



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103080107 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 01

(21) 申请号 201180040746. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 23

C07D 417/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/506 (2006. 01)

61/358, 603 2010. 06. 25 US

A61P 35/00 (2006. 01)

61/368, 534 2010. 07. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 02. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/060561 2011. 06. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/161216 EN 2011. 12. 29

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A·M·马德拉 D·蓬 A·史密斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 宋卫霞 黄革生

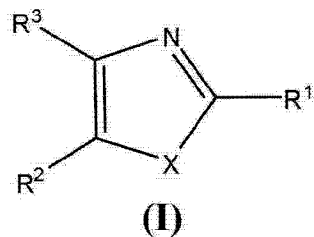
权利要求书4页 说明书75页

(54) 发明名称

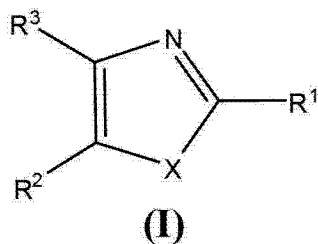
作为蛋白激酶抑制剂的杂芳基化合物和组合物

(57) 摘要

本发明提供了式 I 化合物: 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 如本文所定义。式 (I) 化合物及其药物组合物可用于治疗癌症和 B-Raf⁻ 相关疾病。



1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

X 表示 O 或 S；

R¹ 选自 C₁₋₆-烷基、C₃₋₈ 支链烷基、C₃₋₈ 环烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的芳基；

R² 是被 R¹¹ 取代的杂芳基；

R³ 选自被 R¹²、R¹³ 和 R¹⁵ 取代的苯基；

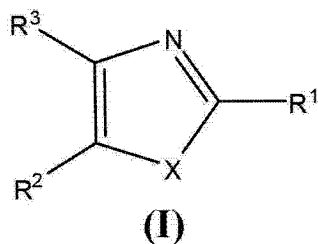
R¹¹ 选自 H 和任选地被取代的氨基；

R¹² 是卤素和 H；

R¹³ 选自 NHSO₂ 烷基和 NHSO₂ 芳基；且

R¹⁵ 选自卤素、H 和 C₁₋₆ 烷基。

2. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

X 表示 O 或 S；

R¹ 选自 C₃₋₆ 支链烷基、C₃₋₆ 环烷基和任选地被取代的苯基；

R² 是被 R¹¹ 取代的杂芳基；

R³ 选自被 R¹²、R¹³ 和 R¹⁵ 取代的苯基；

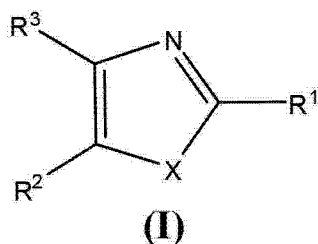
R¹¹ 选自 H、氨基和 NH-CH₂-CH(CH₃)-NH-C(O)-OCH₃；

R¹² 是卤素；

R¹³ 选自 NHSO₂C₁₋₆ 烷基和 NHSO₂- 任选地被取代的苯基；且

R¹⁵ 选自卤素、H 和 C₁₋₆ 烷基。

3. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

X 表示 O 或 S；

R^1 选自 C_{3-6} 支链烷基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被取代的苯基；

R^2 是被 R^{11} 取代的杂芳基；

R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基；

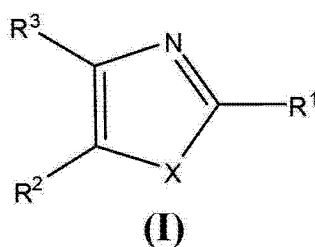
R^{11} 选自 H、 $NH(CH_2)_{1-2}-CN$ 和氨基；

R^{12} 是卤素；

R^{13} 是 $NHSO_2C_{1-6}$ 烷基；且

R^{15} 选自卤素、H 和 C_{1-6} 烷基。

4. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

X 表示 O 或 S；

R^1 选自 C_{3-6} 支链烷基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被取代的苯基；

R^2 是被 R^{11} 取代的杂芳基；

R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基；

R^{11} 是 $NH(CH_2)_{1-2}-CN$ 或 $NH-CH_2-CH(CH_3)NH-C(O)-OCH_3$ ；

R^{12} 是卤素；

R^{13} 是 $NHSO_2-$ 被取代的苯基；且

R^{15} 选自卤素、H 和 C_{1-6} 烷基。

5. 权利要求 3 的化合物，其中：

X 表示 O 或 S；

R^1 选自叔丁基、环丙基和被取代的苯基；

R^2 是被 R^{11} 所取代的嘧啶基；

R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基；

R^{11} 是 NH_2 ；

R^{12} 是 Cl 或 F；

R^{13} 是 $NHSO_2-C_{1-3}$ 烷基；且

R^{15} 选自 F、Br、 CH_3 、H 和 Cl。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 X 表示 O。

7. 权利要求 5 的化合物，其中 X 表示 S。

8. 权利要求 6 或 7 的化合物，其中：

R^1 表示环丙基；且

R^{15} 表示 Cl 或 F。

9. 权利要求 4 的化合物，其中：

X 表示 O 或 S；

R¹ 选自叔丁基、环丙基和被取代的苯基；

R² 是被 R¹¹ 所取代的嘧啶基；

R³ 选自被 R¹²、R¹³ 和 R¹⁵ 取代的苯基；

R¹¹ 是 NH(CH₂)₁₋₂-CN 或 NH-CH₂-CH(CH₃)NH-C(=O)-OCH₃；

R¹² 是 Cl 或 F；

R¹³ 是 NHSO₂- 被取代的苯基；且

R¹⁵ 选自 F、Br、CH₃、H 和 Cl。

10. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自：

N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺；(S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(丙基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯；N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺；

N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺；

(S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(丙基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯；和

N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺；N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺；和

N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺。

11. 药物组合物,其包含权利要求 1、2、3、8 或 10 中任意一项的化合物和稀释剂、载体或赋形剂。

12. 权利要求 11 的药物组合物,其还包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂选自抗癌化合物、镇痛剂、止吐剂、抗抑郁剂和抗炎剂。

13. 用于治疗癌症的依据权利要求 1、2、3、8 或 10 中任意一项的化合物。

14. 依据权利要求 13 的化合物,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤和腺瘤。

15. 治疗癌症的方法,其包括向需要所述治疗的个体施用药用有效量的权利要求 1、2、3、8 或 10 中任意一项的化合物或权利要求 11 或 12 的药物组合物。

16. 权利要求 15 的方法,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍、黑色素瘤和腺瘤。

17. 权利要求 15 或 16 的方法,其进一步包括向个体施用另外的治疗剂。

18. 权利要求 17 的方法,其中另外的治疗剂包括抗癌药物、镇痛药物、止吐剂、抗抑郁剂或抗炎剂。

19. 权利要求 18 的方法,其中另外的治疗剂是不同的 Raf 激酶抑制剂或者 MEK、mTOR、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶或 ERK 的抑制剂。

20. 权利要求 19 的方法,其中将所述另外的治疗剂与所述化合物并行施用于个体。

21. 治疗由 Raf 激酶介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的依据权利要求 1、2、3、8 或 10 中任意一项的化合物或依据权利要求 11 或 12 中任意一项的药物组合物。

22. 权利要求 21 的方法,其中 Raf 激酶是突变型 b-Raf 激酶。

23. 权利要求 22 的方法,其中突变型 b-Raf 激酶是 b-Raf (V600E)。

24. 药物组合物,其包含权利要求 1、2、4 或 9 中任意一项的化合物和稀释剂、载体或赋形剂。

25. 权利要求 24 的药物组合物,其还包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂选自抗癌化合物、镇痛剂、止吐剂、抗抑郁剂和抗炎剂。

26. 用于治疗癌症的依据权利要求 1、2、4、9 或 10 中任意一项的化合物。

27. 依据权利要求 26 的化合物,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍、前列腺癌、甲状腺癌、黑素瘤和腺瘤。

28. 治疗癌症的方法,其包括向需要所述治疗的个体施用药用有效量的权利要求 1、2、4、9 或 10 中任意一项的化合物或权利要求 24 或 25 的药物组合物。

29. 权利要求 28 的方法,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍、黑素瘤和腺瘤。

30. 权利要求 28 或 29 的方法,其还包括向个体施用另外的治疗剂。

31. 权利要求 30 的方法,其中所述另外的治疗剂包括抗癌药物、镇痛药物、止吐剂、抗抑郁剂或抗炎剂。

32. 权利要求 31 的方法,其中另外的治疗剂是不同的 Raf 激酶抑制剂或者 MEK、mTOR、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶或 ERK 的抑制剂。

33. 权利要求 32 的方法,其中将所述另外的治疗剂与所述化合物并行施用于个体。

34. 治疗由 Raf 激酶介导的病症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的依据权利要求 1、2、4、9 或 10 中任意一项的化合物或依据权利要求 24 或 25 中任意一项的药物组合物。

35. 权利要求 34 的方法,其中 Raf 激酶是突变型 b-Raf 激酶。

36. 权利要求 35 的方法,其中突变型 b-Raf 激酶是 b-Raf (V600E)。

作为蛋白激酶抑制剂的杂芳基化合物和组合物

发明领域

[0001] 本发明提供了一类新的化合物、包含所述化合物的药物组合物以及使用所述化合物治疗或预防与异常或失调的激酶活性相关的疾病或障碍、特别是牵涉 B-Raf 异常激活的疾病或障碍的方法。

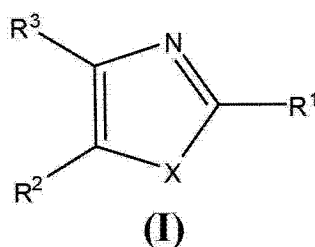
[0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶代表一大族蛋白质,其在调节广泛多样的细胞进程和维持对细胞功能的控制方面起关键作用。这些激酶的非限定性的部分列表包括:受体酪氨酸激酶,例如血小板衍生生长因子受体激酶(PDGF-R)、神经生长因子受体、trkB、Met 和成纤维细胞生长因子受体 FGFR3;非受体酪氨酸激酶如 Abl 和融合激酶 BCR-Abl、Lck、Csk、Fes、Bmx 和 c-src;以及丝氨酸/苏氨酸激酶,例如 B-Raf、sgk、MAP 激酶(如 MKK4、MKK6 等)和 SAPK2 α 、SAPK2 β 和 SAPK3。在许多疾病状态中已经观察到异常的激酶活性,所述疾病状态包括良性和恶性增殖性障碍以及免疫和神经系统的不恰当激活导致的疾病。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐:

[0006]



[0007] 其中:

[0008] X 表示 O 或 S;

[0009] R^1 选自 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} 支链烷基、 C_{3-8} 环烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基和任选地被取代的芳基;

[0010] R^2 是被 R^{11} 取代的杂芳基;

[0011] R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基;

[0012] R^{11} 选自 H 和任选地被取代的氨基;

[0013] R^{12} 是卤素或 H;

[0014] R^{13} 选自 $NHSO_2$ 烷基和 $NHSO_2$ 芳基;且

[0015] R^{15} 选自卤素、H 和 C_{1-6} 烷基。

[0016] 本发明优选的实施方案提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其中 X 表示 O 或 S;

[0017] R^1 选自 C_{3-6} 支链烷基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被取代的苯基; R^2 是被 R^{11} 取代的杂芳基; R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基; R^{11} 选自 H、氨基和 $NH-CH_2-CH(CH_3)NH-C(O)-OCH_3$; R^{12} 是卤素; R^{13} 选自 $NHSO_2-C_{1-6}$ 烷基和 $NHSO_2$ -任选地被取代的苯基;和 R^{15} 选自卤素、H 和 C_{1-6} 烷基。

[0018] 另一个优选的实施方案提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其中 X 表示 O 或 S; R^1 选自 C_{3-6} 支链烷基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被取代的苯基; R^2 是被 R^{11} 取代的杂芳基; R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基; R^{11} 选自 H、 $NH-(CH_2)_{1-2}-CN$ 和氨基;

[0019] R^{12} 是卤素; R^{13} 是 $NHSO_2-C_{1-6}$ 烷基;和 R^{15} 选自卤素、H 和 C_{1-6} 烷基。该实施方案的一个优选的方面提供了式 I 化合物,其中 X 表示 O 或 S; R^1 选自叔丁基、环-丙基和被取代的苯基; R^2 是被 R^{11} 所取代的嘧啶基; R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基; R^{11} 是 NH_2 ; R^{12} 是 Cl 或 F; R^{13} 是 $NHSO_2-C_{1-3}$ 烷基;且 R^{15} 选自 F、Br、 CH_3 、H 和 Cl。本发明该方面的一个特别的方面提供了式 I 化合物,其中 X 表示 O; R^1 表示环丙基;且 R^{15} 表示 Cl 或 F。本发明另一个特别优选的方面提供了式 I 化合物,其中 X 表示 S, R^1 表示环丙基;和 R^{15} 表示 Cl 或 F。

[0020] 本发明的另一个优选的实施方案提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0021] X 表示 O 或 S; R^1 选自 C_{3-6} 支链烷基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被取代的苯基; R^2 是被 R^{11} 取代的杂芳基;

[0022] R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基; R^{11} 是 $NH(CH_2)_{1-2}-CN$ 或 $NH-CH_2-CH(CH_3)NH-C(O)-OCH_3$; R^{12} 是卤素; R^{13} 是 $NHSO_2-$ 被取代的苯基;且 R^{15} 选自卤素、H 和 C_{1-6} 烷基。该实施方案的另一个优选的方面提供了式 I 化合物,其中 X 表示 O 或 S; R^1 选自叔丁基、环-丙基和被取代的苯基; R^2 是被 R^{11} 所取代的嘧啶基; R^3 选自被 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 取代的苯基; R^{11} 是 $NH(CH_2)_{1-2}-CN$ 或 $NH-CH_2-CH(CH_3)NH-C(O)-OCH_3$; R^{12} 是 Cl 或 F; R^{13} 是 $NHSO_2-$ 被取代的苯基;和 R^{15} 选自 F、Br、 CH_3 、H 和 Cl。

[0023] 本发明的特别优选的化合物选自:

[0024] N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺;

[0025] (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(丙基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯;

[0026] N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺;

[0027] N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺;

[0028] (S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(丙基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯;和

[0029] N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺;

[0030] N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺;和

[0031] N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺

[0032] 或其药学上可接受的盐。

[0033] 在本发明的另一个方面,提供了包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和稀释

剂、载体或赋形剂的药物组合物。所述药物组合物可进一步包含另外的治疗剂，其中所述另外的治疗剂选自抗癌化合物、镇痛剂、止吐剂、抗抑郁剂和抗炎剂。

[0034] 本发明的另一个方面提供了治疗癌症的方法，其包括向需要所述治疗的个体施用药用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。该方面的一个优选的实施方案提供了其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍 (myeloid disorders)、前列腺癌、甲状腺癌、黑素瘤和腺瘤的方法。

[0035] 本发明的另一个方面提供了用于治疗癌症的方法，其包括向需要所述治疗的个体施用药用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和稀释剂、载体或赋形剂。该方面的一个优选的实施方案提供了其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍、前列腺癌、甲状腺癌、黑素瘤和腺瘤的方法。

[0036] 本发明的另一个方面提供了治疗由 Raf 激酶介导的病症的方法，所述方法包括向有需要的个体施用有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或者包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和稀释剂、载体或赋形剂的药物组合物。优选地，所述介导的 Raf 激酶优选是突变型 b-Raf 激酶，更优选是突变型 b-Raf (V600E) 激酶。

[0037] 所述方法可包括施用另外的治疗剂。优选的另外的治疗剂包括抗癌药、镇痛剂、止吐剂、抗抑郁剂或抗炎剂，另外的治疗剂更优选是不同的 Raf 激酶抑制剂或者 MEK、mTOR、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶或 ERK 的抑制剂。

[0038] 可以使用以下非限制性实例进一步阐述本发明，提供所述非限制性实例仅用于说明的目的，且不应被解释为本文所教导内容的限制，其中：

[0039] 定义

[0040] 作为基团和作为其它基团（例如卤素取代的烷基和烷氧基）的结构单元“烷基”可以是直链的或支链的。C₁₋₄ 烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。“卤素取代的烷基”是指其中任何氢可以被卤素取代的烷基（支链的或无支链的）。卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基的代表性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氟乙基、五氟乙基等。类似地，羟基取代的 (C₁-C₆) 烷基意指其中任何氢可以被羟基取代的烷基（支链的或无支链的）。例如，羟基取代的 (C₁-C₆) 烷基包括 2-羟基乙基等。类似地，氰基取代的 (C₁-C₆) 烷基意指其中任何氢可以被氰基取代的烷基（支链的或无支链的）。

[0041] “芳基”意指含有 6 至 10 个环碳原子的单环或稠合二环的芳族环系。例如，芳基可以是苯基或萘基，优选苯基。“亚芳基”意指衍生自芳基的二价基团。

[0042] “杂芳基”如上文对芳基的定义，其中一个或多个环成员是杂原子。例如，(C₁-C₁₀) 杂芳基包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。

[0043] “环烷基”意指含有所示环原子数的饱和或部分不饱和的、单环、稠合二环或桥连多环环系。例如，C₃-C₁₀ 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。优选的环烷基是环丙基。

[0044] “杂环烷基”意指其中一个或多个环碳原子被选自 -O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂- 的基团代替的环烷基，其中 R 是氢、(C₁-C₄) 烷基或氮保护基 (-Npg)。(C₃-C₈) 杂环烷基的代表性实例包括 2H-吡喃基、4H-吡喃基、哌啶基、1,4-二噁烷、吗啉基、1,4-二

噻烷基、硫代吗啉代、咪唑烷-2-酮、四氢呋喃、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基、吡咯烷基、吡咯烷基-2-酮、哌啶酮、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基等。

[0045] “卤素”(或卤代)表示氯、氟、溴或碘。

[0046] “pMEK”意指磷酸化的 Mek。

[0047] “pERK”意指磷酸化的 ERK。

[0048] “治疗”是指减轻或缓和疾病和 / 或其伴随症状的方法。

[0049] 术语“本发明的化合物”(另有明确说明的除外)是指式(I)化合物、其前药、所述化合物的药学上可接受的盐、和 / 或前药、和所述化合物的水合物或溶剂化物、盐和 / 或前药,以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映体)、互变异构体和同位素标记的化合物。

[0050] 发明详述

[0051] 可以通过包括与化学领域公知的那些方法类似的方法的合成途径、特别是考虑本文的记述来合成本发明的化合物。原料一般可从商业来源如 Aldrich Chemicals(Milwaukee, Wis.) 获得或使用本领域技术人员公知的方法容易地制备(例如通过总述于下列文献中的方法制备:Louis F.Fieser和Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1-19卷, Wiley, 纽约(1967-1999版), 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 第4版, Springer-Verlag, 柏林, 包括增刊(也可通过 Beilstein 在线数据库得到))。

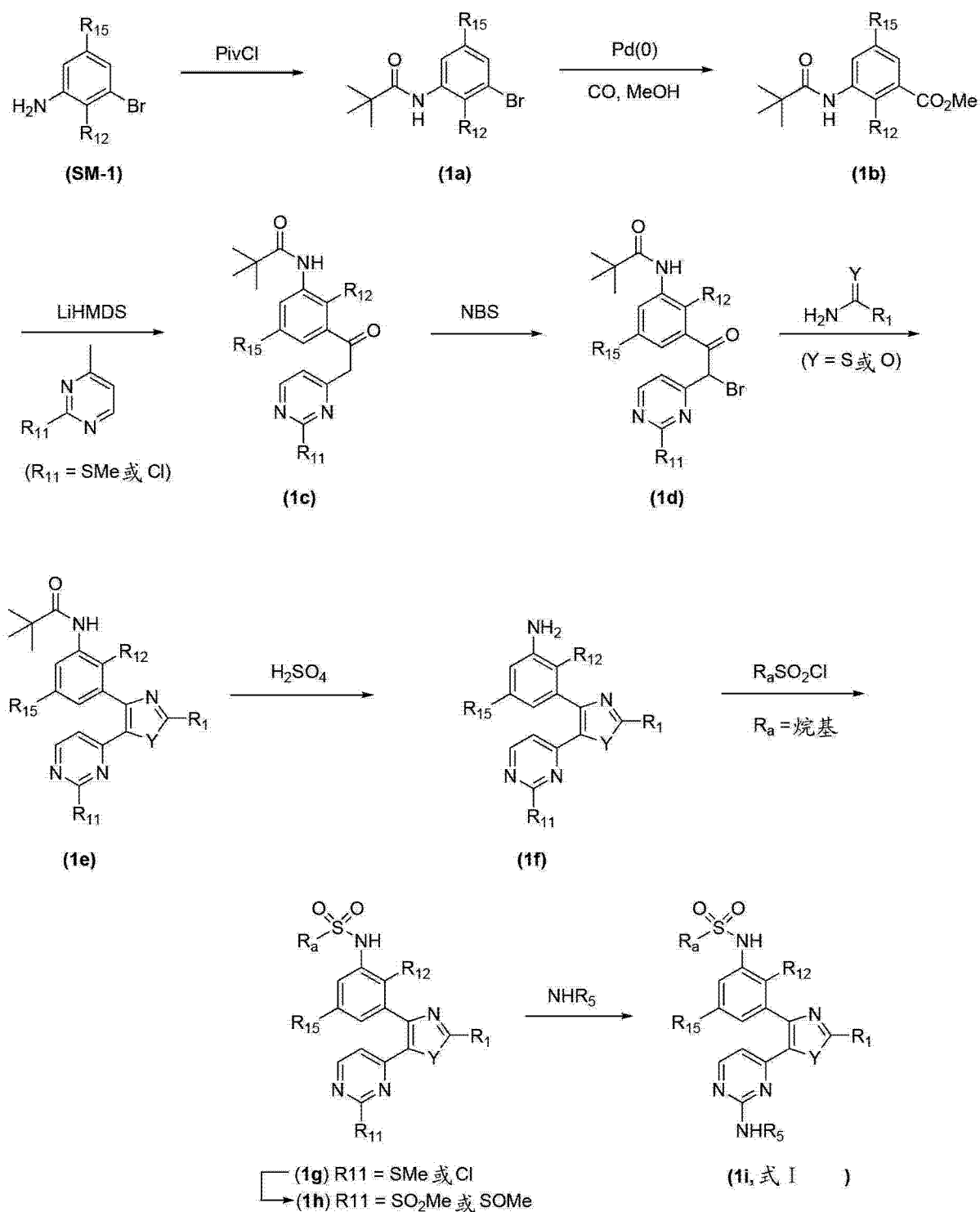
[0052] 为了举例说明的目的,下文描述的反应流程提供了用于合成本发明的化合物以及关键中间体的可能的途径。为了更详细地描述各反应步骤,参见下文的实施例部分。本领域技术人员将会理解的是,可以使用其它合成途径合成本发明的化合物。虽然在流程图中给出了并且下文讨论了具体的原料和试剂,但可容易地代之以其它原料和试剂以提供多种衍生物和 / 或反应条件。此外,参照本发明的公开内容使用本领域技术人员公知的常规化学方法可进一步修饰通过下文所述的方法制备的许多化合物。

[0053] 通用合成描述

[0054] 可以使用下面的流程 I 中所述的操作制备式(I)化合物。

[0055] 流程 I

[0056]

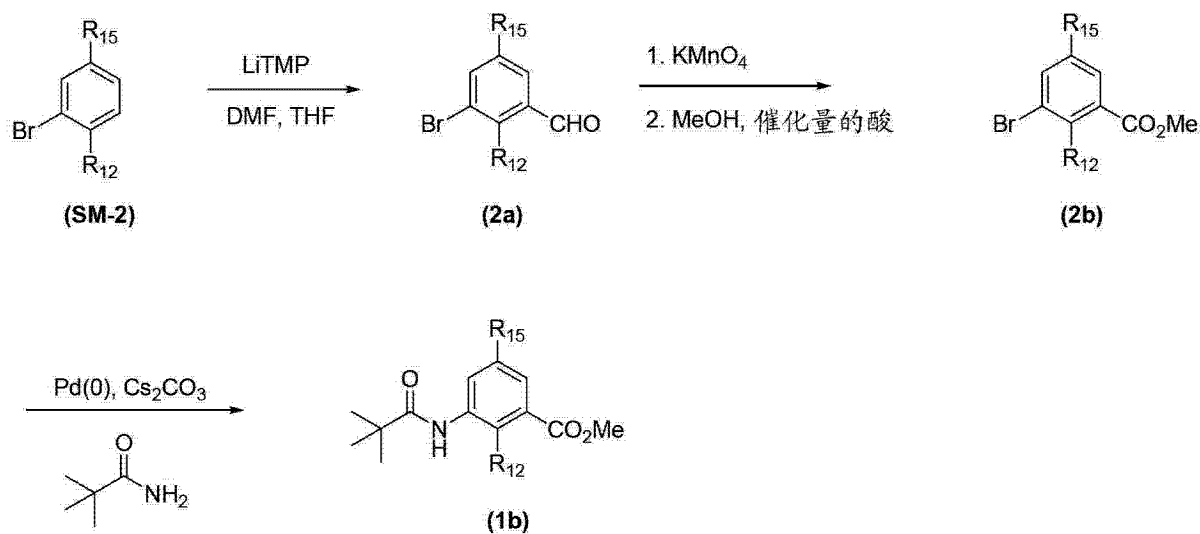


[0057] 对原料溴代苯胺 (SM-1) 进行简单的保护成为新戊酰胺 (1a), 随后由 Pd(0) 介导对溴基团进行羰基化反应可以得到官能团化的酰氨基酯 (1b)。对 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶或 4-甲基-2-氯嘧啶去质子化, 随后通过加至 (1b) 上, 可得到修饰的酮 (1c), 接着用 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 处理可生成溴酮 (1d)。然后使用适当取代的硫代酰胺或酰胺进行环缩合会得到相应的噻唑或咪唑 (1e)。除去新戊酰胺保护基团, 用需要的磺酰氯处理得到的苯胺 (1f) 会得到中间体 (1g)。直接替代 2-氯嘧啶基团, 或者将甲硫基基团氧化为砜或亚砜 (1h), 随后使用适合的胺进行替代会得到式 (I) 的化合物 (1i)。

