用2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙-1-胺取代(S)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺。由此获得3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙基)乙基)苯甲酰胺(9.5mg,0.021mmol,57%产率)。

[1561] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=8.3, 5.7\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.02 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 1.79 (br t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 0.82-0.71 (m, 4H)。

[1562] MS ESI m/z 452.3 (M+H) $^+$

[1563] 实施例250:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3- d_3)-2,6-二氟苯甲酰胺



对映异构体1

[1565] 向8mL Chemglass反应小瓶中装入搅拌棒、BOP(40.6mg,0.0920mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1,3,3- d_3 -1-醇盐酸盐(20.7mg,0.0920mmol)及3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酰胺盐酸盐(20mg,0.061mmol)。将小瓶抽气并回填氮气,随后添加DMF(612 μ L)及DIPEA(107 μ L,0.612mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm $\times$ 19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在13% B保持0分钟,经25分钟13-48% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25 $^{\circ}\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC分离对由此分离之外消旋材料进行进一步纯化,得到分离的对映异构体。约28.1mg样品解析成两个峰,收集于含0.1% DEA的IPA中。仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral OD,30 $\times$ 250mm,5微米;移动相:65%CO₂/35% IPA,含0.1% DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:3000 μ L,28.1mg溶解于3mL MeOH中。由此回收以来自制备型SFC柱的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3- d_3)-2,6-二氟苯甲酰胺对映异构体1(2.1mg,0.0045mmol,7%产率)。绝对立体化学未确定。

[1566] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.59 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.29 (br t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H),

1.78 (s, 2H)。

[1567] MS ESI m/z 461.3 (M+H)⁺

[1568] 实施例251: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3-d₃)-2,6-二氟苯甲酰胺

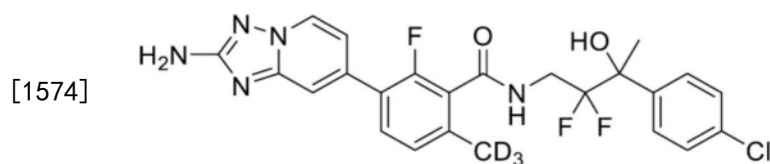


[1570] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1,1,3-d₃)-2,6-二氟苯甲酰胺对映异构体2 (2.0mg, 0.0043mmol, 7% 产率) 以实施例250所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1571] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (br d, J=7.0Hz, 1H), 7.74 (br d, J=6.7Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.29 (br t, J=8.7Hz, 1H), 7.03 (br d, J=7.0Hz, 1H), 1.78 (s, 2H)。

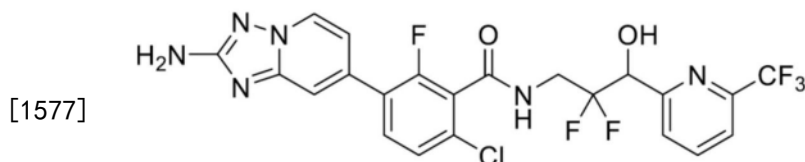
[1572] MS ESI m/z 461.0 (M+H)⁺

[1573] 表18: 实施例252及253为以与关于实施例241及242所描述的方式类似的方式, 在最后一个步骤中用4-氨基-2-(4-氯苯基)-3,3-二氟丁-2-醇替代4-氨基-3,3-二氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇制备。



实施例 编号	名称	注释	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
252	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基-d ₃)苯甲酰胺	第一洗脱的对映异构体	507.2	8.81 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=8.6 Hz, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。
253	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丁基)-2-氟-6-(甲基-d ₃)苯甲酰胺	第二洗脱的对映异构体	507.2	8.81 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 1H), 3.59 - 3.37 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。

[1576] 实施例254: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)-2-氟苯甲酰胺



对映异构体1

[1578] 254A: 2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酸乙酯: 向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、锌粉(0.560g, 8.57mmol)、THF(5.71mL)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛(0.50g, 2.86mmol)。通过使氮气鼓泡通过5分钟来使混合物脱气, 随后添加溴二氟乙酸乙酯(0.439mL, 3.43mmol)。在70℃下将所得混合物搅拌16小时。接着真空浓缩混合物, 再溶解于EtOAc中并用1N HCl水溶液洗涤。将有机相用MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酸乙酯(0.557g, 1.86mmol, 65%产率)。粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1579] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.98(t, J=7.8Hz, 1H), 7.80-7.63(m, 2H), 5.34-5.21(m, 1H), 4.71(dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 4.36(qd, J=7.1, 2.6Hz, 2H), 1.44-1.29(m, 3H)。

[1580] 254B: 2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酰胺: 向50mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酸乙酯(0.300g, 1.00mmol)及MeOH(5.0mL), 随后添加7N氨的MeOH溶液(0.573mL, 4.01mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。真空浓缩反应混合物, 并将粗品不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。假定定量产率。

[1581] MS ESI m/z 268.8(M-H)⁻

[1582] 254C: 3-氨基-2,2-二氟-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙-1-醇: 向20mL反应小瓶中装入搅拌棒、2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酰胺(270mg, 1.00mmol)及THF(5.0mL), 随后在-78℃下添加2.0M氢化锂铝的THF溶液(1.50mL, 3.00mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌1小时且接着在室温下搅拌3小时。接着, 用乙醚稀释反应混合物并冷却至0℃, 随后依序缓慢添加H₂O(0.1mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.1mL)及H₂O(0.3mL)。将所得混合物升温至室温并剧烈搅拌15分钟。添加无水硫酸镁并将混合物再搅拌15分钟。过滤粗品以移除盐, 得到粗3-氨基-2,2-二氟-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙-1-醇(204mg, 0.796mmol, 80%产率), 其不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[1583] MS ESI m/z 256.8(M+H)⁺

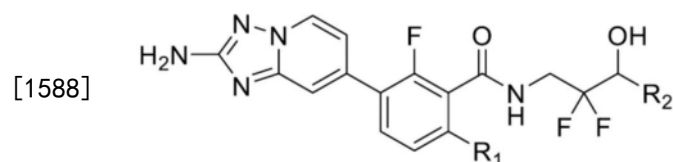
[1584] 254: 向4mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸盐(34.3mg, 0.100mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙-1-醇(0.031g, 0.12mmol)及BOP(0.053g, 0.120mmol), 随后添加DMF(1.0mL)及DIPEA(0.070mL, 0.40mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在13% B保持0分钟, 经20分钟13-53% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC色谱将由此获得的材料进一步分离成个别立体异构体。解析约14.5mg样品并收集于含0.1% DEA的MeOH中。使用以下分析型色谱条件确定分离物的手性纯度: 仪器: Waters 100Prep SFC;

柱:Chiral IC, 21×250mm, 5微米; 移动相: 65% CO₂/35% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 2000μL, 14.5mg溶解于3mL MeOH中。由此获得以自制备型手性SFC分离洗脱的第一异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1 (4.2mg, 0.008mmol, 8%产率)。

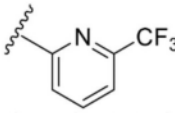
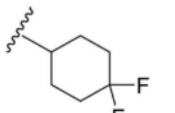
[1585] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (br t, J=6.1Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.22-8.10 (m, 1H), 7.90 (br d, J=7.9Hz, 2H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.06 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.14-4.96 (m, 1H), 4.17-3.85 (m, 2H)

[1586] MS ESI m/z 545.3 (M+H)⁺

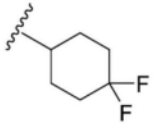
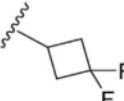
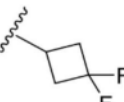
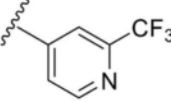
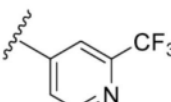
[1587] 表19: 表19中的化合物以与实施例254类似的方式制备。255以254所描述的制备型手性SFC分离中的第二洗脱异构体制备。



[1589]

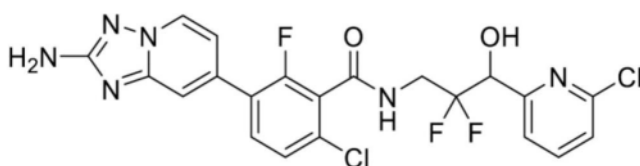
实施例 编号	名称	R1	R2	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
255	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)-2-氟苯甲酰胺	Cl	 第二洗脱的对映异构体	545.3	9.20 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.72 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.06 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 2H)
256	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4,4-二氟环己基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	Cl	 第一洗脱的对映异构体	518.1	9.14 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.05 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.72 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 2.01 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 5H), 1.60 - 1.33 (m, 2H)。

[1590]

257	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-6-氯- <i>N</i> -(3-(4,4-二氟环己基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	Cl	 第二洗脱的对映异构体	518.1	9.13 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.05 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.71 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 1H), 2.01 (br s, 2H), 1.93 - 1.65 (m, 5H), 1.59 - 1.34 (m, 2H)。
258	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3,3-二氟环丁基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	CH ₃	 第一洗脱的对映异构体	470.1	8.96 (br t, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.97 - 3.71 (m, 3H), 2.69 - 2.42 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)。
259	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(3-(3,3-二氟环丁基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	CH ₃	 第二洗脱的对映异构体	470.2	8.97 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.00 - 3.64 (m, 3H), 2.77 - 2.38 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)。
260	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	CH ₃	 第一洗脱的对映异构体	525.2	9.00 (br t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.17 (br d, <i>J</i> =16.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)。
261	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(2,2-二氟-3-羟基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺	CH ₃	 第二洗脱的对映异构体	525.2	9.01 (br t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.80 (br d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 8.59 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.58 (br t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.22 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 5.17 (br dd, <i>J</i> =16.3, 1.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)。

[1591] 实施例262: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基)-6-氯-*N*-(3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺

[1592]



对映异构体1

[1593] 262A:3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺:此化合物以与254B类似的方式制备。

[1594] 262B:3-氨基-1-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐:向40mL反应小瓶中装入搅拌棒、3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(0.521g,2.2mmol),随后在-78℃下添加THF(11.00mL)及2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(3.30mL,6.60mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌5分钟且接着使其升温至室温,且接着在80℃下搅拌3小时。通过添加MeOH(1mL)淬灭反应,并真空浓缩混合物。将粗品溶解于1N HCl水溶液(5mL)中并在60℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。粗品不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。假定定量产率。

[1595] MS ESI m/z 222.8(M+H)⁺

[1596] 262:向8mL Chemglass反应小瓶中装入搅拌棒、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸盐(34.3mg,0.100mmol)、3-氨基-1-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟丙-1-醇盐酸盐(66.8mg,0.258mmol)及BOP(61.9mg,0.140mmol),随后添加DMF(1.0mL)及DIPEA(69.9μL,0.400mmol)。在室温下将所得混合物搅拌1小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在10% B保持0分钟,经20分钟10-50% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。经由手性SFC分离对由此分离之外消旋材料进行进一步纯化,得到分离的对映异构体。将约25.7mg样品解析成两个峰,收集于含0.1% DEA的MeOH中。仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21×250mm,5微米;移动相:60% CO₂/40% MeOH,含0.1% DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:600μL,25.7mg溶解于3mL DMSO中。由此回收以制备型SFC柱的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1(8.5mg,0.017mmol,17%产率)。绝对立体化学未确定。

[1597] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.15(br t,J=6.0Hz,1H),8.55(d,J=7.0Hz,1H),7.87(t,J=7.8Hz,1H),7.66(t,J=8.4Hz,1H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.01(br d,J=7.0Hz,1H),6.01(s,2H),4.87(br dd,J=15.5,6.6Hz,1H),4.02-3.64(m,2H)。

[1598] MS ESI m/z 511.0(M+H)⁺

[1599] 实施例263:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺



[1601] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(6-氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2(8.3mg,0.016mmol,16%产

率)以实施例262所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1602] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.01 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.87 (br dd, $J=14.9, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.63 (m, 2H)。

[1603] MS ESI m/z 511.2 ($M+H$) $^+$

[1604] 实施例264: 3- {2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺



[1606] 264A: 3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯: 向40mL密封管中添加3,4-二氯苯甲醛(1.00g, 5.71mmol)、THF(15mL)及锌(0.478g, 7.31mmol)。在85℃下将混合物加热30分钟且接着经10分钟逐份添加溴二氟乙酸乙酯(1.28mL, 9.75mmol)。在85℃下将反应混合物加热隔夜。在冷却至室温后,将反应混合物经由硅藻土垫真空过滤。通过在搅拌下,逐滴添加1N HCl水溶液酸化滤液。用EtOAc(30mL)稀释经酸化的滤液。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并干燥,得到橙色油状物。使用24g二氧化硅柱,用0-40% EtOAc/己烷梯度洗脱,对残余物进行急骤色谱。浓缩纯洗脱份,得到呈灰白色固体状的3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(1.3g, 4.4mmol, 76%产率)。

[1607] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 2.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.21 (m, 3H)。

[1608] 264B: (3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯: 向3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸乙酯(1.20g, 4.01mmol)于MeOH(6mL)中的溶液中添加氨(7M于MeOH中, 6mL, 42mmol)。在室温下将所得溶液搅拌20小时。蒸发溶剂,得到粗3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺。向50mL圆底烧瓶中添加3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酰胺(600mg, 2.22mmol)及THF(6mL)。在室温下,经5分钟逐份添加硼烷二甲基硫醚络合物溶液(2.0M于THF中, 4.44mL, 8.89mmol)。在60℃下搅拌反应2小时。接着,将反应混合物冷却至室温并通过缓慢逐滴添加甲醇(5mL)淬灭。将混合物搅拌30分钟并在真空中移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。将油状残余物溶解于1M HCl水溶液(10mL)中并在60℃下将所得物加热1小时。在该小时结束时,混浊混合物变澄清。真空浓缩混合物,得到呈白色固体状的粗3-氨基-1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇。接着,将粗3-氨基-1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇与THF(10mL)及三乙胺(0.97mL, 6.7mmol)混合,随后添加二碳酸二叔丁酯(0.61mL, 2.7mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。接着,真空移除溶剂,得到浓稠油状物。使用24g二氧化硅柱,用0-20% EtOAc/己烷梯度洗脱对残余物进行急骤色谱。浓缩产物洗脱份,得到呈白色固体状的(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.68mmol, 76%产率)。

[1609] MS ESI m/z 300.0(M-55)⁺

[1610] 264: 将(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(35mg, 0.098mmol)溶解于DCM(1mL)及TFA(0.2mL)中。在室温下将溶液搅拌2小时。蒸发溶剂,得到粗3-氨基-1-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟丙-1-醇三氟乙酸盐。将残余物与3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(30mg, 0.098mmol)、DIPEA(0.068mL, 0.391mmol)及DMF(1mL)混合。接下来,添加BOP(47.6mg, 0.108mmol)并在室温下将反应混合物搅拌1小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在27% B保持0分钟,经20分钟27-67% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到外消旋3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺(44.7mg, 0.082mmol, 84%产率)。

[1611] MS ESI m/z 544.2(M+H)⁺

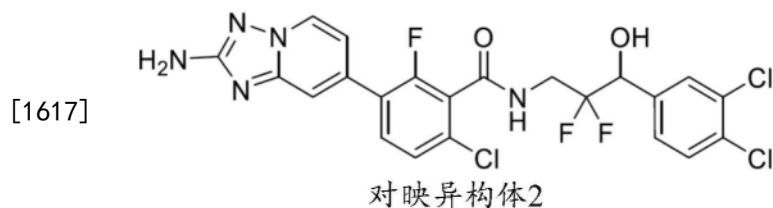
[1612] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.16(br t, J=6.1Hz, 1H), 8.65(d, J=7.0Hz, 1H), 7.76(t, J=8.4Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.69(d, J=6.7Hz, 1H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.45(br d, J=7.9Hz, 1H), 7.05(br d, J=7.0Hz, 1H), 6.64(d, J=5.5Hz, 1H), 6.12(s, 2H), 5.07-4.88(m, 1H), 4.00-3.80(m, 2H)。

[1613] 经由手性SFC分离,在以下条件下将外消旋3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺进一步分离成两种个别立体异构体:柱:Chiral OJ 30×250mm, 5微米;移动相:75% CO₂/25% IPA,含0.1% DEA;流量条件:100mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1.0mL的溶解于3mL MeOH中的44.7mg的注射液。将含有第一洗脱的峰的洗脱份浓缩,得到3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺对映异构体1(9.1mg, 0.017mmol, 17%产率)。

[1614] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.16(br t, J=6.1Hz, 1H), 8.65(d, J=7.0Hz, 1H), 7.76(t, J=8.4Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.69(d, J=6.7Hz, 1H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.45(br d, J=7.9Hz, 1H), 7.05(br d, J=7.0Hz, 1H), 6.64(d, J=5.5Hz, 1H), 6.12(s, 2H), 5.07-4.88(m, 1H), 4.00-3.80(m, 2H)。

[1615] MS ESI m/z 544.2(M+H)⁺

[1616] 实施例265:3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺



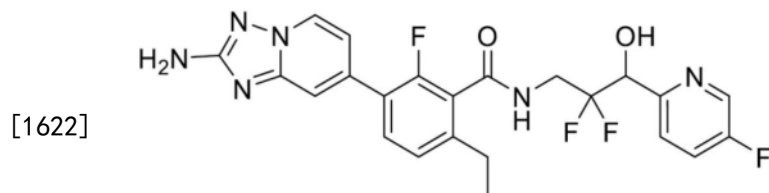
[1618] 标题化合物3-{2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-6-氯-N-[3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基]-2-氟苯甲酰胺对映异构体2(8.7mg, 0.016mmol, 16%产率)

率)以实施例264所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1619] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.07-4.88 (m, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H)。

[1620] MS ESI m/z 544.2 (M+H) $^+$

[1621] 实施例266: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺



对映异构体1

[1623] 266A: 3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯: 在50mL烧瓶中组合3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸(1.90g, 7.69mmol)、碳酸钾(2.66g, 19.2mmol)及DMF(20mL)。向经搅拌的悬浮液中添加碘甲烷(0.721mL, 11.5mmol)。在室温下将混合物搅拌20小时。接着,用EtOAc(150mL)、水(100mL)及盐水(25mL)稀释混合物并充分震荡。收集有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到无色油状物。使用24g二氧化硅柱,用0-20% EtOAc/己烷梯度洗脱对残余物进行急骤色谱。浓缩经纯化的洗脱份,得到呈无色油状的3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(1.8g, 6.55mmol, 85%产率)。

