



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073733 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480019409. 6

(22) 申请日 2014. 04. 03

(30) 优先权数据

382/KOL/2013 2013. 04. 04 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FI2014/000003 2014. 04. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/162039 EN 2014. 10. 09

(71) 申请人 奥赖恩公司

地址 芬兰埃斯波

(72) 发明人 S·拉亚果帕兰 P·阿普库坦

K·纳拉辛佳普莱姆 阿鲁穆贾姆

R·K·乌吉纳玛塔达 S·乔治

T·林纳宁

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书5页 说明书55页

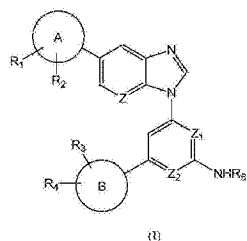
(54) 发明名称

蛋白激酶抑制剂

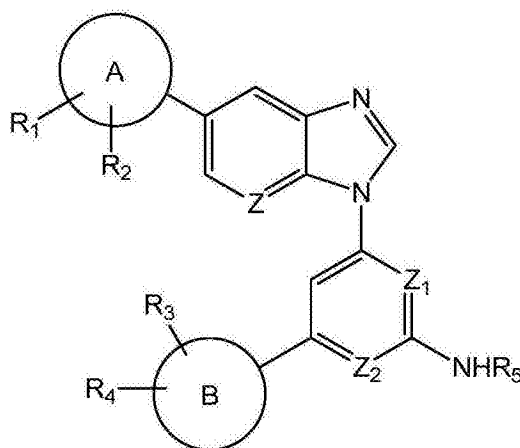
(57) 摘要

公开了式 (I) 的化合物及其可药用盐, 其中 R_1 至 R_5 、A、B、Z、 Z_1 和 Z_2 如权利要求中所定义。

式 (I) 的化合物可用作 FGFR 抑制剂并可用于治疗其中需要抑制 FGFR 激酶的病症, 例如癌症。



1. 式 (I) 的化合物及其可药用盐



(I)

其中

Z₁是 N 并且 Z₂是 CH, 或者

Z₁是 CH 并且 Z₂是 N, 或者

Z₁和 Z₂是 N;

Z 是 CH 或 N;

A 是苯基环或 5-12 元杂环;

R₁是 H、C₁₋₇烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基 C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基、C₁₋₇烷基羰基、氨基、羟基、羟基 C₁₋₇烷基、卤代 C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷基氨基 C₁₋₇烷基、-R₁₆-C(O)-R₁₇或 -E-R₆;

R₂是 H、卤素或 C₁₋₇烷基;

B 是 5-12 元碳环或杂环;

R₃是 H、卤素、C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基、卤代 C₁₋₇烷基或卤代 C₁₋₇烷氧基;

R₄是 H、卤素、C₁₋₇烷基或氧代;

R₅是 H、-C(O)R₇、-SO₂R₈或任选被取代的 5-6 元杂环;

R₆是任选被取代的 5-6 元杂环;

R₇是 C₁₋₇烷基、C₂₋₇烯基、C₁₋₇烷氧基、C₁₋₇烷氧基 C₁₋₇烷基、羧基 C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基羰基 C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷基氨基 C₁₋₇烷基、-NH-R₁₀或 -NH-X₁-R₁₁;

R₈是 C₁₋₇烷基、C₂₋₇烯基、C₃₋₇环烷基、羟基 C₁₋₇烷基、-NR₁₃R₁₄、-NH-X₂-R₁₅、苯基或任选被取代的 5-6 元杂环;

R₁₀是 C₁₋₇烷基或 C₃₋₇环烷基;

R₁₁是苯基或任选被取代的 5-6 元杂环;

R₁₂是 H 或 C₁₋₇烷基;

R₁₃和 R₁₄彼此独立地是 H、C₁₋₇烷基或 C₃₋₇环烷基;

R₁₅是苯基或任选被取代的 5-6 元杂环;

R₁₆是键或 C₁₋₇烷基;

R₁₇是 C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基、C₁₋₇烷基氨基、氨基或羟基;

E 是键或 C₁₋₇烷基;

X₁和 X₂彼此独立地是键或 C₁₋₇烷基。

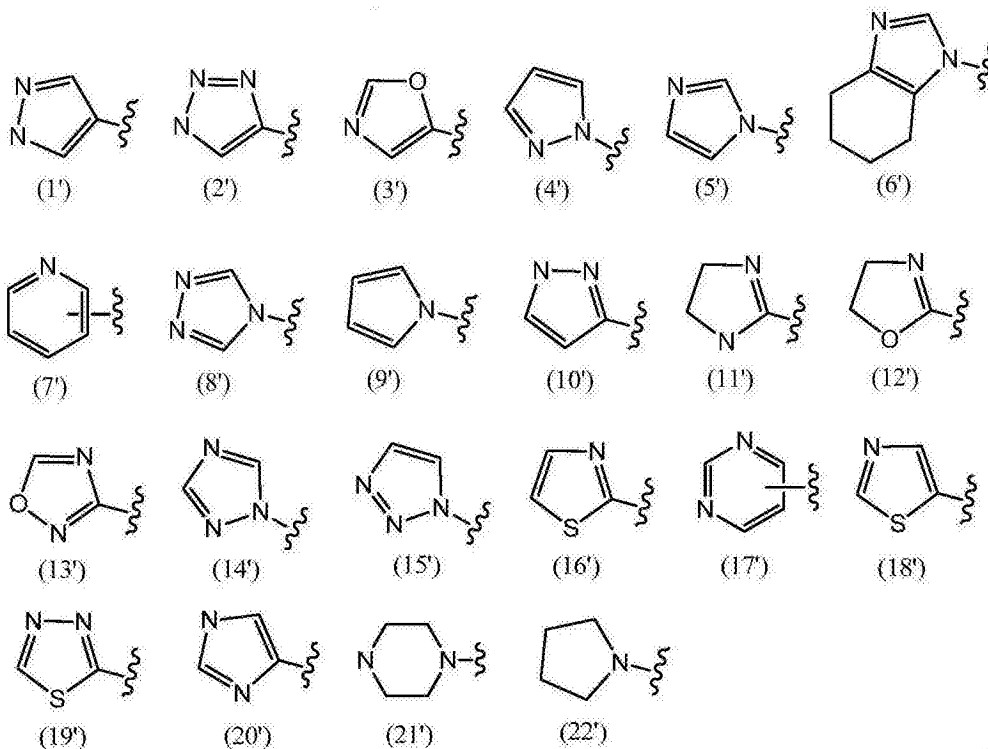
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 是 CH。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 Z_1 是 N 并且 Z_2 是 CH。

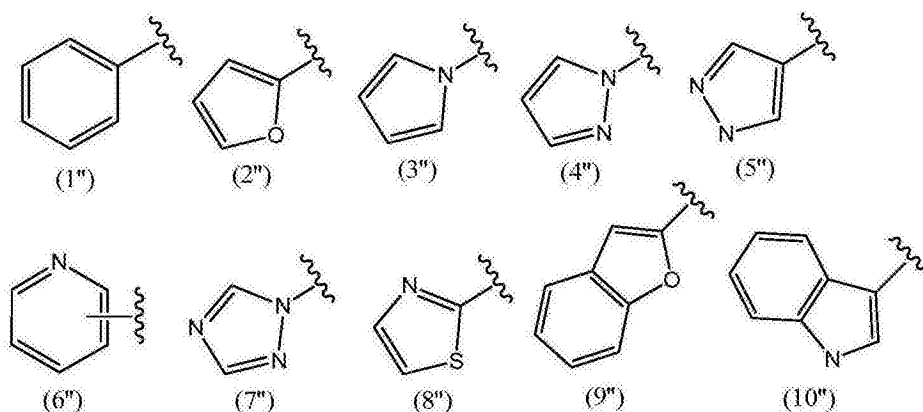
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 Z_1 是 CH 并且 Z_2 是 N。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 Z_1 和 Z_2 是 N。

6. 根据权利要求 1 至 5 任意一项所述的化合物, 其中环 A 是以下基团中的任意一个或其互变异构体



7. 根据权利要求 1 至 6 任意一项所述的化合物, 其中环 B 是以下基团中的任意一个或其互变异构体



8. 根据权利要求 1 至 7 任意一项所述的化合物, 其中

A 是式 (1')、(2')、(3')、(4')、(5')、(7')、(14')、(16') 或 (20') 的环；

R_1 是 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羟基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基氨基 C_{1-7} 烷基或 $-E-R_6$ ；

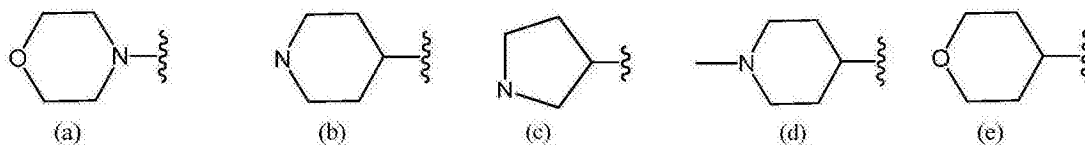
R_2 是 H；

Z 是 CH；

B 是式 (1'')、(2'')、(3'')、(4'') 或 (6'') 的环；

E 是键或 C_{1-7} 烷基；

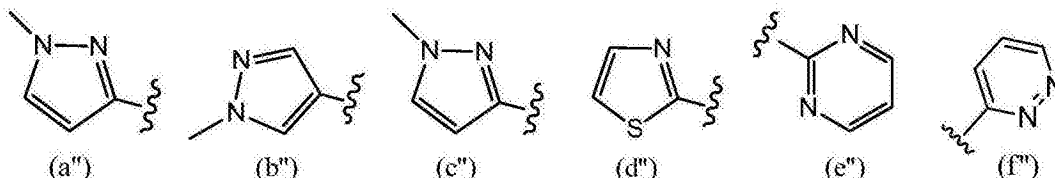
R_6 是如下基团中的任意一个



R_3 是 H、卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基；

R_4 是 H 或卤素；

R_5 是 $-C(O)R_7$ 或 $-SO_2R_8$ 或如下基团中的任意一个



R_7 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基或 $-NH-R_{10}$ ；

R_8 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{1-7} 烷基或 $-NR_{13}R_{14}$ ；并且

R_{10} 是 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

9. 根据权利要求 1 至 8 任意一项所述的化合物，其中 B 是式 (1'')、(3'') 或 (6'') 的环。

10. 根据权利要求 1 至 9 任意一项所述的化合物，其中 A 是式 (1')、(2')、(4')、(5') 或 (20'') 的环。

11. 根据权利要求 1 至 10 任意一项所述的化合物，其中 R_5 是 $-SO_2R_8$ 。

12. 根据权利要求 1 至 11 任意一项所述的化合物，其中 Z 是 CH， Z_1 是 N 并且 Z_2 是 CH，A 是式 (1') 的环，B 是式 (1'') 的环， R_1 是 C_{1-7} 烷基， R_2 是 H， R_3 是卤素， R_4 是 H 或卤素， R_5 是 $-SO_2R_8$ 并且 R_8 是 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

13. 根据权利要求 1 至 12 任意一项所述的化合物，该化合物是：

4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺；

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

N-(6-(5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺；

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺；

N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡

啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啉]-2'-基)环丙烷磺酰胺;

N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啉]-2'-基)环丙烷磺酰胺;

N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啉-2-基)乙酰胺;

1-(1-(6-(环丙烷磺酰氨基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啉-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯;

N-(4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啉-2-基)环丙烷磺酰胺;

或其可药用盐或互变异构体。

14. 包含式(I)化合物或其可药用盐以及可药用载体的药物组合物。

15. 式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗其中需要抑制FGFR激酶的病症的药物中的用途。

16. 式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

蛋白激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于例如治疗癌症的治疗活性化合物及其可药用盐。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶是一类调节各种细胞功能的蛋白质（酶）。这可通过导致底物蛋白构象改变的蛋白底物上的特定氨基酸的磷酸化来实现。构象改变调节底物的活性或其与其它结合同伴相互作用的的能力。酪氨酸激酶是可催化三磷酸腺苷（ATP）的末端磷酸根转移到蛋白底物的酪氨酸残基上的蛋白激酶的亚集。人类基因组含有约 90 个酪氨酸激酶和 43 个酪氨酸激酶类基因，其产物调节细胞增殖、存活、分化、功能和活力。

[0004] 酪氨酸激酶具有两种变体，即受体型和非受体型酪氨酸激酶。受体型酪氨酸激酶（例如 FGFR）是跨膜蛋白，具有与配体结合的细胞外结构域和催化性的细胞内激酶结构域，而非受体型酪氨酸激酶（例如 c-ABL）缺乏跨膜结构域并且存在于细胞质、细胞核和细胞膜内表面。所有酪氨酸激酶的激酶结构域均具有两叶结构，包括结合 ATP 和镁的 N- 末端叶、含有活化环的 C- 末端叶和多肽底物结合于其上的两叶之间的裂口。

[0005] 当配体与细胞外结构域结合时，受体型酪氨酸激酶被激活，导致受体低聚化和激酶结构域的活化环内的调节酪氨酸的自身磷酸化。这些现象使重要的氨基酸残基重新改变方向，从而提高酶的催化活性。

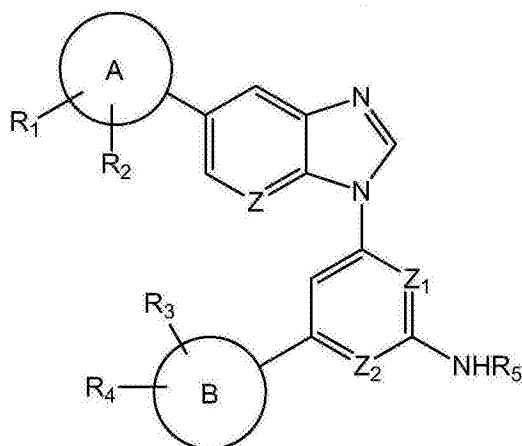
[0006] 成纤维细胞生长因子（FGF）已被公认为是许多生理过程例如发育和血管生成过程中的细胞迁移、增殖、存活和分化的重要调节剂。当前 FGF 家族具有 25 个以上的已知成员。成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族由四个成员构成，每个均由细胞外配体结合结构域、单一跨膜结构域和细胞内的细胞质蛋白酪氨酸激酶结构域组成。在受到 FGF 刺激时，FGFR 将发生二聚化和转磷酸化。一旦二聚化，FGFR 就活化一系列下游信号通道例如 MAPK 和 PKB/Akt 通道（Zhou, W. 等人, Chemistry&Biology, 2010, 17, 285）。已在许多肿瘤类型中发现了异常的 FGFR 信号，包括多发性骨髓瘤、胃、子宫内膜、前列腺和乳腺癌（Squires M. 等人, Mol. Cancer Ther., September 2011, 10:1542-1552）。FGF 还对肿瘤血管生成有作用，并且介导对血管内皮生长因子受体 2（VEGFR2）抑制剂的抗性（Casanovas, O. 等人, Cancer Cell, 2005, 8, 299）。因此，FGF 和 FGFR 具有引发和 / 或促进肿瘤发生的可能性。因此，FGF 信号体系成为了有吸引力的治疗靶位，这主要是因为靶向 FGFR 和 / 或 FGF 信号的治疗可同时影响肿瘤细胞以及肿瘤血管生成（Foote, K. M. 等人, WO 2009/019518 A1）。因此，FGF 和 FGFR 具有引发和 / 或促进肿瘤发生的可能。

[0007] 发明概述

[0008] 现已发现，式（I）化合物抑制或调节某些蛋白激酶、更确切地说是蛋白酪氨酸激酶的活性。具体地讲，已发现式（I）化合物是 FGFR 激酶的有效并且是选择性的抑制剂。本发明化合物具有抗增殖活性，尤其可用于治疗癌症。

[0009] 本发明化合物具有式（I）所示的结构

[0010]



(I)

[0011] 其中

[0012] Z_1 是 N 并且 Z_2 是 CH, 或者

[0013] Z_1 是 CH 并且 Z_2 是 N, 或者

[0014] Z_1 和 Z_2 是 N;

[0015] Z 是 CH 或 N;

[0016] A 是苯基环或 5-12 元杂环;

[0017] R_1 是 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基羰基、氨基、羟基、羟基 C_{1-7} 烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基氨基 C_{1-7} 烷基、 $-R_{16}-C(O)-R_{17}$ 或 $-E-R_6$;

[0018] R_2 是 H、卤素或 C_{1-7} 烷基;

[0019] B 是 5-12 元碳环或杂环;

[0020] R_3 是 H、卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代 C_{1-7} 烷基或卤代 C_{1-7} 烷氧基;

[0021] R_4 是 H、卤素、 C_{1-7} 烷基或氧代;

[0022] R_5 是 H、 $-C(O)R_7$ 、 $-SO_2R_8$ 或任选被取代的 5-6 元杂环;

[0023] R_6 是任选被取代的 5-6 元杂环;

[0024] R_7 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基、羧基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基羰基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基氨基 C_{1-7} 烷基、 $-NH-R_{10}$ 或 $-NH-X_1-R_{11}$;

[0025] R_8 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{1-7} 烷基、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-NH-X_2-R_{15}$ 、苯基或任选被取代的 5-6 元杂环;

[0026] R_{10} 是 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0027] R_{11} 是苯基或任选被取代的 5-6 元杂环;

[0028] R_{12} 是 H 或 C_{1-7} 烷基;

[0029] R_{13} 和 R_{14} 彼此独立地是 H、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0030] R_{15} 是苯基或任选被取代的 5-6 元杂环;

[0031] R_{16} 是键或 C_{1-7} 烷基;

[0032] R_{17} 是 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基氨基、氨基或羟基;

[0033] E 是键或 C_{1-7} 烷基;

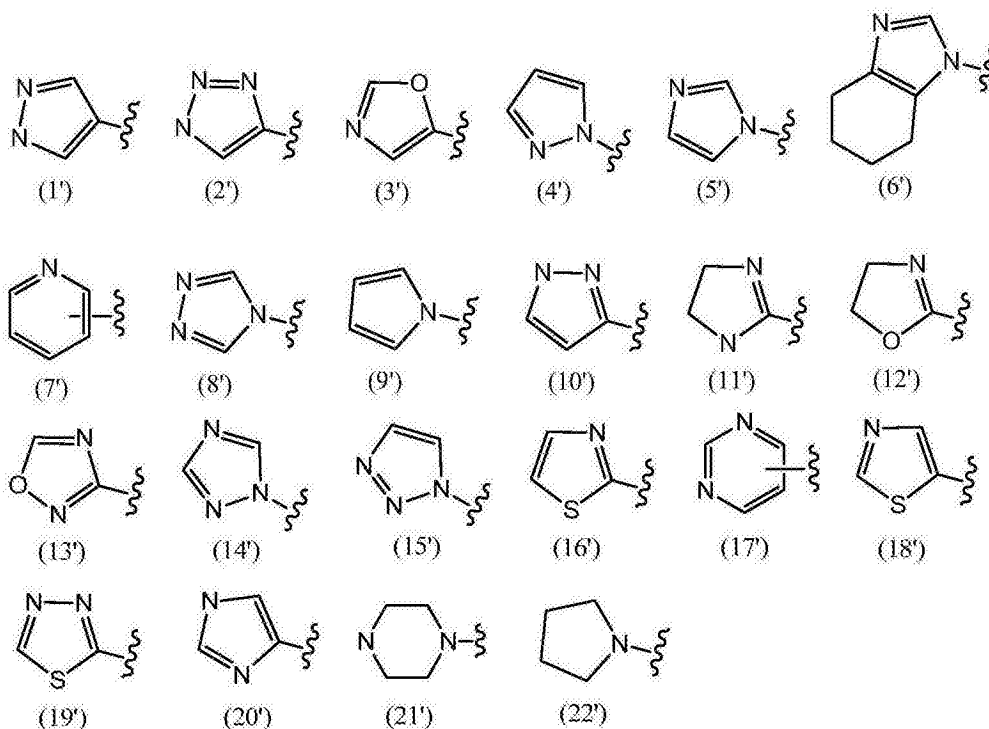
[0034] X_1 和 X_2 彼此独立地是键或 C_{1-7} 烷基;