[0058] 用来提供有用的中间体的流程 I 的补充见以下流程 II。

[0059] 流程 II

[0060]

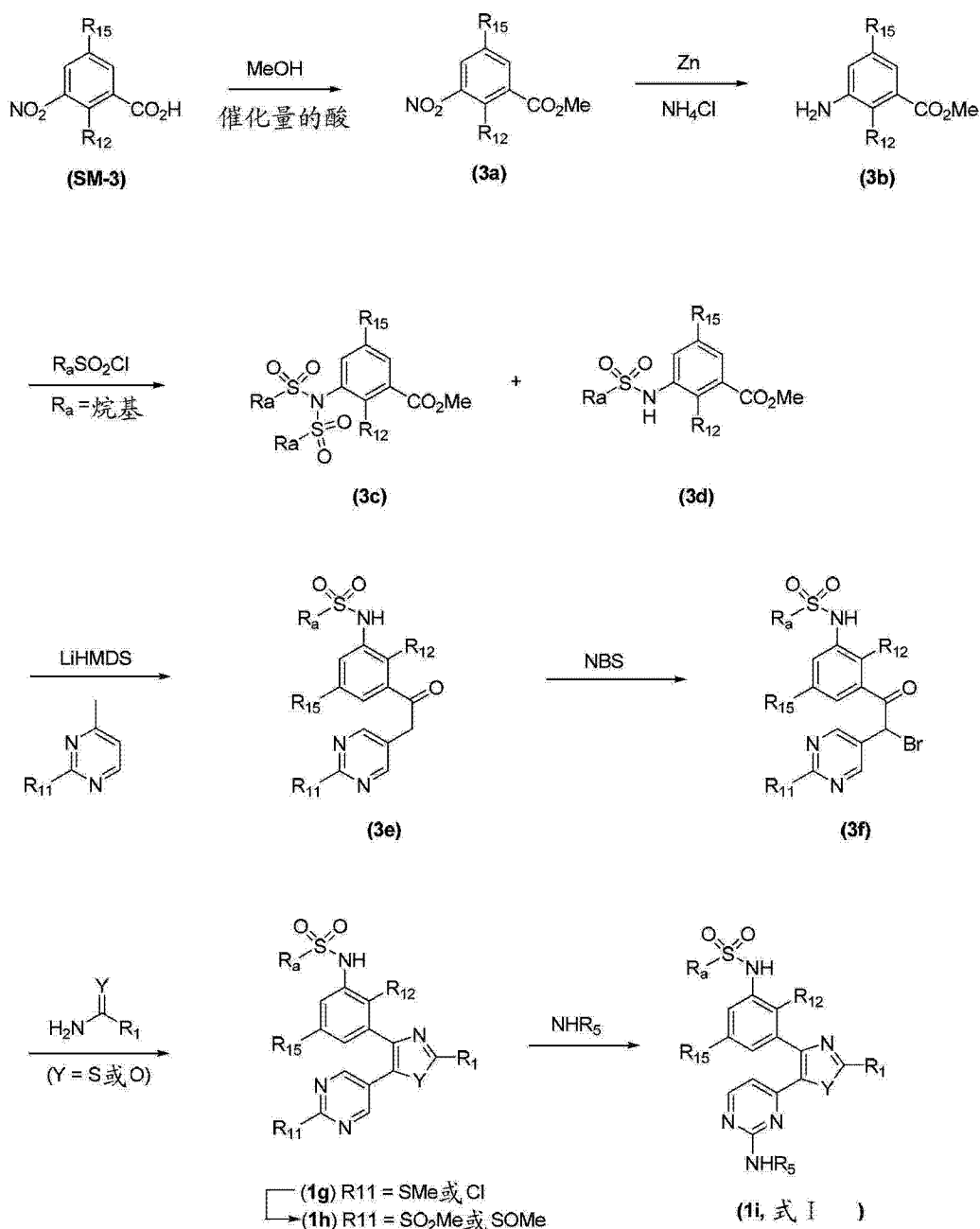


[0061] 可以通过适合的强碱对适当取代的溴代芳烃 (SM-2) 进行去质子化, 诸如 2, 2, 6, 6- 四甲基 - 哌啶锂, 并用 DMF 淬灭得到相应的醛 (2a)。氧化为酸, 随后进行酯化会得到溴酯 (2b)。使用新戊酰胺进行钯 (0) 介导的酰胺化反应会得到酰氨基酯 (1b), 可以经由流程 I 对其进行修饰可以得到式 (I) 化合物。

[0062] 以下流程 III 中描述了用于制备本发明的化合物的另一个可选择的途径。

[0063] 流程 III

[0064]

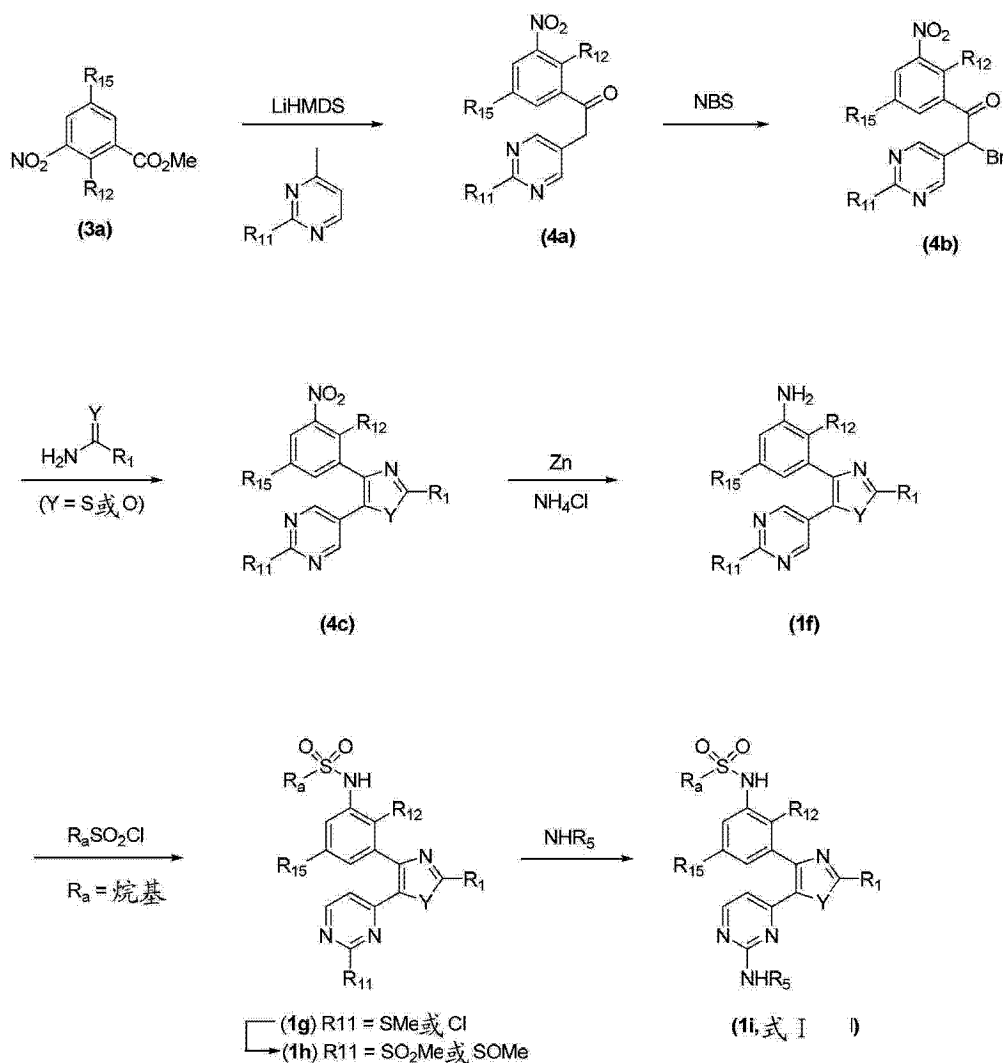


[0065] 简单的硝基苯甲酸类化合物 (SM-3) 可以容易地被转化为酯 (3a)。使用氯化 Zn-铵或任何其它的适合的硝基还原方法进行硝基还原可以得到可用的苯胺基酯 (3b)。使用适合的磺酰氯处理可以得到二磺酰亚胺 (3c) 或相应的磺酰胺 (3d)。对 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶或 4-甲基-2-氯嘧啶进行去质子化, 随后加至 (3c) 或 (3d) 上可得到修饰的酮 (3e), 同时二磺酰亚胺被裂解掉。然后使用 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 处理会得到溴酮磺酰胺 (3f)。使用适当取代的硫代酰胺或酰胺进行环缩合会得到相应的噻唑或咪唑 (1g), 经由流程 I 中概述的途径对其进行修饰可以得到式 (I) 化合物。

[0066] 流程 IV 中总结了得到本发明化合物的另一个途径。

[0067] 流程 IV

[0068]

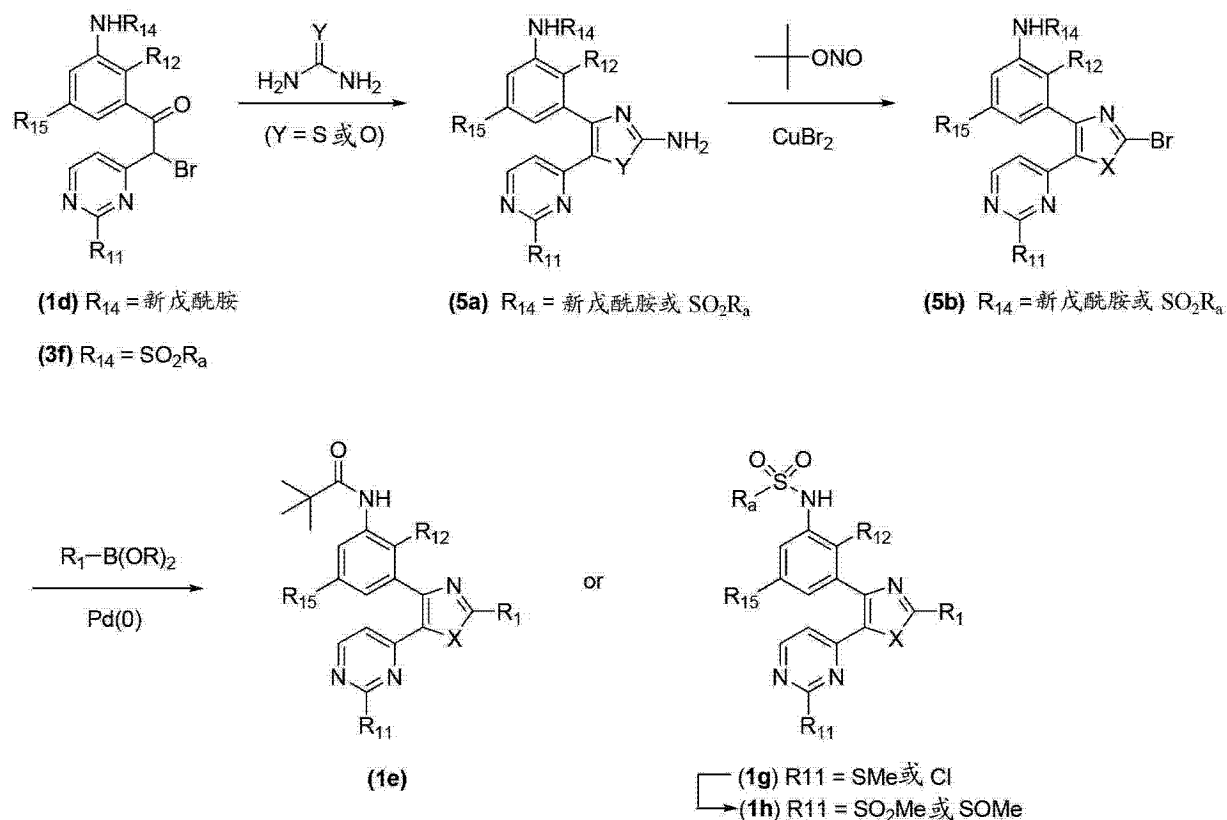


[0069] 对 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶或 4-甲基-2-氯嘧啶进行去质子化,随后加至 (3a) 上可得到修饰的酮 (4a)。然后使用 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 处理会得到溴酮磺酰胺 (4b)。使用适当取代的硫代酰胺或酰胺进行环缩合会得到相应的噻唑或咪唑 (4c)。使用氯化 Zn/铵或任何其它的适合硝基还原方法进行硝基还原会得到苯胺 (1f), 可以对其进行修饰得到式 (I) 化合物。

[0070] 还可以通过以下流程 V 所述的操作制备式 (I) 化合物。

[0071] 流程 V

[0072]



[0073] 使用脲或硫脲对 (1d) 或 (3d) 进行环缩合会得到相应的 C-2 氨基噻唑或氨基噁唑 (5a)。桑德迈尔反应可提供所需的 C-2 溴代杂环 (5b)。与所需的羟基硼酸酯或酸进行铃木交叉偶联反应得到三取代的杂环 (1e) 或 (1g)，然后对其修饰得到式 (I) 化合物。

[0074] 本发明的化合物 (包括中间体) 可以被分离出来或者以其本身或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或水合物的形式被使用。许多式 I 化合物能形成酸加成盐, 特别是药学上可接受的酸加成盐。本发明的化合物的药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸和有机酸的药学上可接受的酸加成盐, 所述无机酸例如氢卤酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸, 所述有机酸例如脂肪族单羧酸如甲酸、乙酸、丙酸和丁酸、脂肪族羟基酸如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸、二羧酸如马来酸或琥珀酸、芳香族羧酸如苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸、芳香族羟基酸如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸和磺酸如甲磺酸或苯磺酸。这些盐可由式 I 化合物通过已知的成盐操作来制备。

[0075] 含有酸性基团如羧基的本发明的化合物还能与碱、特别是药学上可接受的碱如本领域公知的那些形成盐; 合适的这类盐包括金属盐, 特别是碱金属或碱土金属盐, 如钠、钾、镁或钙盐, 或者与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱如乙醇胺、苄胺或吡啶的盐。这些盐可由式 I 化合物通过已知的成盐操作来制备。

[0076] 对于含有不对称碳原子的那些化合物, 化合物以单个旋光活性异构形式或与其混合物例如外消旋混合物或非对映体混合物的形式存在。除非另有说明, 否则本发明包含单独的旋光活性的 R 和 S 异构体以及其混合物, 例如外消旋混合物或非对映体混合物。此外, 本发明还包含所有几何异构体和位置异构体。例如, 如果本发明的化合物含有双键或稠合环, 则顺式-和反式-形式以及混合物皆包含在本发明的范围内。

[0077] 可根据它们的物理 / 化学差异通过本领域技术人员公知的方法如色谱法和 / 或分级结晶将非对映体混合物分离成其单个非对映异构体。对映体可如下分离 : 通过与适宜的旋光活性化合物 (例如, 手性辅助剂如手性醇或 Mosher 酰氯) 反应将对映体混合物转化为非对映体混合物, 分离非对映体并将单个非对映体转化 (例如水解) 成相应的纯对映体。一些本发明的化合物还可以是阻转异构体 (例如被取代的联芳基化合物), 它们被视为本发明的一部分。对映体也可以通过使用商购可得的手性高压液相色谱 (HPLC) 柱分离。

[0078] 本发明的化合物可以以非溶剂化的形式以及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化的形式存在, 本发明既包括溶剂化的形式, 也包括非溶剂化的形式。就本发明的目的而言, 溶剂化物 (包括水合物) 被认为是药物组合物、例如式 I 化合物 (或其药学上可接受的盐) 与赋形剂组合的药物组合物, 其中所述赋形剂是溶剂。化合物本身、其药用盐或所述化合物或盐的溶剂化物 / 水合物可以以无定形形式或晶形形式存在 (例如多晶型物)。

[0079] 也有可能本发明的中间体和化合物可以以不同的互变异构体形式存在, 所有这些形式皆包括在本发明范围内。术语 “互变异构体” 或 “互变异构形式” 是指经由低能量障碍可相互转化的具有不同能量的结构异构体。例如, 质子互变异构体 (也称为质子转移互变异构体) 包括经由质子迁移发生的互变, 如酮 - 烯醇和亚胺 - 烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是其中质子可以在两个环氮之间迁移的咪唑基团。价键互变异构体包括通过一些结合电子的重组发生的互变。

[0080] 本发明包括所有药学上可接受的同位素标记的式 (I) 化合物, 其中一个或多个原子被具有相同原子数、但原子质量或质量数与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子代替。

[0081] 适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素如 ^2H 和 ^3H 、碳的同位素如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 、氯的同位素如 ^{36}Cl 、氟的同位素如 ^{18}F 、碘的同位素如 ^{123}I 和 ^{125}I 、氮的同位素如 ^{13}N 和 ^{15}N 、氧的同位素如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 、磷的同位素如 ^{32}P 和硫的同位素如 ^{35}S 。

[0082] 用较重的同位素如氘 (即 ^2H) 替代可以提供某些治疗优点, 因为其具有更高的代谢稳定性, 例如增加在体内的半衰期或减少剂量需求, 并且因此在一些情况中可以是优选的。

[0083] 同位素标记的式 (I) 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所附的实施例和制备例部分中所述的方法类似的方法使用适宜的同位素标记的试剂代替之前使用的未标记的试剂来制备。

[0084] 本发明的化合物可用于在体外和 / 或体内抑制癌细胞的生长。因此, 本发明的化合物 (包括其中所用的组合物和方法) 可用于制备用于本文所述的治疗应用的药剂。所述化合物可单独使用或在组合物中与药学上可接受的载体、溶剂 (包括水) 或赋形剂一起使用。适合的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂包括例如加工物质和药物递送调节剂和促进剂, 例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖、二糖、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、右旋糖、羟丙基 - β - 环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡、离子交换树脂等, 以及它们中任意两种或更多种的组合。其它的适合的药学上可接受的赋形剂在 “Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Pub. Co., 新泽西 (1991) 中有记载, 通过引用的方式将其合并入本文。药物组合物包括向化合物的结晶骨架中掺入溶剂 (包括水) (也称为溶剂化物和合物)。

[0085] 本发明的化合物调节激酶活性,尤其可用于治疗其中激酶促成所述疾病的病理和/或病状的疾病或障碍。被本文所述的化合物和组合物抑制的和本文所述的方法对其有用的激酶的实例包括但不限于 B-Raf,包括 B-Raf 的突变形式。

[0086] 促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路介导许多协调控制细胞增殖、存活、分化与迁移的效应分子的活性。细胞被例如生长因子、细胞因子或激素的刺激导致血浆细胞膜相关 Ras 与 GTP 结合并借此被激活以招募 Raf。这种相互作用诱导了 Raf 的激酶活性,导致 MAPK/ERK (MEK) 的直接磷酸化,其反过来磷酸化细胞外的信号相关激酶 (ERK)。活化的 ERK 则磷酸化一系列效应分子,例如,激酶、磷酸酶、转录因子和细胞骨架蛋白。因此,Ras-Raf-MEK-ERK 信号传导通路传输来自细胞表面受体的信号至细胞核,并且例如在细胞增殖与存活中是基本的。这种信号级联放大的调控进一步通过多种 Ras 同工型被进一步富集(包括 K-Ras、N-Ras 和 H-Ras)、Raf (A-Raf、B-Raf、C-Raf/Raf-1)、MEK (MEK-1 和 MEK-2) 和 ERK (ERK-1 和 ERK-2)。因为 10-20% 的人癌症隐匿致癌 Ras 突变和许多人癌症已激活了生长因子受体,该通路是用于干预的理想靶。

[0087] Raf 在许多信号传到通路中的基本作用与地位已从使用哺乳动物细胞中解调控和显性抑制 Raf 突变的研究及对模式生物使用生化与遗传技术的研究得到证实。过去,对 Raf 是抗肿瘤药物靶的聚焦集中在其作为 Ras 下游效应器的功能上。但是,近期的发现提示 Raf 在某些肿瘤的形成中可能具有突出作用,无需致癌 Ras 等位基因。具体地,B-Raf 和 N-Ras 的活化等位基因已在~70% 黑素瘤、40% 甲状腺乳头状癌、30% 低度卵巢癌和 10% 结直肠癌中被识别。K-Ras 突变发生在约 90% 的胰腺癌中。大多数 B-Raf 突变见于激酶结构域,单取代 (V600E) 占至少 80%。突变的 B-Raf 蛋白或者通过对 MEK 升高的激酶活性或通过激活 C-Raf 激活 Raf-MEK-ERK 通路。

[0088] 因此,对 B-Raf 激酶抑制剂的开发提供了治疗许多类型的人体癌症新的治疗机会,特别是转移性黑素瘤、实体肿瘤、脑瘤例如多形性成胶质细胞瘤 (GBM)、急性髓性白血病 (AML)、肺癌、甲状腺乳头状癌、低度卵巢癌和结直肠癌。已描述了数种 Raf 激酶抑制剂,在体外和/或体内分析中在抑制肿瘤细胞增殖方面呈现药效(见,例如美国专利 6,391,636、6,358,932、6,037,136、5,717,100、6,458,813、6,204,467 和 6,268,391)。其他专利和专利申请提示 Raf 激酶抑制剂用于治疗白血病(见例如美国专利 6,268,391、6,204,467、6,756,410 和 6,281,193;和放弃的美国专利申请 20020137774 和 20010006975),或用于治疗乳腺癌(见例如,美国专利 6,358,932、5,717,100、6,458,813、6,268,391、6,204,467 和 6,911,446)。数据证明 Raf 激酶抑制剂可通过 MAPK 通路显著抑制信号传导,导致 B-Raf (V600E) 肿瘤的急剧缩小。

[0089] 一些 Raf 抑制剂,除了增加野生型 B-Raf 细胞的 MEK 和 ERK 信号转导,还诱导癌细胞系的细胞生长,并引起成纤维细胞的转化与生长。下游信号转导的诱导前面已被归因于公开的 Raf 通路反馈回路。但是,pMEK 和 pERK 的诱导可发生在 Raf 抑制治疗的数分钟内,甚至在报告的反馈以前,磷酸化作用事件见于 B-Raf 和 C-Raf。信号转导与细胞生长两者以两相模式发生,低化合物浓度 (0.01-0.1 μ M) 引起最大的诱导作用,较高的化合物浓度 (1-10 μ M) 引起显著低的诱导作用。这种双相模式还在纯化野生型 B-Raf 或 C-Raf 的生化分析中被观察到,提示涉及到两种信号转导亚单位的相互作用的机制。此外,Raf 的二聚作用可上调 pMEK,不是通过 Raf 分子的反式磷酸化,但假定通过激酶的构象活化。与这一模型

一致地,Raf 抑制剂诱导细胞中 B-Raf/C-Raf 二聚体的形成。此外,A- 或 B-Raf 伴随 siRNA 的敲除未停止 Raf 抑制剂的 pMEK 和 pERK 诱导作用,并且 C-Raf 的敲除仅略降低了这一诱导作用。显而易见地,K-Ras 突变细胞的 K-Ras 敲除也仅略降低了这一诱导作用,隐含着该作用主要不是由 Ras 介导。一并考虑,这些数据提示了抑制剂与一个 Raf 分子结合诱导伴侣 Raf 分子二聚作用与构象激活的模型。这可解释为什么野生型 Raf 与突变 Ras 肿瘤对选择性 Raf 激酶抑制剂不敏感,并且也可能对毒性具有重要影响,因为强的促有丝分裂信号传导可导致正常组织的强增殖。理解 Raf 抑制剂的诱导机制可能带来改善抑制剂的设计。

[0090] MEK 抑制剂的加入与 Raf 抑制剂组合带来对 ERK 信号传导的显著抑制作用,并因此降低细胞增殖与转化。因为单独 MEK 抑制剂处理已导致临床上的剂量限制毒性,所以 Raf 加 MEK 抑制剂组合可代表一种更优的治疗策略。

[0091] 本发明的化合物通过这些癌细胞中阻断信号级联并最终诱导细胞停滞和 / 或死亡而抑制涉及 B-Raf 激酶的细胞过程。

[0092] 根据上文所述,本发明还提供了在需要所述治疗的个体中预防或治疗上文所述的任意一种疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量(参见下文的“施用和药物组合物”)的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。对于任意一种上述用途,所需剂量将根据施用模式、待治疗的具体病症和需要的效果而变化。

[0093] 一般而言,本发明的化合物将以治疗有效量通过本领域已知的任意一种通常的且可接受的模式单独施用或者与一种或多种治疗剂组合施用。治疗有效量可根据疾病的严重性、个体的年龄和相关健康状况、所用化合物的效力和其它因素而在宽范围内变化。一般而言,以约 0.03 至 2.5mg/kg 体重的日剂量全身施用可获得令人满意的结果。较大的哺乳动物例如人的适用的日剂量在约 0.5mg 至约 100mg 范围内,所述日剂量可方便地例如以一天至多四次的分开剂量施用。用于口服施用的合适的单位剂型包含约 1mg 至 50mg 活性成分。

[0094] 药物制剂可以使用常规的溶解和混合操作制备。例如,将原料药(即本发明的化合物或所述化合物的稳定化形式(例如,与环糊精衍生物或其它已知的络合剂的络合物))在一种或多种上述赋形剂存在下溶解于合适的溶剂中。通常将本发明的化合物配制成药物剂型,以提供可容易控制的药物剂量和为患者提供精美的且可容易地处置的产品。