[1624] ^1H NMR (499MHz, 氯仿- d) δ 7.54 (dd, $J=8.2, 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1625] 266B: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯: 在配备磁力搅拌棒的40mL压力小瓶中组合3-溴-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(800mg, 3.06mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(1.01g, 3.98mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(0.125g, 0.153mmol)、二噁烷(15.3mL)及乙酸钾(0.601g, 6.13mmol)。将容器抽气并回填氮气3次,接着在氮气氛围下加热至110℃。将混合物加热4小时。接着,向所得混合物中加入7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.653g, 3.06mmol)及3M磷酸三钾水溶液(2.04mL, 6.13mmol)。将小瓶抽气并回填氮气3次且接着加热至90℃,保持1小时。使用40g二氧化硅柱,用50-100% EtOAc/己烷梯度洗脱对粗反应混合物进行急骤色谱。浓缩经富集的洗脱份,得到粗固体。用乙酸乙酯(15mL)研磨粗产物,得到呈灰白色固体状的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.600g, 1.91mmol, 62%产率)。

[1626] ^1H NMR (499MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dt, $J=7.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1627] MS ESI m/z 315.1 (M+H) $^+$

[1628] 266C: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸钠: 向配备搅拌棒的8mL小瓶中装入3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟

苯甲酸甲酯(0.200g, 0.636mmol)、THF/MeOH(4:1, 4mL)及10M氢氧化钠水溶液(0.127mL, 1.27mmol)。在60℃下将所得混合物搅拌16小时。在冷却至室温后,在真空中移除溶剂。粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸钠残余物以原样直接用于后续步骤中。假定定量产率。

[1629] MS ESI m/z 301.3(M+H)⁺

[1630] 266D: (2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯: 中间体(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.490mmol, 经4个步骤6%产率)为通过与关于(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体264B)的制备所描述的类似的程序获得,其中在第一步骤中用5-氟吡啶甲醛替代3,4-二氯苯甲醛。

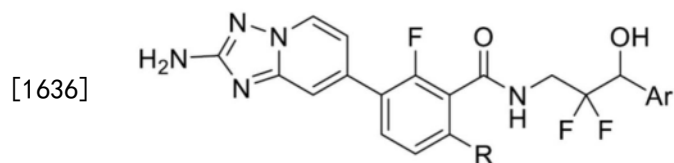
[1631] MS ESI m/z 307.3(M+H)⁺

[1632] 266: 标题化合物以与关于实施例264的制备中的最后一个步骤所描述类似的方式制备,其中使用3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-乙基-2-氟苯甲酸钠替代3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸,且其中使用(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯替代(3-(3,4-二氯苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯。标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基)-6-乙基-2-氟苯甲酰胺对映异构体1(1.9mg, 0.0038mmol, 6%产率)为自手性SFC纯化洗脱的第一异构体。

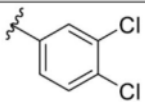
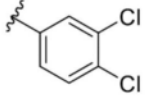
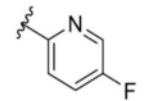
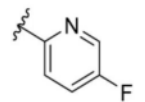
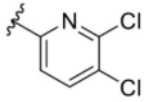
[1633] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(br t, J=6.0Hz, 1H), 8.61(d, J=7.1Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 7.81(td, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.68(t, J=6.9Hz, 1H), 7.63(t, J=7.8Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.27(d, J=7.9Hz, 1H), 7.06(br d, J=7.0Hz, 1H), 6.61(d, J=5.8Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 5.07-4.91(m, 1H), 4.06-3.86(m, 2H), 3.46(br s, 1H), 2.64(q, J=7.2Hz, 2H), 1.19(t, J=7.6Hz, 3H)。

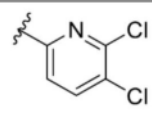
[1634] MS ESI m/z 489.1(M+H)⁺

[1635] 表20: 表20中的化合物以与实施例264及265类似的方式制备。在未确定立体化学的情况下,除非另外指明,否则化合物为以外消旋或非对映异构体混合物形式分离。

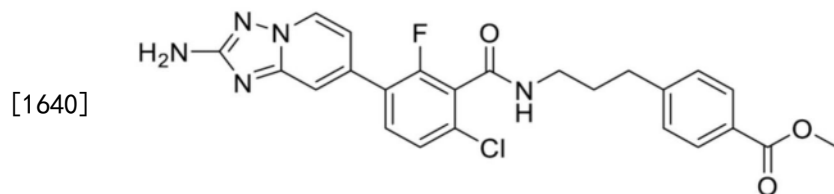


[1637]

实施例 编号	名称	Ar及R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ
267	3-{2-氨基- [1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7- 基}-N-[3-(3,4-二 氯苯基)-2,2-二 氟-3-羟基丙基]- 2-氟-6-甲氧基 苯甲酰胺	 R = OMe 对映异构体1 第一洗脱	540.3	8.87 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.06-4.87 (m, 1H), 3.91 (br s, 3H), 4.01-3.66 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H),
268	3-{2-氨基- [1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7- 基}-N-[3-(3,4-二 氯苯基)-2,2-二 氟-3-羟基丙基]- 2-氟-6-甲氧基 苯甲酰胺	 R = OMe 对映异构体2 第二洗脱	540.3	8.87 (br t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.52-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.06-4.87 (m, 1H), 3.91 (br s, 3H), 4.01-3.66 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H),
269	3-{2-氨基- [1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7- 基}-N-[2,2-二氟 -3-(5-氟吡啶-2- 基)-3-羟基丙 基]-2-氟-6-甲基 苯甲酰胺	 R = Me 对映异构体1 第一洗脱	475.3	8.98 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.81 (td, <i>J</i> =8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.15 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.99 (br dd, <i>J</i> =14.8, 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)
270	3-{2-氨基- [1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7- 基}-N-[2,2-二氟 -3-(5-氟吡啶-2- 基)-3-羟基丙 基]-2-氟-6-甲基 苯甲酰胺	 R = Me 对映异构体2 第二洗脱	475.3	8.98 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.81 (td, <i>J</i> =8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.15 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.99 (br dd, <i>J</i> =14.8, 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)
271	3-(2-氨基- [1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7- 基)-6-氯-N-(3- (5,6-二氯吡啶- 2-基)-2,2-二氟- 3-羟基丙基)-2- 氟苯甲酰胺	 R = Cl 对映异构体1 第一洗脱	545.0	9.17 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.04 (br d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H)

[1638]	272	3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(5,6-二氯吡啶-2-基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺	 R = Cl 对映异构体2 第二洗脱	545.3	9.17 (t, J=6.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.04 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H)
--------	-----	---	---	-------	--

[1639] 实施例273: 4-(3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酰胺基)丙基)苯甲酸甲酯

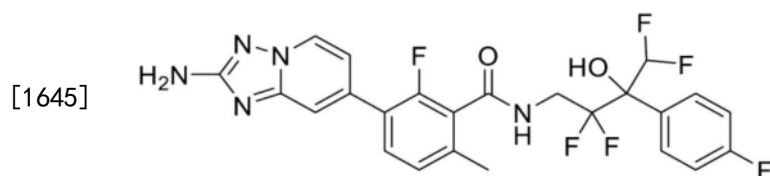


[1641] 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(39.7mg, 0.129mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加4-(3-氨基丙基)苯甲酸甲酯(25.0mg, 0.129mmol)、BOP(68.7mg, 0.155mmol)及胡尼格氏碱(0.090mL, 0.517mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取,并真空浓缩溶剂。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经20分钟15-55% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min,得到4-(3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酰胺基)丙基)苯甲酸甲酯(14mg, 0.030mmol, 23%产率)。

[1642] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (br t, J=5.0Hz, 1H), 8.58 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.96-7.79 (m, J=7.9Hz, 2H), 7.69 (br t, J=8.5Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, J=7.9Hz, 2H), 7.08 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.02-3.86 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.28 (q, J=6.1Hz, 2H), 2.73 (br t, J=7.5Hz, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.39 (s, 1H)。

[1643] MS ESI m/z 482.11 (M+H) $^+$ 。

[1644] 实施例274: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(2,2,4,4-四氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺



[1646] 274A: 2,2,4,4-四氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺: 在氮气氛围下,向干燥的100mL烧瓶中添加锌(122mg, 1.87mmol)及无水THF(5mL)。将所得悬浮液加热至回流。经2-3分钟向回流悬浮液中添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(221μL, 1.72mmol)。4分钟后,整份添加2,2-二氟-1-(4-氟苯基)乙-1-酮(250mg, 1.44mmol)并在回流下将反应物加热4小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。收集有机层并真空浓缩,得到粗油状物,将其溶解于MeOH(4mL)中并用7M氨的MeOH溶液(2.01mL, 14.1mmol)处理。在室温下将所得溶液搅拌4小

时。真空浓缩混合物,得到2,2,4,4-四氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(250mg,经2个步骤65%产率),其以原样用于下一步骤中。

[1647] MS ESI m/z 270.2(M+H)⁺。

[1648] 274B:4-氨基-1,1,3,3-四氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇:用2M硼烷二甲基硫醚络合物的THF溶液(1.86mL,3.72mmol)处理2,2,4,4-四氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁酰胺(250mg,0.929mmol)于THF(3mL)中的溶液并将所得混合物加热至60℃且搅拌2小时。使混合物达到室温并用MeOH(0.5mL)处理且搅拌30分钟。移除溶剂,得到澄清无色浓稠油状物。将油状物再溶解于1M HCl水溶液(0.5mL)中并在60℃下加热1小时。真空浓缩混合物,得到粗4-氨基-1,1,3,3-四氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇,其不经进一步纯化即以粗品形式直接用于下一步骤中。

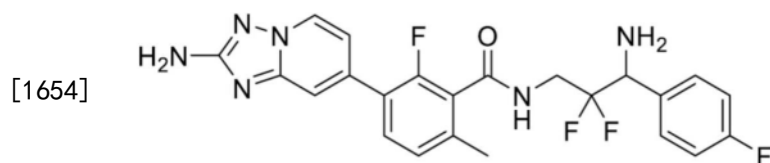
[1649] MS ESI m/z 255.9(M+H)⁺。

[1650] 274:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(20mg,0.070mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加4-氨基-1,1,3,3-四氟-2-(4-氟苯基)丁-2-醇(26.7mg,0.105mmol)、BOP(37mg,0.084mmol)、胡尼格氏碱(0.049mL,0.28mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。接着,将反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取,并将有机层真空浓缩。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在17%B保持0分钟,经23分钟17-57%B,接着在100%B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基-N-(2,2,4,4-四氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丁基)苯甲酰胺(4.5mg,0.008mmol,13%产率)。

[1651] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.91(br t,J=6.1Hz,1H),8.66-8.54(m,J=7.0Hz,1H),7.70(br dd,J=7.9,5.8Hz,2H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.47(s,1H),7.37-7.27(m,3H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),7.10-6.94(m,J=7.0Hz,1H),6.81-6.59(m,2H),4.08-3.86(m,1H),3.62(br d,J=2.1Hz,1H),3.57(br d,J=4.3Hz,1H),3.00(s,1H),2.28(s,3H)。

[1652] MS ESI m/z 524.00(M+H)⁺。

[1653] 实施例275:N-(3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1655] 275A:(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在-78℃下,向草酰氯(42.2μL,0.482mmol)于DCM(1.86mL)中的溶液中添加DMSO(65.8μL,0.928mmol),并在-78℃下将反应混合物搅拌20分钟。将(S)-(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.371mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加至反应混合物中,并在-78℃下将所得混合物搅拌30分钟。添加三乙胺(233μL,1.67mmol),并将反应物升温至室温且搅拌20分钟。

添加水并用乙酸乙酯($\times 3$)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤,并在真空中蒸发滤液,得到粗产物。将粗产物在硅胶上通过制备型TLC(0.50mm厚度),用40%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈白色固体状的(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.328mmol,88%产率)。

[1656] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.61-8.55(m, 1H), 8.27-8.20(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.54-7.44(m, 1H), 7.26-7.13(m, 4H), 6.36-6.27(m, 1H), 4.33(td, $J=13.9, 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.51(s, 18H)。

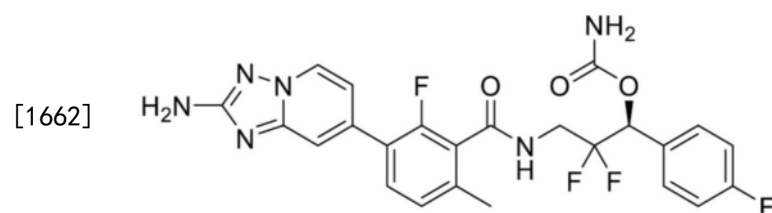
[1657] MS ESI m/z 672.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1658] 275:在室温下,向(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.045mmol)于甲苯(298 μL)中的溶液中添加LHMDS(214 μL , 0.107mmol),并在室温下将反应混合物搅拌20分钟。添加硼烷-甲基硫醚络合物(89.0 μL , 0.179mmol),并在室温下将反应混合物搅拌30分钟。小心地添加MeOH以淬灭过量的 BH_3 ,并添加4M HCl的二噁烷溶液(156 μL , 0.625mmol)。在65 $^\circ\text{C}$ 下,将反应混合物加热1小时。真空蒸发反应混合物,并将残余物经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在8% B保持0分钟,经20分钟8-48% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min。此方法得到标题化合物N-(3-氨基-2,2-二氟-3-(4-氟苯基)丙基)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(3.0mg, 0.0063mmol, 12%产率)。

[1659] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03-8.90(m, 1H), 8.61(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.54(m, 2H), 7.51-7.44(m, 3H), 7.28-7.14(m, 3H), 7.04(br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.06(s, 2H), 4.26(br dd, $J=18.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.74(m, 3H), 2.32(3H, s)。

[1660] MS ESI m/z 473.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1661] 实施例276:氨基甲酸(S)-3-(3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯



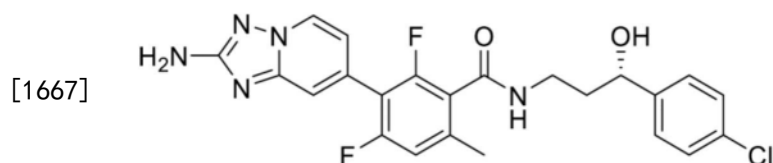
[1663] 在室温下,将(S)-(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.074mmol)及氯亚磺酰基异氰酸酯(14.8 μL , 0.148mmol)于DCM(742 μL)中的混合物搅拌2小时。在真空中移除挥发性物质,并添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(186 μL , 0.742mmol),并在70 $^\circ\text{C}$ 下将反应混合物加热3小时。在真空中移除溶剂,并将残余物经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在8% B保持0分钟,经20分钟8-48% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min。此方法得到标题化合物氨基甲酸(S)-3-(3-

(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺基)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙酯(22mg,0.042mmol,57%产率)。

[1664] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.10-8.94(m, 1H), 8.61(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.60(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.48(m, 3H), 7.35-7.19(m, 3H), 7.03(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.05(s, 2H), 5.93(dd, $J=14.3, 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.79(m, 2H)。

[1665] MS ESI m/z 517.0(M+H) $^+$

[1666] 实施例277: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酰胺



[1668] 277A: 1,3-二氟-2-碘-5-甲基苯: 在氮气下, 在-75℃下搅拌1,3-二氟-5-甲基苯(2.64g, 20.6mmol)于THF(50mL)中的溶液。缓慢添加2.5M BuLi的己烷溶液(9.50mL, 23.7mmol)并将混合物搅拌1小时, 随后缓慢添加碘(5.49g, 21.6mmol)。使反应物升温至室温并搅拌3小时。用水淬灭反应并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到浅棕褐色固体(4.38g, 17.2mmol, 84%产率)。

[1669] ^1H NMR (499MHz, 氯仿- d) δ 6.74(dt, $J=7.8, 0.9\text{Hz}$, 2H), 2.37(s, 3H)。

[1670] ^{19}F NMR (470MHz, 氯仿- d) δ -94.00。

[1671] 277B: 2,4-二氟-3-碘-6-甲基苯甲酸: 在氮气下, 在-75℃下搅拌二异丙基胺(4.16mL, 29.2mmol)于20mL THF中的溶液。缓慢添加2.5M BuLi的己烷溶液(10.3mL, 25.7mmol)并在室温下将混合物搅拌5分钟, 随后将其用导管引入1,3-二氟-2-碘-5-甲基苯(4.36g, 17.2mmol)于THF(20mL)中的-75℃溶液中。搅拌1小时后, 添加二氧化碳(6.04g, 137mmol)(碎干冰)。在搅拌下, 使反应物升温至室温。通过添加水淬灭混合物并用60mL的1N HCl水溶液中和, 且接着用EtOAc稀释。分离各层。将水层用EtOAc萃取四次。将有机层合并并且用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到深棕褐色油状物(3.59g, 12.1mmol, 70%粗产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1672] 277C: 2,4-二氟-3-碘-6-甲基苯甲酸甲酯: 向2,4-二氟-3-碘-6-甲基苯甲酸(3.59g, 12.1mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (3.33g, 24.1mmol), 随后添加MeI(1.13mL, 18.1mmol)。在室温下将混合物搅拌24小时。用EtOAc及水稀释混合物。分离各层。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到棕褐色油状物。将该材料通过二氧化硅急骤色谱, 用梯度100%己烷至40% EtOAc/己烷进行纯化, 得到呈浅黄色固体状的所需产物(2.67g, 8.6mmol, 71%产率)。

[1673] ^1H NMR (499MHz, 氯仿- d) δ 6.96(ddd, $J=10.1, 1.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.97(s, 3H), 2.52(s, 3H)。

[1674] ^{19}F NMR (470MHz, 氯仿- d) δ -111.06, -112.18。

[1675] MS ESI m/z 313.2(M+H) $^+$

[1676] 277D: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酸甲酯: 在150mL压力瓶中, 在100℃下搅拌2,4-二氟-3-碘-6-甲基苯甲酸甲酯(825mg,

2.64mmol)、联硼酸频那醇酯(839mg, 3.30mmol)、乙酸钾(778mg, 7.93mmol)及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(97mg, 0.132mmol)于1,4-二噁烷(8mL)(用氮气脱气)中的混合物。1小时后,LCMS显示反应完成。向粗反应混合物中添加二噁烷(2mL)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(562mg, 2.64mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(86mg, 0.106mmol)及2M K₃PO₄水溶液(3.30mL, 6.60mmol)。在使氮气鼓泡通过5分钟后,在100℃下将混合物搅拌11小时。用EtOAc及水稀释反应混合物。分离各层。二氧化硅TLC(80% EtOAc/己烷)显示有极小拖尾的极性蓝色斑点(R_f~0.2)。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过二氧化硅急骤色谱,用洗脱梯度100%己烷至90% EtOAc/己烷进行纯化,得到呈浅黄色固体状的所需产物(310mg, 0.974mmol, 37%产率)。

[1677] ¹H NMR(499MHz, 氯仿-d) δ8.38(dd, J=6.9, 0.9Hz, 1H), 7.30(dd, J=1.8, 0.9Hz, 1H), 6.94(ddd, J=10.1, 1.6, 0.8Hz, 1H), 6.71(ddd, J=6.9, 1.8, 0.8Hz, 1H), 4.68(s, 2H), 3.96(s, 3H), 2.24(d, J=0.7Hz, 3H)。