[0035] 及其可药用盐。

[0036] 在一类化合物中,所述化合物是式(I)的化合物,其中Z是CH。在另一类化合物中,所述化合物是式(I)的化合物,其中Z₁是N并且Z₂是CH。在另一类化合物中,所述化合物是式(I)的化合物,其中Z₁是CH并且Z₂是N。在另一类化合物中,所述化合物是式(I)的化合物,其中Z₁和Z₂是N。

[0037] 在以上任一类化合物的一个亚类中,所述化合物是式(I)的化合物,其中环A是以下基团中的任意一个或其互变异构体:

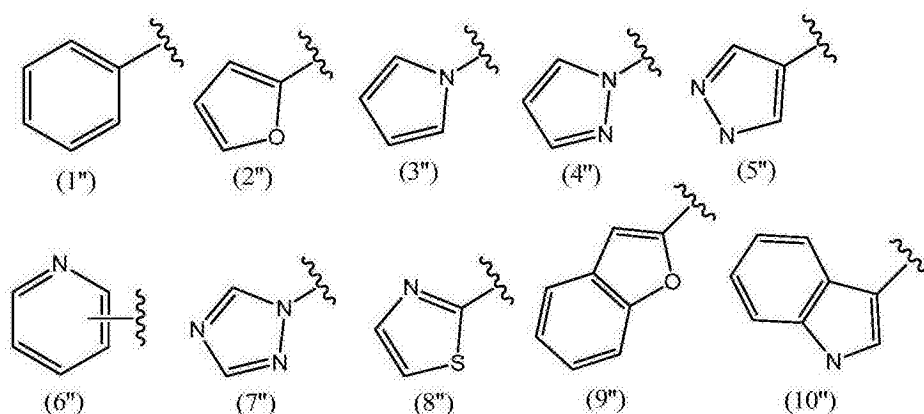
[0038]



[0039] 并且如上所定义的R₁和R₂连接在以上A环上。

[0040] 在以上任一类化合物的一个亚类中,所述化合物是式(I)的化合物,其中环B是以下基团中的任意一个或其互变异构体:

[0041]



[0042] 并且如上所定义的R₃和R₄连接在以上B环上。

[0043] 以上类型的另一个亚类是如下化合物,其中

[0044] A是式(1')、(2')、(3')、(4')、(5')、(7')、(14')、(16')或(20')的环;

[0045] R₁是H、C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基、羟基C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷基氨基C₁₋₇烷基或-E-R₆;

[0046] R_2 是 H；

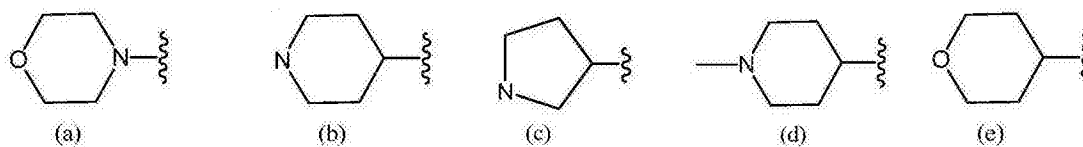
[0047] Z 是 CH；

[0048] B 是式 (1'')、(2'')、(3'')、(4'') 或 (6'') 的环；

[0049] E 是键或 C_{1-7} 烷基；

[0050] R_6 是如下基团中的任意一个

[0051]

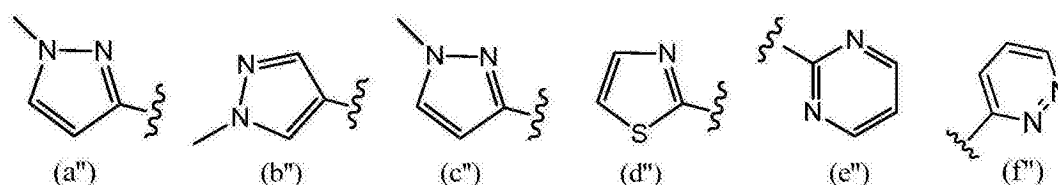


[0052] R_3 是 H、卤素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基；

[0053] R_4 是 H 或卤素；

[0054] R_5 是 $-C(O)R_7$ 或 $-SO_2R_8$ 或如下基团中的任意一个

[0055]



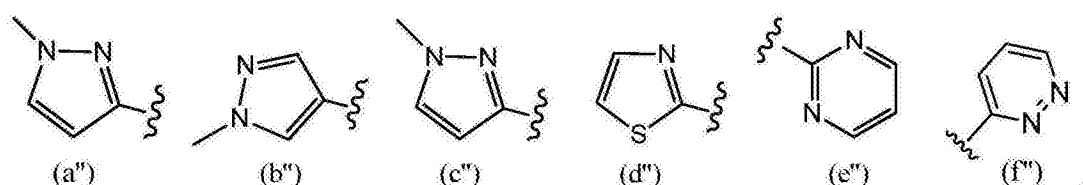
[0056] R_7 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基或 $-NH-R_{10}$ ；

[0057] R_8 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{1-7} 烷基或 $-NR_{13}R_{14}$ ；并且

[0058] R_{10} 是 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

[0059] 在一类化合物中,所述化合物是式 (I) 的化合物,其中 R_5 是 $-C(O)R_7$ 或 $-SO_2R_8$ 或如下基团中的任意一个

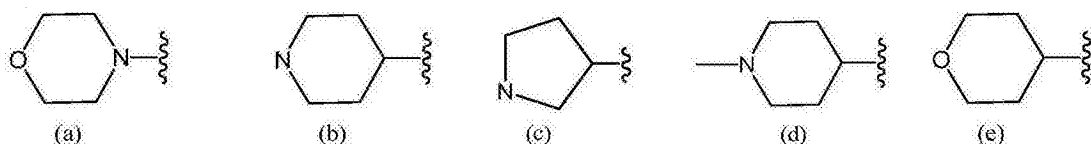
[0060]



[0061] 在一类化合物中,所述化合物是式 (I) 的化合物,其中 R_5 是 $-SO_2R_8$ 。

[0062] 在一类化合物中,所述化合物是式 (I) 的化合物,其中 R_6 是如下基团中的任意一个

[0063]



[0064] 本发明还提供了包含式 (I) 化合物或其可药用盐以及可药用载体的药物组合物。

[0065] 本发明进一步提供了式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗其中需要抑制 FGFR 激酶的病症的药物中的应用。

[0066] 本发明进一步提供了式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中

的应用。

[0067] 本发明提供了用于治疗其中需要抑制 FGFR 激酶的病症的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0068] 本发明提供了用于治疗癌症的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0069] 本发明进一步提供了治疗其中需要抑制 FGFR 激酶的病症的方法,该方法包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0070] 本发明进一步提供了治疗癌症的方法,该方法包括向需要治疗的个体施用治疗有效量的式 (I) 化合物。

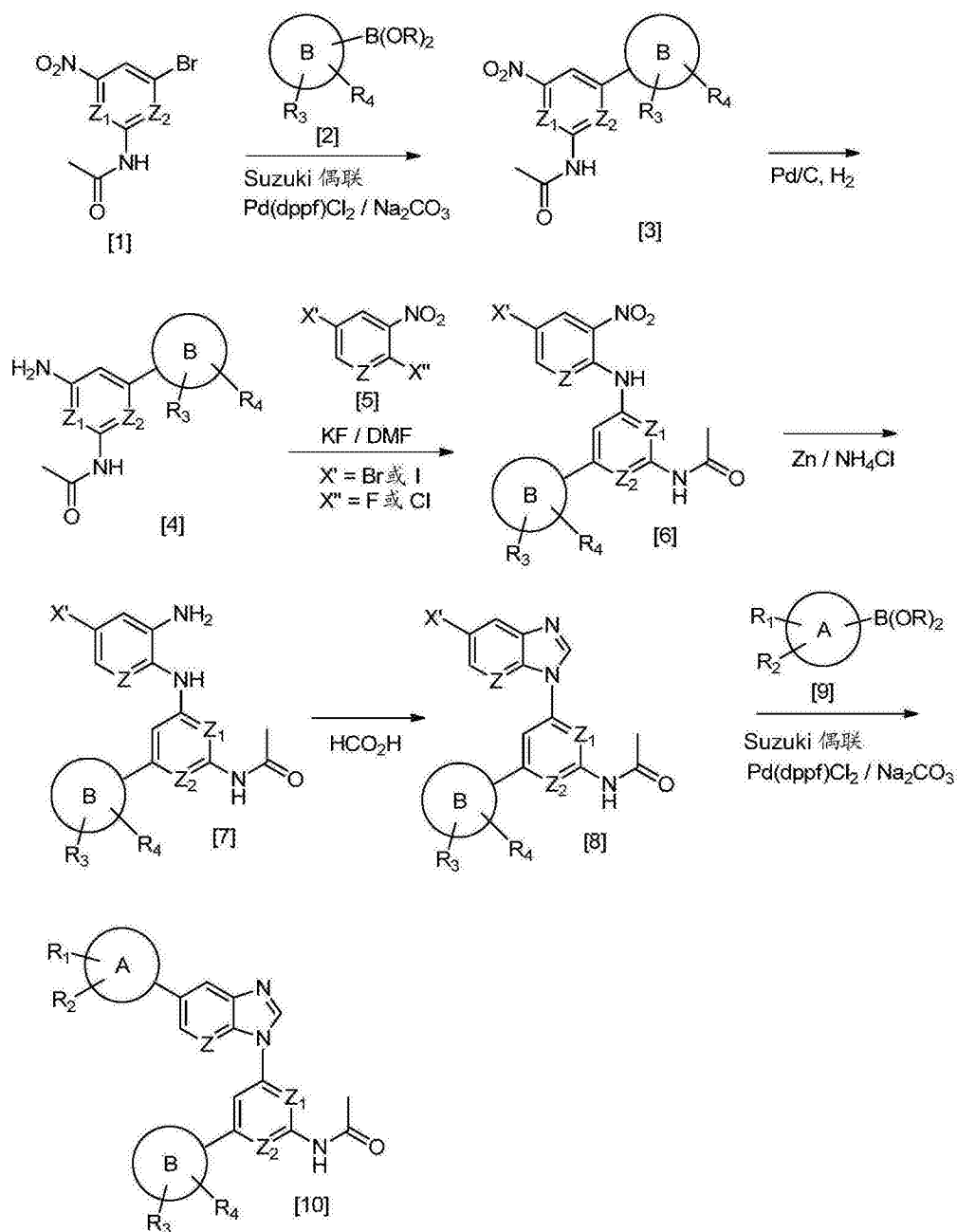
[0071] 发明详述

[0072] 本发明化合物可通过类似于文献中已知的方法的各种合成路线利用适当的原料制备。式 (I) 化合物可以例如类似于或按照以下反应流程制备。包括在式 (I) 内的某些化合物可通过转化按照以下流程得到的其它式 (I) 化合物的官能团、通过已知的反应步骤例如氧化、还原、水解、酰化、烷基化、酰胺化、氨基化、磺化以及其它的反应步骤来得到。应当注意,可以在合成过程中按照已知的方式使用任何适当的离去基团例如 N- 保护基、例如叔丁氧基羰基 (t-BOC) 基团或苯基磺酰基以提高反应步骤的选择性。

[0073] 其中 R_5 是 $-C(O)CH_3$ 的式 (I) 化合物可以按照例如流程 1 来制备,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、环 A、环 B 以及 Z、 Z_1 和 Z_2 如上所定义,并且 R 是氢或烷基。在流程 1 的方法中,将 N-(3-溴-5-硝基苯基) 乙酰胺 [1] 在适宜的溶剂例如 1,2-二甲氧基乙烷中与硼酸衍生物 [2] 或其适当的酯在 $Pd(dppf)Cl_2$ 和碳酸钠水溶液的存在下、在升高的温度下偶联。将得到的化合物 [3] 的硝基用例如氢和 Pd/C 催化剂、铁粉和氯化钙水溶液或锌和氯化铵水溶液还原,并将形成的胺 [4] 与化合物 [5] 在适宜的溶剂例如 DMF 中、在氟化钾的存在下在升高的温度下反应得到化合物 [6]。在化合物 [5] 中的 Z 是 CH 的情况下,适宜的 X'' 是氟,当 Z 是 N 时,适宜的 X'' 是氯。将化合物 [6] 中的硝基用例如锌和氯化铵水溶液或铁粉和氯化钙水溶液还原,并将形成的胺 [7] 与甲酸一起加热,以通过闭环反应生成化合物 [8]。最后,通过化合物 [8] 和硼酸衍生物 [9] 或其适当的酯在适宜的溶剂例如 1,2-二甲氧基乙烷中、在 $Pd(dppf)Cl_2$ 和碳酸钠水溶液的存在下、在升高的温度下的 Suzuki 偶联生成化合物 [10]。

[0074] 流程 1

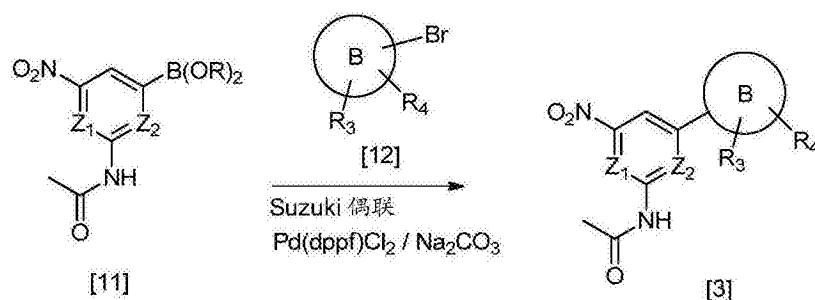
[0075]



[0076] 或者, 式 [3] 的化合物可以按照流程 2 利用硼酸衍生物 [11] 或其适当的酯在 Pd(dppf)Cl₂ 和碳酸钠水溶液的存在下制备, 其中 R₃、R₄、Z₁ 和 Z₂、环 B 和 R 如上所定义。化合物 [11] 可以通过将 N-(3-溴-5-硝基苯基)乙酰胺用双(频那醇合)二硼在 Pd(dppf)Cl₂ 和乙酸钾的存在下进行处理来制备。

[0077] 流程 2

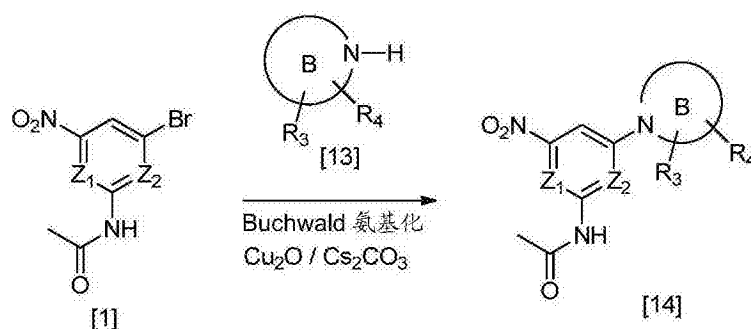
[0078]



[0079] 在化合物 [3] 中的 B- 环是通过氮杂原子连接到苯基上的杂环的情况下, 化合物 [3] 还可利用碱例如碳酸铯或碳酸钾存在下的铜催化的 Buchwald 氨基化按照流程 3 来制备, 其中 Z_1 、 Z_2 、 R_3 和 R_4 如上所定义。

[0080] 流程 3

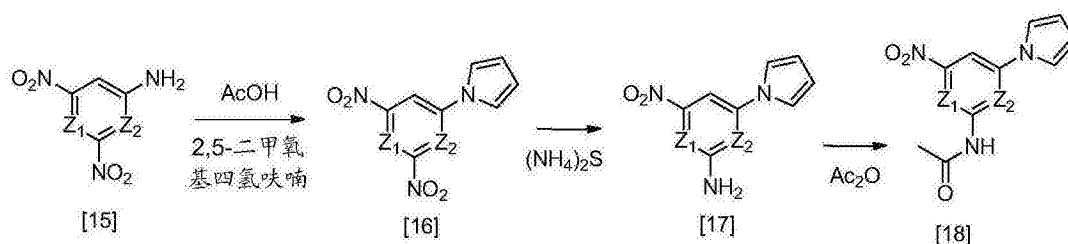
[0081]



[0082] 在化合物 [3] 中的 B- 环是通过氮原子连接到苯基上的吡咯环的情况下, 化合物 [3] 还可从 3, 5- 二硝基苯胺 [15] 和 2, 5- 二甲氧基四氢呋喃按照流程 4 制备, 其中 Z_1 和 Z_2 如上所定义。将形成的吡咯衍生物 [16] 利用硫化铵还原得到化合物 [17], 随后将其与乙酸酐反应得到化合物 [18]。

[0083] 流程 4

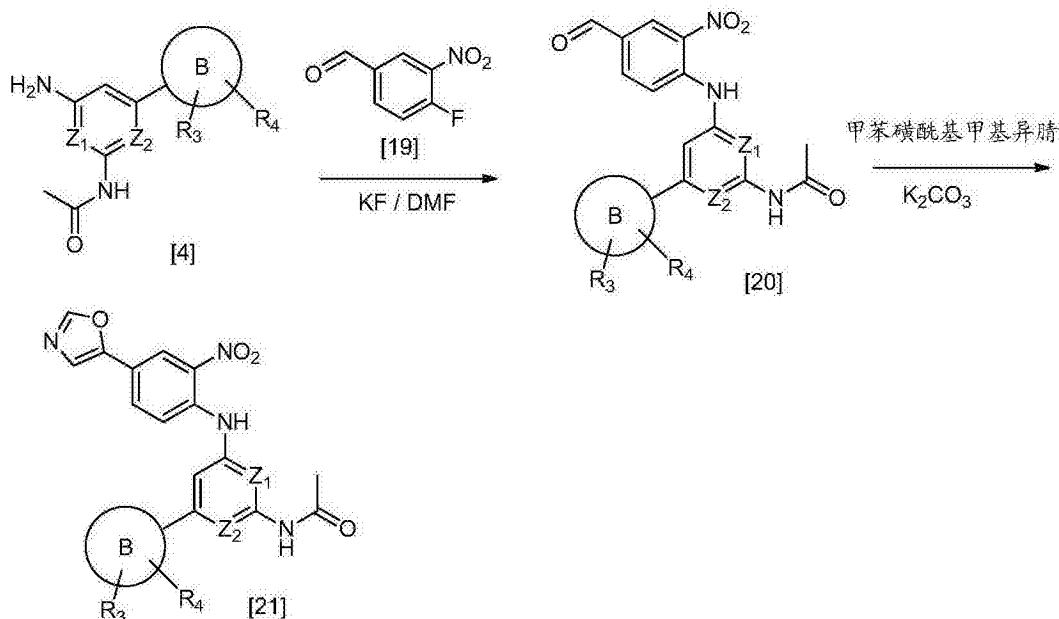
[0084]