[0095] 本发明的化合物可以以药物组合物的形式通过任何常规途径施用,特别是肠内施用、例如口服施用,例如以片剂或胶囊剂的形式肠内施用、例如口服施用;或胃肠外施用,例如以注射用溶液或混悬剂的形式胃肠外施用;局部施用,例如以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂的形式;或以鼻或栓剂的形式施用。包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物可用常规方式通过混合、制粒或包衣方法进行制备。例如,口服组合物可以是片剂或明胶胶囊剂,其包含活性成分以及 a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和 / 或聚乙二醇;对于片剂还包含 c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还包含 d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和 / 或 e) 吸附剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。注射用组合物可以是含水等张溶液或混悬液,栓剂可以由脂肪乳剂或混悬剂来制备。组合物可以被灭菌和 / 或含有佐剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。此外,它们还可含有其它有

治疗价值的物质。用于透皮应用的合适的制剂包含有效量的本发明的化合物和载体。载体可包括帮助穿过接受主体皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。例如，透皮装置是绷带的形式，其包括背衬层、含有化合物并任选含有载体的储库，并且任选包括历经延长的一段时间以控制的和预定的速度将化合物递送至接受主体的皮肤的控速屏障，以及将装置固定在皮肤上的装置。还可以使用基质透皮制剂。用于局部应用、例如局部应用于皮肤和眼的合适的制剂优选是本领域公知的水溶液、软膏剂、乳膏剂或凝胶剂。所述制剂可含有助溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0096] 在一些疗法中，将本发明的化合物与一种或多种治疗剂组合施用（药物组合）可能是有利的。例如，与其它抗肿瘤药或抗增殖剂能产生协同作用，所述其它抗肿瘤药或抗增殖剂例如有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素（intercalating antibiotics）、生长因子抑制剂（例如，曲妥单抗、帕尼单抗、西妥昔单抗、易普利单抗（ipilimumab）、曲美木单抗（tremelimumab）、ramucirumab、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、索拉非尼（sorafenib）、达沙替尼、舒尼替尼、dovitinib 等）、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节物、抗体、细胞毒素、抗激素药、抗雄激素药、抗血管生成剂、激酶抑制剂、泛激酶（pan kinase）抑制剂或生长因子抑制剂。合适的治疗剂包括厄洛替尼、多西他赛、吉西他滨、顺铂、卡铂、紫杉醇、贝伐单抗、曲妥单抗、帕妥珠单抗、替莫唑胺、他莫昔芬、多柔比星、雷帕霉素和拉帕替尼。其它的合适的治疗剂列在 Physicians Desk Reference 中。

[0097] 例如，MEK 抑制剂的加入与 Raf 抑制剂组合带来 ERK 信号转导的显著抑制，并因此降低细胞增殖与转化。因为单独 MEK 抑制剂治疗已在临床导致剂量限制毒性，Raf 加 MEK 抑制剂组合为更优的治疗策略。

[0098] 本发明的另一个实施方案是包含治疗有效量的本发明“发明概述”的化合物（Raf 抑制剂）和至少一种 MEK 蛋白激酶抑制剂的组合产品与方法。

[0099] 用于组合疗法的优选的治疗剂包括 MEK 抑制剂（例如，AZD6244（W003/077914 的实施例 10）、2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺、4-(4-溴-2-氟苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺、PD-0325901（N-[(2-R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺，可从 Axon Medchem 得到）、PD-184352（2-(2-氯-4-碘苯基)氨基-N-(环丙基甲氧基)-3,4-二氟苯甲酰胺，可从 Axon Medchem 得到）、

[0100] 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代吗啉代)甲基)苯甲酰胺 CH-4987655 (Roche-Chugai)、SL-327 (α -[氨基[(4-氨基苯基)硫基]亚甲基]-2-(三氟甲基)苯乙腈，可从 Axon Medchem 得到)、XL-518 (Exelixis)、AR-119 (Ardea Biosciences, Valeant Pharmaceuticals)、AS-701173 (Merck Serono)、AS-701255 (Merck Serono)、360770-54-3 (Wyeth)、RDEA119 ((S)-N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺))；AS703026 (EMD Serono)；MSC1936369B (EMD Serono)；GSK1120212 (GlaxoSmithKline)；ARRY-438162 (Array BioPharma)；GDC0941 (Genentech)；GDC0973 (Genentech)；TAK-733 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.)；R05126766 (Hoffmann-La Roche)；和 ARRY162 (Array Biopharma)。

[0101] mTOR抑制剂(例如,雷帕霉素(西罗莫司)、TORISEL™(坦罗莫司)、RAD001(依维莫司)、AP23573(deforolimus)、OSI-027(OSI Pharmaceuticals)、W006/090167、W006/090169、W007/080382、W007/060404和W008/023161中所述的化合物);和

[0102] PI3K抑制剂(例如,渥曼青霉素、W006/044453中所述的17-羟基渥曼青霉素类似物、4-(2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)吗啉、(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮、4-(2-(1H-吡唑-4-基)-6-((4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吗啉、LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮,可从Axon Medchem得到)、PI103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚盐酸盐,可从Axon Medchem得到)、PIK75(N'-[(1E)-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-N,2-二甲基-5-硝基苯磺酰肼盐酸盐,可从Axon Medchem得到)、PIK90(N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢-咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基)-烟酰胺,可从Axon Medchem得到)、GDC-0941二甲磺酸盐(-(1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶二甲磺酸盐,可从Axon Medchem得到)、PKI5871-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-二吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲(Wyeth)、21264582,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-(哒嗪-4-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(GSK)、PF-046915022-氨基-8-((1r,4r)-4-(2-羟基乙氧基)环己基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(Pfizer)、BEZ235(2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-基-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈,可从Novartis得到)、BKM120(5-(2,6-二吗啉代嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(Novartis)、AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮,可从Axon Medchem得到)、TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮,可从Axon Medchem得到)、XL-765和XL-147(Exelixis)。

[0103] 当本发明的化合物与其它疗法联合施用,共同施用的化合物的剂量当然将根据所使用的共用药物的类型、所使用的具体药物、待治疗的病症等而变化。

[0104] 根据本发明的方法,向需要所述治疗的患者施用本发明的化合物或本发明的化合物与至少一种另外的药物的组合,优选以药物组合物的形式施用。在本发明的组合方面,本发明的化合物与至少一种其它药物(如上文所述)可以单独施用或以包含两者的药物组合物的形式施用。一般优选的是,所述施用是口服施用。然而,如果治疗的个体不能吞咽,或者口服施用在其它方面有问题或不合需要,则胃肠外或透皮施用可能是适宜的。

[0105] 根据本发明的方法,当本发明的化合物与至少一种其它药物的组合一起施用,所述施用可以按照时间相继进行或同时进行,一般优选同时施用方法。对于相继施用,可以以任何次序施用本发明的化合物和其它药剂。一般优选的是,所述施用是口服施用。尤其优选的是,所述施用是口服施用并同时施用。当本发明的化合物与另外的药物相继施用,每个药物的施用可以以相同或不同的方法进行。

[0106] 应用的药物组合物(或制剂)可以以各种方式包装,这取决于施用药物所使用的方法。一般而言,用于配售的商品包括药物制剂以适宜的形式存放于其中的容器。合适的

容器是本领域技术人员公知的,包括诸如瓶(塑料的和玻璃的)、小药囊、安瓿、塑料袋、金属筒等材料。容器也可包括防撬装置以防止不慎接触到包装内容物。另外,容器还具有附于其上的对容器的内容物进行说明的标签。标签也可包括适宜的告诫事项。本发明还提供了药物组合,例如药盒,其包含 a) 第一种药物,其是游离形式或药学上可接受的盐形式的本文所公开的本发明的化合物,和 b) 至少一种另外的治疗剂。所述药盒可以包含用于其施用的说明书。

[0107] 本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等包括对单个患者施用所选择的治疗剂,并且包括其中各治疗剂不必须通过相同的施用途径或在相同时间施用的治疗方案。

[0108] 本文所用的术语“药物组合”意指通过将一种以上活性成分混合或合并所得的产品,包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”意指两种活性成分(例如式 I 化合物和共用药物)以单个实体或剂量的形式被同时施用于患者。术语“非固定组合”意指两种活性成分(例如式 I 化合物和共用药物)以分开的实体被同时、并行或无特定时间限制地相继施用于患者,其中所述施用在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还用于鸡尾酒疗法,例如施用 3 种或更多种活性成分。

实施例

[0109] 本发明还通过下列中间体和阐述本发明的化合物的制备的实施例进一步被举例说明,但不局限于此。

[0110] 联合使用 **CombiFlash®** Rf 系统 (Teledyne Isco Inc. Lincoln, NE) 与 **RediSep®** 正相硅胶快速柱 (4g-120g, 35-70 微米粒度; Teledyne Isco Inc.), 或者通过使用硅胶 (230-400 目) 填充材料的快速柱色谱, 或者通过使用 WATERS2767 Sample Manager, C-18 反相柱 (30×50mm, 流速 75mL/min) 的 HPLC 进行制备分离。用于 **CombiFlash®** 系统和快速柱色谱的典型溶剂是二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、氨水(或氢氧化铵)和三乙胺。用于反相 HPLC 的典型溶剂是不同浓度的乙腈和水(含有 0.1% 三氟乙酸(TFA))。

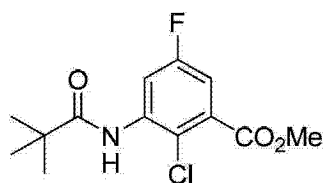
[0111] 微波反应在 Creator 或 Initiator 微波系统 (Biotage, Charlottesville, VA) 中进行。

[0112] 在下面的实验部分中使用了下列具有相应含义的首字母缩写。

[0113] DEAD - 偶氮二甲酸二乙酯	DIEA - 二异丙基乙基胺
[0114] THF - 四氢呋喃	DCM - 二氯甲烷
[0115] DMF - 二甲基甲酰胺	HOAc - 乙酸
[0116] DME - 1, 1-二甲氧基乙烷	ACN - 乙腈
[0117] EtOAc - 乙酸乙酯	NMP - N-甲基吡咯烷酮
[0118] mCPBA - 间-氯过氧苯甲酸	TFA - 三氟乙酸
[0119] LiHMDS - 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂	MeOH - 甲醇
[0120] dba - 二亚苄基丙酮	Et ₂ O - 乙醚
[0121] NBS - N-溴代琥珀酰亚胺	DMSO - 二甲基亚砷
[0122] rt - 室温	TLC - 薄层色谱法
[0123] 关键原料和中间体的制备	

[0124] 原料 2-氯-5-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯的制备 (I, 流程 I, (1b)):

[0125]



[0126] 步骤 1. N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺的制备:

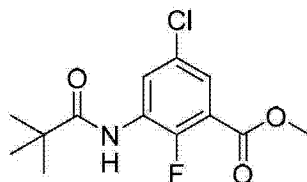
[0127] 在氮气下向装备有搅拌棒的圆底烧瓶中加入 1-氯-2,6-二溴-4-氟苯 (14.36g, 49.8mmol)、新戊酰胺 (5.04g, 49.8mmol)、碳酸铯 (21.09g, 64.7mmol) 和二噁烷 (250mL)。将氮气通入该反应混合液中, 并加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1.43g, 2.490mmol) 和 5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XANTPHOS, 2.02g, 3.49mmol)。然后将该反应混合液密封, 并在油浴中在 70°C 加热 18 小时。使该反应冷却至室温, 并将其在 NH_4Cl 饱和水溶液和 EtOAc 之间分配。将各层分离, 并将含水部分用 EtOAc 萃取 (2 X)。将合并的有机部分用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 并吸附至硅胶上。经硅胶快速色谱使用 EtOAc-庚烷 (1-20%) 梯度洗脱纯化, 得到 N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺 (11.0g, 33.8mmol, 68%), 为白色结晶固体。LCMS (m/z): 309.9 (MH^+), $t_R=1.11$ 分钟

[0128] 步骤 2. 2-氯-5-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯的制备:

[0129] 向装备有搅拌棒的钢制压力反应容器中加入 N-(3-溴-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺 (6.22g, 20.16mmol)、MeOH (100mL)、三乙胺 (5.62mL, 40.3mmol)。向得到的溶液通入氮气 5 分钟, 然后加入 [(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘基]氯化钯 (II) (0.323g, 0.403mmol)。将该反应容器密封, 并使用一氧化碳加压 (70psi)。然后将该反应置于油浴中, 并加热至 100°C 达 18 小时。使该反应混合液冷却至室温, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩。将得到的红色油状物吸附至硅胶上, 并通过快速色谱经硅胶用 EtOAc-庚烷梯度洗脱 (0-20%) 纯化。将产物级分合并, 并浓缩, 得到 2-氯-5-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯 (3.30g, 11.36mmol, 56%), 为白色固体。LCMS (m/z): 288.0 (MH^+), $t_R=1.03$ 分钟

[0130] 原料 5-氯-2-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯的制备 (II, 流程 II, (1b)):

[0131]



[0132] 步骤 1. 3-溴-5-氯-2-氟苯甲醛的制备

[0133] 在 -75°C 历经 15 分钟将 n-BuLi/己烷的溶液 (2.0M, 24.3mL, 48.6mmol) 加入 2,2,6,6-四甲基-哌啶 (6.86g, 48.6mmol) 在干燥 THF (48mL) 中的冷却的溶液中, 同时将内部温度保持在 -75 至 -67°C 之间。添加后, 将该反应保持在 -70 至 -67°C 达 30 分钟。历经 10 分钟加入 2-溴-4-氯-1-氟苯 (5.2mL, 9.0g, 43.0mmol), 同时将内部温度保持在 -70 至 -67°C 之间。将得到的反应混合液保持在该温度达 40 分钟。然后历经 15 分钟滴加 DMF (4.4mL, 56.7mmol), 同时保持将内部温度保持在 -70 至 -65°C 之间, 1 小时后, TLC 显

示转化完全,并在 -60 至 -30°C 之间用饱和的 NH_4Cl 水溶液 (15mL) 淬灭该反应。在 -30 至 10°C 将得到的混合液用 6.0N HCl 水溶液 (25mL) 调节至 pH1-2,并在庚烷 (60mL) 和 H_2O (15mL) 之间分配。将各层分离,并将含水部分用庚烷 (50mL) 萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤 (2X50mL),干燥 (Na_2SO_4),并浓缩。将得到的粗制物质通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc-庚烷 (0-20%) 梯度洗脱纯化,得到 3-溴-5-氯-2-氟苯甲醛 (10g, 80% 收率),为淡黄色固体: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74-7.85 (m, 2H) 10.29 (s, 1H)。

[0134] 步骤 2. 3-溴-5-氯-2-氟苯甲酸的制备:

[0135] 将 3-溴-5-氯-2-氟苯甲醛 (13.0g, 54.7mmol) 在叔丁醇 (50mL) 和水 (50mL) 的混合液中的混悬液加热至 30°C ,随后历经 25 分钟在 $30-45^{\circ}\text{C}$ 的内部温度分批加入 KMnO_4 。然后将得到的混合液依次在 45°C 再搅拌 30 分钟,在 $50-55^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟,并在 $55-65^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时。然后使该反应混合液冷却至室温,用饱和的 Na_2SO_3 水溶液淬灭,得到负的过氧化物检测结果,用水稀释 (70mL),并用饱和的 Na_2CO_3 溶液 (9mL) 碱化,并搅拌 10 分钟。将得到的混合液经由 Celite 垫减压过滤,并将滤饼用水洗涤 (2x50mL)。在 $15-25^{\circ}\text{C}$ 将合并的滤液用浓 HCl 酸化为 pH1,然后用 EtOAc 萃取 (2X100mL)。将合并的有机萃取物依次用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩,得到 3-溴-5-氯-2-氟苯甲酸 (11.0g, 79% 收率),为淡黄色固体: ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.76-7.92 (m, 1H) 8.07-8.28 (m, 1H) 13.37-14.02 (m, 1H)。

[0136] 步骤 3. 3-溴-5-氯-2-氟苯甲酸甲酯的制备:

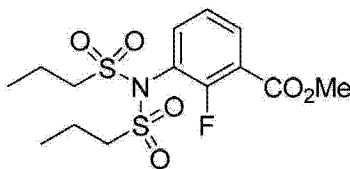
[0137] 将 3-溴-5-氯-2-氟苯甲酸 (7.5g, 29.6mmol) 在甲醇 (100mL, 2470mmol) 中的溶液用浓 H_2SO_4 (8mL, 29.6mmol) 处理,并将得到的混合液加热至回流过夜。使该反应混合液冷却至室温,用冰水 (200mL) 稀释,并用 EtOAc 萃取 (2X200mL)。将合并的有机萃取物用饱和的 Na_2CO_3 溶液 (2X100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩,得到 3-溴-5-氯-2-氟苯甲酸甲酯 (7.2g, 26.9mmol, 91% 收率),为浅黄色固体: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.95 (s, 3H) 7.69-7.77 (m, 1H) 7.86 (dd, $J=5.5, 2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0138] 步骤 4. 5-氯-2-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯的制备:

[0139] 向装备有搅拌棒的密封管中加入 3-溴-5-氯-2-氟苯甲酸甲酯 (7.39g, 27.6mmol)、新戊酰胺 (8.38g, 83mmol)、碳酸铯 (11.70g, 35.9mmol) 和 1,4-二噁烷 (30mL)。将得到的混合液用 Ar 清洁 5 分钟,随后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.79g, 1.38mmol) 和 XANTPHOS (1.12g, 1.93mmol),随后用 Ar 再次清洁 5 分钟。将反应管密封,并在油浴中在 110°C 加热 3 小时。等分试样的 LCMS 显示完全转化,将反应物,将合并的有机部分依次用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩。将得到的物质吸附至硅胶上,并通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc-庚烷 (1-10%) 梯度洗脱纯化,得到 5-氯-2-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯 (4.76g, 16.5mmol, 60% 收率,为黄色固体:LCMS (m/z): 288.0 (MH^+), $t_R=0.96$ 分钟

[0140] 原料 2-氟-3-(N-(丙磺酰基)丙基磺酰氨基)苯甲酸甲酯的制备 (III, 流程 III, (3c):

[0141]



[0142] 步骤 1: 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯的制备

[0143] 将 2-氟-3-硝基苯甲酸 (5g, 27.0mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液用浓 H_2SO_4 (1.4mL, 27.0mmol) 处理, 并将得到的反应混合液在 50°C 搅拌 16 小时。减压下除去溶剂, 并将残余物用 EtOAc 稀释。将该有机溶液用饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤直至水相达中性 pH。将两相分离。将有机物用水、盐水洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。将该溶液过滤, 并浓缩, 得到粗制的 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (5.1g, 25.2mmol, 93%), 为浅黄色固体, 其未经处理地用于下一步骤。

[0144] LCMS (m/z): 258.1 (MH^+), $t_R=0.74$ 分钟; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 4.00 (s, 3H), 7.38 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.14–8.27 (m, 2H)。

[0145] 步骤 2: 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯的制备

[0146] 向 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (2.6g, 12.8mmol) 在 MeOH (150mL) 中的溶液中加入锌粉 (8.4g, 128mmol), 并将该混合液在冰浴中冷却至 0°C 。历经 10 分钟向该混悬液中分批加入氯化铵 (6.9g, 128mmol)。使该非均相反应混合液温至室温, 并搅拌 1 小时。将该反应混合液经由 Celite 垫过滤, 并将收集的滤液浓缩为米白色固体。将该残余物混悬于 EtOAc 中, 超声波处理, 并经由 Celite 过滤, 并浓缩得到的滤液, 得到 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (2.04g, 11.8mmol, 92%), 为棕色油状物。将该物质未经进一步纯化地用于下一步骤中。

[0147] LCMS (m/z): 170.0 (MH^+), 211.1 ($\text{M}+\text{ACN}^+$), $t_R=0.51$ 分钟; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 3.85 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H), 6.87–7.03 (m, 2H), 7.19–7.33 (m, 2H)。

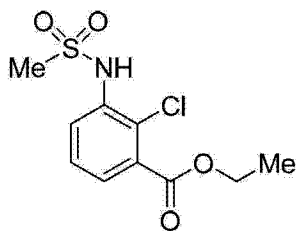
[0148] 步骤 3: 2-氟-3-(N-(丙磺酰基)丙基磺酰氨基)苯甲酸甲酯

[0149] 将 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (2.04g, 12.1mmol) 溶于在装备有磁性搅拌棒的圆底烧瓶中的 DCM (100mL) 中。通过注射器加入 Et_3N (5.0mL, 36.2mmol)。将该反应混合液冷却至 0°C , 并滴加丙-1-磺酰氯 (1.6mL, 14.3mmol)。将该澄清的橙色反应混合液在室温搅拌过夜。LCMS 显示该反应仅部分完成, 然后加入另外的丙-1-磺酰氯 (1.4mL, 12.1mmol), 并将该反应混合液搅拌 3 小时。第二次 LCMS 分析显示留下一些原料。再次加入丙-1-磺酰氯 (0.14mL, 1.2mmol), 并将该反应混合液再搅拌 2 小时。然后将该反应混合液用 DCM 稀释, 并淬灭用水。将两相分离, 将有机部分用水、盐水洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。蒸发溶剂, 得到 4.77g 粗制的物质。通过快速柱色谱经硅胶 (0–50% EtOAc–庚烷) 纯化, 随后与 Et_2O 研磨, 得到 2-氟-3-(N-(丙磺酰基)丙基磺酰氨基)苯甲酸甲酯 (3.41g, 8.94mmol, 74%), 为浅桔黄色固体。

[0150] LCMS (m/z): 382.2 (MH^+), $t_R=0.95$ 分钟; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 1.10 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H), 1.90–2.04 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.96 (m, 3H), 7.31 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (td, $J=7.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (td, $J=7.2, 2.0\text{Hz}$, 4H)。

[0151] 原料 2-氯-3-(甲基磺酰氨基)苯甲酸乙酯的制备 (IV, 流程 III, (3d)):

[0152]



[0153] 步骤 1. 2-氯-3-硝基苯甲酸乙酯的制备：

[0154] 在 0° C 向 2-氯-3-硝基苯甲酸 (2.0g, 9.9mmol) 在 DCM 中的混合液中加入草酰氯 (1.0mL, 11.9mmol), 随后加入催化剂 DMF (0.15mL, 2.0mmol)。将得到的反应混合液搅拌 15 分钟, 此时移去冰浴, 并使该反应混合液温至室温。将该反应混合液再次冷却至 0° C, 并加入 EtOH (12mL, 200mmol)。使反应保持 2 天, 使该反应混合液温至室温。将该反应混合液在真空下浓缩, 将得到的油状物溶于 Et₂O 中, 并用 1M NaOH 水溶液 (25mL)、水 (3X25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。将 Et₂O 层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并除去挥发物, 得到 2-氯-3-硝基苯甲酸乙酯 (2.0g, 8.7mmol, 88%), 为黄色油状物。

[0155] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.45 (q, J=7.0Hz, 2H) 7.48 (t, J=7.9Hz, 1H) 7.84 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H) 7.94 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H)

[0156] 步骤 2. 3-氨基-2-氯苯甲酸乙酯的制备：

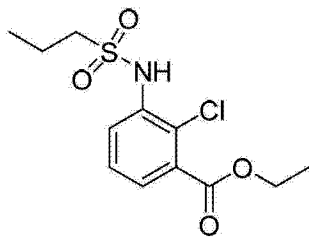
[0157] 在 22° C 向 2-氯-3-硝基苯甲酸乙酯 (2g, 8.71mmol) 在 HOAc (50mL) 中的溶液中加入铁 (4.86g, 87mmol)。添加后 15 分钟该反应出现放热。将该反应混合液在室温搅拌 18 小时。将该反应混合液用 EtOAc 稀释, 并经由 Celite 过滤, 用 EtOAc 充分洗涤收集的固体。将合并的滤液用 1M NaOH 水溶液 (2x200mL)、水 (3X200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。将 EtOAc 层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并浓缩, 得到 3-氨基-2-氯苯甲酸乙酯 (1.69g, 8.5mmol, 97%), 为黄色油状物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (t, J=7.0Hz, 3H) 4.24 (br. s., 2H) 4.39 (q, J=7.0Hz, 2H) 6.88 (dd, J=7.8, 1.57Hz, 1H) 7.05-7.19 (m, 2H)

[0158] 步骤 3. 2-氯-3-(甲基磺酰氨基)苯甲酸乙酯的制备：

[0159] 向 3-氨基-2-氯苯甲酸乙酯 (845mg, 4.23mmol) 和吡啶 (1.03mL, 12.7mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.33mL, 4.2mmol), 并将该反应混合液搅拌过夜。该反应混合液的 TLC 显示完全反应。将该反应混合液浓缩为油状物, 并在 EtOAc 和水之间分配。将 EtOAc 层洗涤用水 (3X25mL) 和盐水 (25mL)。将 EtOAc 层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并浓缩, 得到米黄色固体。将该固体溶于 DCM 中, 并吸附至硅胶上。将该物质通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc-庚烷 (0-100%) 梯度洗脱纯化, 得到 2-氯-3-(甲基磺酰氨基)苯甲酸乙酯 (880mg, 3.17mmol, 74.9%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H) 3.01 (s, 3H) 4.42 (q, J=7.3Hz, 2H) 7.01 (br. s., 1H) 7.37 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.64 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.2Hz, 1H)

[0160] 原料 2-氯-3-(丙基磺酰氨基)苯甲酸乙酯的制备 (V, 流程 I, (1b)):

[0161]

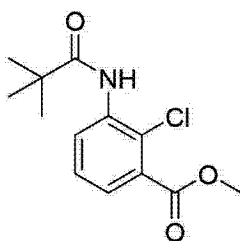


[0162] 使用与原料 IV 的步骤 3 相似的操作, 替换适合的试剂, 制备该化合物。

[0163] LCMS(m/z): 306.0 (MH^+), t_R =0.83 分钟; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (t, J =7.4 Hz, 3H) 1.41 (t, J =7.24Hz, 3H) 1.80-1.92 (m, 2H) J =7.83, 1.57Hz, 1H) 7.85 (dd, J =8.22, 1.57 Hz, 1H)