[1678] ¹⁹F NMR(470MHz, 氯仿-d) δ-110.53, -110.65。

[1679] MS ESI m/z 319.1(M+H)⁺

[1680] 277E: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酸: 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酸甲酯(310mg, 0.974mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加2M LiOH水溶液(1.95mL, 3.90mmol)及MeOH(3mL)。在室温下将混合物搅拌18小时。添加1N HCl水溶液(4mL)并在真空中移除挥发性物质,得到棕褐色固体(600mg, 0.974mmol, 假定100%粗产率, 60%纯度)。将该材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1681] MS ESI m/z 305.4(M+H)⁺

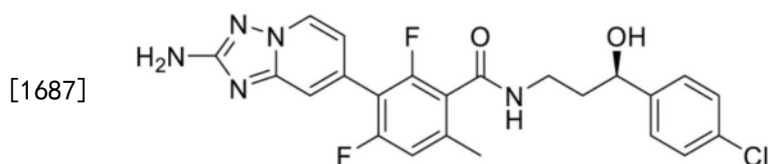
[1682] 277: 在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酸(40mg, 0.079mmol)、BOP(52.3mg, 0.118mmol)、(S)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(21mg, 0.095mmol)及胡尼格氏碱(0.069mL, 0.39mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物搅拌隔夜。将混合物用少量MeOH稀释并将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵;移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵;梯度: 在14% B保持0分钟,经20分钟14-54%B,接着在100% B保持4分钟;流动速率: 20mL/min;柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到标题化合物(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酰胺(28.4mg, 0.060mmol, 76%产率)。

[1683] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.77(t, J=5.5Hz, 1H), 8.61(dd, J=6.8, 1.0Hz, 1H), 7.36(q, J=8.5Hz, 4H), 7.30(d, J=1.6Hz, 1H), 7.19(d, J=9.8Hz, 1H), 6.80(dd, J=6.9, 1.8Hz, 1H), 4.62(t, J=6.5Hz, 1H), 3.28(hept, J=6.4Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 1.78(q, J=6.9Hz, 2H)。

[1684] ¹⁹F NMR(471MHz, DMSO-d₆) δ-115.16, -115.28。

[1685] MS ESI m/z 472.4(M+H)⁺

[1686] 实施例278: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酰胺

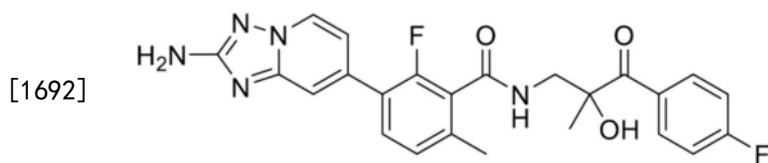


[1688] 在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酸(40mg,0.079mmol)、BOP(52.3mg,0.118mmol)、(R)-3-氨基-1-(4-氯苯基)丙-1-醇盐酸盐(21mg,0.095mmol)及胡尼格氏碱(0.069mL,0.39mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物搅拌隔夜。将混合物用少量MeOH稀释并将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在14% B保持0分钟,经20分钟14-54%B,接着在100% B保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到标题化合物(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-2,4-二氟-6-甲基苯甲酰胺(21.9mg,0.046mmol,58%产率)。

[1689] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.61 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.30 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.79 (dd, J=7.0, 1.8Hz, 1H), 4.63 (q, J=6.1Hz, 1H), 3.29 (hept, J=6.1Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79 (q, J=7.0Hz, 2H)。

[1690] MS ESI m/z 472.4 (M+H) $^+$

[1691] 实施例279:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基-3-氧代丙基)-6-甲基苯甲酰胺



[1693] 279A:1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇:在250mL烘箱干燥的圆底烧瓶中,将4-氟苯甲醛(1.24g,9.99mmol)溶解于THF(20mL)中,得到无色溶液。在室温下逐滴添加0.5M溴化丙-1-烯-2-基镁的THF溶液(22.0mL,11.0mmol)。在室温下将混合物搅拌30分钟。用 NH_4Cl 饱和水溶液淬灭反应并用EtOAc稀释。分离各层。干燥有机层且浓缩,得到呈略带棕褐色的油状的粗产物(2.12g,9.99mmol,假定100%粗产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1694] 279B:(4-氟苯基)(2-甲基氧杂环丙烷-2-基)甲醇:在250mL烘箱干燥的圆底烧瓶中,将1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(831mg,5.00mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (20mL)中,得到无色溶液。添加m-CPBA(863mg,5.00mmol),随后添加碳酸氢钠(420mg,5.00mmol)。在室温下将混合物搅拌16小时。用乙醚及水稀释反应混合物。分离各层。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液及盐水洗涤三次。接着,将有机溶液经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到呈浅黄色油状的粗产物(836mg,经两个步骤的粗品92%产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1695] 279C:3-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1,2-二醇:在20mL压力小瓶中组合(4-氟苯基)(2-甲基氧杂环丙烷-2-基)甲醇(274mg,1.50mmol)及7M氨的MeOH溶液(2.00mL,

14.0mmol)。在室温下将混合物搅拌18小时。接着,在65℃下将反应物加热5小时。在真空中移除挥发性物质,留下呈略带棕褐色的浓稠油状的粗所需产物(200mg,1.01mmol,67%产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样使用。

[1696] MS ESI m/z 200.1(M+H)⁺

[1697] 279D:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺:在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸锂(58.4mg,0.200mmol)及BOP(133mg,0.300mmol)、3-氨基-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1,2-二醇(39.8mg,0.200mmol)及胡尼格氏碱(0.140mL,0.800mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌18小时。用水及EtOAc稀释混合物。分离各层。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺(0.062g,0.133mmol,66%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

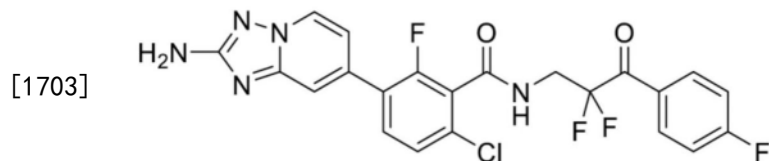
[1698] MS ESI m/z 468.3(M+H)⁺

[1699] 279:在室温下,将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-2,3-二羟基-2-甲基丙基)-6-甲基苯甲酰胺(0.062g,0.133mmol)及IBX(0.067g,0.239mmol)于DMSO(1mL)中的混合物搅拌22小时。将混合物用少量甲醇稀释并过滤以制备样品进行反相制备型HPLC纯化。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在11% B保持0分钟,经20分钟11-51% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。将该材料进一步经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge Phenyl,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.05%三氟乙酸;梯度:在16% B保持0分钟,经20分钟16-46% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。由此获得3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(3-(4-氟苯基)-2-羟基-2-甲基-3-氧代丙基)-6-甲基苯甲酰胺(2.0mg,0.0043mmol,3%产率)。

[1700] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.67-8.57(m,2H),8.27(dd,J=8.6,5.7Hz,2H),7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.47(s,1H),7.32(d,J=8.7Hz,2H),7.28(d,J=10.2Hz,1H),7.17(d,J=4.9Hz,1H),7.07(s,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),2.25(s,3H),1.45(s,3H)。

[1701] MS ESI m/z 466.2(M+H)⁺

[1702] 实施例280:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)-2-氟苯甲酰胺



[1704] 280A:(叔丁氧羰基)(7-(4-氯-3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯:在1打兰压力小瓶中,

在室温下,将(R)-(叔丁氧羰基)(7-(4-氯-3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(73.0mg, 0.105mmol)及戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(134mg,0.316mmol)于CH₂Cl₂(0.8mL)中的溶液搅拌3小时。将反应混合物直接装载至4g硅胶滤筒上并用EtOAc洗脱。将所需产物洗脱份合并并且浓缩,得到棕褐色油状物(68.6mg,94%产率),将其直接用于下一步骤中。

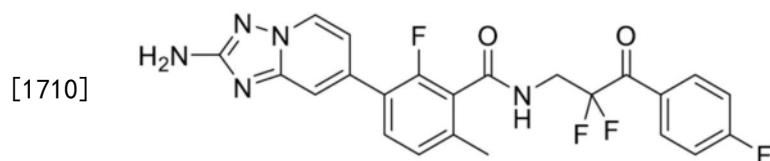
[1705] MS ESI m/z 692.6(M+H)⁺

[1706] 280:用TFA(500μL,6.49mmol)处理(叔丁氧羰基)(7-(4-氯-3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(68.6mg,0.099mmol)于CH₂Cl₂(0.8mL)中的溶液并在室温下将所得混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物,将残余物溶解于DMF中并将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在17% B保持0分钟,经20分钟17-57%B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)-2-氟苯甲酰胺(14.3mg,0.029mmol,29%产率)。

[1707] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.39(dd,J=13.5,9.2Hz,1H),8.65(d,J=7.1Hz,1H),8.18(t,J=7.1Hz,2H),7.76(t,J=8.4Hz,1H),7.67-7.58(m,1H),7.50(dd,J=19.5,9.9Hz,3H),7.09-7.01(m,1H),4.29-4.13(m,2H);¹⁹F NMR(471MHz,DMSO-d₆) δ-102.47,-103.90,-116.98。

[1708] MS ESI m/z 492.4(M+H)⁺

[1709] 实施例281:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1711] 281A:3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺:在室温下,向3-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(5.23g,22.4mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加HATU(10.5g,27.6mmol),随后添加DIPEA(7.53mL,43.1mmol)。10分钟后,将3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(3.54g,17.25mmol)添加至混合物中并在室温下将所得物搅拌3小时。添加EtOAc,将混合物用水洗涤并真空浓缩有机相。将残余物经由硅胶色谱(120g,洗脱梯度100%己烷至100% EtOAc)纯化,得到3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(6.80g,16.2mmol,94%产率)。

[1712] MS ESI m/z 422.3(M+H)⁺

[1713] 281B:(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯:向压力小瓶中装入搅拌棒、N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉(307mg, 0.667mmol)、3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(233.7mg, 0.556mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(27mg, 0.033mmol)、二噁烷(2.8mL)及2M磷酸三钾水溶液(0.834mL, 1.67mmol)。通过用氮气流鼓泡来使混合物脱气。将小瓶密封并在70℃下将混合物搅拌4小时。在冷却至室温后, 用EtOAc及水稀释混合物并分离各层。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过二氧化硅急骤色谱(24g), 用洗脱梯度100%己烷至50% EtOAc/己烷来纯化, 得到呈略带棕褐色的油状的所需产物(336mg, 0.498mmol, 90%产率)。

[1714] MS ESI m/z 674.4(M+H)⁺

[1715] 281C: (叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 在1打兰压力小瓶中, 在室温下将(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(89.0mg, 0.132mmol)及戴斯-马丁高碘烷(84.0mg, 0.198mmol)于CH₂Cl₂(1mL)中的溶液搅拌2小时。将反应混合物装载至4g硅胶滤筒上并用EtOAc洗脱。将所需产物洗脱份合并且浓缩, 得到棕褐色油状物(90mg, 0.132mmol, 100%粗产率), 将其直接用于下一步骤中。

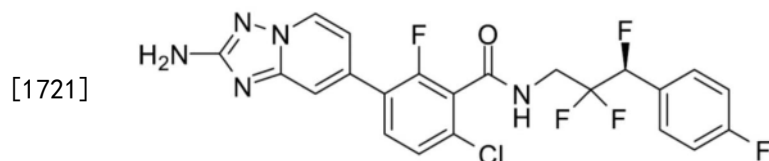
[1716] MS ESI m/z 672.3(M+H)⁺

[1717] 281: 用TFA(1.0mL, 12mmol)处理(叔丁氧羰基)(7-(3-((2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(89.0mg, 0.133mmol)于CH₂Cl₂(1.5mL)中的溶液并在室温下将所得混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物, 将残余物溶解于DMF中并将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在14% B保持0分钟, 经20分钟14-54%B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(11.8mg, 18μmol, 14%产率)。

[1718] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.21(t, J=6.3Hz, 1H), 8.60(dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 8.17(dd, J=8.6, 5.5Hz, 2H), 7.60(dd, J=9.5, 6.5Hz, 1H), 7.48(q, J=9.7Hz, 3H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.03(d, J=7.0Hz, 1H), 6.07(s, 2H), 4.19(td, J=15.5, 6.1Hz, 2H), 2.27(s, 3H)。

[1719] MS ESI m/z 472.2(M+H)⁺

[1720] 实施例282: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺



[1722] 282A: (R)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮: 向(R)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(1.30g, 6.34mmol)于乙腈(60mL)中的混合物中添

加邻苯二甲酸酐(1.15g, 7.76mmol)。在85℃下将混合物搅拌18小时。在真空中移除溶剂并将残余物溶解于甲苯(70mL)中,用4A分子筛处理并在115℃下加热8.5小时。将反应物经由小硅藻土垫过滤并在真空中移除溶剂。将残余物经由急骤柱色谱(40g二氧化硅,梯度100%二氯甲烷至100% EtOAc)纯化。将含有纯净产物的洗脱份合并并且浓缩,得到(R)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.68g, 5.01mmol, 79%产率)。

[1723] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=8.3$, 5.4Hz, 2H), 7.14-7.02 (m, 2H), 4.84 (dt, $J=18.4$, 4.8Hz, 1H), 4.40-4.13 (m, 2H), 3.80 (d, $J=5.0$ Hz, 1H)。

[1724] 282B: (S)-2-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮:

[1725] 向(R)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.60g, 4.77mmol)于二氯甲烷(12mL)中的悬浮液中添加DAST(3.2mL, 24mmol)并将反应物加热至50℃,保持2小时。用水(10mL)淬灭反应并用二氯甲烷(175mL)稀释。将有机层用水(2×10mL)、盐水(1×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。将残余物经由急骤柱色谱(120g二氧化硅,梯度100%二氯甲烷至100% EtOAc)纯化。将含有纯净产物的洗脱份合并并且浓缩,得到(R)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(406mg, 1.21mmol, 25%产率)。

[1726] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=8.3$, 5.4Hz, 2H), 7.14-7.02 (m, 2H), 4.84 (dt, $J=18.4$, 4.8Hz, 1H), 4.40-4.13 (m, 2H), 3.80 (d, $J=5.0$ Hz, 1H)。

[1727] ^{19}F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -110.69--111.96 (m, 1F), -115.31--116.56 (m, 1F), -191.69 (ddd, $J=44.5$, 10.6, 8.5Hz, 1F)

[1728] 282C: (S)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺:向(S)-2-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(406mg, 1.20mmol)于乙醇中的悬浮液中添加50-60%水合肼(1.00mL, 17.5mmol)并在80℃下将反应物加热10分钟。将反应物用乙醇(3mL)稀释,过滤出所得白色沉淀物并将滤液真空浓缩。用二氯甲烷处理残余物并过滤出所得白色沉淀物。真空浓缩滤液,得到(S)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(229mg, 1.11mmol, 92%产率)。

[1729] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (dd, $J=8.0$, 5.6Hz, 2H), 7.13 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.79-5.57 (m, 1H), 3.32-3.00 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 2H)。

[1730] MS ESI m/z 207.8 (M+H)⁺

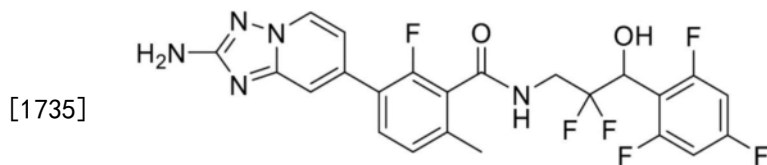
[1731] 282:向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(20mg, 0.065mmol)、(S)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(15mg, 0.072mmol)及N,N-二异丙基乙胺(35μL, 0.20mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加BOP(40mg, 0.090mmol)。在室温下搅拌反应3天,接着过滤混合物并经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在19% B保持0分钟,经20分钟19-59% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到标题化合物(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺(22.3mg, 0.045mmol, 69%产率)。

[1732] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.75 (t,

$J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.46 (m, 4H), 7.33 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.18-5.88 (m, 3H), 4.05-3.84 (m, 2H)。

[1733] MS ESI m/z 496.0, 497.9 ($M+H$)⁺

[1734] 实施例283: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



对映异构体1

[1736] 283A: 2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙酸乙酯: 在氮气下, 向干燥的500mL 3颈圆底烧瓶中添加锌(2.50g, 38.2mmol)及无水THF(100mL)。向反应物中充入氮气, 置放于75℃油浴中并用溴二氟乙酸乙酯(4.42mL, 34.5mmol)缓慢处理3-4分钟。使反应物回流5分钟, 接着用2,4,6-三氟苯甲醛(5.00g, 31.2mmol)处理并在75℃下加热5.5小时。将反应物经由小硅藻土垫过滤并将滤液真空蒸发至干。将残余物再溶解于乙酸乙酯中并用1N HCl水溶液(2×20mL)、盐水(1×10mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干。将粗产物经由急骤柱色谱(80g二氧化硅, 梯度100%己烷至100%乙酸乙酯)纯化, 得到2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙酸乙酯(4.61g, 16.2mmol, 52%产率)。

[1737] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.76 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.52 (ddd, $J=19.5, 11.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.19 (dt, $J=11.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.40 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1738] 283B: 2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙酰胺: 向2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙酸乙酯(2.60g, 9.15mmol)于甲醇(5mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(6.80mL, 47.6mmol)并在室温下将所得溶液搅拌195分钟。在真空中移除溶剂, 得到2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙酰胺(2.17g, 8.51mmol, 93%产率), 其不经纯化即用于后续步骤中。

[1739] MS ESI m/z 253.85 ($M-H$)⁻

[1740] 283C: 3-氨基-2,2-二氟-1-(2,4,6-三氟苯基)丙-1-醇: 向2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙酰胺(1.26g, 4.94mmol)于无水THF(15mL)中的溶液中添加2.0M硼烷二甲硫醚络合物于THF中的溶液(7.50mL, 15.0mmol)并将反应物加热至80℃, 保持3小时。将反应物冷却至0℃, 用甲醇(30mL)淬灭, 在室温下搅拌30分钟并在真空中移除挥发性物质。将残余物再溶解于甲醇(35mL)中并再次蒸发至干, 得到3-氨基-2,2-二氟-1-(2,4,6-三氟苯基)丙-1-醇(1.22g, 5.0mmol, 定量产率)。

[1741] MS ESI m/z 241.85 ($M+H$)⁺

[1742] 283: 向干燥的反应小瓶中添加3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(200mg, 0.518mmol)、3-氨基-2,2-二氟-1-(2,4,6-三氟苯基)丙-1-醇(135mg, 0.560mmol)、无水CH₂Cl₂及N,N-二异丙基乙胺(450μL, 2.58mmol)。向反应物中短暂充入氮气, 接着用BOP(300mg, 0.678mmol)处理并在室温下将所得物搅拌18小时。在轻缓氮气流下移除挥发性物质并将残余物再溶解于甲醇(2mL)中, 用4N HCl的二噁烷溶液(4.0mL, 16mmol)处理并在60℃下加热90分钟。将反应物再用4N HCl的二噁烷溶液