[0085] 在化合物 [10] 中的环 A 是咪唑-5-基环的情况下, 化合物 [10] 还可按照流程 5 制备, 其中环 B、 R_3 、 R_4 、 Z_1 和 Z_2 如上所定义。在该方法中, 将化合物 [4] 用 4- 氟-3- 硝基苯甲醛处理, 然后将形成的化合物 [20] 与甲苯磺酰基甲基异脒反应以通过闭环反应生成咪唑-5-基化合物 [21]。可将化合物 [21] 的硝基进一步例如通过氢化还原以制得相应的胺, 然后将其用甲酸按照流程 1 处理以通过闭环反应生成终产物。

[0086] 流程 5

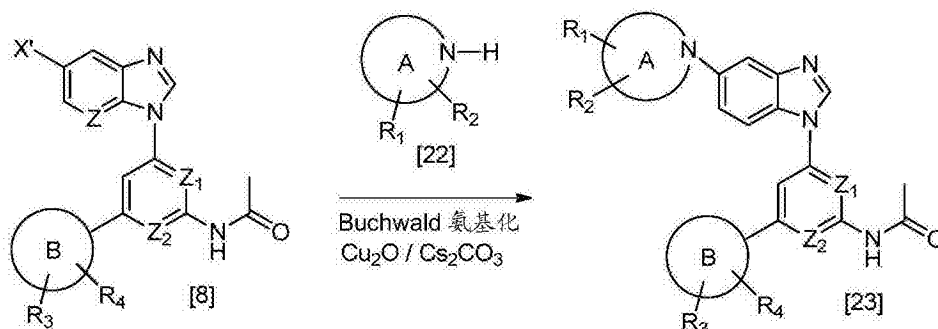
[0087]



[0088] 在化合物 [10] 中的环 A 是通过氮杂原子连接到二环的碳原子上的杂环的情况下，化合物 [10] 还可利用 Buchwald 偶联按照流程 6 制备，其中 X'、环 B、R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁ 和 Z₂ 如上所定义。

[0089] 流程 6

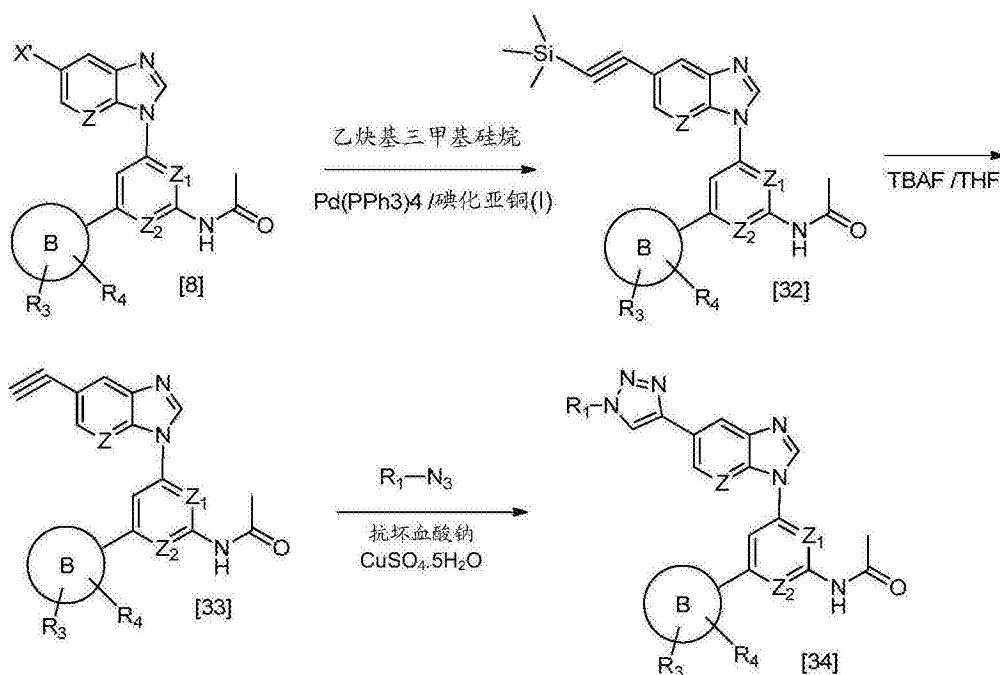
[0090]



[0091] 在化合物 [10] 中的环 A 是 1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基环且 R₂ 是氢的情况下，化合物 [10] 还可按照流程 7 制备，其中 X'、Z、R₁、R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和环 B 如上所定义。将起始化合物 [8] 通过与乙炔基三甲基硅烷在四（三苯基膦）钯 (0) (Pd(PPh₃)₄) 和碘化亚铜 (I) 的存在下反应甲基硅烷化，以制得化合物 [32]。用 TBAF 处理得到乙炔基化合物 [33]，将其与叠氮基化合物 R₁-N₃ 在适当的溶剂例如 DMSO:THF: 水 (1:1:1) 或 DMSO:DCM: 水 (1:1:1) 中反应得到化合物 [34]。

[0092] 流程 7

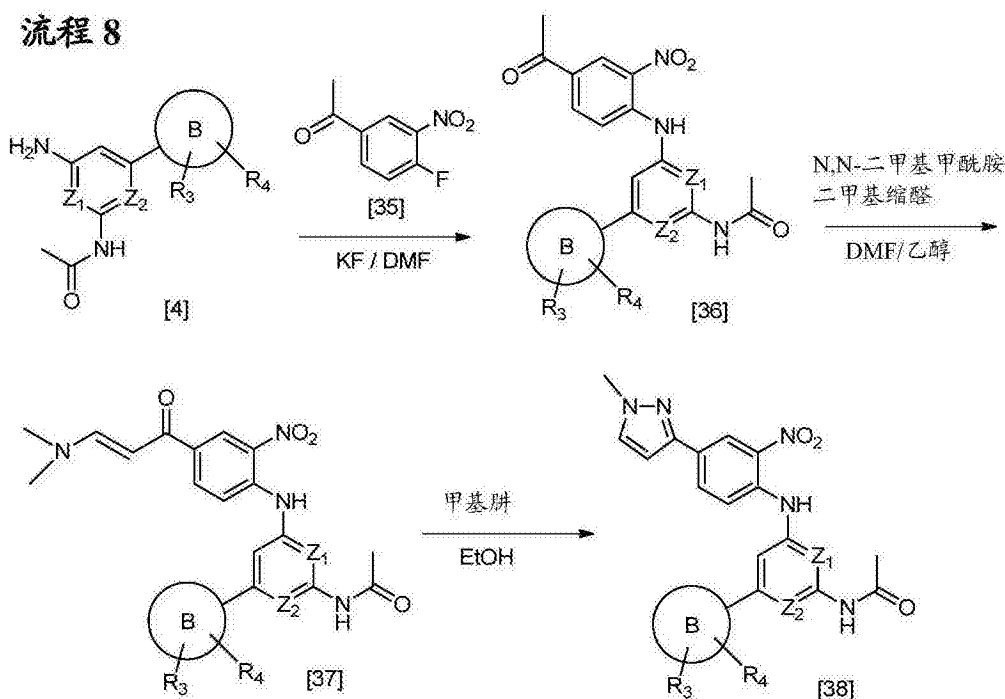
[0093]



[0094] 在化合物 [10] 中的环 A 是 1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基环的情况下, 化合物 [10] 还可按照流程 8 制备, 其中 R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和环 B 如上所定义。在该方法中, 将化合物 [4] 用 1-(4- 氟 -3- 硝基苯基) 乙酮处理, 然后将形成的化合物 [36] 与 DMF 二甲基缩醛反应以生成 吡唑 -5- 基化合物 [37]。随后在闭环反应中用甲基肼处理得到化合物 [38]。可将化合物 [38] 的硝基进一步通过例如铵水溶液和锌还原以制得相应的胺, 然后在闭环反应中将其用甲酸按照流程 1 处理得到终产物。

[0095]

流程 8

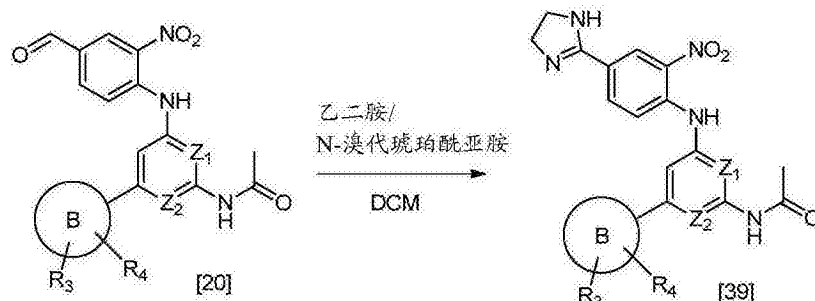


[0096] 在化合物 [10] 中的环 A 是 1H- 咪唑 -2- 基环的情况下, 化合物 [10] 还可按照流程 9 制备, 其中 R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和环 B 如上所定义。在该方法中, 将流程 5 的化合物 [20] 在闭

环反应中用乙二胺和 N- 溴代琥珀酰亚胺处理得到化合物 [39]。将化合物 [39] 的硝基进一步例如通过铵水溶液和锌还原以生成相应的胺,然后在闭环反应中将其用甲酸按照流程 1 处理得到终产物。

[0097] 流程 9

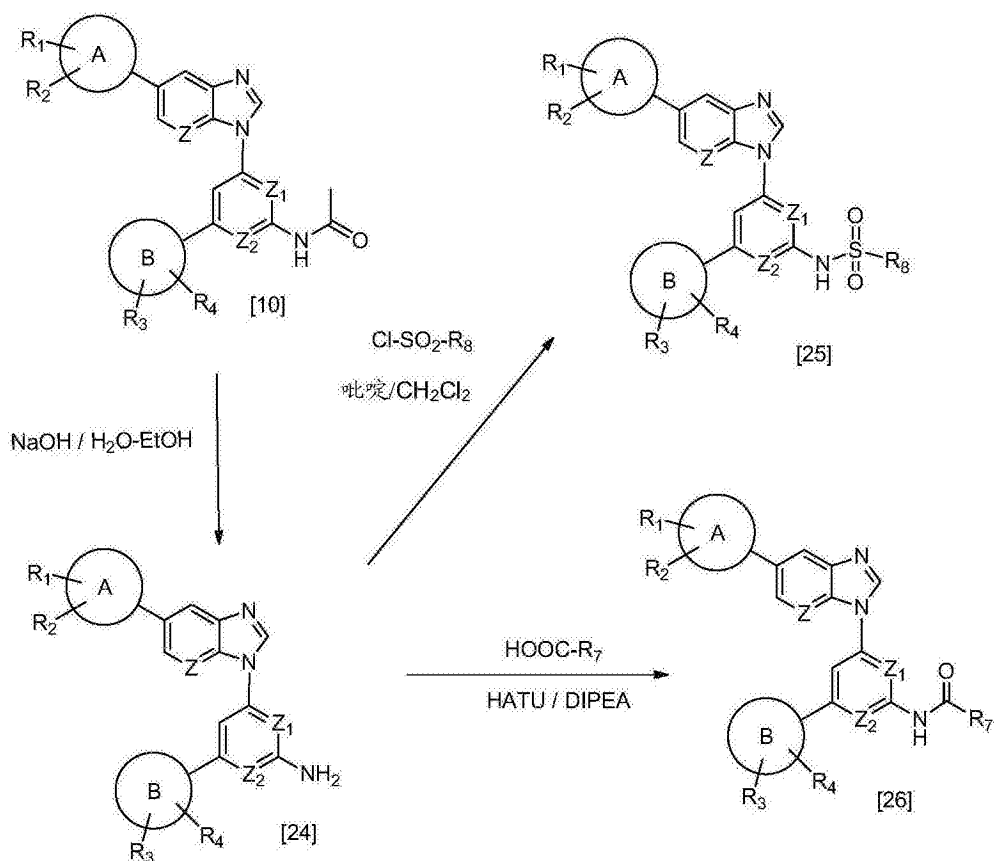
[0098]



[0099] 其中的 R_5 不是 $-C(O)CH_3$ 的各种式 (I) 化合物可以例如按照流程 10 制备, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、环 A 和环 B 如上所定义。可将乙酰胺化合物 [10] 转化成其相应的胺 [24], 例如通过在碱例如氢氧化钠或氢氧化钾水溶液或酸例如 HCl 水溶液的存在下在乙醇中加热进行转化。得到的胺 [24] 可用作随后反应步骤的原料。其中的 R_5 是 $-SO_2R_8$ 的式 (I) 化合物可以例如通过将胺 [24] 用 $Cl-SO_2R_8$ 在适当的溶剂例如 DCM 中在吡啶的存在下进行处理来得到。其中的 R_5 是 $-C(O)R_7$ 且 R_7 是 C_{1-7} 烷基或 C_{1-7} 烷基氨基 C_{1-7} 烷基的式 (I) 化合物可以例如通过将胺 [24] 与 $HOOC-R_7$ 在适当的溶剂例如 DMF 中在 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐甲铵盐 (HATU) 和 DIPEA 的存在下反应来制备。

[0100] 流程 10

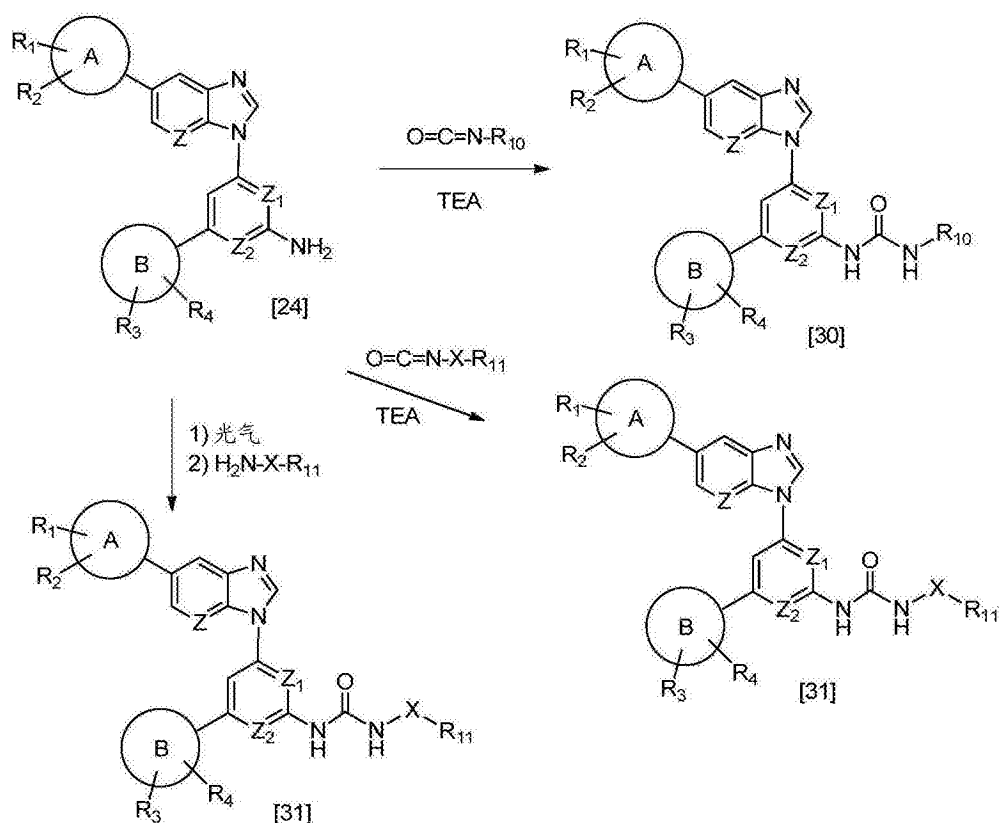
[0101]



[0102] 其中的 R_7 是 $-\text{NH-R}_{10}$ 或 $-\text{NH-X-R}_{11}$ 的式 (I) 化合物可以例如按照流程 11 通过将胺 [24] 在适当的溶剂例如正丁醇中与异氰酸酯衍生物 $\text{O}=\text{C}=\text{N-R}_{10}$ 或 $\text{O}=\text{C}=\text{N-X-R}_{11}$ 在适当的碱例如三乙胺 (TEA) 的存在下反应来制备。或者, 其中的 R_7 是 $-\text{NH-X-R}_{11}$ 的化合物还可通过将胺 [24] 在适当的溶剂例如 DCM 中用光气处理、然后用 $\text{H}_2\text{N-X-R}_{11}$ 处理来得到, 参见流程 11。

[0103] 流程 11

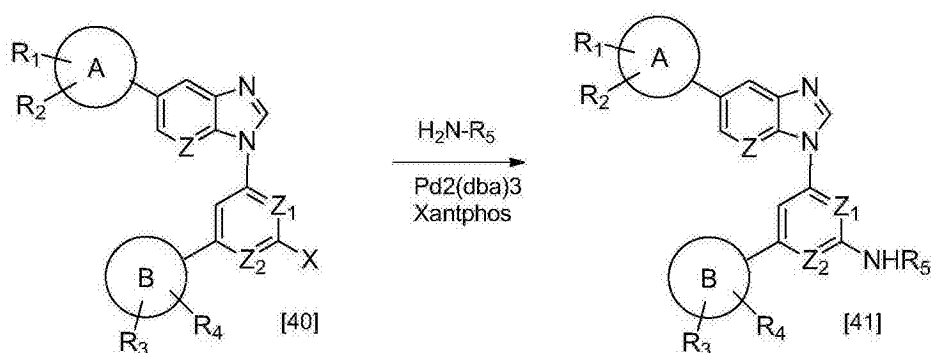
[0104]



[0105] 其中的 R_5 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 或任选取代的 5-6 元杂环的化合物还可按照流程 12 用化合物 [40] 作为原料, 利用钯 (例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 催化的 C-N 偶联在金属螯合配体例如 Xantphos 的存在下来制备, 其中 X 是卤素例如 Br 或 Cl, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、Z、 Z_1 、 Z_2 和环 B 如上所定义。