[0164] 原料 2-氯-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯的制备 (VI, 流程 I, (1b)):

[0165]



[0166] 步骤 1 和 2 与中间体 (IV) 的步骤 1 和 2 相同。

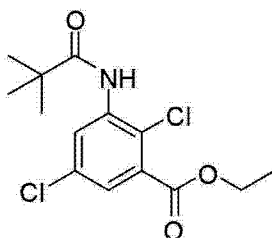
[0167] 步骤 3. 2-氯-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯的制备

[0168] 在 0° C 向 3-氨基-2-氯苯甲酸甲酯 (2.5g, 13.5mmol) 和 Et_3N (3.8ml, 26.9mmol) 在 DCM (50ml) 中的溶液中加入新戊酰氯 (1.8ml, 14.8mmol)。使该反应温至室温过夜。将该混合液用 EtOAc 稀释。将 EtOAc 层用 1.0M HCl 水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤, 并干燥 ($MgSO_4$)。将该溶液过滤, 并浓缩, 得到 2-氯-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯 (3.5g, 13.0mmol, 96% 收率), 为淡粉红色油状物, 将其未经进一步纯化地使用:

[0169] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 9H) 3.94 (s, 3H) 7.33 (t, J =8.0Hz, 1H) 7.54 (dd, J =7.8, 1.57Hz, 1H) 8.24 (br. s., 1H) 8.60 (dd, 1H)。

[0170] 原料 2,5-二氯-3-新戊酰氨基苯甲酸乙酯的制备 (VII, 流程 I, (1b)):

[0171]



[0172] 步骤 1: 3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯的制备

[0173] 将 2,5-二氯-3-硝基苯甲酸乙酯 (2g, 7.57mmol, 根据原料 I 的步骤 1 的操作制备) 在 MeOH (40mL) 中的溶液加入铁粉 (2.12g, 37.9mmol) 和氯化铵 (1.22g, 22.7mmol) 在水 (20mL) 中的混合液中。在氮气下将得到的混悬液在油浴中在 60° C 搅拌 2 小时。将该混悬液冷却至室温, 并用 EtOAc 稀释。将该有机溶液用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩, 得到所需的 3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯 (1.6g, 90%), 为黄色固体, 将其未经进一步纯化

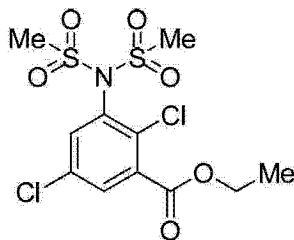
地用于下一个步骤:LCMS(m/z):275(MH⁺+ACN), t_R=0.91 分钟; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(t, J=7.0Hz, 3H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 5.94(s, 2H), 6.83(d, J=2.4Hz, 1H), 6.95(d, J=2.4Hz, 1H)。

[0174] 步骤 2:2,5-二氯-3-新戊酰氨基苯甲酸乙酯的制备

[0175] 在氮气下使用冰浴将 3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(1.6g,6.8mmol)和三乙胺(1.9mL,13.7mmol)在 DCM 中的溶液冷却至 0°C。通过注射器滴加新戊酰氯(0.92mL,7.52mmol)。使该反应混合液温至室温,并搅拌 3 小时。LCMS 显示 80% 转化,并加入另外的三乙胺(1.0mL,6.9mmol)和新戊酰氯(90 μL,0.8mmol)。在室温继续搅拌 15 小时。将该反应混合液用 EtOAc 稀释,并将有机物用水、1N HCl 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩,得到 2,5-二氯-3-新戊酰氨基苯甲酸乙酯(2.5g,84%),为棕色油状物,将未经进一步纯化地使用:LCMS(m/z):318(MH⁺), t_R=1.11 分钟。

[0176] 原料 2,5-二氯-3-(N-(甲磺酰基)甲基磺酰氨基)苯甲酸乙酯的制备(VIII,流程 III,(3c)):

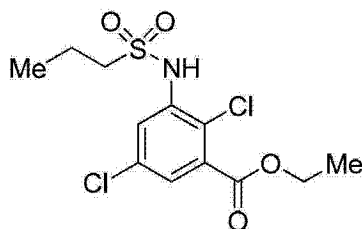
[0177]



[0178] 根据与中间体 IV 的步骤 3 相似的磺酰化操作从 3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(中间体 VII,步骤 1)制备该物质:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm :1.35(t, 3H), 3.44(s, 6H), 4.37(q, 2H), 7.45(s, 1H), 7.83(s, 1H)

[0179] 原料 2,5-二氯-3-(丙基磺酰氨基)苯甲酸乙酯的制备(IX,流程 III,(3d)):

[0180]

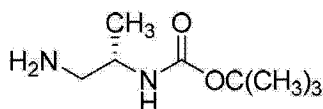


[0181] 根据与中间体 IV 的步骤 3 相同的磺酰化操作从 3-氨基-2,5-二氯苯甲酸乙酯(中间体 VII,步骤 1)制备该物质:

[0182] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm:0.98(t, 3H), 1.34(t, 3H), 1.79(m, 2H) 3.03(t, 2H), 4.34(q, 2H), 6.88(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.79(s, 1H)。

[0183] 原料(S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备(X, NHR₅):

[0184]



[0185] 步骤 1.(S)-1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制

备：

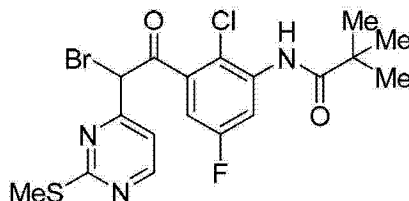
[0186] 向 (S)-1-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (7.4g, 42.2mmol) 在干燥 THF (420mL) 中的搅拌下的溶液加入苯邻二甲酰亚胺 (6.83g, 46.4mmol) 和 PPh_3 (12.2g, 46.4mmol)。然后在室温向该搅拌下的溶液中滴加 DEAD (7.3mL, 46.4mmol)，并保持 3 小时。然后将该反应混合液浓缩，并将残余物经快速色谱 (SiO_2 , 70:30 - 50:50 己烷-EtOAc) 纯化，得到 12.5g (S)-1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯。LCMS(m/z): 205.1 (M+H-Boc), t_R =0.86 分钟; ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 7.82-7.87 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 4.60-4.76 (br d, 1H), 4.03-4.20 (br s, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.21 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0187] 步骤 2. (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备：

[0188] 将胍一水合物 (20mL, 643mmol) 加入 (S)-1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (12.5g, 41.1mmol) 在干燥 MeOH (150mL) 中的混悬液中，并将得到的混合液加热至 50°C 达 1 小时。冷却至室温后，将该反应混合液通过烧结漏斗过滤，并将滤液浓缩。将得到的残余物混悬于 Et_2O (300mL) 中，并过滤，用 Et_2O 充分洗涤滤饼。将合并的滤液过滤，并浓缩，得到 6.3g (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯： ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 4.44-4.71 (br s, 1H), 3.53-3.74 (br m, 1H), 2.75 (dd, J=4.9, 12.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=6.6, 12.9Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.15-1.34 (br s, 2H), 1.12 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0189] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺的制备 (XI, 流程 I, (1d))：

[0190]



[0191] 步骤 1. N-(2-氯-5-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺的制备：

[0192] 在 0°C 向 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (1.26mL, 9.04mmol) 和 2-氯-5-氟-3-新戊酰氨基-苯甲酸甲酯 (I, 2.0g, 6.95mmol) 在 THF (35mL) 中的冷却的溶液中缓慢加入 LiHMDS (1.0M 在 THF 中, 25.7mL, 25.7mmol)。将该反应保持在 0°C 达 2 小时。该反应等分试样的 LCMS 显示完全转化，并将该反应通过加入 1.0M HCl 水溶液淬灭。将得到的混合液在室温搅拌 1 小时，然后加入 EtOAc，并用饱和 NaHCO_3 水溶液将得到的两相混合液中和至 pH8。将两相分离，并将水相用 EtOAc 萃取。将有机相合并，用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，并浓缩。将得到的残余物吸附至硅胶上，并通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc-庚烷 (0-30%) 梯度洗脱纯化，得到 N-(2-氯-5-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺 (2.24g, 5.66mmol, 81% 收率)，为黄色固体： ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37 (s, 9H) 2.62 (s, 3H) 5.70 (s, 1H) 6.64 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.03 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H) 8.27 (br. s., 1H) 8.36 (d, J=5.3Hz, 1H) 8.41 (dd, J=10.6, 2.93Hz, 1H)。

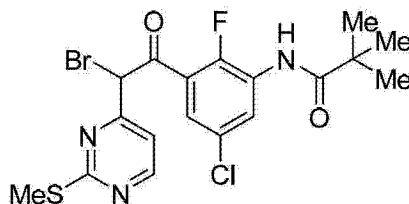
[0193] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯-5-氟苯基)

新戊酰胺的制备：

[0194] 在 -5°C (冰-盐水浴) 向 N-(2-氯-5-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺 (2.42g, 6.11mmol) 在 DCM (61mL) 中的溶液中分两批加入 NBS (1.09g, 6.11mmol), 将该反应混合液在两次添加之间搅拌 5 分钟。将该反应保持在 5°C 达 1 小时, 此时 TLC 分析显示完全转化。将该反应用水淬灭, 并用 DCM 萃取。将有机部分用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩, 得到 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺 (2.81g, 5.92mmol, 97% 收率), 为黄色泡沫, 其放置后缓慢结晶: LCMS (m/z): 476.0 (MH^+), t_{R} =1.14-1.25 分钟。

[0195] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺的制备 (XII, 流程 I, (1d)):

[0196]



[0197] 步骤 1. N-(5-氯-2-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺的制备

[0198] 将火焰烘干的烧瓶中装入在 THF (10mL) 中的 5-氯-2-氟-3-新戊酰氨基苯甲酸甲酯 (II, 2.5g, 8.69mmol) 和 4-甲基-2-甲硫基吡啶 (1.62g, 11.30mmol)。将该溶液冷却至 0°C , 并缓慢加入在 THF 中的 LiHMDS (1.0M, 32.1mL, 32.1mmol)。将该反应混合液在 0°C 搅拌 1 小时, 然后在室温搅拌 18 小时。将该反应混合液用 HCl 水溶液 (1.0M, 12mL, 12mmol) 淬灭, 并在室温搅拌 1 小时。将该混合液在 EtOAc 和水之间分配, 并将各层分离。将有机部分依次用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将得到的残余物通过快速色谱经硅胶用 EtOAc/己烷 (25-50%) 梯度洗脱纯化。得到 N-(5-氯-2-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺 (2.42g, 6.00mmol, 69% 收率), 为黄色固体: LCMS (m/z): 396.2 (MH^+), t_{R} =1.20 分钟

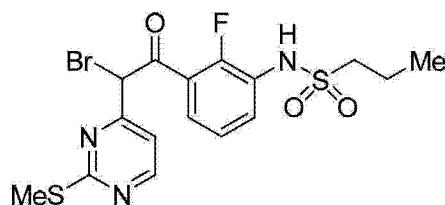
[0199] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺的制备:

[0200] 在 -5°C 向 N-(5-氯-2-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺 (2.42g, 6.00mmol) 在 DCM (60mL) 中的搅拌下的混悬液中分两批加入 NBS (1.07g, 6.00mmol), 将该反应混合液在两次添加之间搅拌 15 分钟。然后将该反应混合液在室温搅拌 2 小时。将该反应用水淬灭, 并用 DCM 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩, 得到 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺 (2.94g, 6.2mmol), 为黄色泡沫, 将未经进一步纯化地使用:

[0201] LCMS (m/z): 476.2 (MH^+), t_{R} =1.15 分钟。

[0202] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XIII, 流程 III, (3f)):

[0203]



[0204] 步骤 1. N-(2-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

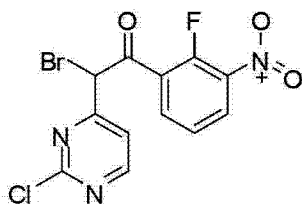
[0205] 根据与原料 XI 的步骤 1 相同的操作从原料 III 制备该物质:LCMS(m/z):384.1(MH^+), t_R =0.97 分钟,宽峰; 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm 1.06(t, 3H), 1.90(m, 2H), 2.63(s, 3H), 3.11(m, 2H), 6.09(s, 1H), 6.69(d, J =5.48Hz, 1H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.59-7.75(m, 2H), 8.37(d, J =5.48Hz, 1H), 来自互变异构体的混合物。

[0206] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0207] 根据与原料 XI 的步骤 2 相同的操作从 N-(2-氟-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)丙-1-磺酰胺制备该物质(96% 收率):LCMS(m/z):462.0/464.0(MH^+), t_R =0.97 分钟; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06(t, J =7.43Hz, 3H), 1.88(m, 2H), 2.49(s, 3H), 3.02-3.16(m, 2H), 6.14(s, 1H), 6.63(br. s., 1H), 7.29(t, 1H, J =6.7Hz), 7.35(d, 1H, J =5.1Hz), 7.70(t, J =6.7Hz, 4H), 7.86(t, J =7.2Hz, 4H), 8.61(d, J =5.09Hz, 4H)。

[0208] 原料 2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮的制备(XIV, 流程 IV, (4b)):

[0209]



[0210] 步骤 1. 2-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮的制备:

[0211] 在 0°C 向 2-氯-4-甲基嘧啶(2.86g, 22.3mmol) 和 2-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(来自中间体 III, 步骤 1, 4.43g, 22.3mmol) 在 THF(25mL) 中的溶液中缓慢加入在 THF 中的 LiHMDS(1.0M, 44.5mL, 44.5mmol)。将该深色的反应混合液在 0°C 搅拌 2 小时, 此时通过加入 1.0M HCl 水溶液将其淬灭, 并使其在室温搅拌过夜。通过真空过滤除去得到的沉淀。将收集的滤液浓缩, 并将得到的残余物用 EtOH 研磨, 得到 2-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮(447mg, 1.5mmol), 为褐色固体:LCMS(m/z):295.9(MH^+), t_R =0.98 分钟; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.31(s, 1H), 7.01(d, J =5.5Hz, 1H), 7.42(t, J =8.6Hz, 1H), 8.09(m, 1H), 8.22(m, 1H), 8.51(d, J =5.5Hz, 1H)。

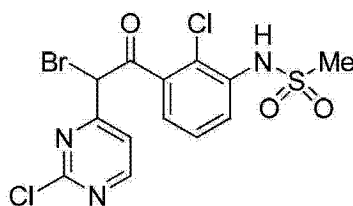
[0212] 步骤 2: 2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮的制备:

[0213] 在 -10°C 向 2-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮(220mg, 0.74mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液中分三批加入 NBS(132mg, 0.74mmol), 在各次添加之间将该反应混合液搅拌 5 分钟。将该反应混合液在 -10°C 搅拌 30 分钟。将该

反应混合液在 DCM 和水之间分配,并将各层分离。将有机部分用水和盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,并浓缩,得到 272mg 棕色油状物。将粗制的物质通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc-庚烷 (0-50%) 梯度洗脱纯化,得到 2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮 (142mg, 0.33mmol, 44%): LCMS (m/z): 375.9 (MH^+), t_R =0.86 分钟; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.20 (s, 1H, 酮式), 7.42 (td, J =8.02, 3.5Hz, 1H 烯醇式), 7.49 (t, J =8.0Hz, 1H, 酮式), 7.62 (d, J =6.3Hz, 1H, 烯醇式), 7.71 (d, J =5.1Hz, 1H, 酮式), 7.75 (m, 1H, 烯醇式), 8.12-8.17 (m, 1H, 烯醇式), 8.21 (m, 1H, 酮式), 8.29 (m, 1H, 酮式), 8.68 (d, J =6.3Hz, 4H, 烯醇式), 8.75 (d, J =5.5Hz, 1H, 酮式), 为互变异构体的混合物。

[0214] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)甲磺酰胺的制备 (XV, 流程 III, (3f)):

[0215]



[0216] 步骤 1. 1-(2-氯-3-硝基苯基)-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酮的制备:

[0217] 根据与中间体 XI 的步骤 1 相同的操作从中间体 IV 制备该物质: LCMS (m/z): 359.9 (MH^+), t_R =0.64-0.81 分钟; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.06 (s, 3H) 5.78 (s, 1H) 6.92 (d, J =5.1Hz, 1H) 7.34-7.47 (m, 2H) 7.77 (dd, J =7.0, 2.7Hz, 1H) 8.47 (d, J =5.5Hz, 1H)。

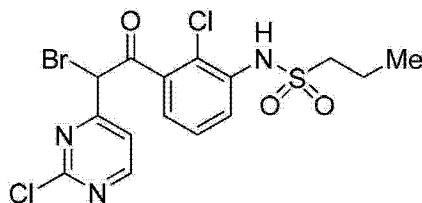
[0218] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)甲磺酰胺的制备:

[0219] 根据与中间体 XI 的步骤 2 相同的操作制备该物质:

[0220] LCMS (m/z): 439.9 (MH^+), t_R =0.81 分钟; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 酮: 3.07 (s, 3H) 6.08 (s, 1H) 6.99 (s, 1H) 7.45-7.49 (m, 2H) 7.74 (d, J =5.1Hz, 1H) 7.87 (dd, J =7.2, 2.54Hz, 1H) 8.75 (d, J =5.1Hz, 1H); 烯醇: 3.06 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.23-7.26 (m, d1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.59 (d, J =5.5Hz, 1H) 7.77 (dd, J =8.2, 1.17Hz, 1H) 8.66 (d, J =5.5Hz, 1H), 为互变异构体的混合物。

[0221] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XVI, 流程 III, (3f)):

[0222]



[0223] 步骤 1: N-(2-氯-3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0224] 根据与中间体 XI 的步骤 1 相同的操作从中间体 V 制备该物质: LCMS (m/z): 388.0 (MH^+), t_R =1.01 分钟; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05 (t, 3H) 1.76-1.96 (m, 2H)

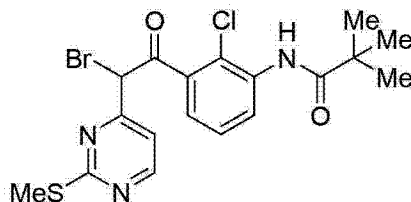
2.92-3.24(m, 2H) 4.42(s, 1H) 5.78(s, 1H) 6.92(d, J=5.3Hz, 1H) 6.95(s, 1H) 7.34-7.38(m, 1H) 7.39-7.42(m, 1H) 7.74-7.82(m, 1H) 7.86(dd, J=6.9, 3.1Hz, 1H) 8.47(d, J=5.3Hz, 1H) 8.63(d, J=5.0Hz, 1H)。

[0225] 步骤2. N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)丙-1-磺酰胺:

[0226] 根据与中间体 XI 的步骤2相同的操作从 N-(2-氯-3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)丙-1-磺酰胺制备该物质: LCMS(m/z): 439.9(MH⁺), t_R=0.81 分钟; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.99-1.15(m, 6H), 1.78-1.95(m, 4H), 3.03-3.21(m, 4H), 6.08(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.74(d, J=5.09Hz, 1H), 8.75(d, J=5.09Hz, 1H); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98-1.11(m, 3H), 1.77-1.97(m, 2H), 2.99-3.28(m, 2H), 6.89(s, 1H), 7.15-7.24(m, 1H), 7.35-7.42(m, 1H), 7.59(d, J=5.5Hz, 1H), 7.79(d, J=8.2Hz, 1H), 7.89(dd, J=6.1, 3.7Hz, 1H), 8.66(d, J=5.5Hz, 1H), 为互变异构体的混合物。

[0227] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)新戊酰胺的制备 (XVII, 流程 III, (3f)):

[0228]



[0229] 步骤1. N-(2-氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺的制备:

[0230] 根据与中间体 XI 的步骤1相同的操作从中间体 VI 制备该物质: LCMS(m/z): 378.0(MH⁺), t_R=1.01 分钟; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36(s, 9H), 2.61(s, 3H), 5.68(s, 1H), 6.62(d, J=5.1Hz, 1H), 7.24-7.42(m, 2H), 8.19(br. s., 1H), 8.34(d, J=5.5Hz, 1H), 8.49(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H)。

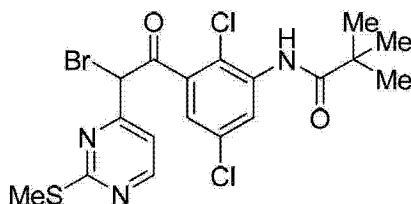
[0231] 步骤2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)新戊酰胺的制备

[0232] 根据与中间体 XI 的步骤2相同的操作从 N-(2-氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺制备该物质:

[0233] LCMS(m/z): 457.9(MH⁺), t_R=1.02-1.12 分钟; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37(s, 18H), 2.54(s, 3H), 2.64(s, 3H), 6.06(s, 1H), 7.12(d, J=7.4Hz, 1H), 7.24-7.44(m, 4H), 8.14(br. s., 2H), 8.48-8.56(m, 2H), 8.57-8.65(m, 1H), 为互变异构体的混合物。

[0234] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)新戊酰胺的制备 (XVIII, 流程 III, (3f)):

[0235]



[0236] 步骤 1. N-(2,5-二氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺的制备:

[0237] 根据与原料 XI 步骤 1 相同的操作从中间体 VII 制备该物质:LCMS(m/z):412(MH⁺), t_R=1.23 分钟。

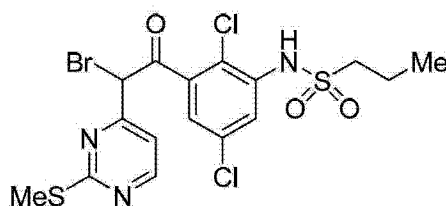
[0238] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)新戊酰胺的制备:

[0239] 根据与原料 XI 的步骤 2 相同的操作从 N-(2,5-二氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)新戊酰胺制备该物质:

[0240] LCMS(m/z):492(MH⁺), t_R=1.16-1.28 分钟。

[0241] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XIX, 流程 III, (3f)):

[0242]



[0243] 步骤 1. N-(2,5-二氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

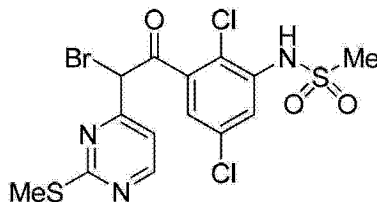
[0244] 根据与中间体 XI 的步骤 1 相同的操作从中间体 IX 制备该物质:LCMS(m/z):434(MH⁺), t_R=1.14 分钟。

[0245] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0246] 根据与原料 XI 的步骤 2 相同的操作从 N-(2,5-二氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)丙-1-磺酰胺制备该物质:LCMS(m/z):514(MH⁺), t_R=1.09-1.20 分钟。

[0247] 原料 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)甲磺酰胺的制备 (XX, 流程 III, (3f)):

[0248]



[0249] 步骤 1. N-(2,5-二氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)甲磺酰胺的制备:

[0250] 根据与中间体 XI 的步骤 1 相同的操作从中间体 VIII 制备该物质:LCMS(m/z):406(MH⁺), t_R=1.03 分钟。

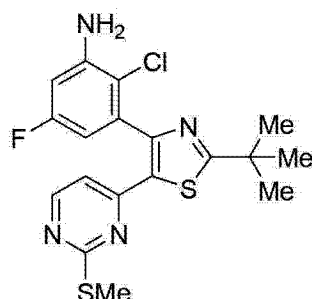
[0251] 步骤 2. N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)甲磺酰胺的制备:

[0252] 根据与中间体 XI 的步骤 2 相同的操作从 N-(2,5-二氯-3-(2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)苯基)甲磺酰胺制备该物质。

[0253] LCMS(m/z): 486(MH⁺), t_R=0.98-1.09 分钟。

[0254] 原料 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯胺的制备 (XXI, 流程 I, (1f)):

[0255]



[0256] 步骤 1. N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺的制备:

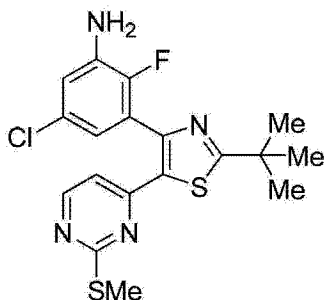
[0257] 在 Ar 气下在室温向 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯-5-氟苯基)-新戊酰胺 (XI, 489mg, 1.03mmol) 在 DMA(4.7mL) 中的溶液中加入 2,2-二甲基丙基硫代酰胺 (131mg, 1.12mmol)。将该反应混合液在室温搅拌 1 小时,然后加热至 80° C,并在 80° C 保持 3 小时。通过 LCMS 确定该反应完成。将该反应混合液用水稀释,并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并,用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并浓缩。将得到的残余物吸附至硅胶上,并通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc: 庚烷 (0-15%) 梯度洗脱纯化,得到 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺 (175mg, 0.36mmol, 38%), 为白色泡沫: LCMS(m/z): 493.1(MH⁺), t_R=1.42 分钟。

[0258] 步骤 2. 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯胺的制备:

[0259] 将 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺 (175mg, 0.355mmol) 在 EtOH(3.6mL) 中的溶液用 6.0M HCl 水溶液 (1.8mL, 10.7mmol) 处理。将该反应混合液在油浴中在 80° C 加热 18 小时,然后冷却至室温,用 EtOAc 稀释,并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液淬灭至 pH8。将各相分离,并将水层用 EtOAc 萃取两次。将有机部分合并,用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并浓缩。将得到的残余物吸附至硅胶上,并通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc: 庚烷 (0-50%) 梯度洗脱纯化,得到 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯胺 (104mg, 0.25mmol, 71% 收率), 为白色泡沫: LCMS(m/z): 409.1(MH⁺), t_R=1.17 分钟。

[0260] 原料 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯胺的制备 (XXII, 流程 I, (1f)):

[0261]