(2.0mL, 8.0mmol) 处理并在60℃下加热3.5小时。在真空中移除挥发性物质并将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95 乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5 乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 梯度在12% B保持0分钟, 经20分钟12-52% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。在以下条件下, 对由此分离之外消旋体进一步进行SFC手性分离: 分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral IC, 4.6×150mm, 5微米; 移动相: 60% CO₂/40% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 21×250mm, 5微米; 移动相: 60% CO₂/40% MeOH, 含0.1% DEA; 流动速率: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 1500μL的溶解于3mL MeOH中的10.6mg的注射液。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥, 得到以第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(28.5mg, 0.0560mmol, ee>95%, 34%产率)。绝对立体化学未确定。

[1743] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (br t, J=6.0Hz, 1H), 8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.58 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 3H), 7.05 (br d, J=6.7Hz, 1H), 5.35-5.17 (m, 1H), 4.09-3.88 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[1744] MS ESI m/z 510.3 (M+H)⁺

[1745] 实施例284: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

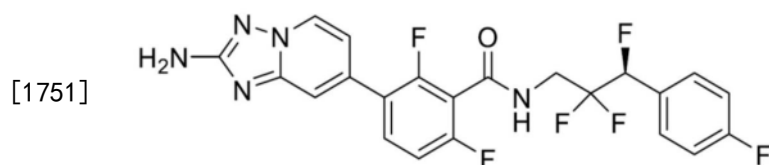


[1747] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-羟基-3-(2,4,6-三氟苯基)丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2(29.2mg, 0.057mmol, ee>95%, 35%产率)以实施例283所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。绝对立体化学未确定。

[1748] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (br t, J=6.1Hz, 1H), 8.59 (br d, J=6.8Hz, 1H), 7.58 (br t, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26-7.11 (m, 3H), 7.09-6.99 (m, 1H), 5.32-5.16 (m, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[1749] MS ESI m/z 510.3 (M+H)⁺

[1750] 实施例285: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺



[1752] 285A: 3-(2-(二-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸: 向N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.80g, 3.91mmol)、3-溴-2,6-二氟苯甲酸(1.11g, 4.69mmol)及2M磷酸三钾水溶液(9.78mL, 19.5mmol)于二噁烷(19.5mL)中的溶液中添加[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.127g, 0.196mmol)。将反应物充分充入氮气并在60℃下加热5小时。将粗混合物用乙酸(2.24mL, 39.1mmol)酸化, 浓缩至硅藻土上并经由急骤柱色谱(80g二氧化硅, 梯度100%二氯甲烷至50% EtOAc/二氯甲烷)纯化。将含有纯净产物的洗脱份合并并且浓缩, 得到3-(2-(二-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸(1.50g, 3.06mmol, 78%产率)。

[1753] MS ESI m/z 491.1(M+H)⁺

[1754] 285B: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸: 向3-(2-(二-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸(1.27g, 2.58mmol)于二氯甲烷中的溶液中添加TFA(6.46mL, 84.0mmol)并在室温下搅拌反应16小时。在真空中移除挥发性物质, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸(0.50g, 1.7mmol, 67%产率), 其不经进一步纯化即使用。

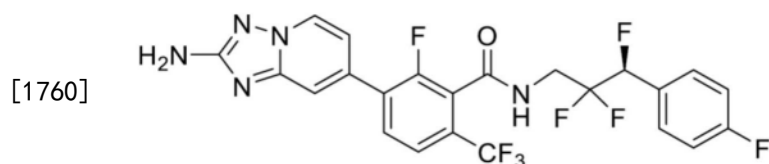
[1755] MS ESI m/z 290.8(M+H)⁺

[1756] 285: 向干燥的反应小瓶中添加3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸(20mg, 0.069mmol)、(S)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(15mg, 0.072mmol)、DMF(1.0mL)及N,N-二异丙基乙胺(35μL, 0.20mmol)。向反应物充入氮气, 用BOP(40mg, 0.090mmol)处理并在室温下搅拌3.5天。将粗产物经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水, 含10mM乙酸铵梯度: 在17% B保持0分钟, 经20分钟17-57% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺(14.8mg, 0.0310mmol, 45%产率)。

[1757] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.62 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.89-7.72 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.33 (br t, J=8.7Hz, 3H), 7.04 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.18-5.87 (m, 3H), 4.08-3.80 (m, 2H)。

[1758] MS ESI m/z 480.0(M+H)⁺

[1759] 实施例286: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺



[1761] 286A: 3-(2-(二-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-三氟甲基苯甲酸: 向N,N-双-Boc-2-氨基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.00g, 4.34mmol)、3-溴-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸

(1.30g, 4.53mmol) 及 2.0M 乙酸钾的水溶液 (6.62mL, 13.3mmol) 于二噁烷 (40mL) 中的溶液中添加 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) 与二氯甲烷的络合物 (350mg, 0.429mmol)。用氩气吹扫反应物并在 80℃ 下加热 2.5 小时。将反应物再用 3-溴-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸 (200mg, 0.697mmol) 及额外催化剂 (50mg, 0.060mmol) 处理, 用氮气吹扫并在 80℃ 下加热 18 小时。在真空中移除溶剂并用乙酸乙酯 (750mL) 及水 (50mL) 稀释所得残余物。将水层调至 pH=4 并用乙酸乙酯 (1×125mL) 洗涤。将有机层合并, 用水 (3×30mL)、盐水 (2×15mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干。将粗残余物经由急骤柱色谱 (20g 二氧化硅, 梯度 100% 二氯甲烷至 35% 的 1:1 甲醇/二氯甲烷) 纯化并将含有纯净产物的洗脱份合并且浓缩, 得到 3-(2-(2-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-三氟甲基苯甲酸 (3.53g, >100% 产率), 其不经进一步纯化即使用。

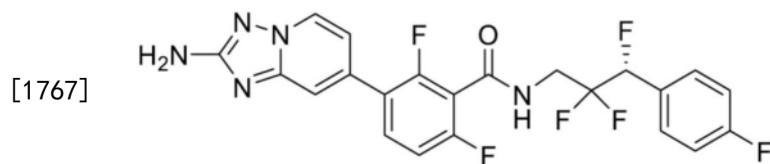
[1762] MS ESI m/z 541 (M+H)⁺

[1763] 286: 向 3-(2-(2-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-三氟甲基苯甲酸 (25mg, 0.046mmol)、(S)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺 (14mg, 0.068mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (35μL, 0.20mmol) 于二氯甲烷 (1.0mL) 中的溶液中添加 BOP (40mg, 0.090mmol), 并在室温下搅拌反应 5.5 小时。在轻缓氮气流下移除挥发性物质并将粗产物溶解于甲醇 (800μL) 中, 用 4.0M 氯化氢的 1,4-二噁烷溶液 (1.5mL, 6.00mmol) 处理并在 60℃ 下加热 3 小时。将粗产物经由制备型 LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm × 19mm, 5μm 颗粒; 移动相 A: 5:95 乙腈: 水, 含 10mM 乙酸铵; 移动相 B: 95:5 乙腈: 水, 含 10mM 乙酸铵; 梯度: 在 22% B 保持 0 分钟, 经 20 分钟 22-62% B, 接着在 100% B 保持 0 分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过 MS 及 UV 信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到 (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺 (9.2mg, 0.017mmol, 36% 产率)。

[1764] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.33 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (br d, J=7.1Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 6.04-5.83 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 2H)

[1765] MS ESI m/z 529.9 (M+H)⁺

[1766] 实施例 287: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺



[1768] 287A: (S)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮: 遵循如实施例 282A 中所描述的程序, 但改用 (S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇 (1.30g, 6.34mmol) 作为起始物质, 分离出 (S)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (1.72g, 5.00mmol, 81%)。

[1769] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.99-7.89 (m, 2H), 7.82 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 7.48 (dd, J=8.3, 5.5Hz, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 4.84 (dt, J=18.5, 4.6Hz, 1H), 4.42-4.14 (m,

2H), 3.79 (d, J=5.0Hz, 1H)。

[1770] MS ESI m/z 333.9 (M-H)⁻

[1771] 287B: (R)-2-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮: 遵循如实施例282B中所描述的程序, 但改用(S)-2-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.72g, 5.13mmol)作为起始物质, 分离出(R)-2-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(255mg, 0.756mmol, 15%产率)。

[1772] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.98-7.86 (m, 2H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.4, 5.4Hz, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.72-5.53 (m, 1H), 4.40-4.17 (m, 2H)。

[1773] 287C: (R)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺: 遵循如实施例282C中所描述的程序, 但改用(R)-2-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg, 1.48mmol)作为起始物质, 分离出(R)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(304mg, 1.47mmol, 99%产率)。

[1774] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (dd, J=8.4, 5.4Hz, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 5.81-5.57 (m, 1H), 3.30-3.02 (m, 2H)。

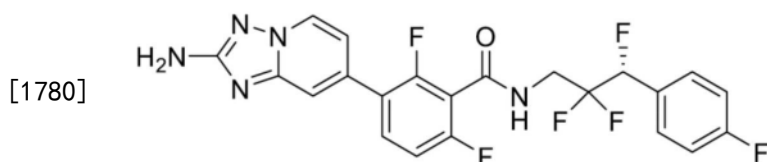
[1775] MS ESI m/z 207.9 (M+H)⁺

[1776] 287: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺: 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟苯甲酸(15.2mg, 0.0520mmol)、(R)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(11.8mg, 0.0570mmol)及N,N-二异丙基乙胺(40 μ L, 0.23mmol)于DMF(750 μ L)中的溶液中添加BOP(37mg, 0.084mmol)并在室温下搅拌反应5小时。将粗产物经由制备型LCMS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在15% B保持0分钟, 经20分钟15-55% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 2.0mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,6-二氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺(12.4mg, 0.0260mmol, 49%产率)。

[1777] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (br t, J=5.9Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.89-7.68 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.33 (br t, J=8.8Hz, 3H), 7.04 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.16-5.89 (m, 3H), 4.08-3.80 (m, 2H)。

[1778] MS ESI m/z 480.0 (M+H)⁺

[1779] 实施例288: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺



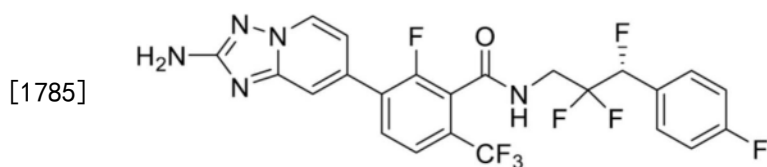
[1781] 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(17mg, 0.055mmol)、(R)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(12.8mg, 0.0620mmol)、N,N-二异丙基乙胺(40 μ L, 0.23mmol)于DMF(750 μ L)中的溶液中添加BOP(37mg, 0.084mmol)并在室温下搅

拌反应5小时。将粗产物经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在18% B保持0分钟,经20分钟18-58% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)苯甲酰胺(17.4mg,0.0350mmol,63%产率)。

[1782] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.64 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.34 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.04 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.15-5.90 (m, 3H), 4.03-3.81 (m, 2H)。

[1783] MS ESI m/z 495.9, 497.9 (M+H) $^+$

[1784] 实施例289: (R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺

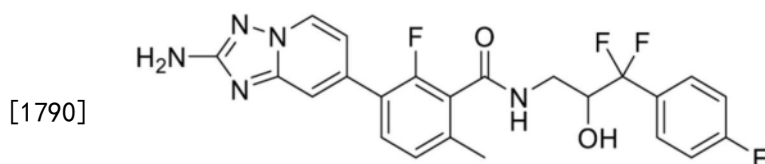


[1786] 向3-(2-(二-(叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-三氟甲基苯甲酸(30mg,0.056mmol)、(R)-2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙-1-胺(12.8mg,0.0620mmol)及N,N-二异丙基乙胺(40μL,0.23mmol)于DMF(750μL)中的溶液中添加BOP(37mg,0.084mmol)并在室温下搅拌反应5小时。在轻缓氮气流下移除挥发性物质并将残余物溶解于甲醇(500μL)中,用4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL,6mmol)处理并在65℃下加热18小时。将粗残余物经由制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在20% B保持0分钟,经20分钟20-60% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。将该材料进一步经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:在18% B保持0分钟,经20分钟18-58% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(2,2,3-三氟-3-(4-氟苯基)丙基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(10.7mg,0.0200mmol,36%产率)。

[1787] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.69 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.04-7.88 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (br dd, J=7.8, 5.7Hz, 2H), 7.34 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.12-5.87 (m, 1H), 4.05-3.81 (m, 2H)。

[1788] MS ESI m/z 530.0 (M+H) $^+$

[1789] 实施例290: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



对映异构体1

[1791] 290A:2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯:在70℃油浴中,将1-氟-4-碘苯(7.95mL, 68.9mmol)、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(8.84mL, 68.9mmol)及铜(11.4g, 179mmol)于DMSO (172mL)中的混合物加热12小时。添加水并用乙醚($\times 3$)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤,并在真空中蒸发滤液,得到粗2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯(13.0g, 59.6mmol, 86%产率)。此产物不经进一步纯化即直接用于后续步骤中。

[1792] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.66-7.61 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 2H), 4.33 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.34-1.29 (m, 3H)。

[1793] 290B:2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙-1-醇:在0℃下,向2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯(0.500g, 2.29mmol)于甲醇(5.73mL)中的溶液中逐份添加硼氢化钠(0.130g, 3.44mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌10分钟且接着在室温下搅拌30分钟。在真空中移除甲醇并添加1N HCl水溶液。用乙醚($\times 3$)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤,并在真空中蒸发滤液,得到2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙-1-醇(0.350g, 1.99mmol, 87%产率)。

[1794] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.59-7.51 (m, 2H), 7.16 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.99 (br t, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 1.95 (br s, 1H)。

[1795] 290C:2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙醛:在-78℃下,向草酰氯(239 μL , 2.73mmol)于DCM(9mL)中的溶液中添加DMSO(403 μL , 5.68mmol),并在-78℃下将反应混合物搅拌20分钟。将2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙-1-醇(400mg, 2.27mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加至反应混合物中,并在-78℃下将所得混合物搅拌30分钟。添加三乙胺(1.42mL, 10.2mmol),并使反应物升温至室温且搅拌20分钟。添加水并用DCM($\times 3$)萃取水层。由此获得粗2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙醛(0.35g, 2.0mmol, 89%产率)。此材料以原样直接用于下一步骤中。

[1796] 290D:1,1-二氟-1-(4-氟苯基)-3-硝基丙-2-醇:在室温下,将2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙醛(240mg, 1.38mmol)、硝基甲烷(221 μL , 4.14mmol)及碳酸钾(57.1mg, 0.414mmol)于THF(4.6mL)中的混合物搅拌3小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并用EtOAc洗涤。将粗产物在硅胶上通过制备型TLC(0.50mm厚度),用30%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈无色油状的1,1-二氟-1-(4-氟苯基)-3-硝基丙-2-醇(60mg, 0.255mmol, 74%产率)。

[1797] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.56 (dd, $J=8.6, 5.1\text{Hz}$, 2H), 7.20 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H)。

[1798] LC/MS ESI/APCI m/z 234.05 ($M+H$) $^+$

[1799] 290E:3-氨基-1,1-二氟-1-(4-氟苯基)丙-2-醇:在氢气氛围(1ATM, 气球)下,在室温下将1,1-二氟-1-(4-氟苯基)-3-硝基丙-2-醇(260mg, 1.11mmol)及10%钯/碳(118mg, 0.111mmol)于MeOH(3.7mL)中的混合物搅拌12小时。过滤并蒸发后,将粗3-氨基-1,1-二氟-1-(4-氟苯基)丙-2-醇(230mg, 1.12mmol, 100%产率)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1800] LC/MS ESI/APCI m/z 205.75 (M+H)⁺

[1801] 290F: 3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺: 在20mL反应小瓶中, 将3-(N,N-双-Boc-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸(156mg, 0.322mmol)、3-氨基-1,1-二氟-1-(4-氟苯基)丙-2-醇(60mg, 0.292mmol)、BOP(155mg, 0.351mmol)及二异丙基乙胺(153μL, 0.877mmol)组合于DCM(2.9mL)中, 得到褐色溶液。在室温下搅拌反应隔夜。将粗反应混合物直接通过急骤柱色谱纯化。减压浓缩纯净洗脱份, 得到3-(2-N,N-双-Boc-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(117mg, 0.174mmol, 59%产率)。

[1802] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.59(d, J=7.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.58(dd, J=8.5, 5.2Hz, 2H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.26-7.14(m, 1H), 6.31(br t, J=5.8Hz, 1H), 4.26(br dd, J=13.4, 7.9Hz, 1H), 4.15(d, J=7.2Hz, 1H), 4.00(ddd, J=14.3, 7.0, 3.2Hz, 1H), 3.57(ddd, J=13.9, 8.5, 5.3Hz, 3H), 3.34(d, J=4.9Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 1.53-1.50(m, 20H), 0.86(br s, 1H)。

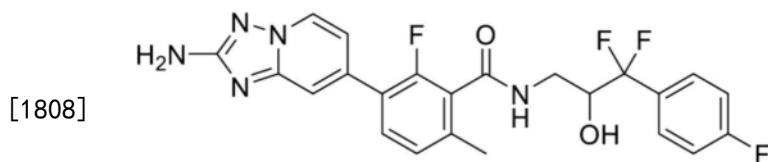
[1803] LC/MS ESI/APCI m/z 674.10 (M+H)⁺

[1804] 290: 在小瓶中, 将3-(2-N,N-双-Boc-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(117mg, 0.174mmol)及4M氯化氢的二噁烷溶液(434μL, 1.74mmol)组合于二噁烷(347μL)中, 得到棕褐色溶液。在室温下搅拌反应隔夜。真空浓缩粗产物。在以下条件下对经分离的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(49.1mg, 0.104mmol)进行手性分离: 分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral AD, 4.6×100mm, 5微米; 移动相: 65% CO₂/35% IPA, 含0.1% DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral AD, 30×250mm, 5微米; 移动相: 65% CO₂/35% IPA, 含0.1% DEA; 流动速率: 100mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 3000μL, 49.1mg溶解于9mL MeOH/ACN中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体1(11.1mg, 0.023mmol, >95% ee, 14%产率): 相对及绝对立体化学未确定。

[1805] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.71(br t, J=5.6Hz, 1H), 8.58(d, J=6.9Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.47(s, 1H), 7.33(br t, J=8.7Hz, 2H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05(br d, J=6.9Hz, 1H), 6.12(br d, J=6.1Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 4.17-4.07(m, 1H), 3.13-3.06(m, 1H), 2.30(s, 3H)。