[0106] 流程 12

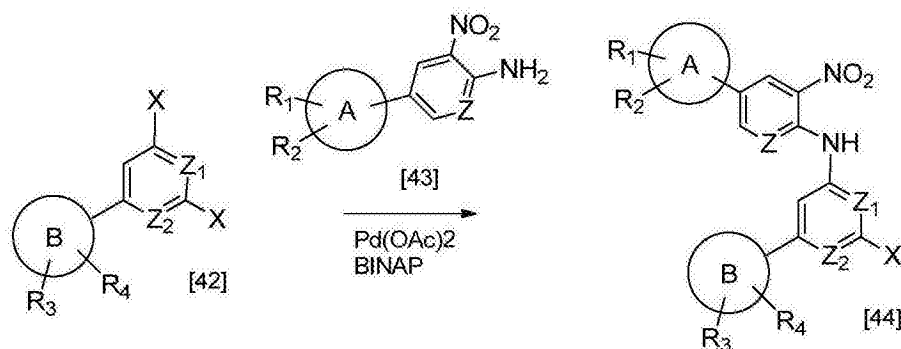
[0107]



[0108] 式 (I) 的化合物还可按照流程 13, 通过将化合物 [42] 与化合物 [43] 反应以生成化合物 [44] (其中 X 是卤素例如 Cl 或 Br, 并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、Z、 Z_1 、 Z_2 和环 B 如上所定义), 然后按照流程 1 所述进行二环闭合并按照流程 12 所述进行 $-\text{NHR}_5$ 基团的加成来制备。

[0109] 流程 13

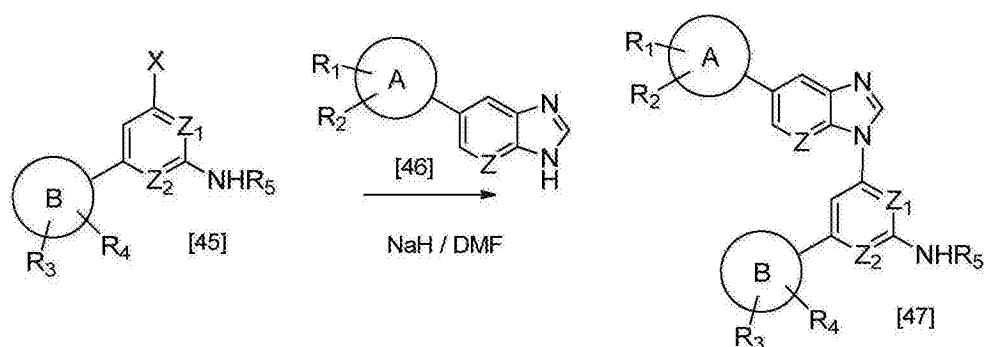
[0110]



[0111] 式(I)的化合物还可按照流程14,通过将化合物[45]与化合物[46]反应来制备,其中X是卤素例如Cl或Br,并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、Z、 Z_1 、 Z_2 、环A和环B如上所定义。

[0112] 流程14

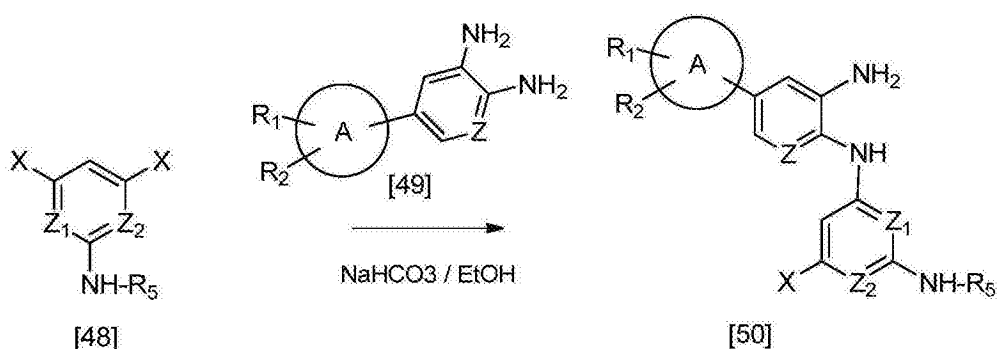
[0113]



[0114] 式(I)的化合物还可按照流程15,通过将化合物[48]与化合物[49]反应来制备,其中X是卤素例如Cl或Br,并且 R_1 、 R_2 、 R_5 、Z、 Z_1 、 Z_2 、环A和环B如上所定义。所形成的化合物[50]可按照流程1的描述进行二环闭合以及通过Suzuki偶联进行B环的加成以得到式(I)的化合物。

[0115] 流程15

[0116]



[0117] 可药用盐是制药领域公知的。适宜的盐的非限制性实例包括金属盐、铵盐、与有机碱的盐、与无机酸的盐、与有机酸的盐、与碱性或酸性氨基酸的盐。金属盐的非限制性实例包括碱金属盐例如钠盐和钾盐;碱土金属盐例如钙盐和镁盐。与无机酸或有机酸的盐的非限制性实例包括氯化物、溴化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磺酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。可药用酯在适当的时候可通过已知的方法利用制药领域常用的并且可保留游离形式的药理学性能的可药用酸来制备。这些酯

的非限制性实例包括脂肪族或芳香族醇的酯,例如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、仲-丁酯、叔丁酯。磷酸酯和碳酸酯也在本发明的范围内。

[0118] 本文所用的术语具有下面的含义:

[0119] 如本文所用的术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一个基团的一部分是指氯、溴、氟或碘。

[0120] 如本文所用的术语“C₁₋₇烷基”本身或作为另一个基团的一部分是指具有1、2、3、4、5、6或7个碳原子的直链或支链饱和烃基。C₁₋₇烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔丁基、正-戊基、异-戊基和正-己基。术语“C₁₋₃烷基”是指具有1、2或3个碳原子的“C₁₋₇烷基”的一个优选实施方案。

[0121] 如本文所用的术语“C₃₋₇环烷基”本身或作为另一个基团的一部分是指含有3、4、5、6或7个碳原子的饱和环状烃基。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0122] 如本文所用的术语“C₃₋₇环烷基 C₁₋₇烷基”是指通过本文所定义的 C₁₋₇烷基悬挂到母体分子部分上的本文所定义的 C₃₋₇环烷基。

[0123] 如本文所用的术语“C₂₋₇烯基”本身或作为另一个基团的一部分是指具有2至7个碳原子并且含有一个或几个双键的脂肪族烃基。代表性实例包括但不限于乙烯基、丙烯基和环己烯基。

[0124] 如本文所用的术语“羟基”本身或作为另一个基团的一部分是指-OH基团。如本文所用的术语“氰基”本身或作为另一个基团的一部分是指-CN基团。如本文所用的术语“羧基”本身或作为另一个基团的一部分是指-COOH基团。如本文所用的术语“羰基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过双键键合到氧原子上的碳原子(C=O)。如本文所用的术语“氧代”本身或作为另一个基团的一部分是指通过双键连接到另一个原子上的氧原子(=O)。

[0125] 如本文所用的术语“C₁₋₇烷氧基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过氧原子悬挂到母体分子部分上的本文所定义的 C₁₋₇烷基。C₁₋₇烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基和叔丁氧基。

[0126] 如本文所用的术语“羟基 C₁₋₇烷基”是指通过本文所定义的 C₁₋₇烷基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的羟基。羟基 C₁₋₇烷基的代表性实例包括但不限于羟基甲基、2,2-二羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、1-羟基丙基、1-甲基-1-羟基乙基和1-甲基-1-羟基丙基。

[0127] 如本文所用的术语“卤代 C₁₋₇烷基”是指通过本文所定义的 C₁₋₇烷基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的卤素。卤代 C₁₋₇烷基的代表性实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基和3-溴丙基。

[0128] 如本文所用的术语“氰基 C₁₋₇烷基”是指通过本文所定义的 C₁₋₇烷基悬挂到母体分子部分上的本文所定义的氰基。氰基 C₁₋₇烷基的代表性实例包括但不限于氰基甲基、1-氰基乙基、1-氰基丙基和2-氰基丙基。

[0129] 如本文所用的术语“羧基 C₁₋₇烷基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的 C₁₋₇烷基悬挂到母体分子部分上的本文所定义的羧基。

[0130] 如本文所用的术语“卤代 C₁₋₇烷氧基”是指通过本文所定义的 C₁₋₇烷氧基悬挂到母

体分子部分上的至少一个本文所定义的卤素。

[0131] 如本文所用的术语“苯基 C_{1-7} 烷氧基”是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷氧基悬挂到母体分子部分上的至少一个苯基。

[0132] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷基羰基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的羰基悬挂到母体分子部分上的本文所定义的 C_{1-7} 烷基。

[0133] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷氧基羰基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的羰基悬挂到母体分子部分上的本文所定义的 C_{1-7} 烷氧基。

[0134] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷氧基羰基 C_{1-7} 烷基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷基悬挂到母体分子部分上的本文所定义的 C_{1-7} 烷氧基羰基。

[0135] 如本文所用的术语“氨基羰基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的羰基悬挂到母体分子部分上的氨基。

[0136] 如本文所用的术语“氨基 C_{1-7} 烷基”是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷基悬挂到母体分子部分上的至少一个氨基。氨基 C_{1-7} 烷基的代表性实例包括但不限于氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、2, 2-二氨基乙基、3-氨基丙基、2-氨基丙基、4-氨基丁基和 1-甲基-1-氨基乙基。

[0137] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷基氨基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过氨基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷基氨基的代表性实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和 N-乙基-N-甲基氨基。

[0138] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷基氨基 C_{1-7} 烷基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的 C_{1-7} 烷基氨基。

[0139] 如本文所用的术语“羧基 C_{1-7} 烷基氨基”本身或作为另一个基团的一部分是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷基氨基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的羧基。

[0140] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷氧基 C_{1-7} 烷基”是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的 C_{1-7} 烷氧基。

[0141] 如本文所用的术语“ C_{1-7} 烷氧基羰基 C_{1-7} 烷基”是指通过本文所定义的 C_{1-7} 烷基悬挂到母体分子部分上的至少一个本文所定义的 C_{1-7} 烷氧基羰基。

[0142] 如本文所用的与各种残基相连的术语“取代的”是指卤素取代基，例如氟、氯、溴、碘，或 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 酰基 C_{1-7} 烷基氨基、氨基 C_{1-7} 烷基、硝基、氰基、硫醇或甲基磺酰基取代基。优选的是卤素、 C_{1-7} 烷基、卤代 C_{1-7} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-7} 烷氧基和甲基磺酰基取代基。特别优选 1 至 3 个 C_{1-3} 烷基取代基。

[0143] “被取代的”基团可含有 1 至 3 个、优选 1 或 2 个上述取代基。

[0144] 如本文所用的术语“5-6 元杂环”是指具有 5 或 6 个环原子的饱和、部分饱和或芳香族的环，其中 1-4 个原子是选自 N、O 和 S 的杂原子。5-6 元杂环的代表性实例包括但不限于吡唑基、1, 2, 4-三唑-1-基、1, 2, 3-三唑-1-基、嘧啶基、吡啶基、四唑基、哌嗪基、呋喃基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、四氢吡喃基、1, 2, 4-噁二唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基和 4, 5-二氢咪唑基环。

[0145] 如本文所用的术语“5-12 元杂环”是指具有 5 至 12 个环原子的单环或二环的饱

和的、部分饱和的环或芳香环,其中 1-5 个原子是选自 N、O 和 S 的杂原子。5-12 元杂环的代表性实例包括以上给出的实例,并且另外包括但不限于吡唑基、吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶基、苯并 [d] 咪唑基、咪唑并 [4, 5-b] 吡啶基、4, 5, 6, 7- 四氢苯并 [d] 咪唑基和苯并呋喃基环。

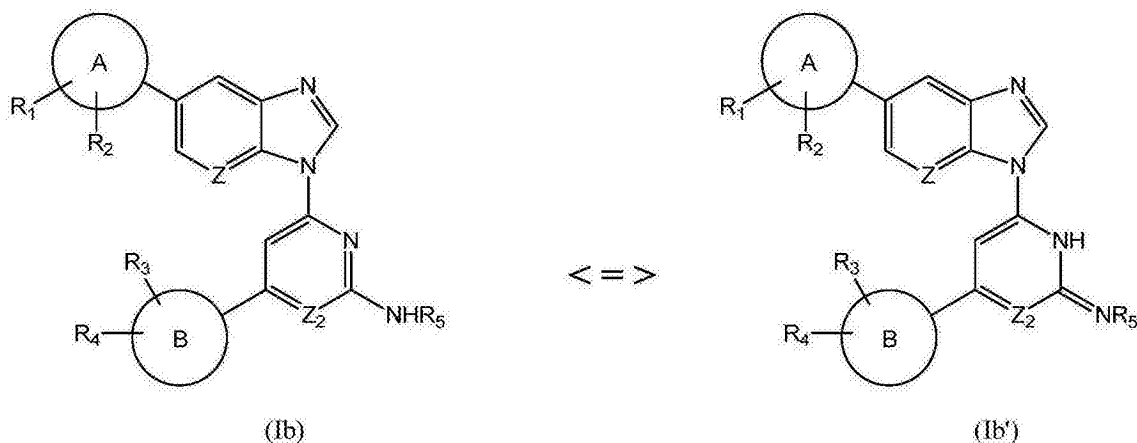
[0146] 如本文所用的术语“5-12 元碳环”是指具有 5 至 12 个仅由碳原子组成的环原子的饱和、部分饱和的环或芳香环。5-12 元碳环的代表性实例包括但不限于苯基、萘基和环己基环。

[0147] 以上式 (I) 的定义包括该化合物的所有可能的同位素和异构体,例如立体异构体,包括几何异构体,例如 Z 和 E 异构体 (顺式和反式异构体) 和光学异构体,例如非对映体和对映体,以及前药酯,例如磷酸酯和碳酸酯。

[0148] 本领域技术人员将会意识到本发明化合物可含有至少一个手性中心。因此,本发明化合物可以旋光形式或外消旋形式存在。应该理解,式 (I) 包括任何的外消旋或旋光形式或其混合物。在一种实施方案中,化合物是纯的 (R)- 异构体。在另一种实施方案中,化合物是纯的 (S)- 异构体。在另一种实施方案中,化合物是 (R) 和 (S) 异构体的混合物。在另一种实施方案中,化合物是包含等量 (R) 和 (S) 异构体的外消旋混合物。该化合物可含有 2 个手性中心。在这种情况下,根据一种实施方案,本发明化合物是纯的非对映体。根据另一种实施方案,该化合物是几种非对映体的混合物。单独的异构体可利用原料的相应异构体形式得到,或在制得最终化合物之后将它们按照常规的分离方法分离。为了从其混合物中分离光学异构体,例如对映体或非对映体,可使用常规的拆分方法,例如分步结晶。

[0149] 本发明的化合物还可以以其中化合物的质子从一个原子上移动到另一个原子上的互变异构体或其平衡混合物的形式存在。互变异构体的例子包括但不限于酰胺-酰亚胺、酮式-烯醇式、酚-酮式、肟-亚硝基式、硝基式-酸式、亚胺-烯胺等。式 (I) 化合物包括式 (I) 化合物的互变异构体形式,即使可能只描绘了一种互变异构体形式。例如,式 (Ib') 的化合物

[0150]



[0151] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、Z、 Z_2 和 A 和 B 如上所定义,是式 (Ib) 的酰胺化合物的酰亚胺互变异构体,因此在本文所定义的式 (I) 的范围内。

[0152] 优选的式 (I) 化合物的实例包括:

[0153] 4-(2, 4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并 [d] 咪唑-1-基) 吡啶-2-胺;

[0154] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

[0155] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

[0156] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

[0157] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺；

[0158] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

[0159] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺；

[0160] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式；

[0161] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

[0162] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

[0163] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

[0164] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺；

[0165] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

[0166] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺；

[0167] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

[0168] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺；

[0169] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺；

[0170] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺；

[0171] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐；

[0172] N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺；

[0173] N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联

吡啶]-2'-基)乙酰胺;

[0174] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0175] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0176] N-(6-(5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0177] N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺;

[0178] N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺;

[0179] N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0180] N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺;

[0181] N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺;

[0182] N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0183] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0184] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]-咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0185] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0186] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0187] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0188] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙酰胺;

[0189] 1-(1-(6-(环丙烷磺酰氨基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯;

[0190] N-(4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0191] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0192] N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺;

[0193] 或其可药用盐或互变异构体。

[0194] 本发明化合物可以以治疗有效量施用给患者,该量通常是约 0.1 至约 5000mg/天、优选约 1 至约 2000mg/天,这取决于患者的年龄、体重、人种、状态、待治疗的状况、给药途径和所用的活性成分。可将本发明化合物利用本领域已知的原则配制成剂型。将化合物本身或者与适当的药用赋形剂相组合以片剂、粒剂、胶囊剂、栓剂、乳液剂、混悬剂或溶液剂的形式施用给患者。对于组合物来说,选择适当的成分是本领域普通技术人员的常规技术手段。还可使用适当的载体、溶剂、凝胶形成成分、分散体形成成分、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、润湿化合物和其它通常在该技术领域使用的成分。含有活性化合物的组合物可肠内或胃肠外给药,口服途径是优选的方式。组合物中活性化合物的含量是组合物总重的约 0.5 至 100%,优选约 0.5 至约 20%。

[0195] 本发明化合物可以以单独的活性成分的形式或者与一种或多种其它用于治疗特定疾病、例如癌症的活性成分相组合的形式施用给个体。

[0196] 通过以下实验和实施例更详细地解释本发明。实验和实施例仅用于解释说明的目的,并且不会限制权利要求所定义的本发明的范围。

[0197] 实验

[0198] 1. FGFR1 激酶的抑制

[0199] FGFR1 试验

[0200] 将化合物在 TR-FRET 试验中用 FGFR1 激酶筛选。将 5ng FGFR1 [Upstate, USA] 激酶用于试验。将化合物在室温下与激酶一起孵育 30 分钟。孵育后,加入底物混合物 [40nM 超轻聚 GT (Perkin Elmer, USA) 和 13 μ M ATP (Sigma)]。在 30 分钟的激酶反应之后,通过加入 40mM EDTA 终止上述反应。以 0.5nM 加入 Eu- 标记的抗磷酸-酪氨酸抗体 [Perkin Elmer, USA], 然后测定在 615nm/665nm 处的荧光发射 [在 340nm 处激发]。将化合物最初以 100nM 和 1 μ M 的浓度筛选。对于完全的剂量响应研究,选取在 100nM FGFR1 下具有 >50% 抑制的化合物。试验中最终的 DMSO 浓度为 1%。对于 IC₅₀ 的确定,从 20mM DMSO 原溶液进行 1/3rd 连续稀释。将其中的 2 μ l 转移到含有 20 μ l 反应混合物 [总反应体积 20 μ l] 的试验孔中。在 Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3 中测定荧光。通过用 GraphPad Prism 软件 V5 将剂量响应数据用 S 形曲线拟合方程拟合来确定 IC₅₀。