[0262] 步骤1:N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-5-氯-2-氟苯基)-新戊酰胺的制备:

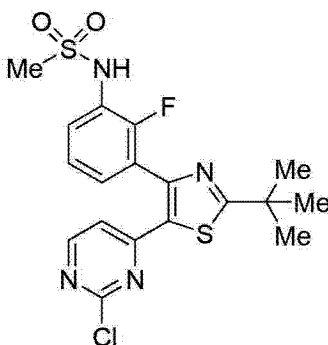
[0263] 根据用于中间体 XXI 的步骤 1 的操作从中间体 XII 制备该物质: LCMS(m/z): 493.0 (MH⁺), t_R=1.39 分钟; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35(s, 9H) 1.38(s, 9H) 2.57-2.66(m, 3H) 7.52-7.59(m, 1H) 7.66-7.74(m, 1H) 8.33-8.40(m, 1H) 8.48-8.57(m, 1H)。

[0264] 步骤 2. 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯胺的制备：

[0265] 根据用于中间体 XX 的步骤 2 的操作从 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)-新戊酰胺制备标题化合物: LCMS(m/z): 409.0 (MH⁺), t_R=1.26 分钟。

[0266] 原料 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)甲磺酰胺的制备 (XXIII, 流程 IV, (1g))

[0267]



[0268] 步骤 1.2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑:

[0269] 根据用于原料 XXI 的步骤 1 的操作从原料 XIV 制备所需物质: LCMS(m/z): 393.0 (MH⁺), t_R=1.13 分钟; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.51 (s, 9H), 7.01 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.33-7.52 (m, 1H), 7.78-7.97 (m, 1H), 8.03-8.24 (m, 1H), 8.48 (d, J=5.1Hz, 1H)。

[0270] 步骤 2.3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺的制备:

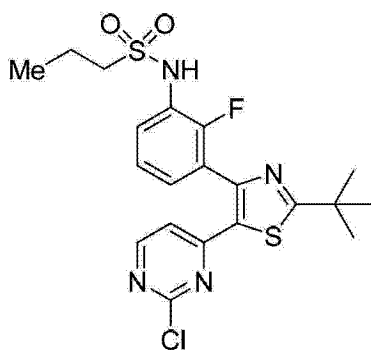
[0271] 将 2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)-4-(2-氟-3-硝基苯基)噻唑 (34mg, 0.087mmol) 溶于 HOAc (3mL) 中, 并加入铁 (48mg, 0.87mmol)。将该反应混合液在室温搅拌 24 小时。LCMS 显示仍存在少量原料。将该反应混合液用 EtOAc 稀释, 过滤, 并将滤液蒸发。将残余物在饱和的 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间分配, 并将各层分离。将水相用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤, 并干燥 (Na₂SO₄)。将粗制的物质吸附至硅胶上, 并通过快速色谱经硅胶纯化 (2:1 至 1:1 庚烷-EtOAc), 得到标题中间体 (5.9mg, 0.016mmol): LCMS (m/z): 363.0 (MH⁺), t_R=1.03 分钟。

[0272] 步骤 3. N-(3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)甲磺酰胺的制备:

[0273] 使用吡啶作为溶剂,根据用于原料 IV 的步骤 3 的制备的磺酰化操作从 3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺制备标题中间体:LCMS(m/z):441.1(MH⁺), t_R=1.04 分钟。

[0274] 原料 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙磺酰胺的制备 (XXIV, 流程 IV, (1g):

[0275]

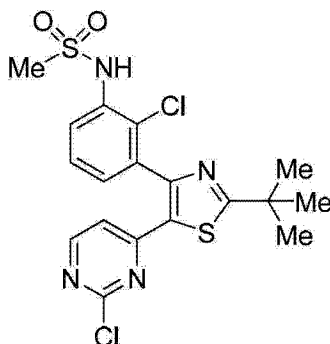


[0276] 使用吡啶作为溶剂,根据用于中间体 IV 的步骤 3 的操作通过使用 1-丙磺酰氯磺酰化 3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺(中间体 XXIII, 步骤 2) 得到所需化合物。

[0277] LCMS(m/z):469.0(MH⁺), t_R=1.11 分钟。

[0278] 原料 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯苯基)甲磺酰胺的制备 (XXV, 流程 III, (1g)):

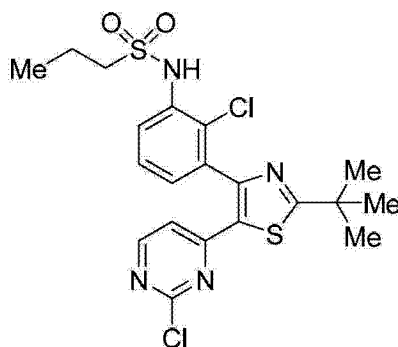
[0279]



[0280] 根据用于中间体 XXI 的步骤 1 的操作从中间体 XV 得到所需化合物:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm1.51(s, 9H)3.08(s, 3H)6.66(d, J=5.5Hz, 1H)6.94(s, 1H)7.28(dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H)7.45(t, J=8.0Hz, 1H)7.82(dd, J=8.2, 1.17Hz, 1H)8.34(d, J=5.5Hz, 1H)。

[0281] 原料 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯苯基)丙磺酰胺的制备 (XXVI, 流程 III, (1g)):

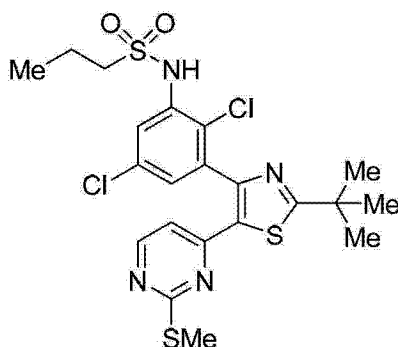
[0282]



[0283] 根据用于原料 XXI 的步骤 1 的操作从中间体 XVI 得到所需化合物:LCMS(m/z):485.2(MH⁺), t_R=1.2 分钟; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.06(t, J=7.4Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 1.89(m, 2H), 3.09-3.18(m, 2H), 6.64(d, J=5.5Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 7.19-7.30(m, 1H), 7.43(t, J=7.8Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 8.33(d, J=5.1Hz, 1H)。

[0284] N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2,5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺的制备(XXVII, 流程 III, (1g)):

[0285]

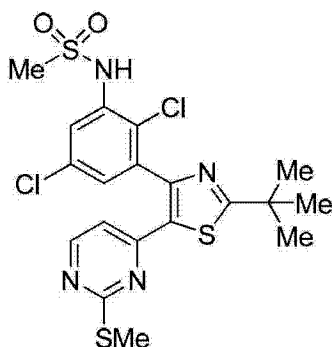


[0286] 根据用于中间体 XXI 的操作从中间体 XIX 得到标题化合物。

[0287] LCMS(m/z):531(MH⁺), t_R=1.30 分钟。

[0288] N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2,5-二氯苯基)甲磺酰胺的制备(XXVIII, 流程 III, (1g)):

[0289]

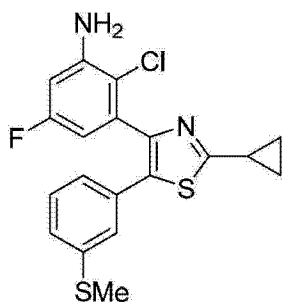


[0290] 根据用于原料 XXI 的操作从中间体 XX 得到标题化合物。

[0291] LCMS(m/z):503/505(MH⁺), t_R=1.22 分钟。

[0292] 原料 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯胺的制备(XXIX, 流程 V, (1f)):

[0293]



[0294] 步骤 1. N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺的制备：

[0295] 在室温向 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)乙酰基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺(中间体 XI, 489mg, 1.03mmol) 在 EtOH(5.1mL) 中的溶液中加入硫脲(392mg, 5.15mmol)。将该反应混合液在室温搅拌 15 分钟, 然后在油浴中加热至 75° C, 并在 75° C 保持 30 分钟。LCMS 显示完全转化, 并使该反应混合液冷却至室温。将该反应混合液用水稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将得到的残余物吸附至硅胶上, 并通过快速色谱经硅胶使用庚烷-EtOAc(20-100%) 梯度洗脱纯化, 得到 N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺(311mg, 0.68mmol, 66% 收率), 为浅黄色固体: LCMS(m/z): 452.2 (MH⁺), t_R=0.88 分钟。

[0296] 步骤 2. N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺的制备：

[0297] 在 0° C(冰-盐水浴) 在氮气下历经 10 分钟向内有溴化铜(II)(154mg, 0.69mmol) 在 ACN(7mL) 中的溶液的烘干的圆底烧瓶中加入亚硝酸叔丁酯(123 μL, 1.03mmol)。历经 10 分钟向该冷的反应混合液中加入 N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺(311mg, 0.69mmol) 在 ACN(6.9mL) 中的混悬液。然后将该反应混合液加热至 65° C 达 2 小时。等分试样的 LCMS 显示完全转化。将该反应混合液浓缩, 然后用 EtOAc 和水稀释。将各相分离, 并将水相用 EtOAc 萃取。将有机相合并, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 得到 N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺(320mg, 0.59mmol, 86% 收率), 为棕色泡沫: LCMS(m/z): 517.1 (MH⁺), t_R=1.29 分钟。

[0298] 步骤 3. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺的制备：

[0299] 向 N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺(320mg, 0.620mmol)、环丙基硼酸频哪醇酯(417mg, 2.48mmol)、磷酸钾(395mg, 1.86mmol) 在甲苯(5.2mL) 和水(1.0mL) 中的混合液中通入氮气。然后加入 Pd(OAc)₂(28mg, 0.124mmol) 和三环己基膦(70mg, 0.25mmol), 并将该反应混合液密封于反应管中, 并在油浴中加热至 100° C 达 18 小时。LCMS 显示转化 10-20%。加入另外的环丙基硼酸(213mg, 2.48mmol), 并将该反应混合液在 100° C 再保持 18 小时。等分试样的 LCMS 显示 90% 转化。使该反应混合液冷却至室温, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩。将得到的残余物吸附至硅胶上, 并通过快速色谱经硅胶使用庚烷-EtOAc(1-50%) 梯度洗脱纯化, 得到 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)噻

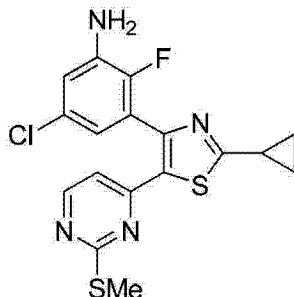
啉-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺(107mg, 0.22mmol, 36% 收率), 为浅棕色泡沫:LCMS(m/z):477.2(MH⁺), t_R=1.24 分钟。

[0300] 步骤 4. 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯胺的制备:

[0301] 将 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺(107mg, 0.224mmol) 在乙醇(2.2mL) 中的溶液用硫酸水溶液(50%v/v, 1.2mL) 处理。将得到的反应混合液在油浴中在 90° C 加热 8 小时。等分试样的 LCMS 显示 95% 转化。使该反应混合液冷却至室温, 然后将其小心地加入 EtOAc 和饱和的 NaHCO₃ 水溶液(碱化至 pH7) 的两相溶液中。将各相分离, 并将水层用 EtOAc 萃取。将有机部分合并, 用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩, 得到 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯胺(86mg, 0.22mmol, 98% 收率), 为橙色泡沫:LCMS(m/z):393.1(MH⁺), t_R=1.08 分钟。

[0302] 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺的制备(XXX, 流程 V, (1f):

[0303]



[0304] 步骤 1. N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺:

[0305] 将 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺(XII, 467mg, 0.98mmol) 和硫脲(374mg, 4.91mmol) 在 EtOH 中的混合液在 90° C 加热 45 分钟, 然后将其冷却至室温。将该反应混合液用 EtOAc(50ml) 稀释, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(25ml) 洗涤, 然后用盐水(25ml) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩。将得到的残余物通过快速色谱经硅胶用 EtOAc-庚烷(0-50%) 梯度洗脱纯化, 得到所需产物(484mg), 为黄色固体:LCMS(m/z):452.2(MH⁺), t_R=0.89 分钟。

[0306] 步骤 2. N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺:

[0307] 在 0° C 向溴化铜(II)(201mg, 0.90mmol) 在 ACN(10mL) 中的溶液中加入亚硝酸叔丁酯(139mg, 1.35mmol)。历经 10 分钟向该反应混合液中加入 N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺(480mg, 0.90mmol) 在 ACN(15mL) 中的浆液。然后将该反应混合液加热至 65° C 达 2 小时, 且 LCMS 显示只有部分转化。依次加入另外的 ACN(25ml) 和亚硝酸叔丁酯(139mg, 1.35mmol), 并将该反应混合液在 65° C 再搅拌 2.5 小时。将该反应混合液冷却至室温, 浓缩, 并将得到的残余物通过快速色谱经硅胶用 EtOAc-庚烷(0-30%) 洗脱纯化。得到所需产物(405mg, 87% 收率), 为淡黄色固体:LCMS(m/z):517.0(MH⁺), t_R=1.28 分钟。

[0308] 步骤 3. N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)新戊酰胺:

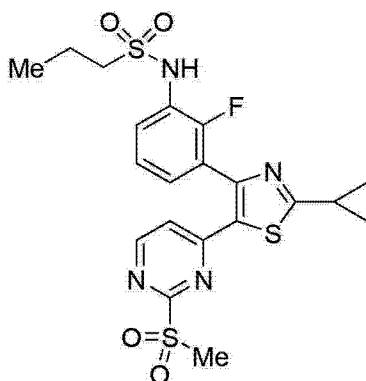
[0309] 将 N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氯-2-氟苯基)新戊酰胺 (400mg, 0.78mmol)、环丙基硼酸 (200mg, 2.33mmol) 和磷酸钾 (988mg, 4.65mmol) 在甲苯 (5mL) 和水 (0.50mL) 中的混合液用 Ar 清洁。加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (34.8mg, 0.155mmol) 和三环己基膦 (87mg, 0.31mmol), 随后用 Ar 清洁。然后将该反应混合液在 100°C 加热过夜。使该反应混合液冷却至室温, 在 EtOAc 和水之间分配, 并将各层分离。将有机部分用水、盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。将得到的残余物通过快速色谱经硅胶用庚烷-EtOAc (0-30%) 洗脱纯化, 得到所需产物 (143mg, 39% 收率), 为米白色固体: LCMS (m/z): 477.1 (MH^+), t_{R} =1.24 分钟。

[0310] 步骤 4. 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺的制备:

[0311] 将 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)新戊酰胺 (143mg, 0.300mmol) 在 EtOH (9mL) 中的溶液用 H_2SO_4 水溶液 (50%v/v, 3mL) 处理, 并将该反应混合液在回流下加热 8 小时。使该反应混合液冷却至室温, 浓缩, 并将得到的残余物溶于冰水 (30mL) 中, 通过固体 NaHCO_3 (6g) 中和, 并用 EtOAc 萃取 (2x30mL)。将有机萃取物合并, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到粗制的 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺, 为黄色残余物, 将其未经进一步纯化地使用: LCMS (m/z): 393.2 (MH^+), t_{R} =1.10 分钟; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.10-1.20 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.90 (s, 2H) 6.71 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H) 6.79-6.89 (m, 2H) 8.31 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[0312] 原料 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XXXI, 流程 V, (1h)):

[0313]



[0314] 步骤 1. N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺:

[0315] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 1 的操作从中间体 XIII 得到标题中间体: LCMS (m/z): 440.1 (MH^+), 481.1 ($\text{M}+\text{ACN}$), t_{R} =0.72 分钟; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.99 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.38 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 7.22-7.29 (m, 1H, 被溶剂信号部分覆盖), 7.42 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H) 8.51 (br. s., 1H)。

[0316] 步骤 2. N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)

丙-1-磺酰胺：

[0317] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 2 的操作得从中间体 XIII 到标题中间体：LCMS(m/z):503.1(MH⁺), t_R=1.11 分钟。

[0318] 步骤 3. N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺：

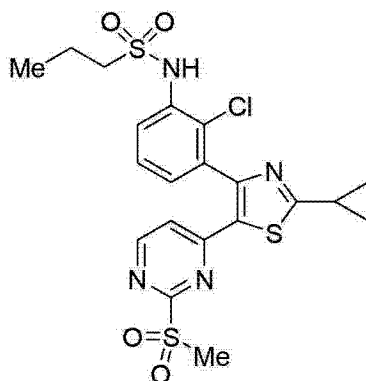
[0319] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 3 的操作从中间体 XIII 得到标题中间体：LCMS(m/z):465.2(MH⁺), t_R=1.05 分钟。

[0320] 步骤 4. N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺：

[0321] 在室温向 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺(306mg, 0.66mmol) 在 DCM(15ml) 中的溶液中加入 70%CPBA(325mg, 1.32mmol), 将该反应混合液在室温搅拌过夜。将该反应用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭, 将各相分离。将水相酸化至 pH5, 并用 DCM 萃取。将合并的有机部分干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 得到 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺(298mg, 0.600mmol), 将其未经进一步纯化地使用：LCMS(m/z):497.2.(MH⁺), t_R=0.85 分钟。

[0322] 原料 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备(XXXII, 流程 V, (1h)):

[0323]



[0324] 步骤 1. N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯苯基)新戊酰胺的制备：

[0325] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 1 的操作从中间体 XVII 得到标题中间体：LCMS(m/z):434.2(MH⁺), t_R=0.78 分钟；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) **δ ppm** 1.35(s, 9H), 2.51(s, 3H), 5.28(s, 2H), 6.28(d, J=5.5Hz, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.39(t, J=8.0Hz, 1H) 8.14(d, J=5.48Hz, 2H) 8.58(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H)。

[0326] 步骤 2. N-(3-(2-溴-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯苯基)新戊酰胺的制备：

[0327] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 2 的操作从以上的物质得到标题中间体：LCMS(m/z):499.1(MH⁺), t_R=1.23 分钟；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) **δ ppm** 1.36(s, 9H), 2.55(s, 3H), 6.42(d, J=5.1Hz, 1H), 7.15(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.30(d,

$J=5.5\text{Hz}$, 1H), $8.61(\text{dd}, J=8.6, 1.6\text{Hz}, 1\text{H})$ 。

[0328] 步骤 3. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)新戊酰胺的制备:

[0329] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 3 的操作从以上的物质得到标题中间体:LCMS(m/z):459.1(MH^+), $t_{\text{R}}=1.10$ 分钟; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm1.13-1.31(m, 4H), 1.35(s, 9H), 2.30-2.45(m, 1H), 2.52(s, 3H) 6.41(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.39(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.14(s, 1H) 8.23(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.57(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H)。

[0330] 步骤 4. 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯胺的制备:

[0331] 根据用于中间体 XXIX 的步骤 4 的操作从以上的物质得到标题中间体:LCMS(m/z):375.1(MH^+), $t_{\text{R}}=0.61$ 分钟; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm1.13-1.30(m, 4H), 2.38-2.49(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.62-2.93(m, 2H), 6.48(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.83(m, 1H), 6.90(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.18(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[0332] 步骤 5. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

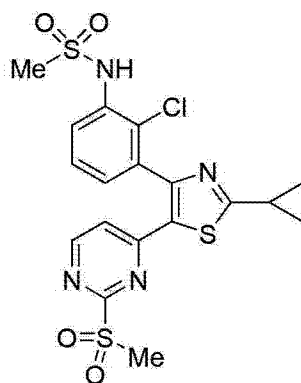
[0333] 以与中间体 IV 的步骤 4 相似的方式使用 1-丙磺酰氯从 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯胺制备标题中间体:LCMS(m/z):481.2(MH^+), $t_{\text{R}}=1.07$ 分钟。

[0334] 步骤 6. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0335] 以与中间体 XXXI 的步骤 4 相似的方式从 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺制备标题中间体:LCMS(m/z):513.2(MH^+), $t_{\text{R}}=0.87$ 分钟。

[0336] 原料 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)甲磺酰胺的制备(XXXIII, 流程 V, (1h):

[0337]



[0338] 步骤 1. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)甲磺酰胺:

[0339] 以与中间体 IV 的步骤 4 相似的方式使用甲磺酰氯从 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯胺(中间体 XXXI, 步骤 4)制备标题中间体:LCMS(m/z):403.1(MH^+), $t_{\text{R}}=1.19$ 分钟; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm1.14-1.24(m, 7H), 1

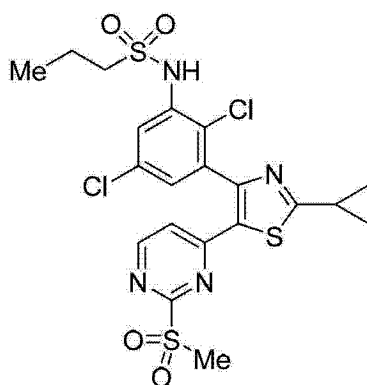
. 33 (t, J=7. 2Hz, 4H), 2. 32-2. 42 (m, 1H), 2. 54 (s, 3H), 3. 19-3. 32 (m, 2H), 4. 37 (t, J=4. 9Hz, 1H), 6. 45 (d, J=5. 5Hz, 1H), 6. 69 (dd, J=7. 6, 1. 4Hz, 1H), 6. 75 (dd, J=8. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 23 (t, J=7. 6Hz, 1H) 8. 19 (d, J=5. 5Hz, 1H)。

[0340] 步骤 2. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)苯基)甲磺酰胺:

[0341] 根据用于中间体 XXXI 的步骤 4 的操作从以上的物质得到标题中间体:LCMS(m/z):485. 2(MH⁺), t_R=0. 74 分钟;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1. 14-1. 35 (m, 4H) 2. 32-2. 47 (m, 1H) 3. 10 (s, 3H) 3. 25 (s, 3H) 6. 94 (d, J=5. 48Hz, 1H) 6. 97 (s, 1H) 7. 22-7. 30 (m, 1H) 7. 46 (t, J=8. 02Hz, 1H) 7. 83 (dd, J=8. 22, 1. 17Hz, 1H) 8. 63 (d, J=5. 48Hz, 1H)。

[0342] N-(2, 5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备(XXXIV, 流程 V, (1h):

[0343]



[0344] 步骤 1. N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)-2, 5-二氯苯基)新戊酰胺的制备:

[0345] 使用中间体 XXIX 的步骤 1 的操作从 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)乙酰基)-2, 5-二氯苯基)丙-1-磺酰胺(中间体 XIX)得到标题中间体:LCMS(m/z):468(MH⁺), t_R=0. 92 分钟。

[0346] 步骤 2. N-(3-(2-溴-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)-2, 5-二氯苯基)新戊酰胺的制备:

[0347] 使用中间体 XXIX 的步骤 2 的操作从以上的 N-(3-(2-氨基-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)-2, 5-二氯苯基)新戊酰胺得到标题中间体:LCMS(m/z):533/535(MH⁺), t_R=1. 34 分钟。

[0348] 步骤 3. N-(2, 5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)苯基)新戊酰胺的制备:

[0349] 使用中间体 XXIX 的步骤 3 的操作从以上的 N-(3-(2-溴-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)-2, 5-二氯苯基)新戊酰胺得到标题中间体:LCMS(m/z):493(MH⁺), t_R=1. 28 分钟。

[0350] 步骤 4. 2, 5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)苯胺的制备:

[0351] 使用中间体 XXIX 的步骤 4 的操作从以上的 N-(2, 5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)噻啉-4-基)噻唑-4-基)苯基)新戊酰胺得到标题中间体:LCMS(m/

z): 409 (MH⁺), t_R=1.13 分钟。

[0352] 步骤 5. N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

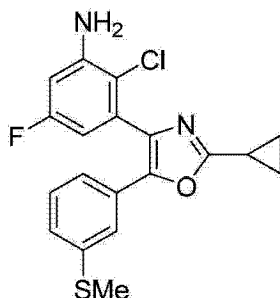
[0353] 以与中间体 IV 的步骤 3 相似的方式使用 1-丙磺酰氯从以上的 2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯胺得到标题中间体: LCMS (m/z): 515 (MH⁺), t_R=1.17 分钟。

[0354] 步骤 6. N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0355] 以与中间体 XXXI 的步骤 4 相似的方式从以上的 N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺制备标题中间体: LCMS (m/z): 547 (MH⁺), t_R=0.96 分钟。

[0356] 原料 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯胺的制备 (XXXV, 流程 I, (1f):

[0357]



[0358] 步骤 1. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺的制备:

[0359] 在室温向 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯-5-氟苯基)新戊酰胺 (XI, 400 mg, 0.84 mmol) 在 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU, 840 μ L) 中的溶液中加入环丙烷甲酰胺 (1.43 g, 16.9 mmol)。将该反应混合液置于预加热至 135 $^{\circ}$ C 的油浴中达 40 分钟, 然后将其冷却至室温, 并在 EtOAc 和水之间分配。将水相用 EtOAc 萃取, 并将有机层合并。将得到的有机层用盐水洗涤, 并干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩。将得到的残余物吸附至硅胶上, 并通过快速色谱经硅胶使用庚烷-EtOAc (0-60%) 梯度洗脱纯化, 得到 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺 (170 mg, 0.365 mmol, 43 % 收率): LCMS (m/z): 461.2 (MH⁺), t_R=1.17 分钟。

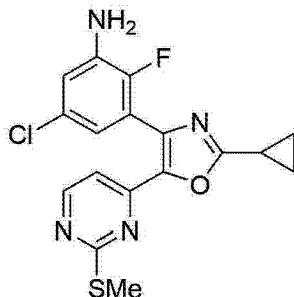
[0360] 步骤 2. 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯胺的制备:

[0361] 将 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺 (254mg, 0.55mmol) 在乙醇 (5.6mL) 中的溶液用硫酸水溶液 (50%v/v, 2.9mL) 处理。将得到的反应混合液在油浴中在 90 $^{\circ}$ C 加热 7 小时。使该反应混合液冷却至室温, 然后将其小心地加入 EtOAc 和饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (碱化至 pH7) 的两相溶液中。将各相分离, 并将水层用 EtOAc 萃取; 将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 得