[1806] LC/MS ESI/APCI m/z 474.12 (M+H)⁺

[1807] 实施例291: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



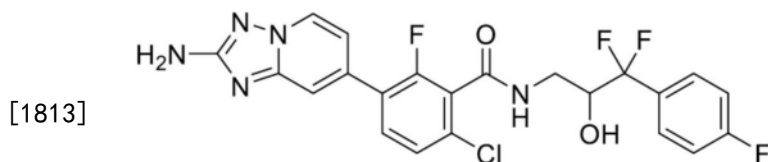
对映异构体2

[1809] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2(9.9mg,0.021mmol,12%产率)以实施例290所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1810] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (br t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.66-3.50 (m, 1H), 3.19-3.04 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

[1811] LC/MS ESI/APCI m/z 474.12 ($M+H$) $^+$

[1812] 实施例292:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺



对映异构体1

[1814] 292A:2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯:在75℃下,将2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(7.74mL,60.4mmol)、1-氟-4-碘苯(13.4g,60.4mmol)及铜(9.97g,157mmol)于DMSO(151mL)中的悬浮液加热12小时。添加水并用乙醚萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。真空浓缩滤液,得到2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯(12.0g,55.0mmol,91%产率)。此材料不纯,但不经进一步纯化即用于后续步骤中。

[1815] 292B:2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙-1-醇:在0℃下,向2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯(5.67g,26.0mmol)于乙醚(65.0mL)中的溶液中逐份添加氢化锂铝(1.48g,39.0mmol),并在0℃下将反应混合物搅拌10分钟。添加十水合硫酸钠,并在室温下搅拌反应混合物,直至形成白色悬浮液。过滤反应混合物,得到呈无色油状的2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙-1-醇(3.00g,17.0mmol,66%产率)。

[1816] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.61-7.50 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 3.99 (td, $J=13.2, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.07 (br s, 1H)。

[1817] 292C:2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙醛:在-78℃下,向草酰氯(0.590mL,6.74mmol)于DCM(22.5mL)中的溶液中添加DMSO(0.997mL,14.1mmol),并在-78℃下将反应混合物搅拌20分钟。将2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙-1-醇(0.990g,5.62mmol)于DCM(2mL)中的溶液添加至反应混合物中,并在-78℃下将所得混合物搅拌30分钟。添加三乙胺(3.53mL,25.3mmol),并将反应物升温至室温且搅拌20分钟。添加水并用DCM萃取水层三次。由此获得的粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1818] 292D:1,1-二氟-1-(4-氟苯基)-3-硝基丙-2-醇:在室温下,将2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙醛(0.98g,5.63mmol)、硝基甲烷(0.452mL,8.44mmol)及碳酸钾(0.156g,1.13mmol)

于THF(18.8mL)中的混合物搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。将粗产物在硅胶上通过制备型TLC(0.50mm厚度),用30%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈无色油状的1,1-二氟-1-(4-氟苯基)-3-硝基丙-2-醇(412mg,1.75mmol,31%产率)。

[1819] ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 7.56(dd, $J=8.6, 5.1\text{Hz}$, 2H), 7.20(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.88-4.77(m, 1H), 4.72(dd, $J=13.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.61-4.50(m, 1H), 2.85(br s, 1H)。

[1820] LC/MS ESI/APCI m/z :234.05(M-H) $^-$

[1821] 292E:3-氨基-1,1-二氟-1-(4-氟苯基)丙-2-醇:用氢气球(1ATM)将1,1-二氟-1-(4-氟苯基)-3-硝基丙-2-醇(412mg,1.75mmol)及10%钯/碳(186mg,0.175mmol)于MeOH(5.8mL)中的混合物氢化12小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物,得到呈无色油状的3-氨基-1,1-二氟-1-(4-氟苯基)丙-2-醇(335mg,1.63mmol,93%产率)。此材料不经进一步纯化即用于后续步骤中。

[1822] LC/MS ESI/APCI m/z 205.80(M+H) $^+$

[1823] 292F:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺:在室温下,将3-氨基-1,1-二氟-1-(4-氟苯基)丙-2-醇(100mg,0.487mmol)、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(149mg,0.487mmol)、BOP(237mg,0.536mmol)及二异丙基乙胺(128 μL ,0.731mmol)于DMF(2.4mL)中的混合物搅拌2小时,并将粗产物通过反相制备型HPLC纯化,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(78mg,0.158mmol,32%产率)。

[1824] 292:在以下条件下对经分离的外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺(78mg,0.158mmol)进行手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6 $\times$ 150mm,5微米;移动相:60% CO_2 /40% MeOH,含0.1%DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21 $\times$ 250mm,5微米;移动相:60% CO_2 /40% MeOH,含0.1%DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:300 μL ,78mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3,3-二氟-3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1(21.2mg,0.043mmol,>95%ee,27%产率):相对及绝对立体化学未确定。

[1825] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.94(br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.63(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.72(br t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.49(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35(br t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.04(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.10(s, 2H), 4.11(br s, 1H), 3.63(br d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.45(br s, 1H), 3.11-3.00(m, 1H)。

[1826] LC/MS ESI/APCI m/z 494.05(M+H) $^+$

[1827] 实施例293:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺

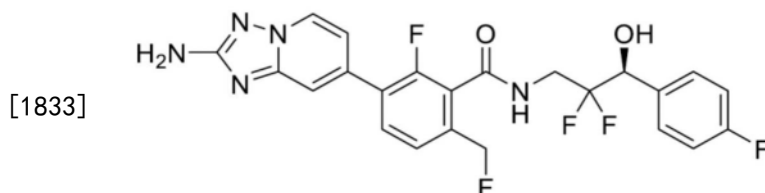


[1829] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-(1-氟-4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-2-基)-6-甲基苯甲酰胺对映异构体2(21.7mg,0.044mmol,27%产率)以实施例292所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1830] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.94(br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.63(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.72(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.52(s, 1H), 7.48(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.35(br t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.04(br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.10(s, 2H), 4.10(br s, 1H), 3.63(br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.46(br d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 3.11-2.99(m, 1H)。

[1831] LC/MS ESI/APCI m/z 494.28($M+H$) $^+$

[1832] 实施例294:(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酰胺



[1834] 294A:(4-溴-3-氟苯基)甲醇:在0℃下,向4-溴-3-氟苯甲醛(4.00g,19.7mmol)于甲醇(39.4mL)中的溶液中逐份添加硼氢化钠(0.745g,19.7mmol),并接着,在室温下将反应混合物搅拌30分钟。在真空中移除甲醇,添加水,并用乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。真空浓缩滤液,得到呈白色固体状的(4-溴-3-氟苯基)甲醇(3.86g,18.8mmol,96%产率)。将此材料直接用于后续氟化反应。

[1835] ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 7.54(dd, $J=8.1, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.04(dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.69(d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 1.83(br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H)。

[1836] 294B:在0℃下,将1-溴-2-氟-4-(氟甲基)苯:将DAST(2.74mL,20.7mmol)逐滴添加至(4-溴-3-氟苯基)甲醇(3.86g,18.8mmol)中,并在室温下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并添加乙醚。用乙醚萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。真空蒸发滤液,得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱,用0-10%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈无色油状的1-溴-2-氟-4-(氟甲基)苯(2.00g,9.66mmol,51%产率)。

[1837] ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 7.65-7.54(m, 1H), 7.17(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.05(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.45-5.30(m, 2H)。

[1838] 294C:3-溴-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酸:在100mL圆底烧瓶中组合1-溴-2-氟-4-(氟甲基)苯(0.5g,2.415mmol)及THF(12.1mL),得到橙色溶液。在干冰/丙酮浴中将该溶液冷却至-78℃。逐滴添加1-溴-2-氟-4-(氟甲基)苯(0.500g,2.42mmol)。在添加时,溶液由橙色变为深绿色。在-78℃下搅拌反应20分钟且接着用干冰淬灭。将反应物升温至室温隔夜。形成橙色沉淀。将反应物在乙醚中稀释并用1M氢氧化钠萃取3次。将水层用浓盐酸酸化并反萃取

至乙醚中3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。减压浓缩产物,得到3-溴-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酸(424mg,1.69mmol,70%产率)。

[1839] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.78 (dd, $J=8.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.58 (m, 2H)。

[1840] LC/MS ESI/APCI m/z 248.65 (M-H) $^-$

[1841] 294D: (S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酰胺:向20mL反应小瓶中添加于DCM (2.3mL) 中的(S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(103mg, 0.504mmol)、3-溴-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酸(115mg, 0.458mmol)、BOP (243mg, 0.550mmol) 及DIPEA (240 μ L, 1.37mmol), 得到无色溶液。在室温下搅拌反应隔夜。将粗反应混合物直接通过硅胶急骤色谱纯化。汇集产物洗脱份且浓缩, 得到(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酰胺(158mg, 0.361mmol, 79%产率)。

[1842] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.74 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.3, 5.7\text{Hz}$, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.59 (br s, 1H), 5.69-5.45 (m, 2H), 4.92 (dt, $J=19.0, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.01 (br d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H)。

[1843] LC/MS ESI/APCI m/z 437.85 (M+H) $^+$

[1844] 294E: 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺:在250mL圆底烧瓶中,将7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(5.00g, 23.5mmol)、乙酸钾(6.91g, 70.4mmol)、联硼酸频那醇酯(8.94g, 35.2mmol)及Pd(dppf) Cl_2 -DCM加合物(0.958g, 1.173mmol)组合于1,4-二噁烷(117mL)中,得到橙色溶液。将反应混合物通过抽气并回填氮气3次进行脱气。向反应烧瓶配备回流冷凝器并加热至100 $^\circ\text{C}$,保持2小时。2小时后,LC/MS指示反应完成。反应混合物由此产生粗7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(6.10g, 23.5mmol, 假定100%产率), 其以原样以粗混合物形式用于后续反应中。

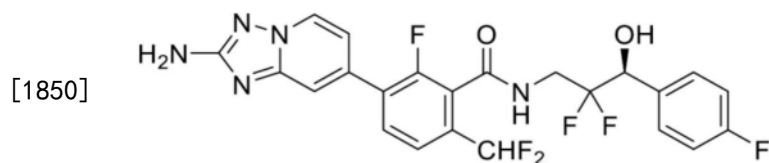
[1845] LC/MS (ESI/APCI) m/z 178.95 [M+H] $^+$

[1846] 294: 向20mL反应小瓶中装入呈粗反应混合物形式的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(47.6mg, 0.183mmol)、(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酰胺(80.0mg, 0.183mmol)、2M磷酸三钾水溶液(274 μ L, 0.548mmol)及Pd(dppf) Cl_2 -DCM加合物(7.45mg, 9.13 μ mol), 得到褐色悬浮液。将反应混合物通过抽气并回填氮气3次进行脱气。将反应小瓶密封并在加热块上加热至100 $^\circ\text{C}$,保持2小时。将反应物在轻柔氮气流下浓缩并在乙酸乙酯中稀释。将乙酸乙酯溶液经由硅藻土垫过滤并减压浓缩, 得到粗产物。将产物在DMF中稀释并经由0.45 μ m PTFE玻璃料过滤, 随后纯化。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在11% B保持0分钟, 经20分钟11-51% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^\circ\text{C}$ 。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(氟甲基)苯甲酰胺(35mg, 0.071mmol, 39%产率)。

[1847] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.57-5.42 (m, 2H), 5.00-4.88 (m, 1H), 3.88 (br s, 2H)。

[1848] LC/MS ESI/APCI m/z 492.01 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1849] 实施例295: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酰胺



[1851] 295A: 1-溴-4-(二氟甲基)-2-氟苯: 将DAST (4.93mL, 37.3mmol) 逐滴添加至4-溴-3-氟苯甲醛 (7.57g, 37.3mmol) 中, 并在60°C下将反应混合物加热1小时。将此反应混合物倒入冰水中, 并添加乙醚。用乙醚萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤。真空蒸发滤液, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱, 用0-10% 乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化, 得到呈无色油状的1-溴-4-(二氟甲基)-2-氟苯 (3.50g, 15.6mmol, 42% 产率)。

[1852] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.68 (dd, $J=8.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.45 (t, $J=50\text{Hz}$, 1H)。

[1853] 295B: 3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酸: 在100mL圆底烧瓶中组合2M二异丙基氨基锂的THF溶液 (1.22mL, 2.44mmol) 及THF (11.1mL), 得到橙色溶液。在干冰/丙酮浴中将该溶液冷却至-78°C。逐滴添加1-溴-4-(二氟甲基)-2-氟苯 (0.500g, 2.22mmol) 于THF中的溶液。在添加时, 溶液由橙色变为深绿色。在-78°C下, 将反应混合物搅拌20分钟。添加干冰以淬灭反应。在添加干冰时, 有气体放出且该溶液变为浅橙色。将混合物升温至室温隔夜。形成沉淀隔夜。将反应混合物在乙醚中稀释并用1M氢氧化钠水溶液萃取三次。用浓盐酸酸化合并的水层。将水性混合物用乙醚反萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。减压浓缩合并的有机层, 得到呈油状的3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酸 (299mg, 1.11mmol, 50% 产率)。

[1854] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.90-7.80 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.25-6.98 (m, 1H)。

[1855] 295C: (S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酰胺: 在10mL反应小瓶中, 将(S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇 (137mg, 0.669mmol)、3-溴-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酸 (150mg, 0.558mmol)、BOP (296mg, 0.669mmol) 及DIPEA (292 μ L, 1.67mmol) 组合于DCM (2.8mL) 中, 得到无色溶液。在室温下搅拌反应2小时。将粗反应混合物直接通过硅胶急骤色谱纯化, 得到(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酰胺 (137mg, 0.300mmol, 54% 产率)。

[1856] LC/MS ESI/APCI m/z 455.90 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1857] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.81 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.21-6.96 (m, 3H), 6.52 (br s, 1H), 4.93 (dt, $J=18.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 3.86 (d, $J=$

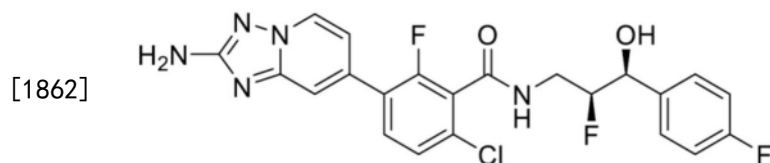
4.4Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H)。

[1858] 295: 向20mL反应小瓶中装入呈粗混合物形式的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(78.8mg, 0.303mmol)、(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酰胺(138mg, 0.303mmol)、2M磷酸三钾水溶液(413μL, 0.826mmol)及Pd(dppf)Cl₂-DCM加合物(11.2mg, 0.014mmol)。通过抽气并回填氮气3次来使反应混合物脱气。在加热块上将反应物加热至80℃并搅拌隔夜。LC/MS指示起始物质消耗。将反应物冷却至室温。在轻柔氮气流下浓缩粗产物并在乙酸乙酯中稀释。将混合物经由硅藻土垫过滤且再用乙酸乙酯洗涤。将乙酸乙酯溶液减压浓缩, 在DMF中稀释, 并经由0.45μm PTFE玻璃料过滤。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A:5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B:95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度:在13% B保持0分钟, 经20分钟13-53% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率:20mL/min; 柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲基)-2-氟苯甲酰胺(75.3mg, 0.148mmol, 53%产率)。

[1859] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.18 (br s, 1H), 8.63 (br d, J=6.8Hz, 1H), 7.86 (br t, J=7.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.20 (br t, J=8.7Hz, 2H), 7.12-6.85 (m, 2H), 4.91 (br d, J=15.4Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), -0.01 (d, J=4.5Hz, 1H) (一个质子峰被水峰遮挡)。

[1860] LC/MS ESI/APCI m/z 510.01 (M+H)⁺

[1861] 实施例296:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S, 3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺



[1863] 296A:2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯:使用油浴, 在80℃下将2-氯-2-氟乙酸乙酯(5.14mL, 44.3mmol)、4-氟苯甲醛(4.32mL, 40.3mmol)及锌(3.69g, 56.4mmol)于DMF(101mL)中的混合物加热12小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物, 并添加1N HCl水溶液。用乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤。真空蒸发滤液, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱, 用0-15%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化, 得到2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(2.00g, 8.69mmol, 22%产率)。

[1864] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.44-7.37 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.19-5.10 (m, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 2.88-2.66 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 3H)。

[1865] 296B:2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺:在室温下, 向2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(850mg, 3.69mmol)于甲醇(9.2mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(2.64mL, 18.46mmol)。在室温下将反应混合物搅拌12小时。在真空中移除溶剂, 得到呈白色固体状的2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(750mg, 3.73mmol, 100%产率)。此材料不经进一步纯化即使用。

[1866] LC/MS ESI/APCI m/z 200.10 (M-H)⁻

[1867] 296C: 3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇: 向2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺 (810mg, 4.03mmol) 于THF (8.05mL) 中的溶液中添加2.0M硼烷-甲基硫醚络合物的THF溶液 (6.04mL, 12.08mmol)。在回流下将反应混合物加热2小时。冷却后, 添加甲醇, 并在室温下将反应混合物搅拌30分钟。在真空中移除甲醇, 并将残余物与甲醇共沸以移除B(OH)₃三次, 得到呈固体状的3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇 (760mg, 4.06mmol, 100%产率)。此材料不经进一步纯化即直接用于后续步骤中。

[1868] LC/MS ESI/APCI m/z 187.85 (M+H)⁺

[1869] 296D: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺: 在氮气下, 向干燥的100mL圆底烧瓶中添加3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇 (250mg, 1.34mmol)、3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸 (400mg, 1.30mmol)、二氯甲烷 (8mL) 及N,N-二异丙基乙胺 (350μL, 2.00mmol)。向反应物中短暂地充入氮气, 接着用BOP (635mg, 1.44mmol) 处理, 接着将容器密封并在室温下将混合物搅拌隔夜。在真空中移除溶剂。将粗产物再溶解于4mL DMF中并经由0.45μm PTFE玻璃料过滤。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含10mM乙酸铵; 梯度: 在8% B保持0分钟, 经30分钟8-38% B, 接着在100% B保持5分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥。纯化得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-(2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺的两种独立对映异构体混合物。自制备型反相分离洗脱的第一分离物为外消旋体296D-01 (133.4mg, 0.28mmol, 22%产率)。自制备型反相分离洗脱的第二分离物为外消旋体296D-02 (112.1mg, 0.24mmol, 18%产率)。

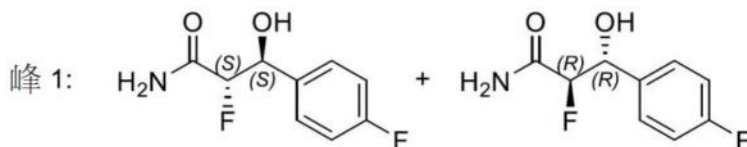
[1870] 296D-01: LC/MS ESI/APCI m/z 475.96 (M+H)⁺