[0201] 结果

[0202] 所选择的本发明化合物对不同激酶的酶活性和选择性如表 1 所示。发现本发明化合物是有效的并且是选择性的 FGFR 激酶抑制剂。

[0203] 表 1. FGFR1 激酶的抑制

[0204]

化合物	在 1000 nM 下 FGFR1 的抑制(%)	FGFR1 抑制的 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	97	16.5
实施例 2	99	3.9
实施例 2 (酰亚胺)	97	3.3

[0205]

实施例 4	98	4.3
实施例 5	99	1.1
实施例 5 (酰亚胺)	98	4.4
实施例 6	99	1.7
实施例 6 (酰亚胺)	98	1.7
实施例 8	99	5.42
实施例 8 (酰亚胺)	97	3.3
实施例 10	97	5.8
实施例 11	98	2.8
实施例 11 (酰亚胺)	98	3.2
实施例 12	97	1.5
实施例 12 (酰亚胺)	99	5.2
实施例 14	98	14.4
实施例 16	97	3.4
实施例 17	96	4.6
实施例 17 (酰亚胺)	97	5.2
实施例 18	97	5
实施例 19	96	28.5
实施例 21	99	3.7
实施例 22	97	9.2
实施例 23	97	10
实施例 25	97	3.1
实施例 26	94	21.9
实施例 28	97	7.2
实施例 29	97	9.7
实施例 30	96	24
实施例 32	99	21.7

[0206]

实施例 33	99	2
实施例 34	99	1.6
实施例 35	99	2
实施例 36	99	4.7
实施例 37	99	1.3
实施例 38	87	12
实施例 39	81	294.2
实施例 40	76	293.5
实施例 41	93	32.7
实施例 43	94	43.4

[0207] 本发明化合物的制备通过以下实施例解释说明。

实施例

[0208] LCMS 数据以 +ve 模式记录,除非另有说明。

[0209] 中间体实施例 1

[0210] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

[0211] 将 4-溴-2-硝基苯胺 (6g, 27.6mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (6.90g, 33.1mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (2.25g, 27.6mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (8.79g, 82.9mmol, 3.0eq) 水溶液并将混合物继续脱气 5 分钟,然后于 90℃加热 2 小时。将反应混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 40%乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物,75% 收率 (4.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 218.21; 质量实测值: 218.9 [M+H]⁺ (rt: 0.390min)。

[0212] 中间体实施例 2

[0213] 3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0214] a) 3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0215] 向 3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.5g, 2.67mmol, 1.0eq) 的 DCM (10ml) 溶液中加入 TEA (0.8ml, 5.35mmol, 2.0eq)。将混合物室温搅拌 15 分钟。然后加入甲磺酰氯 (0.23ml, 2.94mmol, 1.1eq) 并将混合物搅拌 3 小时。将混合物用水终止反应并用 CH₂Cl₂ (3×50ml) 萃取。蒸除溶剂得到标题产物,86% 收率 (0.6g)。

[0216] b) 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0217] 于 0℃下,向 44-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑

(0.6g, 2.26mmol) 的 DMF 溶液中加入氢化钠 (0.108g, 4.53mmol, 2eq), 然后加入中间体实施例 2(a) 的化合物 (0.44g, 2.26mmol, 1.0eq.)。将混合物室温搅拌 1 小时并于 90℃ 加热 4 小时, 然后用冰终止反应并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 50% 收率 (0.4g)。

[0218] c) 3-(4-(1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基)-1H- 吡唑 -1- 基) 吡咯烷 -1- 甲酸叔丁酯

[0219] 利用中间体实施例 1 的操作, 向脱气的 (通 N₂ 气泡) 5- 溴 -1H- 苯并 [d] 咪唑 (0.050g, 0.15mmol) 的 1, 4- 二恶烷 (10ml) 溶液中加入中间体实施例 2(b) 的化合物 (0.052g, 0.15mmol, 1eq)、Pd(PPh₃)₄ (16mg, 0.015mmol, 0.1eq) 和 碳酸 铯 (0.118g, 0.36mmol, 2.5eq)。将混合物于 90℃ 加热 16 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到产物, 40% 收率 (20mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 353.2; 质量实测值: 354.4[M+H]⁺ (rt: 0.11min)。

[0220] 中间体实施例 3

[0221] 4-(1-(2-(二甲基氨基) 乙基)-1H- 吡唑 -4- 基)-2- 硝基苯胺

[0222] a) 2-(4- 碘 -1H- 吡唑 -1- 基)-N, N- 二甲基乙胺

[0223] 向 4- 碘 -1H- 吡唑 (2.8g, 10mmol) 的 乙腈 (50ml) 溶液中加入 碳酸 铯 (5.04g, 15mmol, 1.5eq) 和 2- 氯 -N, N- 二甲基乙胺盐酸盐 (2.96g, 20mmol, 2eq) 并将混合物在室温下搅拌 8 小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×150ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物, 38% 收率 (1g)。

[0224] b) 4-(1-(2-(二甲基氨基) 乙基)-1H- 吡唑 -4- 基)-2- 硝基苯胺

[0225] 将实施例 3(a) 的化合物 (0.5g, 1.9mmol) 的 1, 2- 二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2- 硝基 -4-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧硼戊环 -2- 基) 苯胺 (0.74g, 2.8mmol, 1.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.16g, 0.2mmol, 0.1eq) 和 碳酸 钠 (0.5g, 4.7mmol, 2.5eq) 水溶液并将混合物于 90℃ 加热 16 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 65% 收率 (0.3g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 275.14; 质量实测值: 276.15[M+H]⁺ (rt: 0.18min)。

[0226] 中间体实施例 4

[0227] 5-(1H- 吡唑 -1- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑

[0228] a) 2- 硝基 -4-(1H- 吡唑 -1- 基) 苯胺

[0229] 向 4- 溴 -2- 硝基 苯 胺 (3g, 13.8mmol) 的 DMF (12ml) 溶液中加入 吡唑 (1.12g, 16.4mmol, 1.2eq.)、氧化 亚 铜 (I) (0.1g, 0.69mmol, 0.05eq.) 和 碳酸 铯 (8g, 24.6mmol, 1.8eq.) 并将混合物于 100℃ 加热过夜。将混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂并将粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 53.5% 收率 (1.5g)。

[0230] b) 5-(1H- 吡唑 -1- 基)-1H- 苯并 [d] 咪唑

[0231] 将实施例 4(a) 的化合物 (0.5g, 2.5mmol) 和铁粉 (1.39g, 25mmol, 10eq) 的混合物在甲酸 (20ml) 中回流过夜。蒸除甲酸, 将粗产物溶于乙酸乙酯并过滤。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 87% 收率 (0.4g)。LC-MS (ESI): 质量

计算值:184.07;质量实测值:185.3[M+H]⁺(rt:0.097min)。

[0232] 中间体实施例 5

[0233] N-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0234] a) 2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶

[0235] 将 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1.5g, 5.49mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2,4-二氟苯基硼酸 (0.86g, 5.49mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.358g, 0.43mmol, 0.08eq) 和碳酸钠 (1.45g, 13.7mmol, 2.5eq) 水溶液并将混合物于 90℃ 加热 16 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 3% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 98.5% 收率 (1.4g)。

[0236] b) N-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0237] 将中间体实施例 5(a) 的化合物 (0.9g, 3.46mmol) 的二恶烷 (20ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (0.36g, 2.94mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入乙酸钡 (39mg, 0.173mmol, 0.05eq)、Xantphos (200mg, 0.35mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (3.37g, 10.4mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 50% 收率 (0.6g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H)。

[0238] 中间体实施例 6

[0239] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0240] 将中间体实施例 1 的化合物 (3g, 13.7mmol) 和铁粉 (7.68g, 137mmol, 10eq) 的混合物在甲酸 (50ml) 中回流过夜。蒸除甲酸, 将粗产物溶于乙酸乙酯并过滤。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 55.5% 收率 (1.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值:198.09;质量实测值:199.2[M+H]⁺(rt:0.097min)。

[0241] 中间体实施例 7

[0242] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺

[0243] 将 5-溴-3-硝基吡啶-2-胺 (5g, 23mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (7.2g, 37mmol, 1.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.88g, 2.3mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (6.1g, 52mmol, 2.5eq) 水溶液并将混合物于 90℃ 加热 16 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 50% 收率 (2.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值:219.08;质量实测值:220.1[M+H]⁺(rt:0.22min)。

[0244] 中间体实施例 8

[0245] 4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

[0246] a) 4-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉

[0247] 向 4-(2-氯乙基)吗啉 (2.55g, 13.6mmol) 和 4-溴-1H-吡唑 (2g, 13.6mmol, 1eq) 的 DMF (50ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.16g, 6.72mmol, 1.5eq) 并将混合物在室温下搅拌 24 小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物, 57% 收率 (2g)。

[0248] b) 4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉

[0249] 将中间体实施例 8(a) 的化合物 (1g, 3.8mmol) 的 DME (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入双(频那醇合)二硼 (1.46g, 5.7mmol, 1.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.313g, 0.38mmol, 0.1eq) 和乙酸钾 (1.32g, 13.4mmol, 3.5eq), 然后将混合物于 100℃ 加热 4 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 87% 收率 (1g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 307.2; 质量实测值: 308.5 $[M+H]^+$ (rt: 0.10min)。

[0250] c) 4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

[0251] 将中间体实施例 8(b) 的化合物 (1g, 4.6mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 4-溴-2-硝基苯胺 (1.41g, 4.6mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.38g, 0.46mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (1.41g, 13.8mmol, 3eq) 水溶液, 然后将混合物于 100℃ 加热 4 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 42% 收率 (0.6g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 317.15; 质量实测值: 318.05 $[M+H]^+$ (rt: 0.20min)。

[0252] 中间体实施例 9

[0253] 4-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯胺

[0254] 向 4-溴-2-硝基苯胺 (3g, 13.8mmol) 的 DMF (12ml) 溶液中加入咪唑 (2.71g, 27.6mmol, 2eq)、氧化亚铜 (I) (0.1g, 0.69mmol, 0.05eq.) 和碳酸铯 (13.4g, 41.4mmol, 3eq) 并将混合物于 100℃ 加热过夜。将混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂并将粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 40% 收率 (1.1g)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.17 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H)。

[0255] 中间体实施例 10

[0256] 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0257] a) 2-硝基-4-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯胺

[0258] 将 4-碘-2-硝基苯胺 (1g, 3.8mmol) 的 DMF- Et_3N (1:1; 20ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 15 分钟。依次加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.22g, 0.19mmol, 0.05eq.)、碘化亚铜 (I) (0.073g, 0.386mmol, 0.1eq.) 和乙炔基三甲基硅烷 (0.45ml, 4.63mmol, 1.2eq.) 并将混合物室温搅拌 12 小时。将混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂并将粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 67% 收率 (0.6g)。

[0259] b) 4-乙炔基-2-硝基苯胺

[0260] 向中间体实施例 10(a) 的化合物 (0.5g, 2.15mmol) 的 THF(10ml) 溶液于 0℃ 下加入 TBAF (0.5g, 2.17mmol, 1.2eq.) 并将混合物搅拌 0.5 小时。将混合物用硅胶垫过滤并蒸馏得到标题产物, 86% 收率 (0.3g)。

[0261] c) 4-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-硝基苯胺

[0262] 将中间体实施例 10(b) 的化合物 (0.3g, 1.85mmol)、叠氮化钠 (0.24g, 3.7mmol, 1.0eq.)、碘甲烷 (0.23g, 1.85mmol, 1.0eq.)、抗坏血酸钠 (0.36g, 1.85mmol, 1.0eq.) 和五水硫酸铜 (0.23g, 0.92mmol, 0.5eq.) 在 DMSO、THF 和水 (1:1:0.5, 5ml) 中的混合物室温搅拌 12 小时。将混合物用水终止反应, 滤出形成的沉淀并干燥。将粗产物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 25% 收率 (100mg)。

[0263] d) 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0264] 向中间体实施例 10(c) 的化合物 (0.1g, 0.42mmol) 的甲酸 (2ml) 溶液中加入铁 (0.23g, 4.2mmol) 并于 100℃ 加热 16 小时。减压蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 33% 收率 (30mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 213.1; 质量实测值: 214.1 [M+H]⁺ (rt: 0.14min)。

[0265] 中间体实施例 11

[0266] 5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0267] a) 4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-硝基苯胺

[0268] 将 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺 (1.45g, 5.55mmol, 1.1eq) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 4-溴-1-甲基-1H-咪唑 (0.81g, 5mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.4g, 0.5mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (1.59g, 15mmol, 3eq) 水溶液并于 100℃ 加热 4 小时。然后将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 60% 收率 (0.6g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 218.08; 质量实测值: 219.2 [M+H]⁺ (rt: 0.09min)。

[0269] b) 5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0270] 向中间体实施例 11(a) 的化合物 (0.3g, 1.376mmol) 的甲酸 (5ml) 溶液中加入铁 (0.77g, 13.76mmol) 并将混合物于 90℃ 加热 12 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 26% 收率 (0.07g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 198.09; 质量实测值: 199.2 [M+H]⁺ (rt: 0.10min)。

[0271] 中间体实施例 12

[0272] 5-((三甲基硅烷基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

[0273] a) 5-碘-1H-苯并[d]咪唑

[0274] 向 4-碘-2-硝基苯胺 (1g, 3.7mmol) 的甲酸 (10ml) 溶液中加入铁 (2.1g, 37mmol) 并于 90℃ 加热 12 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 68% 收率 (0.85g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 243.95; 质量实测值: 244.8 [M+H]⁺ (rt: 0.173min)。

[0275] b) 5-((三甲基硅烷基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

[0276] 将中间体实施例 12(a) 的化合物 (0.7g, 2.56mmol) 的 DMF-Et₃N(1:1;10ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 15 分钟。依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.11g, 0.14mmol, 0.05eq)、碘化亚铜 (I) (0.054g, 0.25mmol, 0.1eq) 和乙炔基三甲基硅烷 (0.3g, 3.15mmol, 1.1eq) 并将混合物室温搅拌 12 小时。将混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂并将粗品残余物用己烷重结晶得到标题产物, 57% 收率 (0.35g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 214.09; 质量实测值: 215.5 [M+H]⁺ (rt: 0.22min)。

[0277] 中间体实施例 13

[0278] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0279] 向中间体实施例 1 的化合物 (1g, 4.58mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (1.486g, 27.5mmol, 6eq) 的水 (5ml) 溶液和锌 (1.78g, 27.5mmol, 6eq)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时并过滤。将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 3% 甲醇 / DCM) 得到标题产物, 58% 收率 (0.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 188.11; 质量实测值: 189.0 [M+H]⁺ (rt: 0.113min)。

[0280] 中间体实施例 14

[0281] 1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

[0282] a) 1H-苯并[d]咪唑-5-胺

[0283] 向 5-硝基-1H-苯并[d]咪唑 (5g, 44.2mmol) 的甲醇 (100ml) 溶液中加入 Pd/C, 将反应混合物在室温下搅拌 16 小时并过滤。将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过用乙醚洗涤进行纯化, 以 85% 的收率 (2.5g) 得到标题产物。LC-MS (ESI): 质量计算值: 133.06; 质量实测值: 134.2 [M+H]⁺ (rt: 0.175min)。

[0284] b) 5-叠氨基-1H-苯并[d]咪唑

[0285] 向中间体实施例 14(a) 的化合物 (2g, 15mmol) 在浓盐酸 (8ml) 中的溶液于 0℃ 下滴加 NaNO₂ (1.3g, 18.7mmol, 1.25eq) 水溶液并将混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟。然后于 0℃ 下加入 NaN₃ (1.13g, 18.7mmol, 1.25eq) 并将混合物搅拌 15 分钟。将混合物按照中间体实施例 1(a) 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到产物, 75% 收率 (1.8g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 159.05; 质量实测值: 160.0 [M+H]⁺ (rt: 0.136min)。

[0286] c) 1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

[0287] 将中间体实施例 14(b) 的化合物 (1.75g, 10.99mmol)、丙炔酸乙酯 (1.08g, 10.99mmol, 1.0eq)、抗坏血酸钠 (0.22g, 1.09mmol, 0.1eq) 和五水硫酸铜 (30mg, 0.1mmol, 0.01eq) 在叔丁醇和水 (1:0.5, 20ml) 中的混合物室温搅拌 48 小时。蒸出挥发性物质并将反应混合物用 10% 甲醇 / CH₂Cl₂ (3×100ml) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥然后浓缩。将得到的浅棕色固体 (1.6g, 56.6% 收率) 不经进一步纯化直接用于下一步骤。LC-MS (ESI): 质量计算值: 257.09; 质量实测值: 258.05 [M+H]⁺ (rt: 0.193min)。

[0288] 中间体实施例 15

[0289] N-(6-氯-4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0290] a) 1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-氟苯

[0291] 向 2-溴-5-氟苯酚 (3g, 15.7mmol) 的 DMF (5ml) 溶液中加入碳酸铯 (7.7g, 23.56mmol, 1.5eq) 和氯代二氟乙酸钠 (6g, 39.26mmol, 2.5eq) 并将反应混合物于 100℃ 加热 15 小时。将反应混合物用水和乙酸乙酯 (3×50ml) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 乙酸乙酯的己烷溶液), 58% 收率 (2.2g)。

[0292] b) 2,6-二氯-4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡啶

[0293] 将中间体实施例 15(a) 的化合物 (2.2g, 9.13mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶 (2.75g, 10.04mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.74g, 0.9mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (2.9g, 27.3mmol, 2.5eq) 水溶液, 然后于 110℃ 加热 4 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 43% 收率 (1.2g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 306.98; 质量实测值: 307.85 [M+H]⁺ (rt: 2.0min)。

[0294] c) N-(6-氯-4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0295] 将中间体实施例 15(b) 的化合物 (0.5g, 1.62mmol) 的二恶烷 (10ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (0.19g, 1.62mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入乙酸钡 (18mg, 0.08mmol, 0.05eq)、Xantphos (46mg, 0.08mmol, 0.05eq) 和碳酸铯 (1.56g, 4.8mmol, 3.0eq) 并将反应混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 5 小时。将反应混合物用硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液), 47% 收率 (0.3g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 392.02; 质量实测值: 392.85 [M+H]⁺ (rt: 1.82min)。

[0296] 中间体实施例 16

[0297] N-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0298] 将中间体实施例 5(a) 的化合物 (0.5g, 1.92mmol) 的二恶烷 (20ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入乙酰胺 (0.11g, 1.92mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入乙酸钡 (43mg, 0.19mmol, 0.1eq)、Xantphos (222mg, 0.38mmol, 0.2eq) 和 Cs₂CO₃ (1.88g, 5.76mmol, 3.0eq) 并将反应混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将反应混合物用硅藻土过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 64.5% 收率 (0.35g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 282.04; 质量实测值: 283.0 [M+H]⁺ (rt: 1.60min)。