到 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯胺 (191mg, 0.46mmol, 83% 收率), 为橙色泡沫, 含 5-10% 的 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-5-氟苯基)新戊酰胺: LCMS(m/z): 377.1 (MH⁺), t_R=0.95 分钟。

[0362] 原料 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯胺的制备 (XXXVI, 流程 I, (1f):

[0363]



[0364] 步骤 1. N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)新戊酰胺的制备:

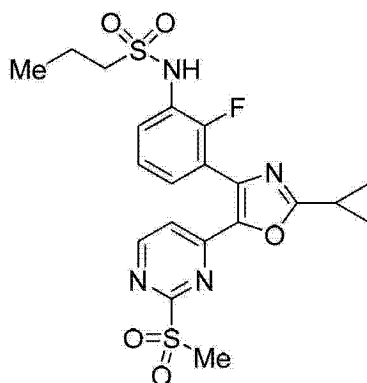
[0365] 将 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-5-氯-2-氟苯基)-新戊酰胺 (XII, 771mg, 1.62mmol)、环丙烷甲酰胺 (2.763mg, 32.5mmol) 和 DMPU (1.6mL) 的混合液在预加热的油浴中在 135°C 加热 70 分钟。然后将该反应混合液冷却至室温, 在水 (30ml) 和 EtOAc (30ml) 之间分配, 并将各层分离。将有机层依次用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (20ml)、水 (30ml)、盐水 (30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将得到的残余物通过快速色谱经硅胶用 EtOAc-庚烷 (0-25%) 洗脱纯化, 得到 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)新戊酰胺 (773mg), 为泡沫: LCMS(m/z): 461.2 (MH⁺), t_R=1.14 分钟。

[0366] 步骤 2. 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯胺的制备:

[0367] 将 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)新戊酰胺 (748mg) 和 H₂SO₄ (50%v/v, 6ml) 在 EtOH (18mL) 中的溶液回流过夜, 使其冷却至室温, 并浓缩。将得到的残余物用冰水 (30mL) 稀释, 用过量的固体 NaHCO₃ 中和, 并用 EtOAc 萃取 (2X30mL)。将有机萃取物合并, 用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将得到的粗制物质通过快速色谱经硅胶用 EtOAc-庚烷 (0-100%) 洗脱纯化, 得到 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯胺 (153mg, 20% 经两个步骤), 为黄色固体: LCMS(m/z): 377.1 (MH⁺), t_R=0.98 分钟。

[0368] 原料 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XXXVII, 流程 III, (1h):

[0369]



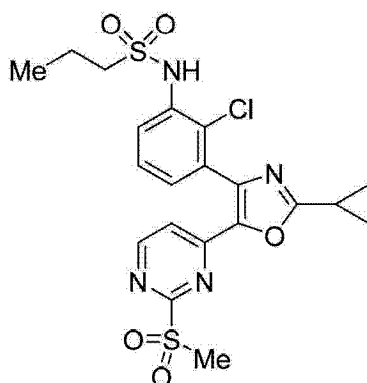
[0370] 步骤 1. N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备：使用中间体 XXXV 的步骤 1 的操作从 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (中间体 XIII) 得到标题中间体：LCMS(m/z):449.2(MH⁺), t_R=0.95 分钟；¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm1.02(t, J=7.4Hz, 3H), 1.15-1.32(m, 4H), 1.87(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.17-2.26(m, 1H), 3.09(m, 2H), 6.54(d, J=2.4Hz, 1H), 7.18(d, J=5.1Hz, 1H), 7.23(t, J=7.2Hz, 1H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.68(t, J=7.2Hz, 1H), 8.52(d, J=5.1, Hz, 1H)。

[0371] 步骤 2. N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备：

[0372] 使用用于中间体 XXXI 的步骤 4 的操作从 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺制备标题中间体，得到亚磺和所需磺的混合物：LCMS(m/z):465.2(亚磺 MH⁺), t_R=0.72 分钟 LCMS(m/z):481.2(磺 MH⁺), t_R=0.80 分钟。

[0373] 原料 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XXXVIII, 流程 III, (1h)：

[0374]



[0375] 步骤 1. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)新戊酰胺的制备：

[0376] 根据用于中间体 XXXV 的步骤 1 的操作从 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氯苯基)新戊酰胺 (中间体 XVII) 制备标题中间体：LCMS(m/z):443.3(MH⁺), t_R=1.07 分钟；¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm1.16-1.23(m, 2H) 1.24-1.31(m, 2

H) 1.35 (s, 9H) 1.94 (s, 3H) 2.17-2.25 (m, 1H) 7.10 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H) 7.16-7.20 (m, 1H) 7.34 (t, $J=8.02\text{Hz}$, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.45 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H) 8.50 (dd, $J=8.22, 1.57\text{Hz}$, 1H)。

[0377] 步骤 2. 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯胺:

[0378] 根据用于中间体 XXXV 的步骤 2 的操作从以上的物质得到标题中间体: LCMS(m/z): 359.1 (MH^+), $t_R=0.89$ 分钟; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.13-1.22 (m, 2H) 1.23-1.30 (m, 3H) 2.05 (s, 3H) 2.14-2.26 (m, 1H) 4.14 (s, 2H) 6.73-6.88 (m, 2H) 7.06 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H) 7.12 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 8.42 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H)。

[0379] 步骤 3. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺:

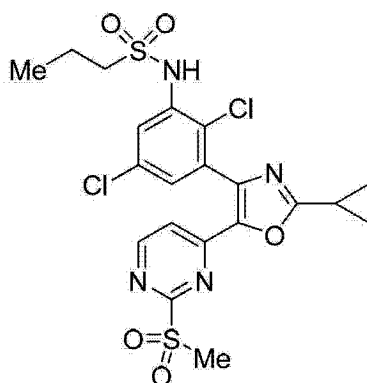
[0380] 根据用于中间体 IV 的步骤 3 的操作使用 1-丙磺酰氯从以上的物质得到标题中间体: LCMS(m/z): 465.1 (MH^+), $t_R=0.97$ 分钟; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.04 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) 1.14-1.32 (m, 4H) 1.80-1.92 (m, 2H) 1.95 (s, 3H) 2.14-2.26 (m, 1H) 3.04-3.16 (m, 2H) 7.13 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H) 7.22-7.28 (m, 1H) 7.36 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 7.76 (dd, $J=8.2, 1.6\text{Hz}$, 1H) 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)。

[0381] 步骤 4. N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺:

[0382] 使用中间体 XXXI 的步骤 4 的操作从以上的 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺制备标题中间体: LCMS(m/z): 497.1 (MH^+), $t_R=0.81$ 分钟。

[0383] 原料 N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备 (XXXIX, 流程 III, (1h):

[0384]



[0385] 步骤 1. N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯基)新戊酰胺的制备:

[0386] 根据用于中间体 XXXV 的步骤 1 的操作从 N-(3-(2-溴-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酰基)-2,5-二氯苯基)新戊酰胺 (中间体 XVII) 制备该化合物: LCMS(m/z): 477 (MH^+), $t_R=1.20$ 分钟。

[0387] 步骤 2. 2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)苯胺的制备:

[0388] 根据用于中间体 XXXV 的步骤 2 的操作从以上的 N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)新戊酰胺制备该化合物:LCMS(m/z):393(MH⁺), t_R=1.02 分钟。

[0389] 步骤 3. N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0390] 以与中间体 IV 的步骤 4 相似的方式使用 1-丙磺酰氯从 2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯胺制备该化合物:LCMS(m/z):499(MH⁺), t_R=1.07 分钟。

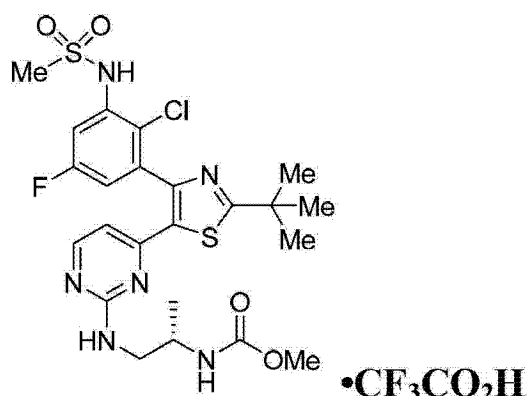
[0391] 步骤 4. N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺的制备:

[0392] 使用用于中间体 XXXI 的步骤 4 的操作从以上的 N-(2,5-二氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺制备该化合物:LCMS(m/z):531(MH⁺), t_R=0.89 分钟。

[0393] 实施例 1

[0394] (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯的制备

[0395]



[0396] 将 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯胺 (XXI, 104mg, 0.25mmol)、吡啶 (1mL) 和甲磺酰氯 (0.079mL, 1.02mmol) 的混合液在室温搅拌 18 小时, 浓缩, 并将得到的残余物混悬于 DME (5mL) 和饱和的 Na₂CO₃ 水溶液 (5mL) 的混合液中。将该两相的反应混合液加热至 65° C 达 2 小时。将该反应混合液冷却至室温, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩, 得到 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)甲磺酰胺 (131mg, 0.24mmol, 95%), 为棕色残余物, 将其未经进一步纯化地使用:LCMS(m/z):487.0(MH⁺), t_R=1.20 分钟。

[0397] 在氮气下将 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)甲磺酰胺 (131mg, 0.269mmol) 溶于 DCM (2.7mL) 中。将该混合液在冰/水浴中冷却至 0° C, 并加入 60% mCPBA (155mg, 0.54mmol)。将得到的反应混合液在 0° C 搅拌 20 分钟, 使其温至室温, 并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液淬灭 (得到的水相的 pH 为

7-8)。将水相用 EtOAc 萃取两次。将有机萃取物合并,用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,并浓缩,得到 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)甲磺酰胺 (107mg, 0.196mmol), 为粘稠的黄色油状物,其放置后发生结晶:LCMS(m/z):519.1 (MH^+), $t_R=0.94$ 分钟。

[0398] 将 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)甲磺酰胺 (36mg, 0.069mmol) 和 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (X, 121mg, 0.69mmol) 在 NMP (1mL) 中的溶液在室温搅拌 15 分钟,然后加热至 120°C 达 15 分钟。使该反应混合液冷却至室温,用饱和的 NH_4Cl 水溶液稀释,并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,并浓缩,得到 (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-5-氟-3-(甲磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (40mg, 0.065mmol, 94%), 为黄色油状物:LCMS(m/z):613.3 (MH^+), $t_R=0.99$ 分钟。

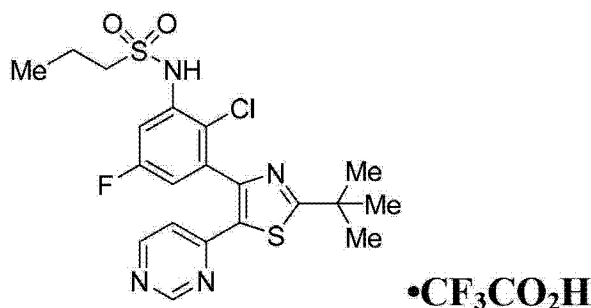
[0399] 向含 (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-5-氟-3-(甲磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (40mg, 0.065mmol) 的圆底烧瓶中加入 1:1 的 TFA:DCM 溶液 (1mL)。将得到的反应混合液在室温搅拌 10 分钟,然后将其浓缩,并混悬于 THF (1mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1mL) 的混合液中。向该两相溶液中加入氯甲酸甲酯 (6 μL , 0.072mmol) 在 THF 中的 0.1M 溶液中。将该两相的反应混合液在室温迅速搅拌 15 分钟。有机层的 LCMS 显示转化很少。然后加入另外的氯甲酸甲酯 (15 μL), 并将该反应混合液再迅速搅拌 15 分钟。反应物等分试样 LCMS 显示完全转化。将该反应混合液用水稀释,用 EtOAc 萃取两次;将有机相合并,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,并浓缩。将残余物溶于 DMSO 中,并经反相制备 HPLC 纯化。将产物级分合并,并冻干,得到 (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-5-氟-3-(甲磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯,为 TFA 盐 (14mg):

[0400] LCMS(m/z):571.1 (MH^+), $t_R=0.86$ 分钟。

[0401] 实施例 2

[0402] N-(3-(2-叔丁基-5-(嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备

[0403]



[0404] 向 3-(2-叔丁基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯胺 (XXI, 30mg, 0.073mmol) 在吡啶 (0.4mL) 中的溶液中加入 1-丙磺酰氯 (33 μL , 0.29mmol)。将该反应混合液搅拌 18 小时在室温。等分试样的 LCMS 显示该反应未完成。加入另外的 1-丙磺酰氯 (32.9 μL , 0.293mmol)。将该反应混合液在室温再搅拌 72 小时,用饱和的

NaHCO₃ 水溶液 (pH=8) 淬灭,并用 EtOAc 萃取。然后将水相用 1N HCl 水溶液调节至 pH6,并用 EtOAc 进行第二次萃取。将有机萃取物合并,用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并浓缩,得到粗制的 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (39mg, 0.068mmol), 为棕色固体,将其未经进一步纯化地用于下一个步骤:LCMS (m/z):515.1 (MH⁺), t_R=1.30 分钟。

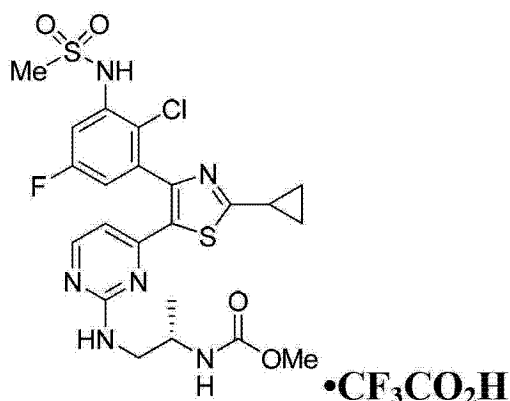
[0405] 将 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (39mg, 0.076mmol) 溶于 DCM (2mL) 中,并将该溶液在冰-水中冷却至 0° C。向该冷却的反应混合液中加入 mCPBA (50%, 52mg, 0.15mmol), 使得到的反应混合液在 0° C 搅拌 20 分钟,然后用饱和的 NaHCO₃ 水溶液淬灭。将水相用 EtOAc 萃取两次。将有机萃取物合并,用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并浓缩,得到 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (25mg, 0.046mmol, 60%), 为粘稠的黄色残余物,其放置后发生结晶:LCMS (m/z):547.0 (MH⁺), t_R=0.99 分钟。

[0406] 向 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (25mg, 0.046mmol) 在 DCM (0.5mL) 和 EtOH (0.5mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (3.5mg, 0.091mmol)。在氮气下将得到的反应混合液在环境温度搅拌 18 小时。然后加入更多的硼氢化钠 (12mg, 0.32mmol), 并将该反应混合液再搅拌 18 小时。将该反应用水淬灭,并用 EtOAc 萃取两次。将有机萃取物合并,用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并浓缩。将残余物溶于 DMSO 中,并经反相制备 HPLC 纯化。将含产物的级分合并,冷冻,并冻干,得到 N-(3-(2-叔丁基-5-(嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯-5-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (2mg), 为 TFA 盐。LCMS (m/z):469.1, (MH⁺), t_R=1.08 分钟。

[0407] 实施例 3

[0408] (S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯的制备:

[0409]



[0410] 将 2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)-嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯胺 (XXIX, 86mg, 0.219mmol) 在干燥的吡啶 (440 μL) 中的溶液在室温用甲磺酰氯 (85 μL, 1.1mmol) 处理,并将该反应混合液搅拌 3 小时。等分试样的 LCMS 显示 90% 转化,为磺酰胺和二磺酰亚胺 (sulfonimide) 的混合液。将该反应混合液再搅拌 2 小时,浓缩,并将得到的残余物在 DME (5mL) 和饱和的 Na₂CO₃ 溶液 (5mL) 之间分配。将该两相的反应混合液加热至 60° C 达 1 小时。LCMS 显示完全转化为所需的磺酰胺。使该反应混合液冷却至室温,用水稀释,并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并,用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并浓

缩。将得到的残余物吸附至硅胶上,并通过快速色谱经硅胶使用 EtOAc-庚烷 (0-100%) 梯度洗脱纯化。将产物级分合并,并浓缩,得到 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)甲磺酰胺 (59mg, 0.12mmol, 57% 收率), 为浅棕色结晶固体: LCMS (m/z): 471.1 (MH⁺), t_R=1.03 分钟; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15-1.34 (m, 4H) 2.33-2.43 (m, 1H) 2.47 (s, 3H) 3.11 (s, 3H) 6.47 (d, J=5.3Hz, 1H) 6.98-7.05 (m, 1H) 7.59 (dd, J=9.4, 2.9Hz, 1H) 8.31 (d, J=5.3Hz, 1H)。

[0411] 在氮气气氛下将 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)甲磺酰胺 (58mg, 0.12mmol) 在 DCM (1.2mL) 中的溶液用 60% mCPBA (71mg, 0.25mmol) 处理。将得到的反应混合液在室温搅拌 2 小时。LCMS 显示完全转化, 并将该反应混合液用饱和的 NaHCO₃ 水溶液淬灭, 并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 得到 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)-甲磺酰胺 (65mg, 0.129mmol), 为粘稠的黄色残余物, 将其未经进一步纯化地用于下一个步骤: LCMS (m/z): 503.2 (MH⁺), t_R=0.81 分钟。

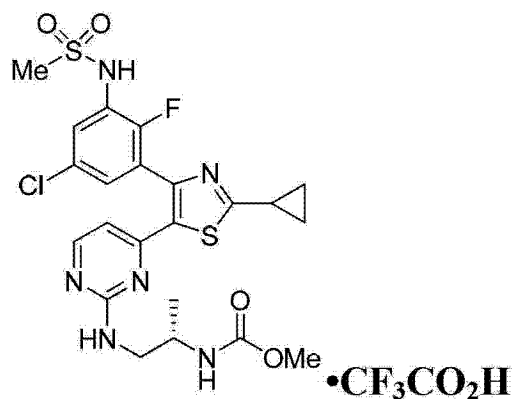
[0412] 将 N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-5-氟苯基)甲磺酰胺 (32mg, 0.064mmol) 和 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (X, 111mg, 0.64mmol) 在 NMP (1mL) 中的溶液在微波反应器中辐照 120° C 达 10 分钟。LCMS 显示完全转化, 将该反应混合液用 NH₄Cl 的饱和水溶液稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 得到 (S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (43mg, 0.065mmol), 为黄色油状物, 将其未经进一步纯化地用于下一个步骤: LCMS (m/z): 597.4 (MH⁺), t_R=0.88 分钟。

[0413] 将 (S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)-丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (43mg, 0.072mmol) 用 TFA 在 DCM 中的溶液 (50% v/v, 1mL) 在室温处理 10 分钟, 然后将该反应混合液浓缩, 并将得到的残余物溶于 THF (2mL) 和 NaHCO₃ 的饱和水溶液 (2mL) 中, 形成一个两相的混合液。加入氯甲酸甲酯 (0.028mL, 0.360mmol), 并将得到的反应混合液在室温迅速搅拌 15 分钟。LCMS 显示完全转化, 并将该反应混合液用水稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩为黄色残余物, 将其经制备反相 HPLC 纯化。将含产物的级分合并, 并冻干, 得到 (S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯 (12mg, 0.018mmol), 为 TFA 盐: LCMS (m/z): 555.2 (MH⁺), t_R=0.74 分钟; ¹H NMR (300MHz, 乙酸-d₄) δ 1.15-1.27 (m, 2H) 1.20 (d, J=6.7 Hz, 3H) 2.50-2.64 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.22-3.46 (m, 1H) 3.61 (s, 3H) 3.69 (m, 1H), 3.89-4.12 (m, 1H) 6.41 (d, J=5.9Hz, 1H) 7.19 (dd, J=8.2, 2.9Hz, 1H) 7.62 (dd, J=9.7, 2.9Hz, 1H) 8.21 (d, J=6.2Hz, 1H)。

[0414] 实施例 4

[0415] (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯的制备

[0416]



[0417] 将 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯胺 (XXX, 113mg, 0.29mmol) 和无水吡啶 (0.23mL, 2.86mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液用甲磺酰氯 (0.18mL, 2.29mmol) 处理, 并将得到的反应混合液在室温搅拌 21 小时。LCMS 显示完全转化为磺酰胺和少量的二磺酰亚胺。将该反应用水 (100uL) 淬灭, 并浓缩。将得到的粗制的残余物混悬于 DME (15mL) 和饱和的 Na_2CO_3 溶液 (5mL) 中, 并将得到的混合液在剧烈搅拌下在 60°C 加热 2 小时。LCMS 显示完全转化为磺酰胺。使该反应混合液冷却至室温, 并将得到的各层分离。收集有机层, 并将得到混悬液过滤, 将收集的固体用 MeOH(2x10mL) 洗涤。将滤液与 DME 层合并, 并浓缩。将得到的残余物在 EtOAc (30mL) 和 0.1N 磷酸钠缓冲液 (pH7.0, 30mL) 之间分配, 并将各层分离。将有机部分用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基) 甲磺酰胺, 为黄色残余物 (134mg), 将其未经进一步纯化地使用: LCMS(m/z): 471.1 (MH^+), $t_R=1.06$ 分钟。

[0418] 将 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基) 甲磺酰胺 (134mg, 0.28mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液在室温用 70% mCPBA (70mg, 0.28mmol) 处理 15 分钟。然后将该反应混合液用 0.1N 磷酸钠缓冲液 (pH7, 4x20mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基亚磺酰基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基) 甲磺酰胺 (120mg), 为黄色残余物, 将其未经进一步纯化地使用: LCMS(m/z): 487.1 (MH^+), $t_R=0.77$ 分钟。

[0419] 将 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲磺酰基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基) 甲磺酰胺 (50mg, 0.103mmol) 和 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (X, 39mg, 0.22mmol) 在 NMP(1mL) 中的溶液在 100°C 加热 2 小时。将该反应混合液冷却至室温, 用 EtOAc (3mL) 稀释, 并用 0.1N 磷酸钠缓冲液 (pH7, 3x3mL) 洗涤。将 EtOAc 萃取物合并, 用盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到 (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)噻唑-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (65mg), 为黄色泡沫, 将其未经进一步纯化地使用: LCMS(m/z): 597.4 (MH^+), $t_R=0.91$ 分钟。

[0420] 将 (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)噻唑-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (65mg, 0.103mmol) 在 MeOH(1mL) 中的溶液在室温用浓 HCl (100uL) 处理 3 小时, 然后在 60°C 处理 1 小时, 最后将其冷却至室温, 并浓缩至干燥。将得到的棕色残余物在 THF (3mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3mL) 之间分配。将该两相的反应混合液用氯甲酸甲酯 (8uL, 0.10mmol) 处理, 在室温搅拌 5 分

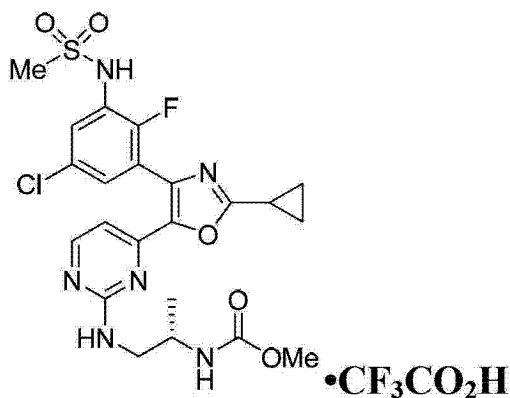
钟。将该反应混合液用 EtOAc (3mL) 萃取。将有机层用盐水 (2X3mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩。将得到的粗制的残余物经反相制备 HPLC 纯化。将纯的级分合并,并冻干,得到 (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯,为 TFA 盐 (23 mg):

[0421] LCMS(m/z):555.1 (MH^+), t_R =0.80 分钟; ^1H NMR(300MHz, 乙酸- d^4) δ ppm1.17(d, J =6.5Hz, 3H), 1.20-1.28(m, 2H), 1.28-1.46(m, 2H), 2.47-2.65(m, 1H), 3.11(s, 3H), 3.19-3.37(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.64-3.76(m, 1H), 3.95(br. s., 1H), 6.60-6.78(m, 1H), 7.41-7.53(m, 1H), 7.68-7.80(m, 1H), 8.26-8.36(m, 1H)。

[0422] 实施例 5

[0423] (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噁唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯的制备

[0424]



[0425] 将 5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯胺 (XXXVI, 153mg, 0.41mmol) 和无水吡啶 (0.33mL, 4.07mmol) 在 DCM(5mL) 中的溶液用甲磺酰氯 (0.25mL, 3.25mmol) 处理,并将得到的反应混合液在室温搅拌过夜。LCMS 显示完全转化为磺酰胺和少量的二磺酰亚胺。将该反应用水 (100uL) 淬灭,并浓缩。将粗制的残余物在 DME (15mL) 和饱和的 Na_2CO_3 溶液 (5mL) 之间分配,并在 60°C 加热 2 小时。使该反应混合液冷却至室温,并得到的各层分离。收集有机层,并将得到的混悬液过滤将收集的固体用 MeOH(2x10mL) 洗涤。将滤液与 DME 层合并,并浓缩。将得到的残余物在 EtOAc (30mL) 和 0.1N 磷酸钠缓冲液 (pH7.0, 30mL) 之间分配。将 EtOAc 萃取物用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),浓缩,得到 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)甲磺酰胺,为黄色残余物 (166mg),将其未经进一步纯化地使用:LCMS(m/z):455.0 (MH^+), t_R =0.94 分钟。

[0426] 将 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)甲磺酰胺 (166mg, 0.37mmol) 在 DCM(25mL) 中的溶液在室温用 70%CPBA (90mg, 0.37mmol) 处理 10 分钟。将该反应混合液浓缩,并将粗制的残余物在 EtOAc (30mL) 和 0.1N 磷酸钠缓冲液 (pH7, 30mL) 之间分配。将各层分离,并将有机部分用 0.1N 含水磷酸钠缓冲液 (pH7.0, 2X30mL)、盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩,得到 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)甲磺酰胺 (160mg, 93%