[1871] 296D-02: LC/MS ESI/APCI m/z 475.99 (M+H)⁺

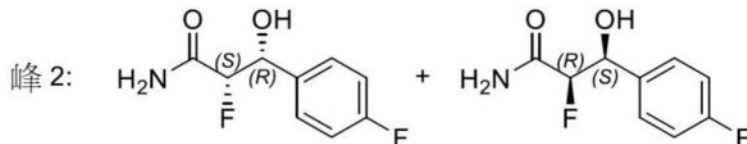
[1872] 296: 在以下条件下, 对分离物296D-01 (119mg, 0.25mmol) 进行手性SFC分离: 分析型色谱条件 (在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral IC, 4.6×150mm, 5微米; 移动相: 50% CO₂/50% MeOH, 含0.1%DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 21×250mm, 5微米; 移动相: 50% CO₂/50% MeOH, 含0.1%DEA; 流动速率: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 600μL, 133.4mg溶解于3mL DMSO中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺 (46.4mg, 0.098mmol, >95% ee, 39%产率)。通过分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2S,3S)立体化学。标准参考材料 (SRM) 为如中间体296-SRM-A至296-SRM-D部分中所描述, 使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。

[1873] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (br t, J=5.5Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.20 (t, J=9.0Hz, 2H), 7.05 (br d, J=7.0Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.89 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.73-4.56 (m, 1H)。

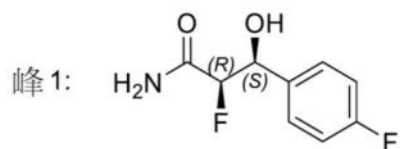
[1874] LC/MS ESI/APCI m/z 476.16 (M+H)⁺



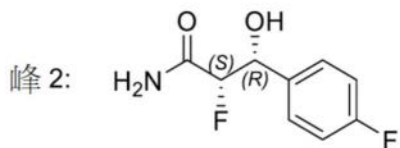
[1875]



[1876] 中间体296-SRM-A: (2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物以及(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物:在室温下,向2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(如296A中所描述制备)(2.00g,8.69mmol)于甲醇(21.7mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(6.21mL,43.4mmol)并在室温下将反应混合物搅拌12小时。将此材料通过反相制备型HPLC(柱=Waters Sunfire Prep C18 OBD,50×250mm,10微米颗粒,溶剂A=95%水、5%乙腈、10mM乙酸铵;溶剂B=5%水、95%乙腈、10mM乙酸铵;流动速率=100mL/min;洗脱梯度经25分钟0至30% B)纯化,得到两个独立峰。浓缩第一洗脱峰,得到呈白色粉末状的(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物(0.67g,3.33mmol,38%产率),并浓缩第二洗脱峰,得到呈白色粉末状的(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物(0.70g,3.48mmol,40%产率)。两种分离物的立体化学为经由X射线晶体学确定。

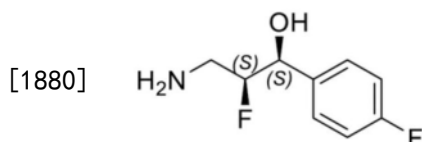


[1877]



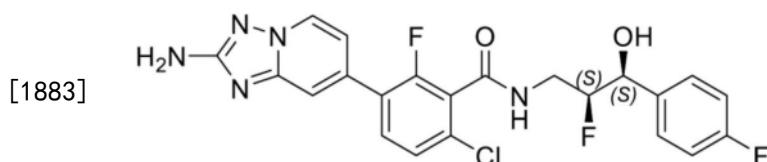
[1878] 中间体296-SRM-B: (2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺:经由制备型手性SFC色谱将(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物(640mg,3.18mmol)分离成个别异构体。仪器:PIC Prep SFC;柱:Chiral IG,30×250mm,5微米;移动相:90% CO₂/10% IPA;流量条件:85mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:900μL,639mg材料溶解于20mL IPA中。由此获得经分离的材料,即以SFC分离洗脱的第一材料的(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(200mg,0.994mmol,31%产率)及以SFC分离洗脱的第二材料的(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(240mg,1.19mmol,38%产率)。

[1879] 两种材料的绝对立体化学为经由X射线晶体学确定。



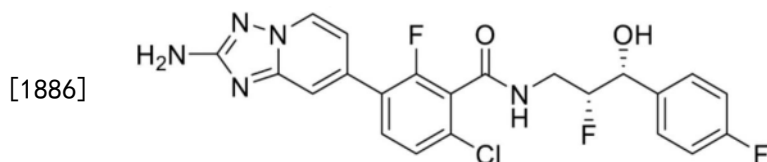
[1881] 中间体296-SRM-C: (1S,2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇:经3-4分钟向(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(234mg,1.163mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中添加2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液(1.75mL,3.50mmol)。在室温下将混合物搅拌5分钟且接着在油浴中加热至80℃,保持2小时。缓慢添加甲醇(50mL)并在室温下将混合物搅拌隔夜。在真空中移除溶剂,接着将残余物再溶解于MeOH(65mL)中并再次蒸发至干。对此甲醇共沸物再次重复进行操作。由此获得呈白色固体状的(1S,2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(344mg,过量重量,假定100%产率)。将该材料不经进一步纯化即以原样用于后续步骤中。

[1882] LC/MS ESI/APCI m/z 187.85 (M+H)⁺



[1884] 296-SRM-D:在干燥小瓶中,在氮气下组合3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(12mg,0.039mmol)、(1S,2S)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(8.8mg,0.047mmol)、无水DMF(1.0mL)及N,N-二异丙基乙胺(35μL,0.20mmol)。向反应物中短暂充入氮气,用BOP(26mg,0.059mmol)处理,封盖并加热2小时。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在7% B保持0分钟,经20分钟7-47% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺(9.0mg,mmol,48%产率)。使用此材料作为标准参考材料,经由分析型手性SFC色谱确定实施例296及实施例297的绝对立体化学。

[1885] 实施例297:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺

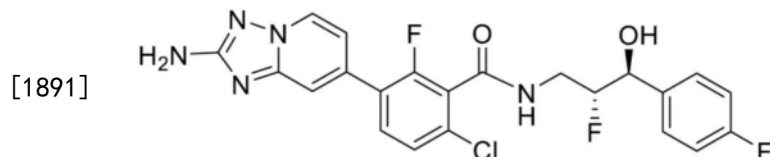


[1887] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺(45.8mg,0.096mmol,39%产率)以实施例296所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。通过分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2R,3R)立体化学。标准参考材料为如中间体296-SRM-A至296-SRM-D部分中所描述,使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。

[1888] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.20 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.04 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.88 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.76-4.55 (m, 1H)。

[1889] LC/MS ESI/APCI m/z 476.18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

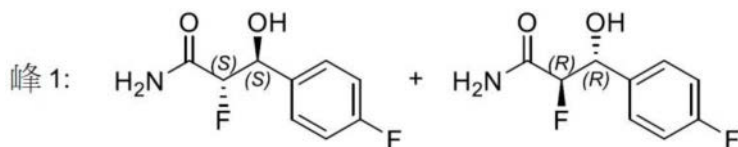
[1890] 实施例298: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺



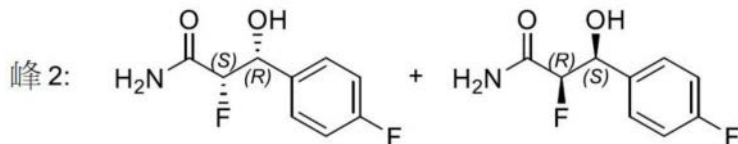
[1892] 在以下条件下,对分离物296D-02(112mg,0.24mmol)进行手性SFC分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6 $\times$ 150mm,5微米;移动相:65% CO_2 /35% MeOH,含0.1% DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21 $\times$ 250mm,5微米;移动相:65% CO_2 /35% MeOH,含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:600 μL ,112mg溶解于3mL DMSO中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺(42.3mg,0.089mmol,>95% ee,37%产率)。通过分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2R,3S)立体化学。标准参考材料为如中间体298-SRM-A至298-SRM-D部分中所描述,使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。

[1893] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.19 (br t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.05 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.72-4.54 (m, 1H)。

[1894] LC/MS ESI/APCI m/z 475.90 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

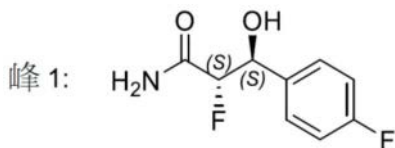


[1895]

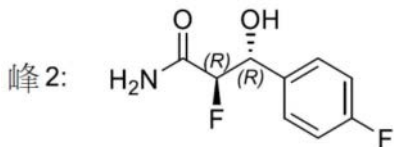


[1896] 中间体298-SRM-A: (2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物以及(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物:在室温下,向2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酸乙酯(如296A中所描述制备)(2.00g,8.69mmol)于甲醇(21.7mL)中的溶液中添加7M氨的甲醇溶液(6.21mL,43.4mmol)并在室温下将反应混合物搅拌12小时。将此材料通过反相制备型HPLC(柱=Waters Sunfire Prep C18 OBD,50 $\times$ 250mm,10微米颗粒,溶剂A=95%水、5%乙腈、10mM乙酸铵;溶剂B=5%水、95%乙腈、10mM乙酸铵;流动速率

=100mL/min;洗脱梯度经25分钟0至30% B)纯化,得到两个独立峰。浓缩第一洗脱的峰,得到呈白色粉末状的(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物(0.67g,3.33mmol,38%产率),并浓缩第二洗脱的峰,得到呈白色粉末状的(2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物(0.70g,3.48mmol,40%产率)。两种分离物的立体化学为经由X射线晶体学确定。

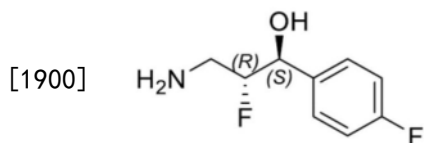


[1897]



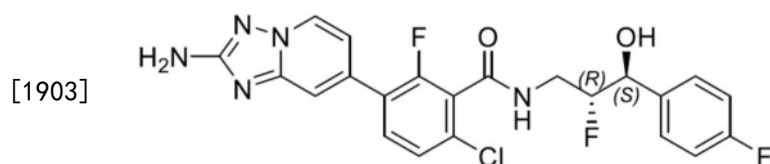
[1898] 中间体298-SRM-B: (2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺:经由制备型手性SFC色谱将(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺及(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺之外消旋混合物(559mg,2.78mmol)分离成个别异构体。分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Agilent SFC;柱:Chiral IC,4.6×250mm,5微米;移动相:90% CO₂/10% IPA-ACN;流量条件:2mL/min;检测波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Berger Prep SFC;柱:Chiral IC,30×250mm,5微米;移动相:90% CO₂/10% IPA-ACN;流动速率:85mL/min;检测波长:220nm;注射液详情:1500微升的溶解于8mL IPA-ACN中的559mg外消旋体的注射液。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥,得到(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(180mg,0.895mmol,32%产率)。

[1899] 将含有第二洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥,得到(2R,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(230mg,1.14mmol,41%产率)。此第二洗脱材料的绝对立体化学为通过X射线晶体学确定。



[1901] 中间体298-SRM-C: (1S,2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇:向(2S,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙酰胺(100mg,0.497mmol)于无水THF(2.0mL)中的溶液中添加2.0M硼烷-甲基硫醚络合物的THF溶液(750μL,1.50mmol)。在室温下搅拌反应5分钟,接着在80℃下加热125分钟。用甲醇(2.5mL)淬灭反应并在真空中移除挥发性物质,得到(1S,2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(95mg,0.51mmol,定量产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

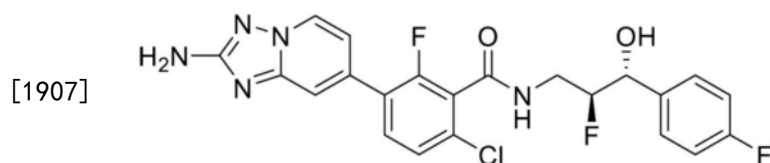
[1902] MS ESI m/z 187.8(M+H)⁺



[1904] 298-SRM-D: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺: 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟苯甲酸(9.0mg, 0.029mmol)、(1S,2R)-3-氨基-2-氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(6.1mg, 0.033mmol)及N,N-二异丙基乙胺(26μL, 0.15mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加BOP(17mg, 0.038mmol)。在室温下搅拌反应18小时,接着过滤混合物并经由反相制备型LCMS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在9% B保持0分钟,经20分钟9-49% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2R,3S)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺(9.8mg, 0.020mmol, 70%产率)。使用此材料作为标准参考材料,经由分析型手性SFC色谱确定实施例298及实施例299的绝对立体化学。

[1905] MS ESI m/z 476.0(M+H)⁺

[1906] 实施例299: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺

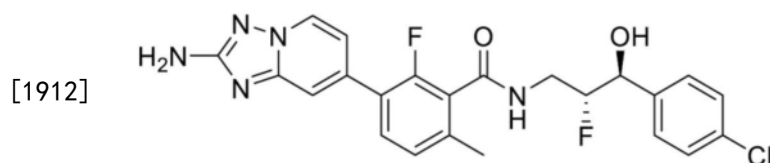


[1908] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((2S,3R)-2-氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)苯甲酰胺(39.0mg, 0.082mmol, 35%产率)以实施例298所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。通过分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2S,3R)立体化学。标准参考材料为如中间体298-SRM-A至298-SRM-D部分中所描述,使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。

[1909] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.04(br s, 1H), 8.62(br d, J=6.7Hz, 1H), 7.72(br t, J=7.9Hz, 1H), 7.53-7.42(m, 4H), 7.19(br t, J=8.4Hz, 2H), 7.05(br d, J=6.4Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 4.78(br d, J=11.6Hz, 1H), 4.73-4.54(m, 1H), 3.55(br d, J=6.7Hz, 1H)。

[1910] LC/MS ESI/APCI m/z 475.95(M+H)⁺

[1911] 实施例300: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2R,3S)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1913] 300A: 3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酸乙酯: 利用加料漏斗,经15分钟向锌

(5.58g, 85.0mmol) 于 THF (85mL) 中的悬浮液中逐滴添加 2-溴-2-氟乙酸乙酯 (6.05mL, 51.2mmol) 及 4-氯苯甲醛 (6.00g, 42.7mmol) 于 THF (15mL) 中的溶液。在回流下将反应混合物加热 30 分钟。过滤后, 添加 1N HCl 水溶液及乙醚。用乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并过滤。真空浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱, 用 0-15% 乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化, 得到 3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酸乙酯 (6.50g, 26.4mmol, 62% 产率)。

[1914] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.35 (m, 8H), 5.20-5.10 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=9.7$, 4.4Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=9.4$, 4.4Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.77 (br d, $J=3.1$ Hz, 1H), 1.25 (dt, $J=11.8$, 7.2Hz, 6H)。

[1915] 300B: 3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酰胺: 在室温下, 向 3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙酸乙酯 (2.22g, 9.00mmol) 于 MeOH (18.0mL) 中的溶液中添加 7M 氨的甲醇溶液 (6.43mL, 45.0mmol), 并在室温下将反应混合物搅拌 12 小时。减压移除残留溶剂。将粗产物通过反相制备型 HPLC 纯化, 得到两种对映异构体混合物。来自反相制备型 HPLC 分离的第一洗脱分离物为 300B-01 (0.80g, 3.68mmol, 41% 产率)。来自反相制备型 HPLC 分离的第二洗脱分离物为 300B-02 (0.75g, 3.45mmol, 38% 产率)。

[1916] 300B-01: ^1H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H)。

[1917] LC/MS ESI/APCI m/z 215.85 (M-H)⁻

[1918] 300B-02: ^1H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H)。

[1919] LC/MS ESI/APCI m/z 215.80 (M-H)⁻

[1920] 300C: 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇: 向分离物 300B-01 (655mg, 3.01mmol) 于无水 THF (10mL) 中的溶液中添加 2.0M 硼烷二甲基硫醚络合物于 THF 中的溶液 (4.50mL, 9.00mmol)。在添加期间有较多气体放出。添加完成后, 向反应物中短暂充入氮气, 接着在 80℃ 油浴中加热 2.5 小时。在冰浴中冷却反应混合物并添加甲醇 (75mL)。在真空中移除甲醇。将粗反应混合物与甲醇共沸三次并将产物在高真空下干燥隔夜, 得到呈白色油状的 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇 (676mg, 3.32mmol, 定量产率)。

[1921] LC/MS ESI/APCI m/z 203.80 (M+H)⁺

[1922] 300D: (7-(3-((3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 在 20mL 反应小瓶中, 将 3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸 (200mg, 0.518mmol)、300C 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇 (116mg, 0.569mmol)、BOP (275mg, 0.621mmol) 及 DIPEA (271 μ L, 1.55mmol) 组合于 DCM (2.6mL) 中, 得到棕褐色溶液。在室温下搅拌反应 2 小时。将粗反应物直接通过硅胶急骤色谱纯化。减压浓缩产物洗脱份, 得到 (7-(3-((3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (98mg, 0.171mmol, 33% 产率)。该材料以原样用于下一步骤中。

[1923] 300E: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐: 在 2 打兰反应小瓶中将 (7-(3-((3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)

氨基甲酸叔丁酯(98mg, 0.171mmol)及4M氯化氢的二噁烷溶液(214μL, 0.857mmol)组合于二噁烷(343μL)中, 得到无色溶液。在室温下搅拌反应隔夜。将反应物在轻柔氮气流下浓缩并溶解于DMF中。经由0.45μm PTFE玻璃料过滤样品。将粗材料经由制备型LC/MS, 在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm颗粒; 移动相A: 5:95乙腈: 水, 含0.1%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈: 水, 含0.1%三氟乙酸; 梯度: 在9% B保持0分钟, 经20分钟9-49% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐(59mg, 0.10mmol, 59%产率)。

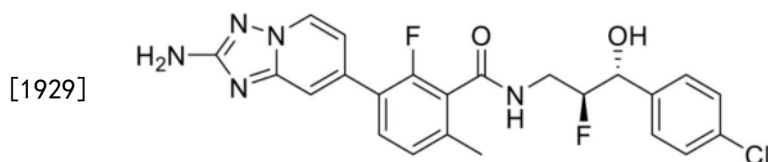
[1924] LC/MS ESI/APCI m/z 471.97 (M+H)⁺

[1925] 300: 在以下条件下, 对分离物300E 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐(59mg, 0.10mmol)进行手性分离: 分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行): 仪器: Shimadzu Nexera UC SFC; 柱: Chiral IC, 4.6×150mm, 5微米; 移动相: 55% CO₂/45% MeOH, 含0.1% DEA; 流量条件: 2mL/min; 检测器波长: 220nm。制备型SFC色谱条件: 仪器: Waters 100Prep SFC; 柱: Chiral IC, 21×250mm, 5微米; 移动相: 55% CO₂/45% MeOH, 含0.1% DEA; 流动速率: 60mL/min; 检测器波长: 220nm; 注射液详情: 500μL, 47.7mg溶解于3mL MeOH中。将来自制备型SFC分离的含有第一洗脱异构体的洗脱份合并并且干燥, 得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2R,3S)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(14.8mg, 0.031mmol, >95% ee, 31%产率)。