[0299] 实施例 1

[0300] 4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺

[0301] a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0302] 将中间体实施例 5(a) 的化合物 (0.8g, 3.07mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液通过

通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物 (0.8g, 3.69mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入乙酸钯 (0.027g, 0.123mmol, 0.04eq)、BINAP (0.076g, 0.123mmol, 0.04eq) 和叔丁醇钾 (0.69g, 6.15mmol, 2.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 5 小时。将混合物用硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液), 29.5% 收率 (0.4g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 441.2; 质量实测值: 442.0 [M+H]⁺ (rt: 1.84min)。

[0303] b) 1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0304] 向实施例 1(a) 的化合物 (0.4g, 0.907mmol) 的甲酸 (5ml) 溶液中加入铁 (0.5g, 9.07mmol) 并将混合物于 100℃ 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 47% 收率 (0.18g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 421.2; 质量实测值: 422.5 [M+H]⁺ (rt: 1.83min)。

[0305] c) 4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺

[0306] 将实施例 1(b) 的化合物 (0.07g, 0.166mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (0.024g, 0.199mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入 Pd₂(dba)₃ (0.007g, 0.0083mmol, 0.05eq)、Xantphos (0.005g, 0.0083mmol, 0.05eq) 和 Cs₂CO₃ (0.162g, 0.4988mmol, 3.0eq) 并将混合物于 100℃ 加热 16 小时。将混合物按照实施例 1(a) 的操作过滤并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化得到标题产物, 15% 收率 (12mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30-7.25 (d, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 482.18; 质量实测值: 483.55 [M+H]⁺ (rt: 1.57min)。

[0307] 实施例 2

[0308] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0309] 将实施例 1(b) 的化合物 (42mg, 0.1mmol) 的二恶烷 (1ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (0.11g, 0.1mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入乙酸钯 (2mg, 0.008mmol, 0.08eq)、Xantphos (5mg, 0.008mmol, 0.08eq) 和 Cs₂CO₃ (100mg, 0.3mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化得到标题产物, 20% 收率 (10mg)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 506.1; 质量实测值: 507.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52min)。

[0310] 实施例 2 (酰亚胺)

[0311] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐

[0312] 该化合物 (34mg) 利用实施例 17(酰亚胺)所述的方法从实施例 2 的标题化合物制备。将所需化合物用乙醇结晶。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.83(s, 1H), 8.81-8.78(d, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.76-7.68(m, 1H), 7.53-7.5(d, 1H), 7.45-7.37(dt, 1H), 7.27-7.20(dt, 1H), 6.93(s, 1H), 6.5(s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.9(m, 1H), 0.81-0.8(m, 2H), 0.6-0.58(m, 2H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 506.1; 质量实测值: 506.8[M+H]⁺(rt: 1.54min)。

[0313] 实施例 3

[0314] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0315] 该化合物利用实施例 2 的方法从实施例 1(b) 的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.81(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.32-8.22(m, 2H), 7.96-7.95(m, 2H), 7.85-7.81(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.61-7.49(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.21(s, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 444.15; 质量实测值: 445.3[M+H]⁺(rt: 1.43min)。

[0316] 实施例 4

[0317] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺

[0318] 该化合物利用实施例 2 的方法从实施例 1(b) 的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.2(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.21(s, 1H), 7.95(s, 2H), 7.89-7.82(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.05(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.38(s, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 480.12; 质量实测值: 481.05[M+H]⁺(rt: 1.39min)。

[0319] 实施例 5

[0320] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺

[0321] 该化合物利用实施例 2 的方法从实施例 1(b) 的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.1(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.61(d, 1H), 8.22(s, 1H), 7.95-7.94(m, 2H), 7.89-7.83(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.06(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.54(四重峰, 2H), 1.26(t, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 494.13; 质量实测值: 494.8[M+H]⁺(rt: 1.5min)。

[0322] 实施例 5(酰亚胺)。

[0323] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐

[0324] 该化合物 (30mg) 利用实施例 17(酰亚胺)所述的方法从实施例 5 的标题化合物制备。将所需化合物用乙醚洗涤并干燥。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.83(s, 1H), 8.8-8.7(d, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.52-7.49(dd, 1H), 7.27-7.21(t, 1H), 6.94(s, 1H), 6.48(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.11-3.04(q, 2H), 1.14-1.07(t, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 494.13; 质量实测值: 495.1[M+H]⁺(rt: 1.42min)。

[0325] 实施例 6

[0326] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺

[0327] 该化合物利用实施例2的方法从实施例1(b)的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.1(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.67(d, 1H), 8.22(s, 1H), 7.96-7.94(m, 2H), 7.87-7.85(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.06(s, 1H), 3.95(m, 1H), 3.87(s, 3H), 1.33(d, 6H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 508.15; 质量实测值: 509.05[M+H]⁺(rt:1.65min)。

[0328] 实施例6(酰亚胺)

[0329] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式

[0330] 将实施例6的化合物的粗品残余物(12g)的浆液在65℃下与THF(166ml)一起搅拌并趁热过滤。将固体物质真空干燥得到3.5g标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83-8.81(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.5-7.48(d, 1H), 7.43-7.37(dt, 1H), 7.25-7.21(dt, 1H), 6.93(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75-3.65(sep, 1H), 1.16-1.14(d, 6H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 508.15(游离碱); 质量实测值: 508.8[M+H]⁺(游离碱)(rt:1.51min)。

[0331] 实施例7

[0332] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)哒嗪-3-胺

[0333] 该化合物利用实施例2的方法从实施例1(b)的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.29(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.90-8.87(m, 1H), 8.43-8.42(m, 1H), 8.24-8.18(m, 2H), 8.15-8.10(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.65-7.62(m, 2H), 7.5-7.44(m, 1H), 7.36-7.28(m, 2H), 3.87(s, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 480.16; 质量实测值: 481.1[M+H]⁺(rt:1.39min)。

[0334] 实施例8

[0335] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0336] a) 2,6-二氯-4-(2-氟苯基)吡啶

[0337] 将2,6-二氯-4-碘吡啶(1.09g, 4mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(15ml)溶液通过通入氮气泡脱气5分钟。加入2-氟苯基硼酸(0.67g, 4.8mmol, 1.2eq)并将混合物继续脱气5分钟。按照中间体实施例1的操作依次加入Pd(dppf)Cl₂(0.33g, 0.4mmol, 0.1eq)和碳酸钠(1.27g, 12mmol, 3eq)水溶液并将混合物于90℃加热2小时。将反应混合物按照中间体实施例1的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化(60-120硅胶, 1%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题产物, 100%收率(0.97g)。

[0338] b) 6-氯-4-(2-氟苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0339] 将实施例8(a)的化合物(0.97g, 4mmol)的甲苯(5ml)溶液通过通入氮气泡脱气5分钟。加入中间体实施例1的化合物(0.96g, 4.4mmol, 1.1eq)并将混合物继续脱气5分钟。按照实施例1(a)的操作依次加入乙酸钯(36mg, 0.16mmol, 0.04eq)、BINAP(99mg, 0.16mmol, 0.04eq)和叔丁醇钾(0.67g, 6mmol, 1.5eq)。将产物的粗品残余物

通过柱色谱纯化(60–120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液), 36% 收率(0.6g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 423.09; 质量实测值: 424.05 [M+H]⁺(rt: 2.04min)。

[0340] c) 1-(6-氯-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0341] 向实施例 8(b) 的化合物(0.59g, 1.4mmol) 的甲酸(5ml) 溶液中加入铁(0.78g, 14mmol) 并于 100℃ 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 53% 收率(0.3g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 403.1; 质量实测值: 404.1 [M+H]⁺(rt: 1.66min)。

[0342] d) N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基) 环丙烷磺酰胺

[0343] 将实施例 8(c) 的化合物(0.1g, 0.25mmol) 的二恶烷(1ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺(30mg, 0.25mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入乙酸钡(5mg, 0.02mmol, 0.08eq)、Xantphos(12mg, 0.02mmol, 0.08eq) 和 Cs₂CO₃(0.24g, 0.75mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 HPLC 进行纯化得到标题产物, 8% 收率(10mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.91(s, 1H), 8.62(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.73–7.67(m, 3H), 7.58–7.52(m, 1H), 7.41–7.33(m, 2H), 7.21(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.17–3.15(m, 1H), 1.30–1.26(m, 2H), 1.06–1.04(m, 2H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 488.14; 质量实测值: 489.2 [M+H]⁺(rt: 1.46min)。

[0344] 实施例 8(酰亚胺)

[0345] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基) 环丙烷磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐

[0346] 该化合物(45mg) 利用实施例 17(酰亚胺) 所述的方法从实施例 8 的标题化合物制备。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.82(s, 1H), 8.79–8.76(d, 1H), 8.18(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.67–7.62(m, 1H), 7.52–7.42(m, 2H), 7.37–7.31(m, 2H), 6.93(s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.89(m, 1H), 0.82–0.79(m, 2H), 0.61–0.57(m, 2H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 488.14; 质量实测值: 489.4 [M+H]⁺(rt: 1.49min)。

[0347] 实施例 9

[0348] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基) 乙酰胺

[0349] 该化合物利用实施例 8 的方法从实施例 8(c) 的化合物制备。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.88(s, 1H), 8.37–8.35(m, 2H), 8.01(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.69–7.61(m, 3H), 7.59–7.49(m, 1H), 7.36–7.34(m, 2H), 3.95(s, 3H), 2.26(m, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 426.16; 质量实测值: 427.25 [M+H]⁺(rt: 1.4min)。

[0350] 实施例 10

[0351] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基) 甲磺酰胺

[0352] 该化合物利用实施例 8 的方法从实施例 8(c) 的化合物制备。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.2(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(s, 2H), 7.74(m, 2H)

, 7.56(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.07(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.38(s, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 462.13; 质量实测值: 463.1 [M+H]⁺(rt: 1.31min)。

[0353] 实施例 11

[0354] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺

[0355] 该化合物利用实施例 8(d) 的方法从实施例 8(c) 的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.1(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.61(d, 1H), 8.22(s, 1H), 7.95-7.94(m, 2H), 7.79-7.76(m, 2H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.09(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.55(四重峰, 2H), 1.26(t, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 476.14; 质量实测值: 477.0 [M+H]⁺(rt: 1.41min)。

[0356] 实施例 11(酰亚胺)。

[0357] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐

[0358] 该化合物(34mg)利用实施例 17(酰亚胺)所述的方法从实施例 11 的标题化合物制备。将所需化合物用乙醚洗涤并干燥。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.83(s, 1H), 8.8-8.78(d, 1H), 8.2(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.89-7.88(d, 1H), 7.68-7.65(dt, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 6.96(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.22(s, 3H), 3.11-3.06(q, 2H), 1.14-1.08(t, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 476.14; 质量实测值: 477.0 [M+H]⁺(rt: 1.41min)。质量实测值: 476.8 [M+H]⁺(rt: 1.37min)。

[0359] 实施例 12

[0360] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺

[0361] 该化合物利用实施例 8 的方法从实施例 8(c) 的化合物制备。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 11.03(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.67(d, 1H), 8.22(s, 1H), 7.96-7.94(m, 2H), 7.79-7.73(m, 2H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.08(s, 1H), 3.96-3.93(m, 1H), 3.87(s, 3H), 1.33(d, 6H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 490.16; 质量实测值: 491.1 [M+H]⁺(rt: 1.48min)。

[0362] 实施例 12(酰亚胺)

[0363] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐

[0364] 标题化合物(24mg)利用实施例 17(酰亚胺)所述的方法从实施例 12 的标题化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.83-8.81(m, 2H), 8.19(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.67-7.63(dt, 1H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.37-7.32(m, 2H), 6.94(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75-3.65(m, 1H), 1.16-1.14(d, 6H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 490.16; 质量实测值: 491.4 [M+H]⁺(rt: 1.5min)。

[0365] 实施例 13

[0366] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)哒嗪-3-胺

[0367] 该化合物利用实施例 8 的方法从实施例 8(c) 的化合物制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.49(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.85-8.83(m, 1H), 8.32-8.29(m

, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 462.17; 质量实测值: 463.2 [M+H]⁺ (rt: 0.95min)。

[0368] 实施例 14

[0369] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0370] a) 2,6-二氯-4-(4-氟苯基)吡啶

[0371] 将 2,6-二氯-4-碘吡啶 (2.18g, 8mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 4-氟苯基硼酸 (1.34g, 9.6mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.3g, 1.6mmol, 0.2eq) 和碳酸钠 (2.54g, 24mmol, 3eq) 水溶液并将混合物于 90℃ 加热 2 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 1% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 77% 收率 (1.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 240.99; 质量实测值: 242.0 [M+H]⁺ (rt: 1.95min)。

[0372] b) 6-氯-4-(4-氟苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0373] 将实施例 14(a) 的化合物 (0.97g, 4mmol) 的甲苯 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物 (0.96g, 4.4mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入乙酸钡 (36mg, 0.16mmol, 0.04eq)、BINAP (99mg, 0.16mmol, 0.04eq) 和叔丁醇钾 (0.67g, 6mmol, 1.5eq)。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液), 15% 收率 (0.25g)。

[0374] c) N1-(6-氯-4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0375] 向实施例 14(b) 的化合物 (0.25g, 0.6mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (0.26g, 4.8mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.31g, 4.8mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 6 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 100% 收率 (0.24g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 393.12; 质量实测值: 394.5 [M+H]⁺ (rt: 1.59min)。

[0376] d) 1-(6-氯-4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0377] 将实施例 14(c) 的化合物 (0.24g, 0.6mmol) 和甲酸 (5ml) 的溶液于 100℃ 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 38% 收率 (90mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 403.1; 质量实测值: 404.2 [M+H]⁺ (rt: 1.68min)。

[0378] e) N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0379] 将实施例 14(d) 的化合物 (40mg, 0.1mmol) 的二恶烷 (1ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (12mg, 0.1mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入乙酸钡 (2mg, 0.008mmol, 0.08eq)、Xantphos (5mg, 0.008mmol, 0.08eq) 和 Cs₂CO₃ (0.1g, 0.3mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将

混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过制备型 HPLC 进行纯化得到标题产物,20%收率 (10mg)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.97(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.06(s, 1H), 7.92-7.89(m, 4H), 7.73(m, 1H), 7.69-7.67(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.21(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.16-3.09(m, 1H), 1.30-1.26(m, 2H), 1.05-1.03(m, 2H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 488.14; 质量实测值: 489.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt:1.5min)。

[0380] 实施例 15

[0381] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0382] 该化合物利用实施例 14 的方法从实施例 14(d) 的化合物制备。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.75(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.59(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.93-7.89(m, 5H), 7.56(d, 2H), 7.43-7.4(m, 2H), 3.86(s, 3H), 2.19(m, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 426.16; 质量实测值: 427.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt:1.47min)。

[0383] 实施例 16

[0384] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺

[0385] 该化合物利用实施例 14 的方法从实施例 14(d) 的化合物制备。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.2(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.22(s, 1H), 7.96-7.92(m, 4H), 7.86(s, 1H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.11(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.38(s, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 462.13; 质量实测值: 462.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt:1.43min)。

[0386] 实施例 17

[0387] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺

[0388] 该化合物利用实施例 14(e) 的方法从实施例 14(d) 的化合物制备。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.0(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.22(s, 1H), 7.96-7.87(m, 5H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.12(s, 1H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.87(s, 3H), 1.34(d, 6H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 490.16; 质量实测值: 491.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt:1.58min)。

[0389] 实施例 17(酰亚胺)

[0390] N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺酰胺的酰亚胺形式的钠盐

[0391] 向实施例 17 的化合物 (37mg) 中加入异丙醇 (1ml) 和叔丁醇钠 (7mg), 在回流过夜后将混合物蒸发得到 32mg 标题化合物。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.9(s, 1H), 8.87-8.84(d, 1H), 7.9(s, 1H), 7.85-7.8(m, 3H), 7.49-7.46(d, 1H), 7.35-7.29(t, 2H), 7.08(s, 1H), 6.6(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.73-3.69(m, 1H), 1.15-1.31(d, 6H); 质量计算值: 490.16; 质量实测值: 491.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt:1.52min)。

[0392] 实施例 18

[0393] N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0394] a) 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶

[0395] 将 2,6-二氯-4-碘吡啶 (15g, 54.9mmol) 的 DMF (150ml) 溶液通过通入氮气泡脱

气 5 分钟。加入双(频那醇合)二硼(17.63g, 82.4mmol, 1.5eq)并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂(2.24g, 2.7mmol, 0.05eq) 和乙酸钾(8.07g, 82.4mmol, 1.5eq) 并将混合物于 90℃加热 3 小时。然后将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化(60-120 硅胶, 50%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题产物, 67%收率(10g)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.59(s, 2H), 1.35(s, 6H), 1.26(s, 6H)。

[0396] b) 2', 6'-二氯-3-氟-2, 4'-联吡啶

[0397] 将 2-溴-3-氟吡啶(3g, 17mmol) 的 1, 2-二甲氧基乙烷(30mL) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入实施例 18(a) 的化合物(9.3g, 34mmol, 2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂(1.39g, 1.7mmol, 0.1eq) 和碳酸钠(4.5g, 42mmol, 2.5eq) 水溶液并将混合物于 110℃加热 4 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化(60-120 硅胶, 10%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题产物, 30%收率(1.2g)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.55(m, 2H), 7.42-7.31(m, 3H)。

[0398] c) 6'-氯-3-氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-[2, 4'-联吡啶]-2'-胺

[0399] 将实施例 18(b) 的化合物(1.2g, 5mmol) 的二恶烷(12mL) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物(1.29g, 6mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入乙酸铯(110mg, 0.5mmol, 0.1eq)、BINAP(610mg, 1mmol, 0.2eq) 和碳酸铯(4.07g, 12.4mmol, 2.5eq)。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化(60-120 硅胶, 70%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题产物, 38%收率(0.8g)。

[0400] d) N1-(6'-氯-3-氟-[2, 4'-联吡啶]-2'-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1, 2-二胺

[0401] 向实施例 18(c) 的化合物(0.8g, 1.9mmol) 的 THF(15mL) 溶液中加入氯化铵(0.8g, 15.1mmol, 8eq) 的水(5mL) 溶液和锌(0.97g, 15.1mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 6 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 100%收率(0.8g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 394.11; 质量实测值: 395.0[M+H]⁺(rt: 1.34min)。

[0402] e) 1-(6'-氯-3-氟-[2, 4'-联吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0403] 将实施例 18(d) 的化合物(0.4g, 1mmol) 和甲酸(5mL) 的溶液于 110℃加热 12 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 100%收率(0.4g)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.95(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.29-8.27(m, 2H), 8.03-8.02(m, 2H), 7.92-7.81(m, 2H), 7.69-7.64(m, 2H), 3.95(s, 3H)。

[0404] f) N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2, 4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0405] 将实施例 18(e) 的化合物(40mg, 0.1mmol) 的二恶烷(1mL) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺(12mg, 0.1mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 Pd₂(dba)₃(9mg, 0.01mmol, 0.1eq)、Xantphos(6mg, 0.01mmol, 0.1eq) 和