收率), 为黄色残余物, 将其未经进一步纯化地使用: LCMS (m/z): 471.1 (MH^+), $t_R=0.72$ 分钟。

[0427] 将 N-(5-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基磺酰基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)甲磺酰胺 (50mg, 0.106mmol) 和 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (X, 41mg, 0.234mmol) 在 NMP (1mL) 中的溶液在 $100^\circ C$ 加热 2 小时。使该反应混合液冷却至室温, 用 EtOAc (3mL) 稀释, 并用 0.1N 含水磷酸钠缓冲液 (pH7, 3X3mL)、盐水 (3mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到 (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)噻唑-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (63mg, 为黄色泡沫, 将未经进一步纯化地使用: LCMS (m/z): 581.4 (MH^+), $t_R=0.84$ 分钟。

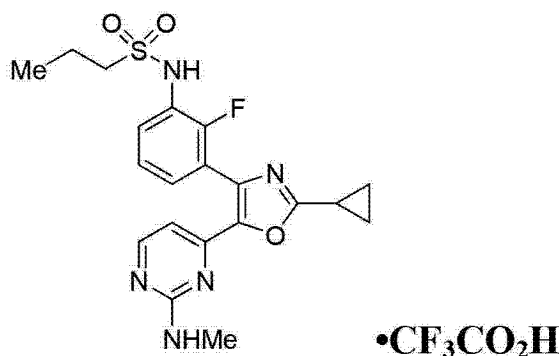
[0428] 将 (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)噻唑-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (63mg, 0.11mmol) 在 MeOH (1mL) 中的溶液在室温用浓 HCl (100uL) 处理 3 小时, 然后在 $60^\circ C$ 处理 1 小时。将该反应混合液冷却至室温, 并浓缩至干燥。将得到的残余物在 THF (3mL) 和饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (3mL) 之间分配。将该两相的反应混合液用氯甲酸甲酯 (8uL, 0.11mmol) 在室温在剧烈的搅拌下处理 10 分钟。将该反应混合液用 EtOAc (3mL) 萃取, 将有机层用盐水 (2X3mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将得到的残余物经制备反相 HPLC 纯化, 并将纯的级分合并, 并冻干, 得到 (S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噻唑-5-基)噻唑-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯, 为 TFA 盐 (27mg):

[0429] LCMS (m/z): 539.1 (MH^+), $t_R=0.72$ 分钟; 1H NMR (300MHz, 乙酸- d^4) δ ppm 0.83-1.10 (m, 3H), 1.22-1.41 (m, 4H), 2.30-2.48 (m, 1H), 2.92-3.08 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.17-3.33 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.64-3.79 (m, 1H), 7.02-7.25 (m, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.67-7.82 (m, 1H), 8.42-8.55 (m, 1H)。

[0430] 实施例 6

[0431] N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺的制备

[0432]



[0433] 将 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲基磺酰基)噻唑-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (XXXVII, 20mg, 0.042mmol) 和甲胺 (40% 水溶液, 130 μ L, 4.2mmol) 的溶液加热至 $90^\circ C$ 达 4 小时。将该反应混合液浓缩, 将得到的残余物溶于 DMSO 中, 并经反相制备 HPLC 纯化。收集含纯产物的级分, 并冻干, 得到 N-(3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)噻

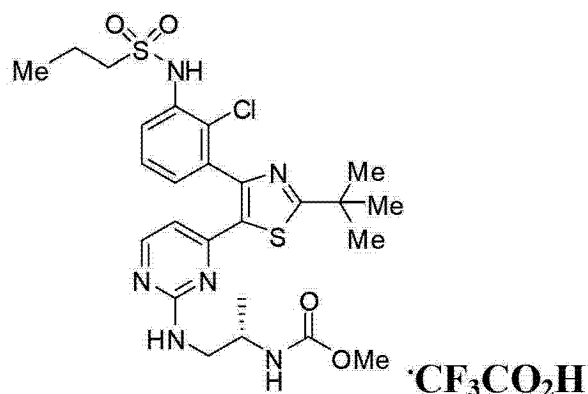
啉-4-基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)丙-1-磺酰胺 (5mg), 为 TFA 盐:

[0434] LCMS(m/z): 432.2 (MH^+), t_R =0.68 分钟; 1H NMR(300MHz, 乙酸- d^4) δ ppm 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 2H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.62 (br. s., 3H), 3.6-3.25 (m, 2H), 7.07 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.45 (t, J=6.30Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.2Hz, 1H), 8.41 (d, J=6.5Hz, 1H)。

[0435] 实施例 7

[0436] (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-3-(丙基磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯的制备

[0437]



[0438] 将 N-(3-(2-叔丁基-5-(2-氯嘧啶-4-基)噻唑-4-基)-2-氯苯基)丙-1-磺酰胺 (XXVI, 30mg, 0.062mmol)、DIEA (0.017 mL, 0.096mmol)、 Na_2CO_3 (13mg, 0.12mmol) 和 (S)-1-氨基丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (X, 11mg, 0.062mmol) 在 NMP (1mL) 混合。将该反应混合液在 $90^\circ C$ 加热 3 天, 冷却至室温, 并用水稀释, 用 1N HCl 将其调节至 pH5, 并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到粗制的 (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-3-(丙基磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (LCMS(m/z): 623.3 (MH^+), t_R =1.05min), 为黄色油状物, 将未经进一步纯化地使用。

[0439] 将 (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-3-(丙基磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸叔丁基酯溶于 HCl (4M 在二噁烷中, 2mL) 中, 使其在室温搅拌 1 小时。将该反应混合液在真空下浓缩, 得到 (S)-N-(3-(5-(2-(2-氨基丙基氨基)嘧啶-4-基)-2-叔丁基噻唑-4-基)-2-氯苯基)丙-1-磺酰胺, 为黄色固体 (LCMS(m/z): 523.2 (MH^+), t_R =0.77 分钟)。将该物质溶于 THF (1.0mL) 和饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (1.0mL) 中, 将该混合液在冰浴中冷却, 并加入氯甲酸甲酯 (5 μ L, 0.062mmol)。将该反应混合液温至室温, 并搅拌过夜。将该混合液用 EtOAc 萃取, 用 1M HCl 将水层调节至 pH5, 并用 EtOAc 再萃取两次。将有机萃取物合并, 用水、盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并浓缩。将得到的残余物经反相制备 HPLC 纯化。将含纯产物的级分合并, 并冻干, 得到所需的 (S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-3-(丙基磺酰氨基)苯基)噻唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯 (6mg), 为 TFA 盐:

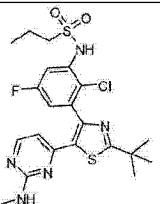
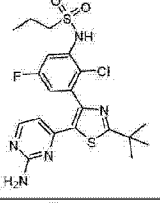
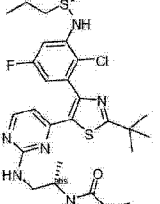
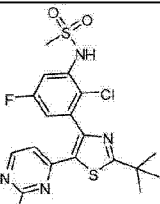
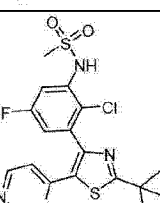
[0440] LCMS(m/z): 581.2 (MH^+), t_R =0.91 分钟; 1H NMR(400MHz, 乙酸- d^4) δ ppm 1.00 (t, J=7.24Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.26Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.77-1.93 (m, 2H), 3.06-3.40 (m, 3H), 3.46

-3.76 (m, 4H), 4.00 (br. s., 1H), 6.41 (br. s., 1H), 7.38 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.49 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.22Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.26Hz, 1H)。

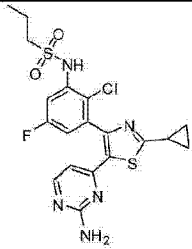
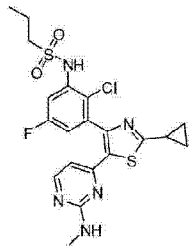
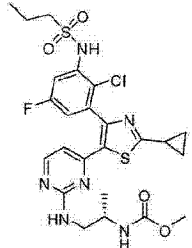
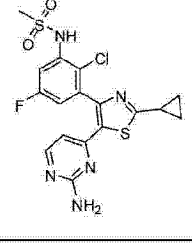
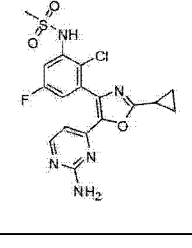
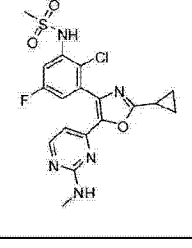
[0441] 以下的表 I (实施例 8-67) 提供了通过以上的实施例 1-7 中所述的操作使用适合的原料制备的化合物。

[0442] 表 I

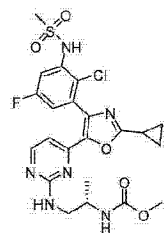
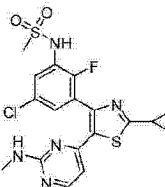
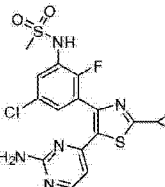
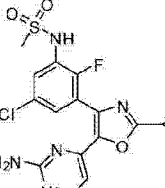
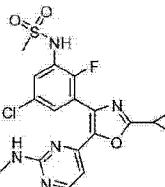
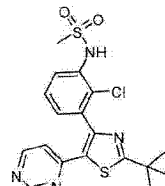
[0443]

实施例	结构	LCMS: M+H, Rt (分钟)	HPLC : Rt (分钟)	¹ H NMR
8		498.1, 0.95	3.63	
9		484.0, 0.89	3.38	
10		599.2, 0.95	3.75	
11		470.1, 0.82	3.29	
12		456.1, 0.77	3.06	

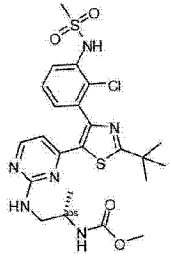
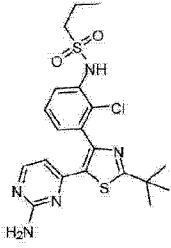
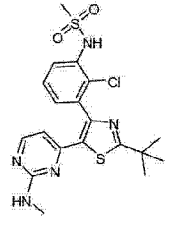
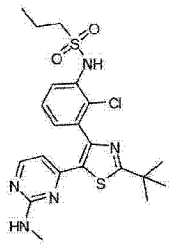
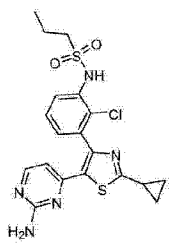
[0444]

13		468.2, 0.76	3.03	
14		482.2, 0.81	3.22	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.01 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.20 (m, 2 H), 1.30 - 1.41 (m, 2 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.49 - 2.64 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.12 - 3.33 (m, 2H), 6.39 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=7.91, 2.64 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=9.96, 2.64 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
15		583.3, 0.85	3.36	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 1.01 (t, 3 H), 1.20 (d, J=6.65 Hz, 5 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 1.88 (br.s., 2 H), 2.50 - 2.63 (m, 1 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 3.25 (m, 1H), 3.61 (s, 4 H), 4.01 (m, 1 H), 6.37 (br. s., 1 H), 7.16 (dd, J=8.02, 2.54 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=9.78, 2.74 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=6.26 Hz, 1 H)
16		440.1, 0.64	2.66	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.15 - 1.23 (m, 2 H), 1.31 - 1.41 (m, 2 H), 2.49 - 2.61 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 6.38 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.20, 2.93 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=9.82, 2.78 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
17		424.2, 0.59,	2.42	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.26 - 1.40 (m, 4 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 6.88 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.50, 2.93 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=9.52, 2.78 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
18		438.2, 0.64	2.63	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.28 - 1.38 (m, 4 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 2.55 (br. s., 3 H), 3.13 (s, 3 H), 7.06 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.20, 2.93 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=9.67, 2.93 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=6.15 Hz, 1 H)

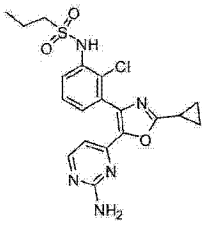
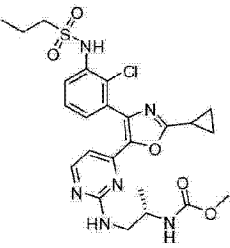
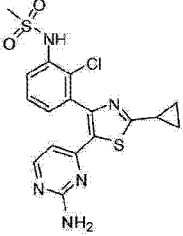
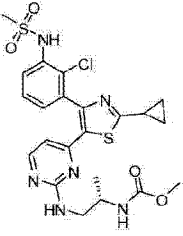
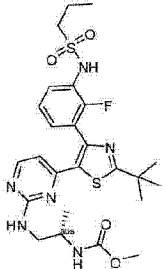
[0445]

19		539.3, 0.67	2.78	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.98 (d, J=5.86 Hz, 3 H), 1.27 - 1.37 (m, 4 H), 2.33 - 2.47 (m, 1 H), 2.84 - 3.09 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 3.60 (s, 4H), 7.08 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.20, 2.93 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=9.82, 2.78 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
20		454.2/0.75	2.99	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.16 - 1.28 (m, 2 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 2.47 - 2.62 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 6.58 - 6.71 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 7.68 - 7.80 (m, 1 H), 8.27 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
21		440.1/0.69	2.77	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.08 - 1.23 (m, 2 H), 1.23 - 1.43 (m, 2 H), 2.43 - 2.59 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 6.59 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 1 H), 8.22 (d, J=5.86 Hz, 1 H)
22		424.0/0.66	2.56	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.21 - 1.41 (m, 4 H), 2.30 - 2.44 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 6.95 - 7.06 (m, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 1 H), 7.66 (dd, J=6.45, 2.64 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
23		438.1/0.68	2.70	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.33 (br. s., 4 H), 2.31 - 2.48 (m, 1 H), 2.70 (br. s., 3 H), 3.13 (s, 3 H), 7.13 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 1 H), 7.66 - 7.80 (m, 1 H), 8.46 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
24		437.9, 0.69	2.83	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d 6): δ ppm 1.43 (s, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 4.27 (br. s., 9 H), 5.91 (d, J=5.48 Hz, 1 H), 6.67 - 7.22 (m, 1 H), 7.37 (dd, J=7.63, 1.37 Hz, 1 H), 7.49 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.22, 1.17 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=5.48 Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H)

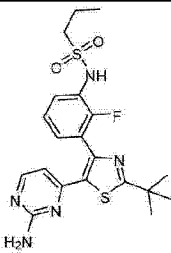
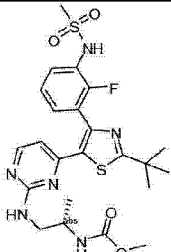
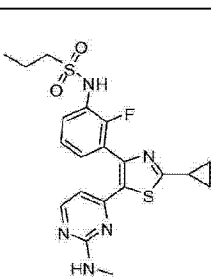
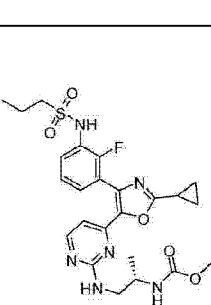
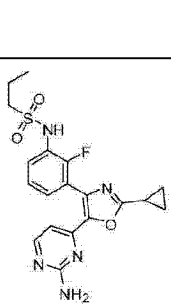
[0446]

25		553.0, 0.78	3.52	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 1.19 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 3.10 (s, 3 H), 3.27 (br. s., 1 H), 3.47 - 3.76 (m, 4 H), 3.84 - 4.08 (m, 1H), 6.42 (d, J=5.09 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=6.65 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=6.26 Hz, 1 H)
26		465.9, 0.79	3.50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.58 - 1.77 (m, 2 H), 2.98 - 3.16 (m, 2 H), 5.80 (d, J=5.48 Hz, 1 H), 6.82 (br. s., 1 H), 7.29 (dd, J=7.63, 1.76 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=8.02 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.22, 1.57 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=5.09 Hz, 1 H) 9.49 (s, 1 H)
27		452.2, 0.76	3.38	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.53 (s, 9 H), 2.92 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 6.40 (d, 1 H), 7.40 (dd, J=7.62, 1.47 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=7.91 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.20, 1.47 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
28		480.2, 0.86	3.98	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.00 (t, J=7.47 Hz, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 3.10 - 3.23 (m, 2 H), 6.42 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.49 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.20, 1.76 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
29		450.2, 0.69	2.69	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 1.00 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.18 (dd, J=4.30, 2.74 Hz, 2 H), 1.30 - 1.42 (m, 2 H), 1.72 - 1.89 (m, 2 H), 2.48 - 2.63 (m, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 2 H), 6.25 (d, J=6.26 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 7.49 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=6.65 Hz, 1 H)

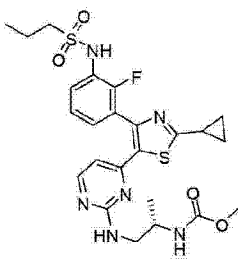
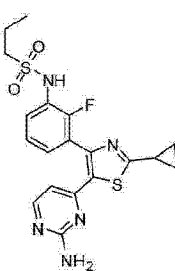
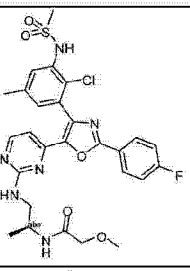
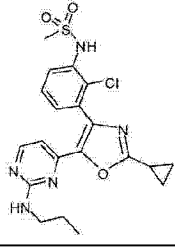
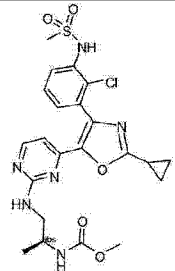
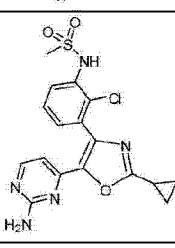
[0447]

30		434.2, 0.65	2.48	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.01 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.21 - 1.43 (m, 4 H), 1.76 - 1.93 (m, 2 H), 2.33 - 2.49 (m, 1 H), 3.09 - 3.30 (m, 2 H), 6.76 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 7.33 - 7.53 (m, 2 H), 7.80 (dd, J=7.62, 2.05 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
31		549.3, 0.72	3.15	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.93 (d, J=4.98 Hz, 3 H), 1.01 (t, J=7.47 Hz, 3 H), 1.24 - 1.40 (m, 4 H), 1.77 - 1.93 (m, 2 H), 2.34 - 2.51 (m, 1 H), 2.74 - 3.12 (m, 2 H), 3.12 - 3.27 (m, 2 H), 3.60 (s, 4 H), 7.07 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 7.35 - 7.54 (m, 2 H), 7.81 (dd, J=7.91, 1.47 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
32		422.1, 0.59	2.17	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.13 - 1.26 (m, 2 H), 1.29 - 1.44 (m, 2 H), 2.48 - 2.65 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 6.30 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 1 H), 7.51 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J=8.20, 1.47 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
33		537.3, 0.68	2.01	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.20 (d, J=6.74 Hz, 5 H), 1.28 - 1.44 (m, 2 H), 2.50 - 2.66 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.20 - 3.47 (m, 1 H), 3.48 3.79 (m, 4 H), 3.87 - 4.14 (m, 1 H), 6.34 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 1 H), 7.51 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J=8.06, 1.32 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
34		565.3, 0.88	4.15	¹ H NMR (400 MHz, 乙-d3-酸-d) δ ppm: 0.99 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.76-1.86 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.66 (br. s., 2H), 3.95 (br. s., 1H), 6.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.23 (d, J= 8.0 Hz, 1H)

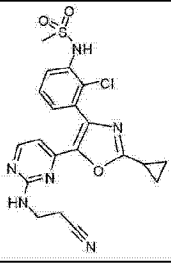
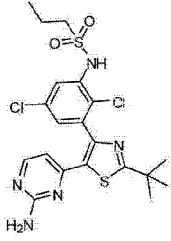
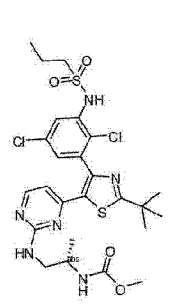
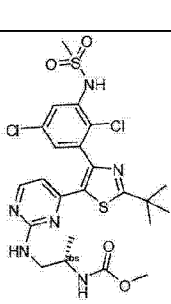
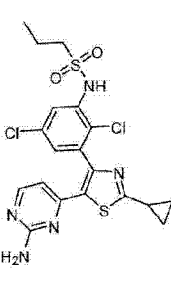
[0448]

35		450.0, 0.80	3.51	¹H NMR (400 MHz, 乙-d3-酸-d) δppm: 0.99 (t, J= 7.3 Hz, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.73-1.92 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 2H), 6.56 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.21 (d, J= 6.6 Hz, 1H)
36		537.3, 0.80	3.59	
37		448.2, 0.74	3.16	¹H NMR (300 MHz, 乙-d3-酸-d): δ ppm 0.99 (t, 3 H), 1.14 - 1.26 (m, 2 H), 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 1.73 - 1.93 (m, 2 H), 2.56 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.15 (m, 2 H), 6.52 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.24 - 7.49 (m, 2 H), 7.75 (td, J=7.77, 1.47 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
38		533.3, 0.71	3.09	¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 0.89 (br. s., 3 H), 1.00 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 1.22 - 1.41 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 2.41 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 3.16 (m, 3 H), 3.58 (s, 4 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.32 (t, J=8.02 Hz, 1 H), 7.48 (t, J=6.85 Hz, 1 H), 7.73 (t, J=7.43 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=6.26 Hz, 1 H)
39		418.2, 0.63	2.48	¹H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.01 (m, 3 H), 1.21 - 1.41 (m, 4 H), 1.84 (m, 2 H), 2.40 (m, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 6.99 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 8.38 (d, J=6.45 Hz, 1 H)

[0449]

40		549.4, 0.77	3.47	¹H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.00 (t, J=7.47 Hz, 3 H), 1.18 (d, 3 H, J= 6.0 Hz), 1.11 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H), 2.56 (m, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 3.29 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.99 (m, 1 H), 6.56 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.75 (td, J=7.84, 1.90 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
41		434.2, 0.68	2.8	¹H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.99 (t, J=7.50, 3 H), 1.11 - 1.25 (m, 2 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 2 H), 2.46 - 2.61 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 2 H), 6.51 (d, J=6.45 Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 8.19 (d, J=6.45 Hz, 1 H)
42		603.1, 0.81	0.86 (2 分钟 UPLC)	
43		448.1, 0.69	2.75	
44		521.2, 0.64	2.50	
45		406.0, 0.56	1.87	

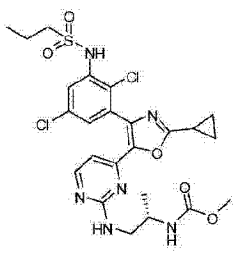
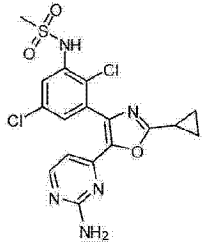
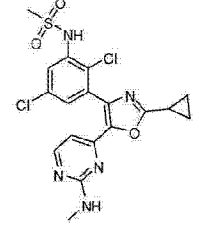
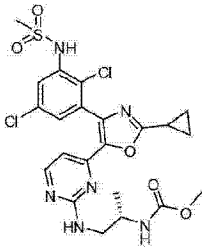
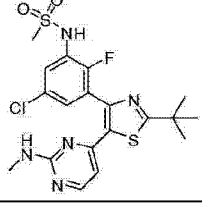
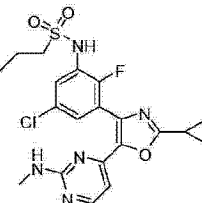
[0450]

46		459.1, 0.64	0.63 (2 分钟 UPLC)	
47		500.0/502.0, 0.92	3.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm 0.93 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.64 - 1.79 (m, 2 H), 3.09 - 3.24 (m, 2 H), 5.94 (s, 1H), 7.48 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=5.09 Hz, 1 H), 9.76(s, 1H)
48		615.2/617.2, 1.00	1.03 (2 分钟 UPLC)	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δppm 1.01 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 1.80 - 1.93 (m, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 3 H), 3.49 - 3.65 (m, 3 H), 3.69 (br. s., 1 H), 3.99 (m, 1 H), 6.55 (d, J=5.09 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=6.65 Hz, 1 H)
49		587.0/589.0, 0.90	3.55	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δppm 1.19 (d, J=6.65 Hz, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 3.14 (s, 3 H), 3.44 - 3.75 (m, 5 H), 3.98 (m, 1 H), 6.54 (d, J=4.70 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=6.26 Hz, 1 H)
50		484.2/486.2, 0.79	3.57	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 1.01 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.19 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.48 - 2.59 (m, 1 H), 3.14-3.26 (m, 2 H), 6.39 (d, J=6.65 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=6.65 Hz, 1 H)

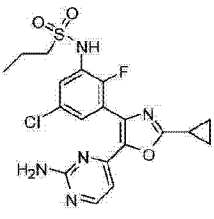
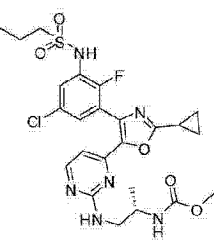
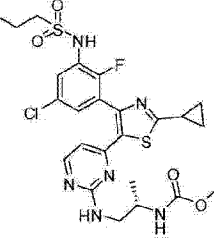
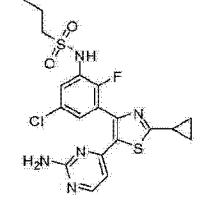
[0451]

51		498.2/500.2, 0.85	3.97	¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δppm 1.01 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.18 - 1.26 (m, 2 H), 1.36 (dd, J=8.02, 2.54 Hz, 2 H), 1.76 - 1.91 (m, 2 H), 2.50 - 2.61 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.15 - 3.26 (m, 2 H), 6.45 (d, J=6.65 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.74 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=6.65 Hz, 1 H)
52		599.4/601.4, 0.87	4.20	
53		456.1/458.1, 0.69	2.91	
54		470.2/472.2, 0.74	3.26	
55		571.2/573.2, 0.79	3.23	
56		468/470, 0.75	3.30	¹H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.01 (t, J=7.47 Hz, 3 H), 1.18 - 1.43 (m, 4 H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.37 (m, 1 H), 3.09 - 3.30 (m, 2 H), 6.87 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=5.86 Hz, 1 H)

[0452]

57		583.4/585.4, 0.82	3.24	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.88 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.17 (bs, 7 H), 1.72 -1.79 (m, 2H), 2.24 (m, 1 H) 2.77 (br. s., 1H), 2.92 (br. s., 1 H), 3.01 - 3.15 (m, 2 H), 3.46 (s, 4 H), 6.93 (br. s., 1 H), 7.30 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H)
58		440/442, 0.66	2.61	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.23 - 1.41 (m, 4 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 6.90 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
59		454/456, 0.69	2.87	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 1.23 - 1.40 (m, 4 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 2.55 (br. s., 3 H), 3.13 (s, 3H), 7.05 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.64 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=6.15 Hz, 1 H),
60		555.3/557.3, 0.73	3.15	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.97 (d, J=5.86 Hz, 3 H), 1.31 (m, 4 H), 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1 H), 3.01 - 3.11 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.60 (s, 4 H), 7.08 (br. s., 1 H), 7.47 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
61		470.2/0.89	4.05	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 1.53 (s, 9 H), 2.93 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 6.68 - 6.76 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 8.25 - 8.35 (m, 1 H)
62		446.1/0.78	3.47	¹ H NMR (400 MHz, 乙酸) δ ppm 0.88 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.09 - 1.24 (m, 4 H), 1.63 - 1.80 (m, 2 H), 2.19 - 2.37 (m, 1 H), 2.55 (br. s., 3 H), 3.07 (br. s., 2 H), 6.87 - 7.02 (m, 1 H) 7.34 (d, J=3.13 Hz, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 8.24 - 8.37 (m, 1 H).