[1926] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (br t, J=5.2Hz, 1H), 8.59 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04 (br d, J=6.7Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.79 (br d, J=9.2Hz, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。(一些质子因水峰抑制而遮挡)。通过将分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2R,3S)立体化学。标准参考材料为使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。标准参考材料为以与关于实施例296所描述类似的方式, 以296-SRM-A部分开始来制备。

[1927] LC/MS ESI/APCI m/z 472.06 (M+H)⁺

[1928] 实施例301: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2S,3R)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



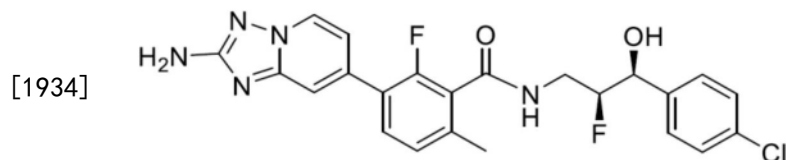
[1930] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2S,3R)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(14.6mg, 0.031mmol, 31%产率)以实施例300所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。通过将分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2S,3R)立体化学。标准参考材料为使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。标准参考材料为以与关于实施例296

所描述类似的方式,以296-SRM-A部分开始来制备。

[1931] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.42 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.79 (br dd, $J=12.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.56 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

[1932] LC/MS ESI/APCI m/z 472.05 ($M+H$) $^+$

[1933] 实施例302: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2S,3S)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺



[1935] 302A: 3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇: 向300B-02 (797mg, 3.66mmol) 于无水 THF (10mL) 中的溶液中添加2.0M硼烷二甲基硫醚络合物于THF中的溶液 (5.50mL, 11.0mmol)。在添加期间有较多气体放出。添加完成后,向反应物中短暂地充入氮气,接着在80℃油浴中加热2.5小时。在冰浴上冷却反应混合物并添加甲醇 (75mL)。在真空中移除甲醇。将粗反应混合物与甲醇共沸三次并将产物在高真空下干燥隔夜,得到呈白色油状的3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇 (803mg, 3.94mmol, 定量产率)。

[1936] LC/MS ESI/APCI m/z 203.85 ($M+H$) $^+$

[1937] 302B: (7-(3-((3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯: 在20mL反应小瓶中,将3-(2-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-6-甲基苯甲酸 (200mg, 0.518mmol)、3-氨基-1-(4-氯苯基)-2-氟丙-1-醇 (116mg, 0.569mmol)、BOP (275mg, 0.621mmol) 及DIPEA (271 μ L, 1.55mmol) 组合于DCM (2.6mL) 中,得到棕褐色溶液。将反应物搅拌2小时。将粗反应混合物直接通过硅胶急骤色谱纯化,得到(7-(3-((3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (123mg, 0.215mmol, 42%产率)。

[1938] 302C: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐: 在2打兰反应小瓶中,将(7-(3-((3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)胺甲酰基)-2-氟-4-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (145mg, 0.253mmol) 及4M氯化氢的1,4-二噁烷溶液 (317 μ L, 1.27mmol) 组合于二噁烷 (507 μ L) 中,得到无色溶液。在室温下搅拌反应隔夜。形成白色沉淀。将反应混合物在轻柔氮气流下浓缩。将粗材料溶解于DMF中并经由0.45 μ m PTFE玻璃料过滤。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m颗粒; 移动相A: 5:95乙腈:水, 含0.1%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水, 含0.1%三氟乙酸; 梯度: 在8%B保持0分钟, 经20分钟8-48% B, 接着在100% B保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。洗脱份收集为通过MS信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到乙基3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐 (88.9mg, 0.152mmol, 29%产率)。

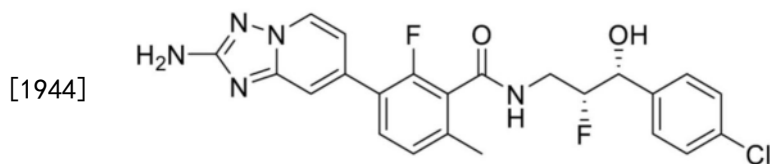
[1939] LC/MS ESI/APCI m/z 472.00 (M+H)⁺

[1940] 302:在以下条件下,对分离物302C 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐(89mg, 0.152mmol)进行手性分离:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC, 4.6×150mm, 5微米;移动相:50% CO₂/50% MeOH, 含0.1% DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC, 21×250mm, 5微米;移动相:50% CO₂/50% MeOH, 含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:2000μL, 71.7mg溶解于3mL MeOH中。将来自制备型SFC分离的含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2S,3S)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(6.3mg, 0.013mmol, >95% ee, 9%产率)。通过将分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2S,3S)立体化学。标准参考材料为使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。标准参考材料为以与关于实施例296所描述类似的方式,以296-SRM-A部分开始来制备。

[1941] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.04 (br d, J=6.7Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

[1942] LC/MS ESI/APCI m/z 472.01 (M+H)⁺

[1943] 实施例303:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2R,3R)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

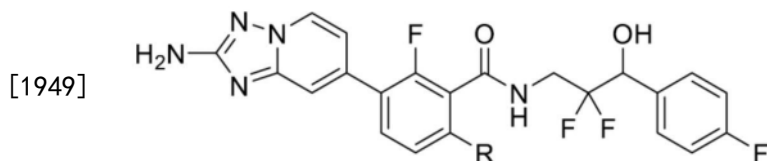


[1945] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((2R,3R)-3-(4-氯苯基)-2-氟-3-羟基丙基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(6.1mg, 0.013mmol, 9%产率)以实施例299所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。通过将分析型手性SFC色谱保留时间与标准参考材料相比较来确定此材料的确切(2R,3R)立体化学。标准参考材料为使用绝对立体化学经由X射线晶体学确认的镜像纯起始物质合成。标准参考材料为以与关于实施例296所描述类似的方式,以296-SRM-A部分开始来制备。

[1946] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.60 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.58 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 5H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04 (br d, J=6.7Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

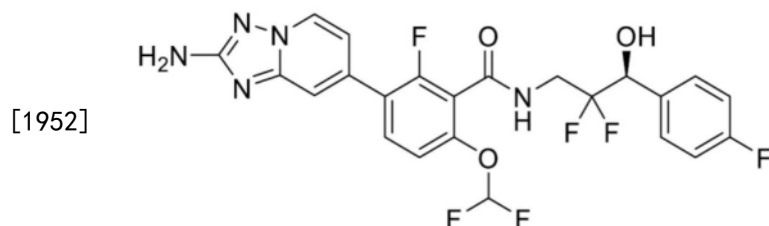
[1947] LC/MS ESI/APCI m/z 472.04 (M+H)⁺

[1948] 表21:表21中的化合物以与实施例120类似的方式制备。



实施例 编号	名称	R	M+H ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
[1950]	(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-环丙基-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺		499.5	9.11 - 8.94 (m, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (br t, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.06 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.86 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.45 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.99 - 4.80 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 0.83 - 0.67 (m, 2H) (无水峰抑制)
	(R)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-环丙基-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺		499.5	9.01 (br t, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.60 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.22 (br t, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.03 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 4.93 (dt, <i>J</i> =16.2, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 0.97 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 0.77 (br d, <i>J</i> =3.7 Hz, 2H)

[1951] 实施例306: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺



[1953] 306A: 3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯: 向3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸 (430mg, 1.73mmol) 于MeOH (42mL) 中的混合物中添加5滴浓H₂SO₄。在85℃下将混合物搅拌隔夜。将混合物用EtOAc (20mL) 稀释并用饱和NaHCO₃ (20mL) 及盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯 (450mg, 4.30mmol, 99%产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1954] ¹H NMR (499MHz, 氯仿-d) δ 7.55 (dd, *J*=8.9, 7.7Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=9.0, 1.3Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。MS ESI *m/z* 263.2 (M+H)⁺。

[1955] 306B: 3-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯: 将3-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酸甲酯 (450mg, 4.30mmol) 溶解于DCM (6mL) 中。添加氯化铝 (460mg, 3.45mmol) 并在室温下将混合物搅拌30分钟。将混合物倒入冰水 (20mL) 中并用DCM (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到3-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯 (430mg, 4.30mmol, 100%产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1956] ¹H NMR (499MHz, 氯仿-d) δ 11.27 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=9.0, 7.5Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*=9.1, 1.7Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[1957] 306C: 3-溴-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯: 在室温下, 将3-溴-2-氟-6-羟基苯

甲酸甲酯(125mg,0.502mmol)、乙腈(1.0mL)及6M KOH水溶液(1.0mL)的混合物用三氟甲烷磺酸二氟甲酯(301mg,1.51mmol)处理15分钟。将混合物用H₂O(8mL)稀释并用EtOAc(2×8mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到3-溴-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(150mg,0.502mmol,100%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1958] ¹H NMR(499MHz,DMSO-d₆) δ7.98(dd,J=8.9,8.1Hz,1H),7.54-7.14(m,2H),3.91(s,3H)。

[1959] 306D:3-溴-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸:在80℃下,将3-溴-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(150mg,0.502mmol)于EtOH(2mL)及10N NaOH水溶液(0.200mL,2.00mmol)中的混合物搅拌30分钟。用浓HCl酸化溶液并在真空中移除溶剂,得到3-溴-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸(143mg,0.502mmol,100%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1960] 306E:(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺:将3-溴-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酸(143mg,0.502mmol)溶解于DMF(3mL)中并将溶液用BOP(266mg,0.602mmol)、胡尼格氏碱(175μL,1.00mmol)及(S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(103mg,0.502mmol)处理。在室温下将混合物搅拌20分钟。将混合物用H₂O(8mL)稀释并用EtOAc(2×8mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到(230mg,0.487mmol,97%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1961] 306:用氮气吹扫7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(30mg,0.141mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(5.75mg,7.04μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧戊硼烷)(42.9mg,0.169mmol)及乙酸钾(41.5mg,0.422mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物并在105℃下搅拌2小时。向混合物中添加(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺(66.5mg,0.141mmol)、PdCl₂(dtbpf)(9.18mg,0.014mmol)及2M磷酸钾水溶液(211μL,0.422mmol)。通过使氮气鼓泡通过2分钟来使所得混合物脱气且接着在110℃下搅拌1.5小时。过滤反应混合物并真空浓缩滤液。将粗材料经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经20分钟15-55% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲酰胺(13.1mg,0.0249mmol,18%产率)

[1962] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.05(br t,J=5.7Hz,1H),8.62(br d,J=7.1Hz,1H),7.78(br t,J=8.8Hz,1H),7.54-7.43(m,3H),7.28-7.17(m,4H),7.13-6.99(m,1H),6.50-6.38(m,1H),6.08(br s,2H),4.91(dt,J=16.6,5.8Hz,1H),3.94-3.71(m,2H)。

[1963] MS ESI m/z 525.9(M+H)⁺

[1964] 实施例307:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺



[1966] 307A: 1-(4-氟苯甲酰基)环丙烷-1-甲酸: 在40mL小瓶中组合3-(4-氟苯基)-3-氧代丙酸甲酯(1.50g, 7.65mmol)、 K_2CO_3 (2.11g, 15.3mmol)、甲醇(1.24mL)及DMSO(15mL)并在室温下将混合物搅拌30分钟。整份添加1,2-二溴乙烷(5.75g, 30.6mmol)。将混合物加热至65℃, 保持30小时。通过添加12mL水淬灭反应。用DCM(30mL×3)萃取混合物并将合并的有机层用饱和NaCl溶液(30mL×3)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发滤液。将产物通过硅胶柱(40g二氧化硅, 梯度EtOAc/己烷=0-60%, 梯度时间=15分钟, 流动速率=30mL/min)纯化。将含有所需酯产物的洗脱份合并且浓缩, 并将残余物溶解于MeOH(5mL)及水(1mL)的混合物中并用12N NaOH水溶液(1.5mL, 18mmol)处理。在65℃下将所得混合物搅拌5小时。用浓HCl酸化混合物并移除溶剂, 得到所需1-(4-氟苯甲酰基)环丙烷-1-甲酸(0.80g, 50%产率)。该材料不经进一步纯化即以原样用于下一步骤中。

[1967] MS ESI m/z 209.2(M+H)⁺

[1968] 307B: 1-(4-氟苯甲酰基)环丙烷-1-甲酰胺: 向1-(4-氟苯甲酰基)环丙烷-1-甲酸(470mg, 2.26mmol)、碳酸铵(868mg, 9.03mmol)及DIPEA(0.789mL, 4.52mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加BOP(1.20g, 2.71mmol)并在室温下将混合物搅拌1小时。用水(20mL)及EtOAc(30mL)稀释反应混合物, 将有机层分离并用饱和NaHCO₃水溶液(20mL×2)及盐水(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到1-(4-氟苯甲酰基)环丙烷-1-甲酰胺(470mg, 2.26mmol, 100%产率), 其不经进一步纯化即用于后续步骤中。

[1969] ¹H NMR(499MHz, 氯仿-d) δ8.07-7.94(m, 2H), 7.24-7.12(m, 2H), 5.80-5.40(m, 2H), 1.69-1.65(m, 2H), 1.47-1.41(m, 2H)。

[1970] MS ESI m/z 208.2(M+H)⁺

[1971] 307C: (1-(氨基甲基)环丙基)(4-氟苯基)甲醇: 在填充氮气的8mL可再密封的压力容器中, 在室温下, 用5M硼烷-甲基硫醚络合物的THF溶液(0.483mL, 2.413mmol)处理1-(4-氟苯甲酰基)环丙烷-1-甲酰胺(100mg, 0.483mmol)于THF(3mL)中的溶液。观察到起泡。将容器密封并在80℃下将混合物搅拌隔夜。通过小心地逐滴添加甲醇(1mL)淬灭反应, 由此引起剧烈起泡并使混合物升温。在室温下将混合物搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物, 得到黏性油状物。接着, 将由此获得的粗酮产物(MS ESI m/z = 193.3(M+H)⁺)溶解于DCM(4mL)及MeOH(2mL)的混合物中, 并经1小时向混合物中分3份添加NaBH₄(110mg, 2.90mmol)。将混合物再搅拌1小时且接着用1N HCl水溶液(2mL)处理并加热至65℃, 保持1小时。起初未观察到轻微起泡。混浊混合物变澄清且颜色随时间推移而变得略带褐色。真空浓缩混合物, 并用Et₂O研磨粗残余物。真空干燥残余物, 得到呈固体状的粗(1-(氨基甲基)环丙基)(4-氟苯基)甲醇(70mg, 0.359mmol, 74%产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1972] MS ESI m/z 196.3(M+H)⁺

[1973] 307D: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)苯甲酰胺: 向3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-

基)-6-氯-2-氟苯甲酸(80.0mg,0.261mmol)、(1-(氨基甲基)环丙基)(4-氟苯基)甲醇(61.1mg,0.313mmol)及DIPEA(0.137mL,0.783mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加BOP(138mg,0.313mmol)并在室温下将混合物搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩并在水(5mL)中研磨残余物。收集固体且接着通过硅胶柱(12g二氧化硅,梯度EtOAc/己烷=0-100%,梯度时间=12min,流动速率25mL/min)纯化,得到外消旋3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)苯甲酰胺(69mg,0.143mmol,55%产率)。产物以原样直接用于下一步骤。

[1974] MS ESI m/z 484.5(M+H)⁺

[1975] 307:用氮气将3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)苯甲酰胺(35mg,0.072mmol)、PdCl₂(dtbpf)(4.71mg,7.23μmol)及(甲基-d₃)硼酸(0.310mL,0.217mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物吹扫1分钟。添加2M磷酸三钾水溶液(0.199mL,0.398mmol)并将反应混合物加热至130℃隔夜。将粗材料直接经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm颗粒;移动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:在15% B保持0分钟,经20分钟15-55% B,接着在100% B保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。洗脱份收集为通过MS及UV信号触发。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥。在以下条件下,通过制备型手性SFC色谱对由此获得的残余物进行进一步纯化,得到分离的对映异构体:分析型色谱条件(在制备型SFC分离之前进行):仪器:Shimadzu Nexera UC SFC;柱:Chiral IC,4.6×150mm,5微米;移动相:55% CO₂/45% MeOH,含0.1% DEA;流量条件:2mL/min;检测器波长:220nm。制备型SFC色谱条件:仪器:Waters 100Prep SFC;柱:Chiral IC,21×250mm,5微米;移动相:55% CO₂/45% MeOH,含0.1% DEA;流动速率:60mL/min;检测器波长:220nm;注射液详情:1500μL,7.4mg溶解于3mL MeOH中。将含有第一洗脱异构体的洗脱份合并且干燥,得到标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺对映异构体1(2.5mg,0.0053mmol,9%产率)。

[1976] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.61(d,J=7.0Hz,1H),8.45(br t,J=5.5Hz,1H),7.63-7.55(m,1H),7.49(s,1H),7.43(br dd,J=8.1,6.0Hz,2H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),7.15(br t,J=8.9Hz,2H),7.05(br d,J=7.0Hz,1H),6.06(s,2H),5.38(d,J=4.6Hz,1H),4.57(dt,J=4.2,0.8Hz,1H),3.44(br d,J=6.7Hz,1H),3.15(br dd,J=13.7,6.4Hz,1H),0.65(br d,J=8.2Hz,1H),0.48(s,3H)。

[1977] MS ESI m/z 467.1(M+H)⁺

[1978] 实施例308:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺



[1980] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟

苯基)(羟基)甲基)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺对映异构体2(2.6mg,0.0055mmol,9%产率)以实施例307所描述的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1981] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.61(d,J=7.0Hz,1H),8.45(br t,J=5.8Hz,1H),7.57(t,J=8.1Hz,1H),7.49(s,1H),7.43(br dd,J=8.1,6.0Hz,2H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),7.15(br t,J=8.7Hz,2H),7.05(br d,J=6.7Hz,1H),6.06(s,2H),5.39(d,J=4.6Hz,1H),4.56(br d,J=4.3Hz,1H),3.45(br d,J=5.8Hz,1H),3.15(br dd,J=13.7,6.1Hz,1H),0.68-0.62(m,1H),0.52-0.43(m,3H)。

[1982] MS ESI m/z 467.2(M+H)⁺

[1983] 实施例309:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基-d)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺



[1985] 标题化合物以与实施例307类似的方式,但在步骤307C中使用NaBD₄替代NaBH₄制备。由此获得以手性SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基-d)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺对映异构体1(3.3mg,0.0070mmol,20%产率)。