Cs₂CO₃ (80mg, 0.25mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110 °C 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10 % 甲醇 /CHCl₃) 得到标题产物, 50 % 收率 (15mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 4H), 7.71-7.6 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 489.14; 质量实测值: 490.01 [M+H]⁺ (rt: 0.57min)。

[0406] 实施例 19

[0407] N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺

[0408] 该化合物利用实施例 18 的方法从实施例 18(e) 的化合物制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (m, 3H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 427.16; 质量实测值: 428.3 [M+H]⁺ (rt: 0.7min)。

[0409] 实施例 20

[0410] N-(3-氟-6'-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0411] a) 6'-氯-3-氟-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-胺

[0412] 将 2',6'-二氯-3-氟-2,4'-联吡啶 (0.5g, 2.1mmol) 的二恶烷 (12ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 7 的化合物 (0.55g, 2.5mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入 Pd₂(dba)₃ (0.19g, 0.21mmol, 0.1eq)、Xantphos (0.24g, 0.42mmol, 0.2eq) 和碳酸铯 (1.68g, 5.2mmol, 2.5eq)。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 32% 收率 (0.28g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 425.08; 质量实测值: 426.3 [M+H]⁺ (rt: 1.72min)。

[0413] b) N2-(6'-氯-3-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺

[0414] 向实施例 20(a) 的化合物 (0.28g, 0.7mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (0.28g, 5.6mmol, 8eq) 的水 (5ml) 溶液和锌 (0.33g, 5.6mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 2 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 72% 收率 (0.2g)。

[0415] c) 3-(6'-氯-3-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0416] 将实施例 20(b) 的化合物 (0.2g, 0.5mmol) 和甲酸 (5ml) 的溶液于 100 °C 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 75% 收率 (0.15g)。

[0417] d) N-(3-氟-6'-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0418] 将实施例 20(c) 的化合物 (40mg, 0.1mmol) 的二恶烷 (1ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (14mg, 0.12mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9mg, 0.01mmol, 0.1eq)、Xantphos (6mg, 0.01mmol, 0.1eq) 和 Cs_2CO_3 (80mg, 0.25mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 甲醇 / CHCl_3) 得到标题产物, 8% 收率 (5mg)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.08-1.1 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 490.13; 质量实测值: 491.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.16min)。

[0419] 实施例 21

[0420] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0421] a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0422] 将中间体实施例 5(a) 的化合物 (0.2g, 0.8mmol) 的二恶烷溶液 (15ml) 通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 3 的化合物 (0.23g, 0.9mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入乙酸铯 (0.017g, 0.08mmol, 0.1eq)、BINAP (0.1g, 0.16mmol, 0.2eq) 和碳酸铯 (0.65g, 2mmol, 2.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 甲醇 / CH_2Cl_2) 得到标题产物, 55% 收率 (0.1g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 498.14; 质量实测值: 499.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.41min)。

[0423] b) N1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0424] 向实施例 21(a) 的化合物 (0.1g, 0.2mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (85mg, 1.6mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.1g, 1.6mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 12 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 100% 收率 (93mg)。

[0425] c) 2-(4-(1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺

[0426] 将实施例 21(b) 的化合物 (93mg, 0.2mmol) 和甲酸 (5ml) 的溶液于 100℃ 加热 12 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到所需的标题产物, 83% 收率 (80mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 478.15; 质量实测值: 479.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.36min)。

[0427] d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0428] 将实施例 21(c) 的化合物 (80mg, 0.2mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (29mg, 0.24mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mg, 0.02mmol, 0.1eq)、Xantphos (23mg, 0.04mmol, 0.2eq) 和

Cs_2CO_3 (162mg, 0.5mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 甲醇/ CH_2Cl_2) 得到所需的标题产物, 35% 收率 (20mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.7 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.08 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 563.19; 质量实测值: 564.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 0.59min)。

[0429] 实施例 22

[0430] N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0431] a) 4-氯-6-(2-氟苯基)嘧啶-2-胺

[0432] 将 4,6-二氯嘧啶-2-胺 (5g, 30.6mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2-氟苯基硼酸 (4.27g, 30.6mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.25g, 1.53mmol, 0.05eq) 和碳酸钠 (8.12g, 76.6mmol, 2.5eq) 水溶液并于 90℃ 加热 3 小时。然后将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 15% 收率 (1g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 223.03; 质量实测值: 224.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.53min)。

[0433] b) N-(4-氯-6-(2-氟苯基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0434] 向冰冷的实施例 22(a) 的化合物 (1g, 4.48mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中加入 NaH (0.16g, 6.72mmol, 1.5eq)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后加入环丙基磺酰氯 (0.76g, 5.38mmol, 1.2eq) 并将混合物在室温下搅拌 24 小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 34% 收率 (0.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 327.02; 质量实测值: 327.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.61min)。

[0435] c) N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0436] 向位于密封管中的冰冷的实施例 22(b) 的化合物 (0.2g, 0.61mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中加入 NaH (22mg, 0.9mmol, 1.5eq)。将混合物搅拌 10 分钟然后加入中间体实施例 6 的化合物 (0.12g, 0.61mmol, 1eq)。将混合物室温搅拌 24 小时, 然后终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物混合物, 通过制备型 TLC 从其中分离标题化合物, 0.01% 收率 (3mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 489.14; 质量实测值: 490.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.43min)。

[0437] 实施例 23

[0438] N-(6-(5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0439] 将中间体实施例 5 的标题化合物 (50mg, 0.144mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 4 的化合物 (26mg, 0.144mmol, 1eq) 并

将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (1.3mg, 0.0072mmol, 0.05eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (1.4mg, 0.0144mmol, 0.1eq) 和 Cs_2CO_3 (141mg, 0.434mmol, 3.0eq) 并将反应混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 24 小时。将反应混合物用硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物, 通过制备型 HPLC 从其中分离出标题化合物, 以 14% 的收率得到标题化合物 (10mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.2 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 492.12; 质量实测值: 493.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.71min)。

[0440] 实施例 24

[0441] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0442] a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

[0443] 将中间体实施例 5(a) 的化合物 (0.5g, 1.92mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 7 的化合物 (0.42g, 1.92mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.087g, 0.09mmol, 0.05eq)、Xantphos (0.11g, 0.192mmol, 0.1eq) 和碳酸铯 (1.56g, 4.8mmol, 2.5eq) 并将混合物于 110℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 46% 收率 (0.4g)。

[0444] b) N2-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺

[0445] 向实施例 24(a) 的化合物 (0.39g, 0.88mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (0.37g, 7mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.46g, 7mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 6 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 88% 收率 (0.32g)。

[0446] c) 3-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0447] 将实施例 24(b) 的化合物 (0.32g, 0.77mmol) 和甲酸 (10ml) 的溶液于 100℃ 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 70% 收率 (0.23g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 422.09; 质量实测值: 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.74min)。

[0448] d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0449] 将实施例 24(c) 的化合物 (150mg, 0.35mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (55mg, 0.46mmol, 1.3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4mg, 0.017mmol, 0.05eq)、Xantphos (20mg, 0.03mmol, 0.1eq) 和 Cs_2CO_3 (288mg, 0.88mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其

通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 3% 甲醇 /CH₂Cl₂) 得到标题产物, 27% 收率 (48mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.49–8.45 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.81–7.73 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41–3.37 (m, 1H), 1.13–1.10 (m, 4H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 507.13; 质量实测值: 508.1 [M+H]⁺ (rt: 1.54min)。

[0450] 实施例 25

[0451] N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0452] a) 2',6'-二氯-3,5-二氟-2,4'-联吡啶

[0453] 将 2-溴-3,5-二氟吡啶 (1.6g, 5.84mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (30ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入实施例 18(a) 的化合物 (1.36g, 7mmol, 2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.47g, 0.58mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (1.85g, 17.5mmol, 3eq) 水溶液并将混合物于 90℃ 加热 2 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 72% 收率 (1.1g)。

[0454] b) 6'-氯-3,5-二氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-胺

[0455] 将实施例 25(a) 的化合物 (0.4g, 1.5mmol) 的二恶烷 (12ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物 (0.4g, 1.84mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入乙酸钯 (17mg, 0.08mmol, 0.05eq)、BINAP (47mg, 0.08mmol, 0.05eq) 和叔丁醇钾 (0.26g, 2.29mmol, 1.5eq) 并将混合物于 110℃ 加热 72 小时。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 18% 收率 (0.12g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 442.08; 质量实测值: 443.05 [M+H]⁺ (rt: 1.98min)。

[0456] c) N1-(6'-氯-3,5-二氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0457] 向实施例 25(b) 的化合物 (0.12g, 0.27mmol) 的 THF (15ml) 溶液中加入氯化铵 (0.15g, 2.7mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.18g, 2.7mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 6 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 90% 收率 (0.1g)。

[0458] d) 1-(6'-氯-3,5-二氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0459] 将实施例 25(c) 的化合物 (0.1g, 0.242mmol) 和甲酸 (10ml) 的溶液于 100℃ 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 78% 收率 (80mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 422.09; 质量实测值: 422.8 [M+H]⁺ (rt: 1.69min)。

[0460] e) N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0461] 将实施例 25(d) 的化合物 (80mg, 0.19mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮

气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (28mg, 0.23mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.2mg, 0.019mmol, 0.1eq)、Xantphos (22mg, 0.04mmol, 0.2eq) 和 Cs_2CO_3 (185mg, 0.57mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题产物, 5% 收率 (5mg)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25–8.18 (m, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.62–7.59 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 1.14–1.12 (m, 2H), 1.04–1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 507.13; 质量实测值: 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.27min)。

[0462] 实施例 26

[0463] N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺

[0464] 该化合物利用实施例 28 的方法从实施例 25(d) 的化合物制备。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.85 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23–8.21 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.62–7.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 445.15; 质量实测值: 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.08min)。

[0465] 实施例 27

[0466] N-(6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0467] a) 2,6-二氯-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶

[0468] 将 2,6-二氯吡啶-4-胺 (2g, 12.3mmol) 和 2,5-二甲氧基呋喃 (1.94g, 14.7mmol, 1.2eq) 在乙酸 (10ml) 中的溶液于 90℃ 加热 2 小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 80% 收率 (2.1g)。

[0469] b) 6-氯-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-胺

[0470] 向冰冷的实施例 27(a) 的化合物 (1g, 4.58mmol) 的 DMSO (20ml) 溶液中加入 NaH (0.13g, 5.5mmol, 1.2eq)。将混合物搅拌 10 分钟然后加入中间体实施例 1 的化合物 (1.1g, 5.5mmol, 1.2eq)。将混合物室温搅拌 16 小时然后用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 25% 收率 (0.45g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 394.09; 质量实测值: 394.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.87min)。

[0471] c) N1-(6-氯-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0472] 向实施例 27(b) 的化合物 (0.43g, 1.1mmol) 的 THF (30ml) 溶液中加入氯化铵 (0.58g, 10.9mmol, 10eq) 的水 (5ml) 溶液和锌 (0.71g, 10.9mmol, 10eq)。将混合物室温搅拌 6 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到产物, 90% 收率 (0.36g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 364.12; 质量实测值: 365.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.47min)。

[0473] d) 1-(6-氯-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡

唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0474] 将实施例 27(c) 的化合物 (0.35g, 0.96mmol) 和甲酸 (10ml) 的溶液于 100 °C 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 97 % 收率 (350mg)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 374.10; 质量实测值: 375.1 [M+H]⁺ (rt: 1.59min)。

[0475] e) N-(6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0476] 将实施例 27(d) 的化合物 (100mg, 0.27mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入乙酰胺 (19mg, 0.32mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 Pd(OAc)₂ (3mg, 0.013mmol, 0.05eq)、Xantphos (15mg, 0.026mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (261mg, 0.8mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110 °C 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 HPLC 进行纯化得到标题产物, 75 % 收率 (80mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.79 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 6.41-6.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 397.17; 质量实测值: 398.1 [M+H]⁺ (rt: 1.24min)。

[0477] 实施例 28

[0478] N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0479] a) 2,6-二氯-4-(2-氯苯基)吡啶

[0480] 将 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1g, 3.65mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2-氯苯基硼酸 (0.68g, 4.38mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.3g, 0.37mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (1.16g, 10.9mmol, 3eq) 水溶液并将混合物于 90 °C 加热 2 小时。将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 5 % 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 74 % 收率 (0.7g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26 (m, 1H)。

[0481] b) 6-氯-4-(2-氯苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0482] 将实施例 28(a) 的化合物 (0.7g, 2.7mmol) 的甲苯 (10ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物 (0.6g, 2.7mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入乙酸钨 (24mg, 0.11mmol, 0.04eq)、BINAP (67mg, 0.11mmol, 0.04eq) 和叔丁醇钾 (0.3g, 2.7mmol, 1eq) 并将混合物于 100 °C 加热过夜。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30 % 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 71 % 收率 (0.5g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 439.06; 质量实测值: 439.95 [M+H]⁺ (rt: 2.02min)。

[0483] c) 1-(6-氯-4-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0484] 向实施例 28(b) 的化合物 (0.5g, 1.13mmol) 的甲酸 (10ml) 溶液中加入铁

(0.63g, 11.4mmol) 并于 100℃ 加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 63% 收率 (0.3g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 419.07; 质量实测值: 421.8 [M+H]⁺ (rt: 1.84min)。

[0485] d) N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基) 环丙烷磺酰胺

[0486] 将实施例 28(c) 的化合物 (200mg, 0.47mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (63mg, 0.52mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 Pd(OAc)₂ (5mg, 0.023mmol, 0.05eq)、Xantphos (15mg, 0.023mmol, 0.05eq) 和 Cs₂CO₃ (450mg, 1.41mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (2% 甲醇 /CHCl₃) 得到标题产物, 15% 收率 (30mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.12-1.11 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 504.11; 质量实测值: 504.7 [M+H]⁺ (rt: 1.59min)。

[0487] 实施例 29

[0488] N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基) 环丙烷磺酰胺

[0489] a) 2',3,6'-三氯-2,4'-联吡啶

[0490] 将 (2,6-二氯吡啶-4-基) 硼酸 (0.76g, 4mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2-溴-3-氯吡啶 (0.7g, 3.63mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.3g, 0.36mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (1.15g, 10.9mmol, 3eq) 水溶液并于 90℃ 加热 2 小时。然后将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 74% 收率 (0.7g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.63 (dd, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H)。

[0491] b) 3,6'-二氯-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-胺

[0492] 将实施例 29(a) 的化合物 (0.69g, 3.17mmol) 的甲苯 (10ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物 (0.69g, 3.17mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入乙酸钯 (25mg, 0.115mmol, 0.04eq)、BINAP (71mg, 0.115mmol, 0.04eq) 和叔丁醇钾 (0.38g, 3.46mmol, 1.2eq) 并将混合物于 100℃ 加热过夜。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 43% 收率 (0.3g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 10.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0493] c) 1-(3,6'-二氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0494] 向实施例 29(b) 的化合物 (0.3g, 0.68mmol) 的甲酸 (10ml) 溶液中加入铁

(0.38g, 6.8mmol) 并于 100℃加热 16 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 64% 收率 (0.18g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 420.07; 质量实测值: 421.2[M+H]⁺(rt: 1.56min)。

[0495] d) N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0496] 将实施例 29(c) 的化合物 (100mg, 0.24mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (34mg, 0.28mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 Pd(OAc)₂ (3mg, 0.011mmol, 0.05eq)、Xantphos (6mg, 0.011mmol, 0.05eq) 和 Cs₂CO₃ (230mg, 0.71mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (2% 甲醇/CHCl₃) 得到标题产物, 15% 收率 (17mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS(ESI): 质量计算值: 505.11; 质量实测值: 506.00[M+H]⁺(rt: 1.52min)。

[0497] 实施例 30

[0498] N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0499] a) 2',6'-二氯-5-氟-2,4'-联吡啶

[0500] 将 2-溴-5-氟吡啶 (2g, 11mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (30ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入实施例 18(a) 的化合物 (3.11g, 11mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(PPh₃)₄ (1.31g, 0.011mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (9.28g, 28.5mmol, 2.5eq) 水溶液并于 90℃加热 2 小时。然后将反应混合物按照中间体实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 39% 收率 (1g)。

[0501] b) 6'-氯-5-氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-胺

[0502] 将实施例 30(a) 的化合物 (0.2g, 0.82mmol) 的甲苯 (12ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 1 的化合物 (0.2g, 0.9mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照实施例 1(a) 的操作依次加入乙酸钯 (14.7mg, 0.065mmol, 0.08eq)、BINAP (40mg, 0.065mmol, 0.08eq) 和叔丁醇钾 (0.23g, 2.06mmol, 2.5eq) 并于 110℃加热 16 小时。将产物的粗品残余物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 29% 收率 (0.1g)。

[0503] c) N1-(6'-氯-5-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0504] 向实施例 30(b) 的化合物 (0.28g, 0.66mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (0.29g, 5.28mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.34g, 5.28mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 1 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 96% 收率 (0.25g)。LC-MS(ESI): 质量计算值: 394.11; 质量实测

值:395.1[M+H]⁺(rt:1.42min)。

[0505] d)1-(6'-氯-5-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0506] 将实施例30(c)的化合物(0.25g,0.63mmol)和甲酸(10ml)的溶液于100℃加热4小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例8(c)的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物,55%收率(150mg)。LC-MS(ESI):质量计算值:404.1;质量实测值:404.8[M+H]⁺(rt:1.7min)。

[0507] e)N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)环丙烷磺酰胺

[0508] 将实施例30(d)的化合物(50mg,0.123mmol)的二恶烷(5ml)溶液通过通入氮气泡脱气5分钟。加入环丙烷磺酰胺(15mg,0.123mmol,1eq)并将混合物继续脱气5分钟。加入Pd(OAc)₂(2mg,0.009mmol,0.08eq)、Xantphos(5.7mg,0.008mmol,0.08eq)和Cs₂CO₃(120mg,0.37mmol,3eq)并将混合物继续脱气5分钟,然后于100℃加热24小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例1的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过制备型TLC进行纯化得到标题产物,25%收率(15mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 11.16(s,1H),9.14(s,1H),8.81(d,1H),8.73(d,1H),8.40-8.37(m,1H),8.23(s,1H),8.15(s,1H),8.05-8.0(m,1H),7.97-7.95(m,2H),7.66(s,1H),7.62-7.59(m,1H),3.89(s,3H),3.16-3.12(m,1H),1.13-1.10(m,2H),1.03-1.0(m,2H);LC-MS(ESI):质量计算值:489.14;质量实测值:490.4[M+H]⁺(rt:1.23min)。

[0509] 实施例31

[0510] N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺

[0511] 该化合物从实施例30(d)的化合物制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 10.78(s,1H),9.16(s,1H),8.82-8.78(m,2H),8.62(d,1H),8.39-8.37(m,1H),8.22-8.20(m,2H),8.04-7.99(m,1H),7.96(s,2H),7.62-7.59(m,1H),3.89(s,3H),2.23(m,3H);LC-MS(ESI):质量计算值:427.16;质量实测值:428.3[M+H]⁺(rt:1.91min)。