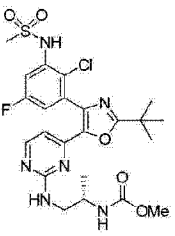
[0453]

63		452.1/0.74	3.21	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.87 (t, J=7.47 Hz, 3 H), 1.07 - 1.34 (m, 4 H), 1.60 - 1.82 (m, 2 H), 2.15 - 2.32 (m, 1 H), 2.96 - 3.16 (m, 2 H), 6.83 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=5.42, 2.49 Hz, 1 H), 7.49 - 7.64 (m, 1 H), 8.23 (d, J=6.15 Hz, 1 H)
64		567.3/0.80	3.70	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.71 - 0.98 (m, 6 H), 1.08 - 1.29 (m, 4 H), 1.72 (m, 2 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.79 - 3.00 (m, 1 H), 3.00 - 3.18 (m, 3 H), 3.45 (s, 4 H), 6.99 (br. s., 1 H), 7.34 (dd, J=5.27, 2.34 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=6.59, 2.20 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=6.15 Hz, 1 H).
65		583.3/0.87	4.15	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.86 (t, 3 H), 0.97 - 1.13 (m, 5 H), 1.15 - 1.30 (m, 2 H), 1.60 - 1.77 (m, 2 H), 2.41 (m, 1 H), 2.97 - 3.26 (m, 3 H), 3.47 (s, 4 H), 3.71 - 3.93 (m, 1 H), 6.42 - 6.60 (m, 1 H), 7.25 - 7.37 (m, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 1 H), 8.07 - 8.23 (m, 1 H)
66		467.9/0.78	3.52	¹ H NMR (300 MHz, 乙酸) δ ppm 0.99 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.82 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 2.52 (m, 1 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 6.55 - 6.67 (m, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 1 H), 7.69 - 7.83 (m, 1 H), 8.18 - 8.31 (m, 1 H).

[0454] 表 II 中列出的化合物可以通过上文描述的操作使用适合的原料制备。

[0455] 表 II

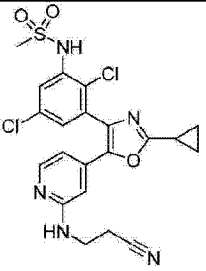
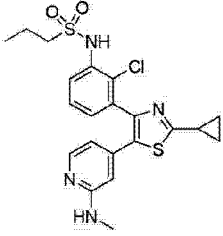
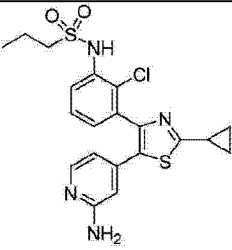
[0456]

实施例	结构	化合物名称
P1		(S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)咪唑-5-基)嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯

[0457]

P2		(S)-1-(4-(2-叔丁基-4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)噁唑-5-基)吡啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P3		(S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噁唑-5-基)吡啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P4		(S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噁唑-5-基)吡啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P5		(S)-1-(4-(4-(5-氯-2-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噁唑-5-基)吡啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P6		(S)-1-(4-(4-(2-氯-5-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-2-环丙基噁唑-5-基)吡啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯
P7		N-(2-氯-3-(5-(2-(2-氰基乙基氨基)吡啶-4-基)-2-环丙基噁唑-4-基)苯基)甲磺酰胺

[0458]

P8		N-(2,5-二氯-3-(5-(2-(2-氰基乙基氨基)吡啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)苯基)甲磺酰胺
P9		N-(2-氯-3-(2-环丙基-5-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噻唑-4-基)苯基)丙-1-磺酰胺
P10		N-(3-(5-(2-氨基吡啶-4-基)-2-环丙基噻唑-4-基)-2-氯苯基)丙-1-磺酰胺

[0459] 药理数据

[0460] 在一个或多个下列试验中观测到的数据为本发明的化合物的效用提供了证据。

[0461] Raf/Mek 增强的化学发光亲近性均相检测 (Raf/Mek Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay)

[0462] (Alpha 筛选))

[0463] 缓冲液

[0464] 测定缓冲液 :50mM Tris, pH7.5, 15mM MgCl₂, 0.01% 牛血清白蛋白 (BSA), 1mM 二硫苏糖醇 (DTT)

[0465] 停止缓冲液 :60mM 乙二胺四乙酸 (EDTA), 0.01% **Tween®** 20

[0466] 珠粒缓冲液 :50mM Tris, pH7.5, 0.01% **Tween®** 20

[0467] 材料

[0468] b-Raf (V600E), 活性的

[0469] 生物素化的 Mek, 无活性的激酶 (kinase dead)

[0470] Alpha 筛选检测试剂盒 (可从 PerkinElmer™ 得到, #6760617R)

[0471] 抗磷酸-MEK1/2 (可从 Cell Signaling Technology, Inc. 得到 #9121)

[0472] 384 孔测定板 (White **Greiner®**板, #781207)

[0473] 测定条件

[0474] b-Raf (V600E) 约 4pM

[0475] c-Raf 约 4nM

[0476] 生物素化的 Mek, 无活性的激酶, 约 10nM

[0477] ATP 10 μM

[0478] 用化合物于室温预孵育 60 分钟

[0479] 于室温下的反应时间为 1 或 3 小时

[0480] 测定方案

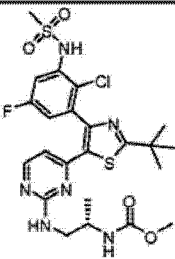
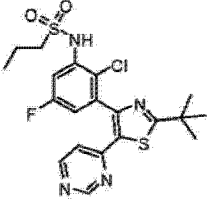
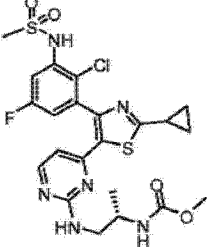
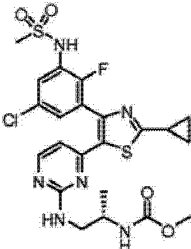
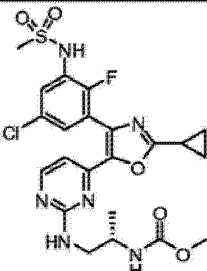
[0481] 将 Raf 和生物素化的 Mek(无活性的激酶)以 2× 终浓度在测定缓冲液 (50mM Tris, pH7.5, 15mM MgCl₂, 0.01%BSA 和 1mM DTT) 中合并,向测定板 (Greiner 白色 384 孔测定板 #781207) 的每个孔中分配 10 μ l, 孔中含有 0.5 μ l 稀释在 100%DMSO 中的 40×raf 激酶抑制剂供试化合物。将板于室温孵育 60 分钟。

[0482] 通过每个孔加入 10 μ l 稀释在测定缓冲液中的 2×ATP 启动 Raf 激酶活化反应。3 小时 (bRaf(V600E)) 或 1 小时 (c-Raf) 后,加入 10 μ l 停止试剂 (60mM EDTA) 使反应停止。通过向孔中加入 30 μ L 抗体 (1:2000 稀释) 和检测珠粒 (两种珠均 1:2000 稀释) 在珠粒缓冲液 (50mM Tris, pH7.5, 0.01%Tween20) 中的混合物,使用兔抗 -p-MEK(Cell Signaling, #9121) 抗体和 Alpha 筛选 IgG(蛋白 A) 检测试剂盒 (PerkinElmer#6760617R) 测量磷酸化的产物。在黑暗条件下进行加入以使检测珠粒避光。在板的顶部放上盖子,于室温孵育 1 小时,然后在 PerkinElmer Envision 仪器上对发光进行读数。采用 XL 拟合数据分析软件通过非线性回归计算了每个化合物的 50% 抑制浓度 (IC₅₀)。

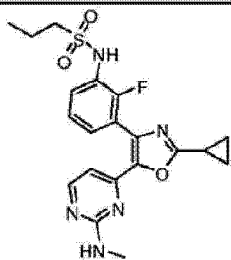
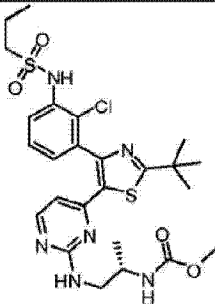
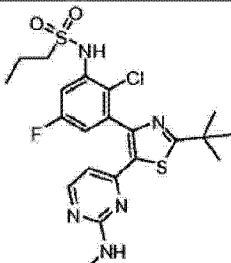
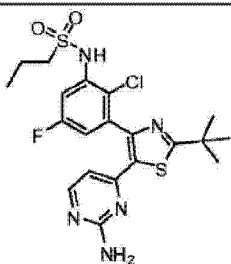
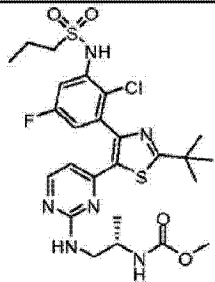
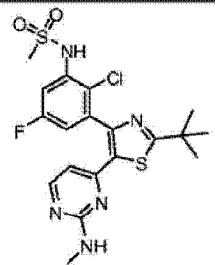
[0483] 本发明的代表性化合物在 Raf/Mek 增强的化学发光亲近性均相检测中的突变型 b-Raf (V600E) IC₅₀ 数据如下面的表 III 中所示:

[0484] 表 III

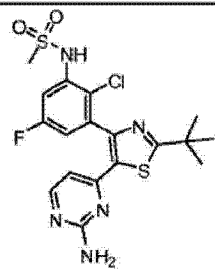
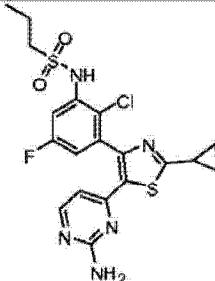
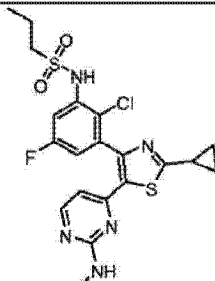
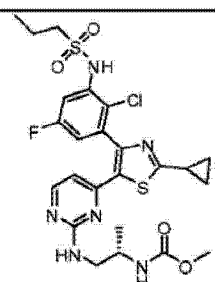
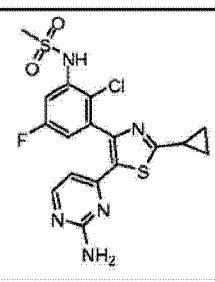
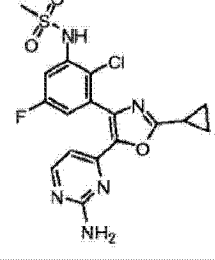
[0485]

实施例	结构	突变型-bRaf IC ₅₀ (uM)
1		0.00025
2		0.00044
3		0.00022
4		0.00012
5		0.00082

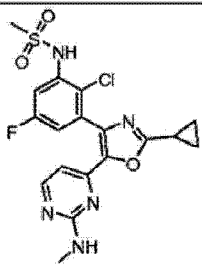
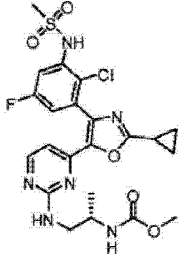
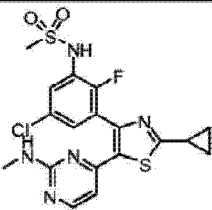
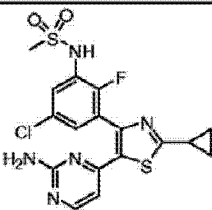
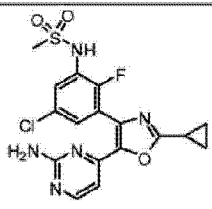
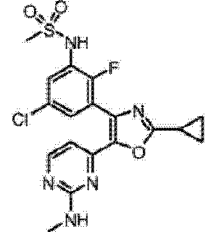
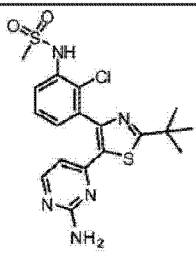
[0486]

6		0.028
7		0.00022
8		0.00014
9		0.00014
10		0.00033
11		0.0060

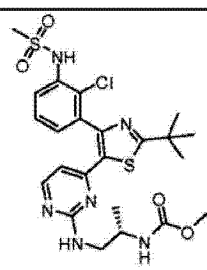
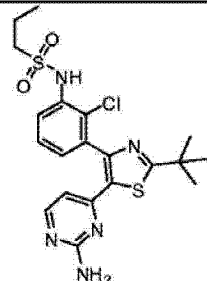
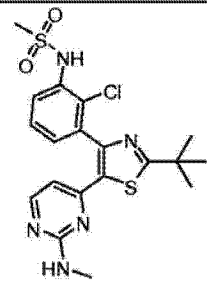
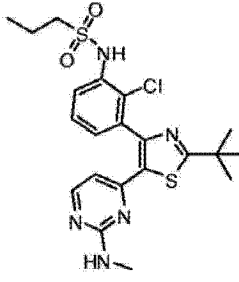
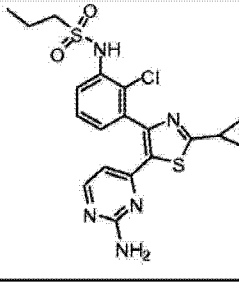
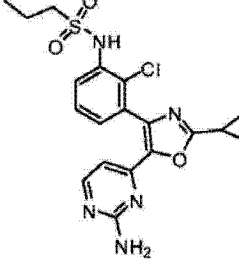
[0487]

12		0.009
13		0.00013
14		0.000091
15		0.000077
16		0.015
17		0.0027

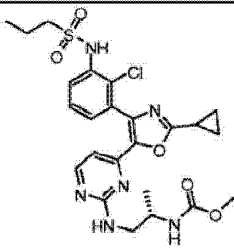
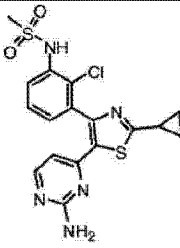
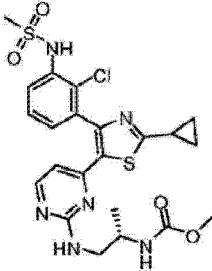
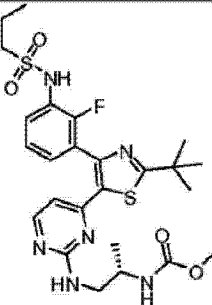
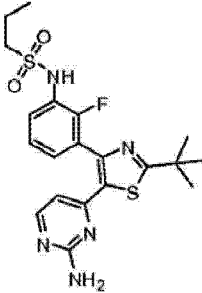
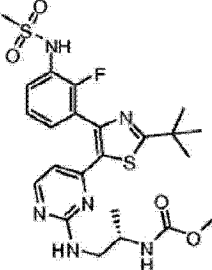
[0488]

18		0.018
19		0.0015
20		0.0030
21		0.0058
22		0.0033
23		0.018
24		0.046

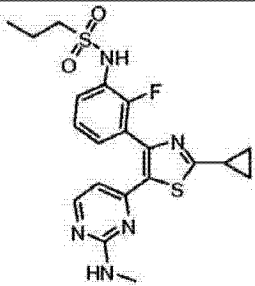
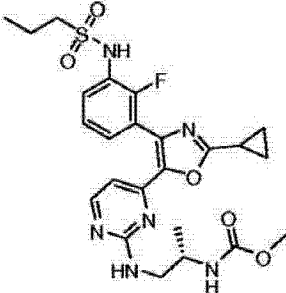
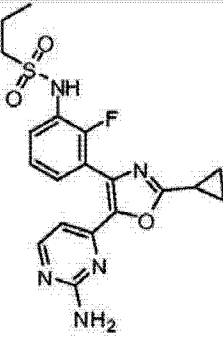
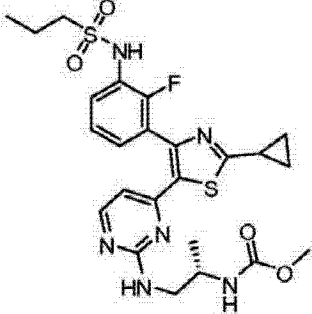
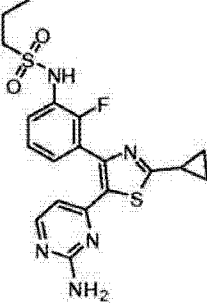
[0489]

25		0.00032
26		0.00065
27		0.044
28		0.0011
29		0.0034
30		0.0012

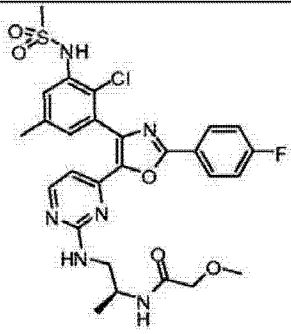
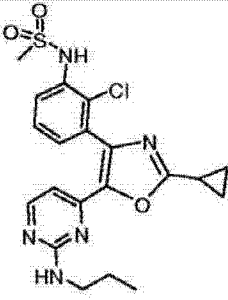
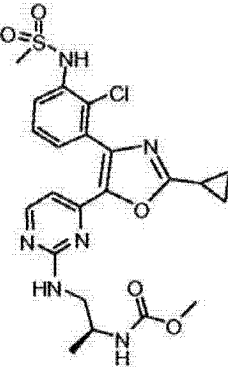
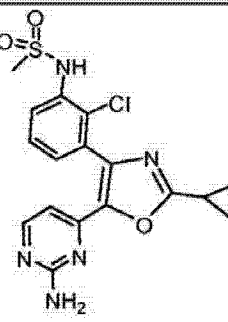
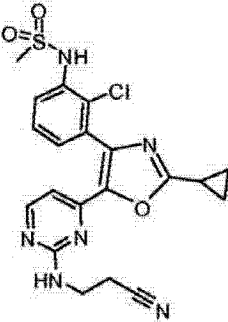
[0490]

31		0.0013
32		0.044
33		0.00042
34		0.00062
35		0.0018
36		0.00043

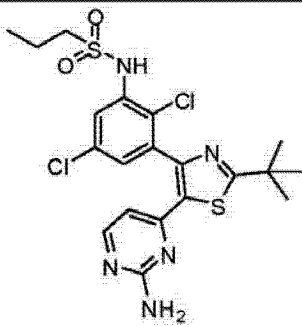
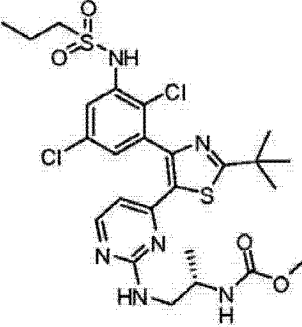
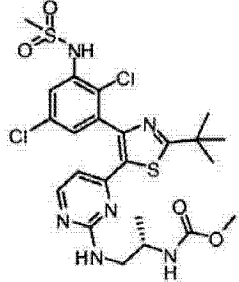
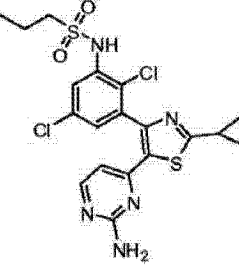
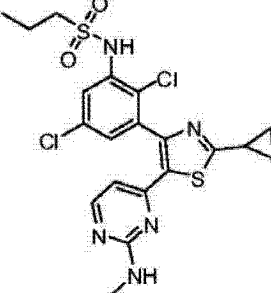
[0491]

37		0.0050
38		0.00059
39		0.0021
40		0.00012
41		0.011

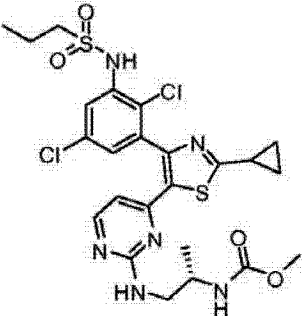
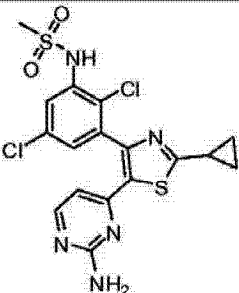
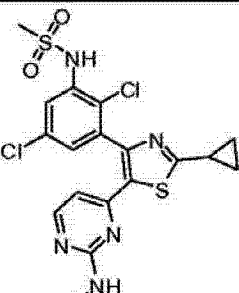
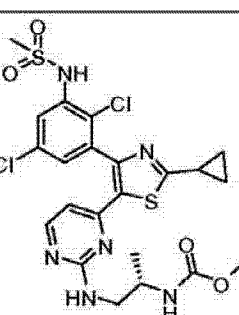
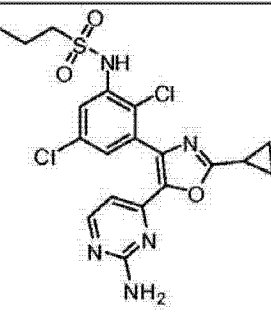
[0492]

42		0.0031
43		0.062
44		0.0013
45		0.017
46		0.00095

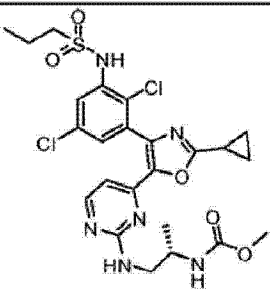
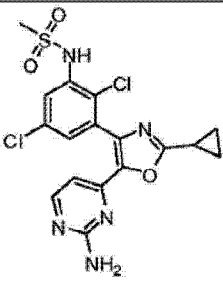
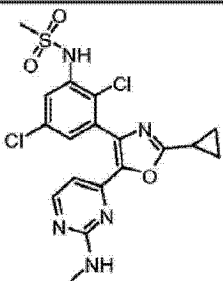
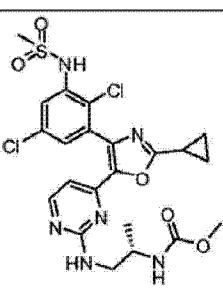
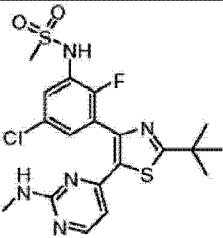
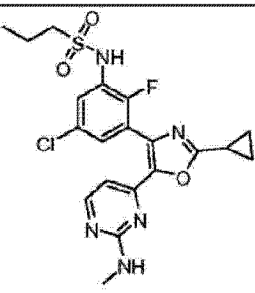
[0493]

47		0.00013
48		0.00070
49		0.00040
50		0.000056
51		0.000080

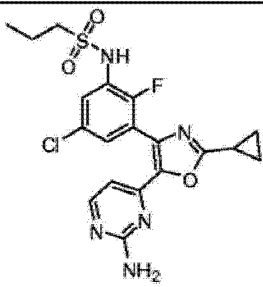
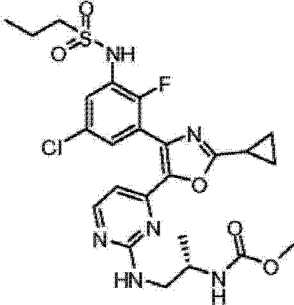
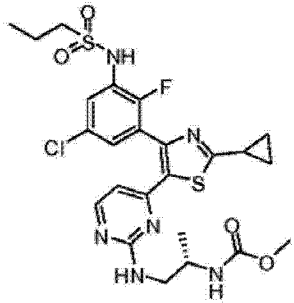
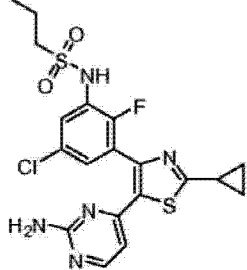
[0494]

52		0.00024
53		0.00045
54		0.00046
55		0.00028
56		0.000022

[0495]

57		0.00056
58		0.00035
59		0.0015
60		0.00046
61		0.00065
62		0.00028

[0496]

63		0.000044
64		0.00028
65		0.000090
66		0.000058

[0497] 应当理解的是,本文所述的实施例和实施方案仅用于解释说明目的,有鉴于此的的各种改进或变化会提示给本领域技术人员,它们包括在本申请的主旨和范围以及所附权利要求的范围内。通过引用的方式将本文所引用的所有出版物、专利和专利申请合并入本文并用于所有目的。