[1986] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.62(d,J=6.7Hz,1H),8.45(br t,J=5.5Hz,1H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.49(s,1H),7.43(dd,J=8.5,5.8Hz,2H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),7.15(br t,J=8.9Hz,2H),7.04(br d,J=6.7Hz,1H),6.11-6.03(m,2H),0.66(br d,J=9.5Hz,1H),0.52-0.44(m,3H)。

[1987] MS ESI m/z 468.3(M+H)⁺

[1988] 实施例310:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基-d)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺



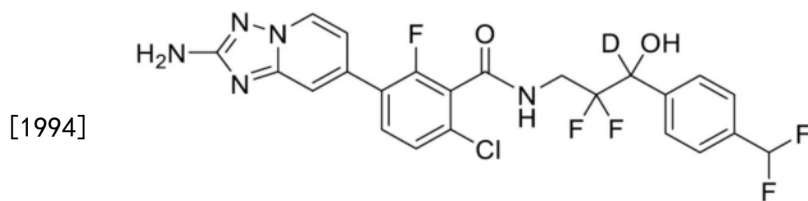
[1990] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氟-N-((1-((4-氟苯基)(羟基)甲基-d)环丙基)甲基)-6-(甲基-d₃)苯甲酰胺对映异构体2(3.1mg,0.0066mmol,19%产率)以实施例309的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[1991] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.61(d,J=7.0Hz,1H),8.45(br t,J=5.8Hz,1H),7.58(br t,J=8.1Hz,1H),7.49(s,1H),7.43(br dd,J=7.9,6.1Hz,2H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),7.15(br t,J=8.9Hz,2H),7.05(br d,J=7.0Hz,1H),6.06(s,2H),0.65(br d,J=9.8Hz,1H),0.52-0.44(m,3H)。

[1992] MS ESI m/z 468.3(M+H)⁺

[1993] 实施例311:3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-(二氟

甲基) 苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基-3-d)-2-氟苯甲酰胺



对映异构体1

[1995] 311A: (4-(二氟甲基)苯基)甲-d₂-醇: 在40mL密封管中, 在氮气氛围下, 在室温下, 用BF₃OEt₂ (0.383mL, 3.02mmol) 于THF (5mL) 中的溶液处理4-(二氟甲基)苯甲酸 (800mg, 4.65mmol) 及四氢硼酸钠-d₄ (292mg, 6.97mmol) 于THF (12mL) 中的混合物。将混合物加热至回流 (65℃), 保持1.5小时, 直至二氧化硅TLC指示反应完成。将反应混合物冷却至0℃并用水淬灭, 由此引起剧烈气体放出。将反应混合物经由硅藻土垫真空过滤。通过在搅拌下逐滴添加1N HCl水溶液来酸化滤液。用30mL EtOAc稀释经酸化的滤液。将EtOAc溶液用饱和NaHCO₃水溶液 (2×20mL) 及盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到呈略带绿色的固体状的 (4-(二氟甲基)苯基)甲-d₂-醇 (650mg, 4.05mmol, 87%产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1996] ¹H NMR (499MHz, 氯仿-d) δ8.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 6.90-6.51 (m, 1H)。

[1997] 311B: 4-二氟苯甲醛-d₁: 将 (4-(二氟甲基)苯基)甲-d₂-醇 (650mg, 4.06mmol) 溶解于DCM (10mL) 中并在0℃下添加氯铬酸吡片 (3.01g, 13.9mmol)。将混合物自0℃至室温搅拌1.5小时。通过添加饱和NaHCO₃水溶液 (15mL) 淬灭混合物且接着用EtOAc (50mL) 萃取。接着, 将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将混合物通过硅胶色谱 (24g 二氧化硅, 梯度EtOAc/己烷s=0-50%, 梯度时间=12min, 流动速率30mL/min) 纯化。由此获得4-二氟苯甲醛-d₁ (469mg, 2.61mmol, 64%产率)。

[1998] ¹H NMR (499MHz, 氯仿-d) δ8.06-7.92 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.92-6.52 (m, 1H)。

[1999] MS ESI m/z 158.2 (M+H)⁺

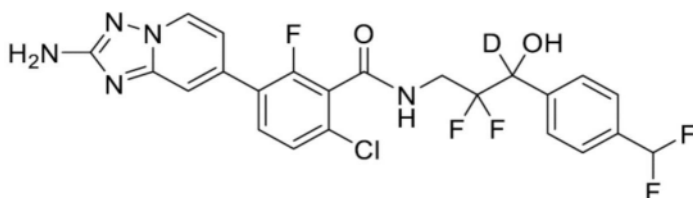
[2000] 311: 标题化合物以与实施例110类似的方式制备, 其中在步骤110A中使用4-二氟苯甲醛-d₁替代3,4-二氯苯甲醛。由此获得以手性SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-(二氟甲基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基-3-d)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1 (28.2mg, 0.0535mmol, 33%产率)。

[2001] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.19 (br t, J=6.0Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.20-6.93 (m, 2H), 6.11 (s, 1H)。

[2002] MS ESI m/z 527.3 (M+H)⁺。

[2003] 实施例312: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-(二氟甲基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基-3-d)-2-氟苯甲酰胺

[2004]



对映异构体2

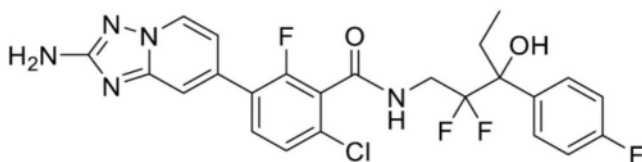
[2005] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(3-(4-(二氟甲基)苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2 (30.8mg, 0.0584mmol, 36%产率) 以实施例311的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[2006] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (br t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.68-8.60 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.18-6.91 (m, 2H), 6.11 (s, 1H)。

[2007] MS ESI m/z 527.3 ($M+H$) $^+$ 。

[2008] 实施例313: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基戊基)-2-氟苯甲酰胺

[2009]



对映异构体1

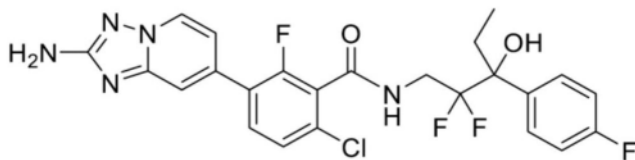
[2010] 标题化合物以与实施例110类似的方式, 在步骤110A中使用1-(4-氟苯基)丙-1-酮替代3,4-二氯苯甲醛制备。由此获得以手性SFC纯化的第一洗脱异构体的3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基戊基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体1 (9.1mg, 0.0174mmol, 18%产率)。

[2011] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (br dd, $J=7.9, 6.1\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.22 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.03 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.03-3.82 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 2H), 0.62 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[2012] MS ESI m/z 522.0 ($M+H$) $^+$

[2013] 实施例314: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基戊基)-2-氟苯甲酰胺

[2014]



对映异构体2

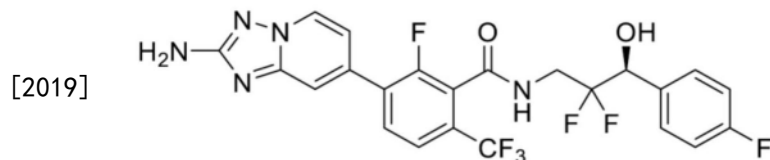
[2015] 标题化合物3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-6-氯-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基戊基)-2-氟苯甲酰胺对映异构体2 (10.2mg, 0.0195mmol, 20%产率) 以实施例313的手性SFC纯化的第二洗脱异构体获得。

[2016] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.03-8.94 (m, 1H), 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=$

8.2Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.03 (br d, J=6.7Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 0.62 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[2017] MS ESI m/z 522.1 (M+H)⁺

[2018] 实施例315: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺



[2020] 315A: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺: 在N₂下, 向干燥的100mL圆底烧瓶中添加3-溴-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸(1.0g, 3.48mmol)、(S)-3-氨基-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)丙-1-醇(720mg, 3.51mmol)、无水CH₂Cl₂(25mL)及N,N-二异丙基乙胺(3.0mL, 17.18mmol)。向反应物(无色溶液)中短暂地充入N₂, 用BOP(1.90g, 4.30mmol)处理, 封盖并在室温下搅拌隔夜。将混合物真空浓缩并通过硅胶色谱, 用EtOAc/己烷洗脱来纯化, 得到呈泡沫状的白色固体状的(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(1.63g, 3.45mmol, 99%产率)。

[2021] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br s, 1H), 8.02 (br t, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.48 (br t, J=6.5Hz, 2H), 7.31-7.14 (m, 2H), 6.41 (br s, 1H), 4.91 (br dd, J=16.0, 6.1Hz, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H)。

[2022] 315: (S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺: 在N₂下, 向干燥的反应小瓶中添加(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(75mg, 0.158mmol)、(S)-3-溴-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(75mg, 0.158mmol)及无水1,4-二噁烷(1.5mL)。向反应物中充满氩气, 用2M乙酸钾的水溶液(240μL, 0.480mmol), 随后99%的二氯1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钨(II)二氯甲烷(13mg, 0.016mmol)处理。向反应物中充满氩气, 牢固地封盖并置放于80℃油浴中且搅拌4小时。接着, 将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物溶解于EtOAc(25mL)中并将有机层用水(2×5mL)、盐水(1×5mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干。将残余物通过硅胶色谱, 用EtOAc/CH₂Cl₂洗脱来纯化, 得到双-Boc(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺。

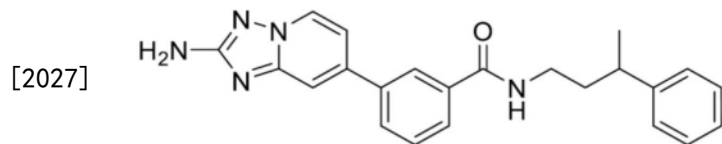
[2023] 将该材料(98mg)溶解于MeOH(1mL)中, 用4M HCl的二噁烷溶液(2mL, 8.00mmol)处理并置放于80℃砂浴中且搅拌90分钟。浓缩混合物并将残余物在XBridge C18柱上经由制备型LC/MS, 用乙腈:水+10mM乙酸铵洗脱来纯化。将含有所需产物的洗脱份合并, 并经由离心蒸发干燥, 得到(S)-3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(43.1mg, 0.082mmol, 经两个步骤52%产率)。

[2024] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) Shift 9.12 (br t, J=6.1Hz, 1H), 8.67 (br d, J=

7.0Hz, 1H), 7.93 (br t, J=7.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (br t, J=6.5Hz, 2H), 7.22 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.08 (br d, J=6.8Hz, 1H), 6.40 (br d, J=5.1Hz, 1H), 5.05-4.81 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 2H), 3.14-2.76 (br s, 2H)。

[2025] MS ESI m/z 528.0 (M+H)⁺

[2026] 实施例316: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺



[2028] 316A: N-(3-苯基丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酰胺: 向3-羧基苯基硼酸频哪醇酯(1.0g, 4.03mmol)、3-苯基丁-1-胺(0.602g, 4.03mmol)及DIPEA(0.880mL, 5.04mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加BOP(2.228g, 5.04mmol)。接着,在23℃下将混合物搅拌1小时。将反应混合物用150mL EtOAc稀释并用10% LiCl溶液(2×50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,且接着经Na₂SO₄干燥。将混合物过滤并减压浓缩。将粗材料经由硅胶柱色谱,用CH₂Cl₂/EtOAc(10/1)洗脱来纯化,得到N-(3-苯基丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酰胺(1.13g, 2.99mmol, 74%产率)。

[2029] MS ESI m/z 380.1 (M+H)⁺

[2030] 316: 3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺: 向N-(3-苯基丁基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酰胺(15mg, 0.040mmol)于二噁烷(400μL)中的溶液中添加7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(16.85mg, 0.079mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(3.23mg, 3.95μmol)及磷酸三钾(25.2mg, 0.119mmol)。将反应混合物封盖并脱气且用N₂吹扫。接着,将反应容器加热至100℃,保持1小时。将混合物冷却至室温,接着经由制备型LC/MS,在以下条件下纯化:柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒;移动相A: 5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;移动相B: 95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度: 经20分钟15-70% B,接着在100% B保持5分钟;流量: 20mL/min。将含有所需产物的洗脱份合并,并经由离心蒸发干燥,得到3-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-苯基丁基)苯甲酰胺(10.6mg, 0.027mmol, 70%产率)。

[2031] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.55 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (br d, J=7.7Hz, 1H), 7.87 (br d, J=7.7Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 7.23-7.15 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 1.86 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.25 (br d, J=6.8Hz, 3H), 2个可交换的质子未观察到。

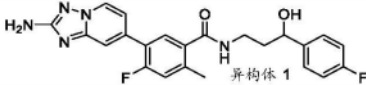
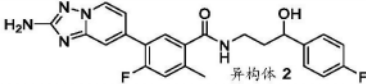
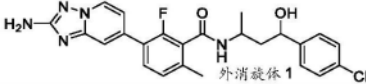
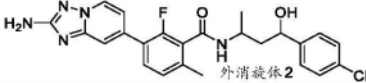
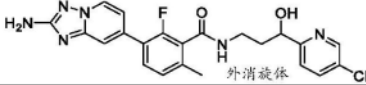
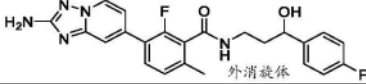
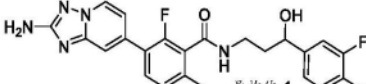
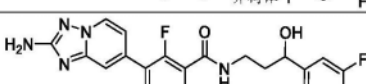
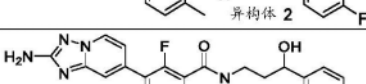
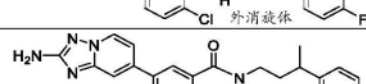
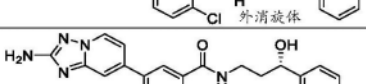
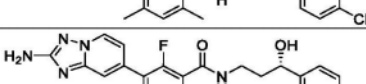
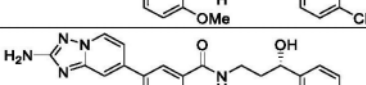
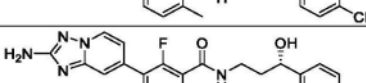
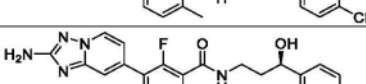
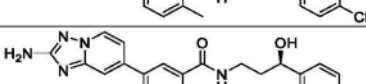
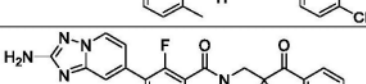
[2032] W02018/148626公开可用作受体相互作用蛋白激酶1 (RIPK1) 抑制剂的化合物。表22显示本发明的化合物以及其在RIPK1及pMLKL分析中的活性。来自W02018/148626的代表性化合物在RIPK1及pMLKL分析的活性示于表23中。

[2033] 优选的化合物具有改善的RIPK1活性、改善的pMLKL活性或在两种分析中改善的活性的组合。

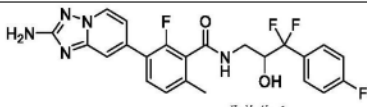
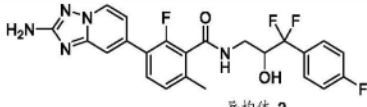
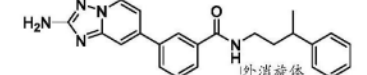
[2034] 表22及23: 示出本发明化合物及W02018/148626中所描述的化合物的pMLKL活性

[2035] 表22

[2036]

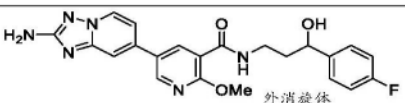
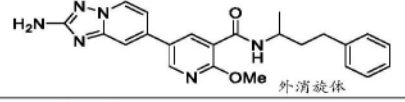
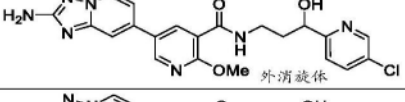
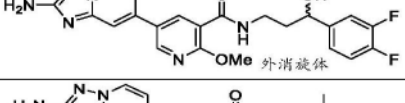
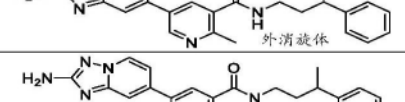
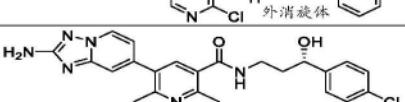
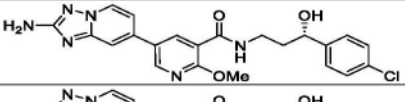
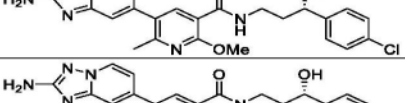
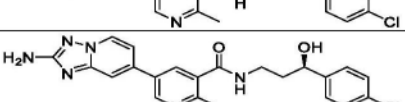
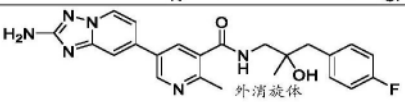
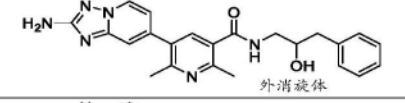
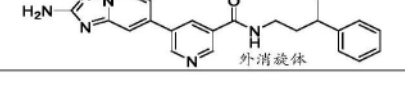
结构	实施例	RIPK1 IC ₅₀ (nM)	pMLK L IC ₅₀ (nM)
 异构体 1	9	6.2	2.4
 异构体 2	10	9.4	2.5
 外消旋体 1	19		7.7
 外消旋体 2	20		3.6
 外消旋体	46	1.9	2.4
 外消旋体	49	2.5	2.6
 异构体 1	66		1.2
 异构体 2	67	4.4	1.3
 外消旋体	78	19	9.9
 外消旋体	92		11
 外消旋体	146	0.6	2.4
 外消旋体	147	9.4	21
 外消旋体	149	8.2	1.3
 外消旋体	151	3.5	0.8
 外消旋体	152	2.3	0.5
 外消旋体	159	2.5	1.9
 外消旋体	279		8.3

[2037]

 异构体 1	290	4.8	0.5
 异构体 2	291	1.0	2.4
 外消旋体	316	8.5	25

[2038] 表23

[2039]

结构	WO2018/ 148626中 的化合物	RIPK1 IC ₅₀ (nM)	pMLKL IC ₅₀ nM
 外消旋体	78	120	146
 外消旋体	101		82
 外消旋体	75	290	146
 外消旋体	77	60	120
 外消旋体	82	5.8	23
 外消旋体	170		48
 外消旋体	179	17	55
 外消旋体	157	59	115
 外消旋体	193	47	63
 外消旋体	225	37	180
 外消旋体	224	17	97
 外消旋体	421	110	315
 外消旋体	174	48	205
 外消旋体	73	24	246