[0512] 实施例32

[0513] N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0514] a)N-(4-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基)-6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-胺

[0515] 将中间体实施例5(a)的化合物(0.6g,2.94mmol)的甲苯(5ml)溶液通过通入氮气泡脱气5分钟。加入中间体实施例9的化合物(0.76g,2.94mmol,1eq)并将混合物继续脱气5分钟。依次加入乙酸钡(32mg,0.147mmol,0.05eq)、BINAP(182mg,0.294mmol,0.1eq)和叔丁醇钾(0.9g,7.35mmol,2.5eq)并将混合物继续脱气5分钟,然后于100℃加热12小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例1的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过柱色谱纯化(60-120硅胶,50%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题产物,12%收率(150mg)。

[0516] b)N1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)苯-1,2-二胺

[0517] 向实施例32(a)的化合物(0.15g,0.35mmol)的THF(10ml)溶液中加入氯化铵

(0.15g, 2.81mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.18g, 2.81mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 1 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 72% 收率 (0.1g)。

[0518] c) 1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0519] 将实施例 32(b) 的化合物 (0.1g, 0.25mmol) 和甲酸 (2ml) 的溶液于 90℃ 加热 4 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 50% 收率 (50mg)。

[0520] d) N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0521] 将实施例 32(c) 的化合物 (50mg, 0.122mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (15mg, 0.122mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 Pd(OAc)₂ (2mg, 0.009mmol, 0.08eq)、Xantphos (5.7mg, 0.008mmol, 0.08eq) 和 Cs₂CO₃ (120mg, 0.37mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题产物, 33% 收率 (20mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 492.12; 质量实测值: 493.1 [M+H]⁺ (rt: 0.30min)。

[0522] 实施例 33

[0523] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0524] a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

[0525] 将中间体实施例 5(a) 的化合物 (0.49g, 1.89mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 8 的化合物 (0.6g, 1.89mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入乙酸钡 (34mg, 0.15mmol, 0.08eq)、BINAP (94mg, 0.15mmol, 0.08eq) 和叔丁醇钾 (0.53g, 4.73mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 20% 收率 (200mg)。

[0526] b) N1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[0527] 向实施例 33(a) 的化合物 (0.2g, 0.37mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入氯化铵 (0.16g, 2.96mmol, 8eq) 的水 (2ml) 溶液和锌 (0.19g, 2.96mmol, 8eq)。将混合物室温搅拌 1 小时并过滤。将滤液用水稀释并按照中间体实施例 1 中的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 79% 收率 (0.15g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 510.17; 质量实测值: 511.1 [M+H]⁺ (rt: 0.66min)。

[0528] c) 4-(2-(4-(1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉

[0529] 将实施例 33(b) 的化合物 (0.15g, 0.29mmol) 和甲酸 (2ml) 的溶液于 90℃ 加热 12 小时。蒸除甲酸并将粗产物按照实施例 8(c) 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到标题产物, 50% 收率 (75mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 520.16; 质量实测值: 521.2 [M+H]⁺ (rt: 1.03min)。

[0530] d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0531] 将实施例 33(c) 的化合物 (75mg, 0.144mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (17mg, 0.144mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 Pd(OAc)₂ (2.5mg, 0.011mmol, 0.08eq)、Xantphos (8.3mg, 0.0144mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (117mg, 0.36mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 12 小时。将混合物通过硅藻土过滤并按照实施例 1 的描述进行萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题产物, 29% 收率 (25mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 605.2; 质量实测值: 605.8 [M+H]⁺ (rt: 0.44min)。

[0532] 实施例 34

[0533] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0534] a) 3-(4-(1-(6-(环丙烷磺酰氨基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0535] 将中间体实施例 5 的化合物 (113mg, 0.347mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 2 的化合物 (120mg, 0.347mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (3.3mg, 0.0174mmol, 0.05eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (1.7mg, 0.0174mmol, 0.05eq) 和 Cs₂CO₃ (282mg, 0.87mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 24 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题产物, 10% 收率 (20mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 661.23; 质量实测值: 662.6 [M+H]⁺ (rt: 1.71min)。b) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0536] 向实施例 34(a) 的化合物 (15mg, 0.028mmol) 的 1,4-二恶烷 (5ml) 溶液于 0℃ 下加入 HCl 的二恶烷溶液并在室温下搅拌 1 小时。蒸除溶剂并将残余物用乙醚洗涤数次得到标题产物, 78% 收率 (10mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 3.62-3.37 (m, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 561.18; 质量实测值: 562.6 [M+H]⁺ (RT: 0.40min)。

[0537] 实施例 35

[0538] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0539] 将中间体实施例 5 的化合物 (48mg, 0.14mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 10 的化合物 (30mg, 0.14mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (2mg, 0.014mmol, 0.1eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (1mg, 0.014mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (130mg, 0.42mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 24 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题产物, 33% 收率 (24mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.44 (四重峰, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.51 (t, 3H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 521.14; 质量实测值: 522.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52min)。

[0540] 实施例 36

[0541] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0542] a) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0543] 将中间体实施例 5 的化合物 (0.17g, 0.51mmol, 1.1eq) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 12 的化合物 (100mg, 0.46mmol) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (8mg, 0.04mmol, 0.1eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (4mg, 0.04mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (450mg, 1.4mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 24 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用 3% 甲醇 / 氯仿洗涤得到粗产物混合物, 将其用乙醚重结晶, 以 40% 的收率 (80mg) 得到产物的混合物, 将其直接用于下一步骤。LC-MS (ESI): 质量计算值: 450.1; 质量实测值: 451.3 [M+H]⁺ (rt: 1.65min)。

[0544] b) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0545] 将实施例 36 (a) (0.1g, 0.22mmol)、叠氮化钠 (28mg, 0.44mmol, 2.0eq)、碘甲烷 (31mg, 0.22mmol, 1.0eq)、抗坏血酸钠 (43mg, 0.022mmol, 0.1eq) 和五水硫酸铜 (5mg, 0.022mmol, 0.1eq) 在 DMSO 和水 (1:0.5, 3ml) 中的混合物室温搅拌 12 小时。将混合物用水终止反应, 滤出形成的沉淀并干燥。将粗产物混合物通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 2% 甲醇 / CHCl₃) 得到标题产物, 6.3% 收率 (7mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.34-3.13 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 507.13; 质量实测值: 508.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52min)。

[0546] 实施例 37

[0547] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0548] 将中间体实施例 5 的化合物 (34mg, 0.1mmol) 的 DMF (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 11 的化合物 (20mg, 0.1mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (2mg, 0.01mmol, 0.1eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.52mg, 0.005mmol, 0.05eq) 和 Cs₂CO₃ (82mg, 0.25mmol, 2.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 24 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题化合物, 10% 收率 (5mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89–7.84 (m, 1H), 7.81–7.75 (m, 2H), 7.68–7.64 (m, 2H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18–3.14 (m, 1H), 1.15–1.12 (m, 2H), 1.06–1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 506.13; 质量实测值: 507.35 [M+H]⁺ (rt: 0.18min)。

[0549] 实施例 38

[0550] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙酰胺

[0551] a) N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)乙酰胺

[0552] 向 4,6-二氯嘧啶-2-胺 (5g, 30.48mmol) 的甲苯 (50ml) 溶液中加入乙酸酐 (15ml, 152.43mmol) 并将混合物于 120℃ 加热 16 小时。蒸除溶剂, 向粗产物中加入己烷 (50ml) 和二氯甲烷 (6ml) 并过滤得到标题产物, 80% 收率 (5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 206.0; 质量实测值: 208.0 [M+H]⁺ (rt: 0.245min)。

[0553] b) N-(4-((2-氨基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-6-氯嘧啶-2-基)乙酰胺

[0554] 将中间体实施例 13 的化合物 (1.4g, 7.44mmol)、实施例 38(a) 的化合物 (1.53g, 7.44mmol) 和碳酸氢钠 (1.56g, 18.6mmol, 2.5eq) 在乙醇中的溶液于 80℃ 加热 16 小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 3% 甲醇/DCM) 得到标题产物, 19.2% 收率 (0.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 357.11; 质量实测值: 358.1 [M+H]⁺ (rt: 0.123min)。

[0555] c) N-(4-氯-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙酰胺

[0556] 将实施例 38(b) 的化合物 (0.15g, 0.42mmol) 和甲酸 (2ml) 的混合物于 80℃ 加热 2 小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物, 97% 收率 (0.15g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 367.07; 质量实测值: 368.1 [M+H]⁺ (rt: 0.318min)。

[0557] d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙酰胺

[0558] 将实施例 38(c) 的化合物 (0.08g, 0.217mmol) 的二恶烷 (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2,4-二氟苯基硼酸 (0.04g, 0.261mmol, 1.2eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入 Pd(PPh₃)₄ (0.025g, 0.021mmol, 0.1eq) 和碳酸铯 (0.106g, 0.326mmol, 1.5eq) 水溶液并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 2 小时。将反应混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×30ml)。将合并的有机层用水、盐

水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过制备型 HPLC 进行纯化得到标题产物,10.4% 收率 (10mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11–8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 445.15; 质量实测值: 445.9 [M+H]⁺ (rt: 1.33min)。

[0559] 实施例 39

[0560] 1-(1-(6-(环丙烷磺酰氨基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

[0561] 将中间体实施例 5 的化合物 (200mg, 0.58mmol) 的 DMF (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 14 的化合物 (149mg, 0.58mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (11mg, 0.05mmol, 0.1eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (8mg, 0.05mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (570mg, 1.74mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟,然后于 100℃ 加热 24 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物,将其通过制备型 HPLC 进行纯化得到标题产物,5% 收率 (18mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.59 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02–8.00 (m, 1H), 7.92–7.83 (m, 2H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.51–7.34 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (四重峰, 2H), 3.17–3.13 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.13–1.12 (m, 2H), 1.04–1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 565.13; 质量实测值: 566.2 [M+H]⁺ (rt: 1.63min)。

[0562] 实施例 40

[0563] N-(4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0564] 将中间体实施例 15 的化合物 (300mg, 0.75mmol) 的 DMF (10ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 6 的化合物 (149mg, 0.75mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (14mg, 0.075mmol, 0.1eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (8mg, 0.075mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (730mg, 2.25mmol, 3eq) 并将反应混合物继续脱气 5 分钟,然后于 100℃ 加热 2 天。将反应混合物用硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物,将其通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 2% 甲醇 / 氯仿) 得到标题产物,2% 收率 (8mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89–7.87 (m, 2H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 3.94 (s, 3H), 3.15–3.05 (m, 1H), 1.28–1.15 (m, 2H), 1.00–0.87 (m, 2H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 554.13; 质量实测值: 555.5 [M+H]⁺ (rt: 1.66min)。

[0565] 实施例 41

[0566] N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0567] a) 4-氯-6-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2-胺

[0568] 将 4,6-二氯嘧啶-2-胺 (5g, 30mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (50ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2,4-二氟苯基硼酸 (4.38g, 27mmol, 0.9eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。按照中间体实施例 1 的操作依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.38g, 1.5mmol, 0.05eq) 和碳酸钠 (4.9g, 46mmol, 1.5eq) 水溶液并于 90℃ 加热 6 小时。将反应混合物按照中间体实

实施例 1 的操作终止反应并萃取。蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过柱色谱纯化(60-120 硅胶,70%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题产物,70%收率(4g)。LC-MS(ESI):质量计算值:241.02;质量实测值:242.05[M+H]⁺(rt:1.58min)。

[0569] b)6-(2,4-二氟苯基)-N4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺

[0570] 将实施例 41(a)的化合物(0.5g,2.1mmol)的二恶烷(5ml)溶液通过通入氮气泡脱气5分钟。加入中间体实施例 1 的化合物(0.5g,2.3mmol,1.1eq)并将混合物继续脱气5分钟。依次加入 Pd₂dba₃(0.19g,0.2mmol,0.1eq)、Xantphos(0.24g,0.4mmol,0.2eq)和碳酸铯(1.68g,5.2mmol,2.5eq)并将混合物继续脱气5分钟,然后于110℃加热16小时。将混合物用硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯萃取(3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗品残余物,将其通过柱色谱纯化(60-120 硅胶,70%乙酸乙酯的己烷溶液),22.5%收率(0.2g)。LC-MS(ESI):质量计算值:423.13;质量实测值:423.9[M+H]⁺(rt:0.26min)。

[0571] c)N4-(2-氨基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2,4-二胺

[0572] 向实施例 41(b)的化合物(0.12g,0.3mmol)的 THF(15ml)溶液中加入氯化铵(0.12g,2.3mmol,8eq)的水(5ml)溶液和锌(0.145g,2.3mmol,8eq)。将混合物室温搅拌2小时并过滤。将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取(3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物,83%收率(0.1g)。LC-MS(ESI):质量计算值:393.15;质量实测值:394.3[M+H]⁺(rt:0.14min)。

[0573] d)4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-胺

[0574] 将实施例 41(c)的化合物(0.1g,0.2mmol)的甲酸(5ml)溶液于100℃加热16小时。蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到标题产物,24%收率(20mg)。

[0575] e)N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0576] 向冰冷的实施例 41(d)的化合物(50mg,0.1mmol)的 DMF(50ml)溶液中加入 NaH(4mg,0.2mmol,2eq)。将混合物搅拌10分钟,然后加入环丙基磺酰氯(26mg,0.2mmol,2eq)并将混合物在室温下搅拌12小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取(3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂得到粗产物,将其通过制备型 HPLC 进行纯化得到标题产物,6%收率(3mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.73(s, 1H), 8.39(d, 1H), 8.36-8.27(m, 1H), 8.09(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.20-7.01(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.30-3.26(m, 1H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.16-1.12(m, 2H); LC-MS(ESI):质量计算值:507.13;质量实测值:508.2[M+H]⁺(rt:1.48min)。

[0577] 实施例 42

[0578] 1-(1-(6-乙酰氨基-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

[0579] 将中间体实施例 16 的化合物 (150mg, 0.53mmol) 的 DMF (5ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入中间体实施例 6 的化合物 (137mg, 0.53mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入 CuI (10mg, 0.05mmol, 0.1eq)、N,N-二甲基甘氨酸 (7mg, 0.05mmol, 0.1eq) 和 Cs₂CO₃ (0.52g, 1.59mmol, 3eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 110℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。蒸除溶剂得到粗产物混合物, 将其通过制备型 HPLC 纯化得到标题产物, 4.5% 收率 (16mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03–7.96 (m, 2H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.47–7.33 (m, 1H), 4.39 (四重峰, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.36 (t, 3H); LC-MS (ESI): 质量计算值: 503.15; 质量实测值: 504.1 [M+H]⁺ (rt: 1.63min)。

[0580] 实施例 43

[0581] N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0582] a) 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

[0583] 将 4-溴-2-硝基苯胺 (6g, 27.6mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (6.90g, 33.1mmol, 1.2eq.) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (2.25g, 27.6mmol, 0.1eq) 和碳酸钠 (8.79g, 82.9mmol, 3.0eq) 水溶液并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 90℃ 加热 2 小时。将混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到标题产物, 75% 收率 (4.5g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 218.21; 质量实测值: 218.9 [M+H]⁺ (rt: 0.390min)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.10–8.08 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.05–7.03 (d, 1H), 3.84 (s, 3H)。

[0584] b) 2,6-二氯-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-4-胺

[0585] 将 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1g, 3.66mmol) 的甲苯 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入实施例 43(a) 的化合物 (0.958g, 4.39mmol, 1.2eq.) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入乙酸钡 (0.032g, 0.146mmol, 0.04eq)、BINAP (0.091g, 0.146mmol, 0.04eq.) 和叔丁醇钾 (0.616g, 5.49mmol, 1.5eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 5 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60–120 硅胶, 25% 乙酸乙酯的己烷溶液), 42.3% 收率 (550mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 363.04; 质量实测值: 364.0 [M+H]⁺ (rt: 1.578min)。

[0586] c) 1-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0587] 将实施例 43(b) 的化合物 (0.55g, 1.51mmol) 在甲酸 (10ml) 和铁 (0.843g, 15.1mmol) 的混合物中的溶液于 100℃ 加热 16 小时。减压蒸除甲酸并将粗产物溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得到标题化合物, 77% 收率 (0.4g)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 343.04; 质量实测值: 344.05 [M+H]⁺ (rt: 1.169min)。

[0588] d) N-(6-氯-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡

啉-2-基)环丙烷磺酰胺

[0589] 将实施例 43(c) 的化合物 (0.54g, 1.56mmol) 的二恶烷 (15ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入环丙烷磺酰胺 (0.189g, 1.56mmol, 1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。加入乙酸钡 (0.028g, 0.125mmol, 0.08eq)、Xantphos (0.072g, 0.125mmol, 0.08eq) 和 Cs_2CO_3 (1.53g, 4.7mmol, 3.0eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯萃取 (3×50ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过柱色谱纯化 (60-120 硅胶, 3% 甲醇 / 己烷) 得到标题产物, 37% 收率 (250mg)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 428.08; 质量实测值: 429.2 [M+H]⁺ (rt: 0.854min)。

[0590] e) N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

[0591] 将实施例 43(d) 的化合物 (0.15g, 0.350mmol) 的 DME (4ml) 溶液通过通入氮气泡脱气 5 分钟。加入 2,4-二氟苯基硼酸 (0.06g, 0.385mmol, 1.1eq) 并将混合物继续脱气 5 分钟。依次加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.039g, 0.035mmol, 0.1eq) 和碳酸铯 (0.341g, 1.051mmol, 3eq) 水溶液并将混合物继续脱气 5 分钟, 然后于 100℃ 加热 16 小时。将反应混合物用水终止反应并用乙酸乙酯萃取 (3×30ml)。将合并的有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂得到粗品残余物, 将其通过制备型 TLC 进行纯化得到标题产物, 11.2% 收率 (20mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.0 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 4H)。LC-MS (ESI): 质量计算值: 506.13; 质量实测值: 507.5 [M+H]⁺ (rt: 1.583min)。

[0592] 缩写词:

[0593] RT- 室温

[0594] rt- 保留时间

[0595] BINAP-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘

[0596] DMF-N,N-二甲基甲酰胺

[0597] THF- 四氢呋喃

[0598] TEA- 三乙胺

[0599] TLC- 薄层色谱

[0600] DCM- 二氯甲烷

[0601] DME- 二甲氧基乙烷

[0602] DMSO- 二甲基亚砷

[0603] EDC-1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0604] HATU-2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐甲铵盐

[0605] HOBt- 羟基苯并三唑

[0606] DIPEA-N,N-二异丙基乙基胺

[0607] TBAF- 四-正丁基氟化铵

[0608] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯 (II)

[0609] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -四(三苯基膦)钯 (0)

[0610] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -三(二亚苄基丙酮)二钯(0)