



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117203206 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 08

(21) 申请号 202280022926.3

(22) 申请日 2022.01.21

(30) 优先权数据

63/140,314 2021.01.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/013383 2022.01.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/159746 EN 2022.07.28

(71) 申请人 希伯塞尔股份有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 S·拉穆尔蒂 M·J·穆尔维希尔

B·谢伯恩 B·拉希姆图拉

E·P·A·塔尔博特

C·G·汤姆森

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 刘香宜

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

权利要求书21页 说明书381页

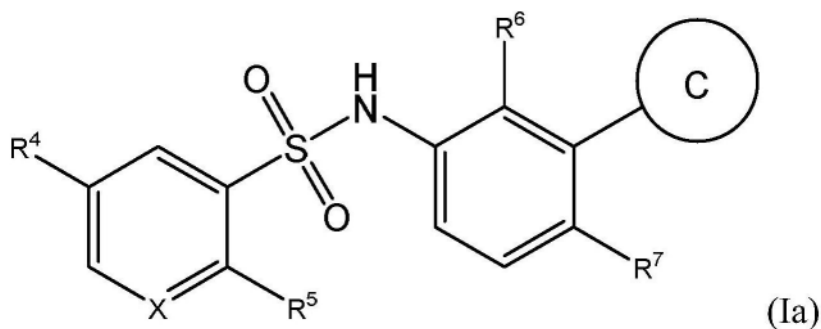
(54) 发明名称

GCN2调节化合物及其用途

(57) 摘要

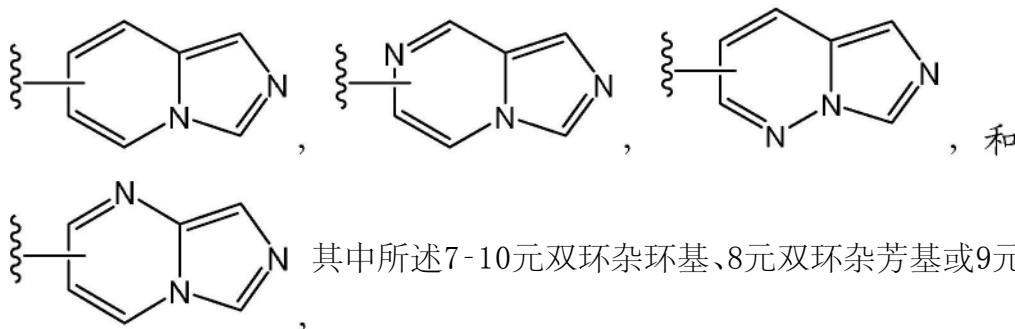
本文提供了用于调节GCN2活性和用于治疗相关病症、疾病和障碍(例如,癌症和神经退行性疾病)的化合物、组合物和方法。

1. 式 (Ia) 表示的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

C选自7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基, 其选自



可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基; 其中所述7-10元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子; 其中所述8元双环杂芳基包含至少两个氮原子; 其中, 如果该7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子, 该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

X选自CH、 $C(R^8)$ 和N;

R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、苯基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基、或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基; 且其中, 如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子, 该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基;

R^5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基;

R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基;

R^7 选自氟、氯、甲基和氰基;

R^8 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)$ (R^B)、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)和 $-S-(C_{1-6}$ 烷基)，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}$ 烷基)可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{8a} 的取代基；

或当X为C(R^8)时， R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基，其中所述3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基；其中，如果该3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^A 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^{4a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

R^{5a} 在每次出现选自卤素、羟基和苯基；

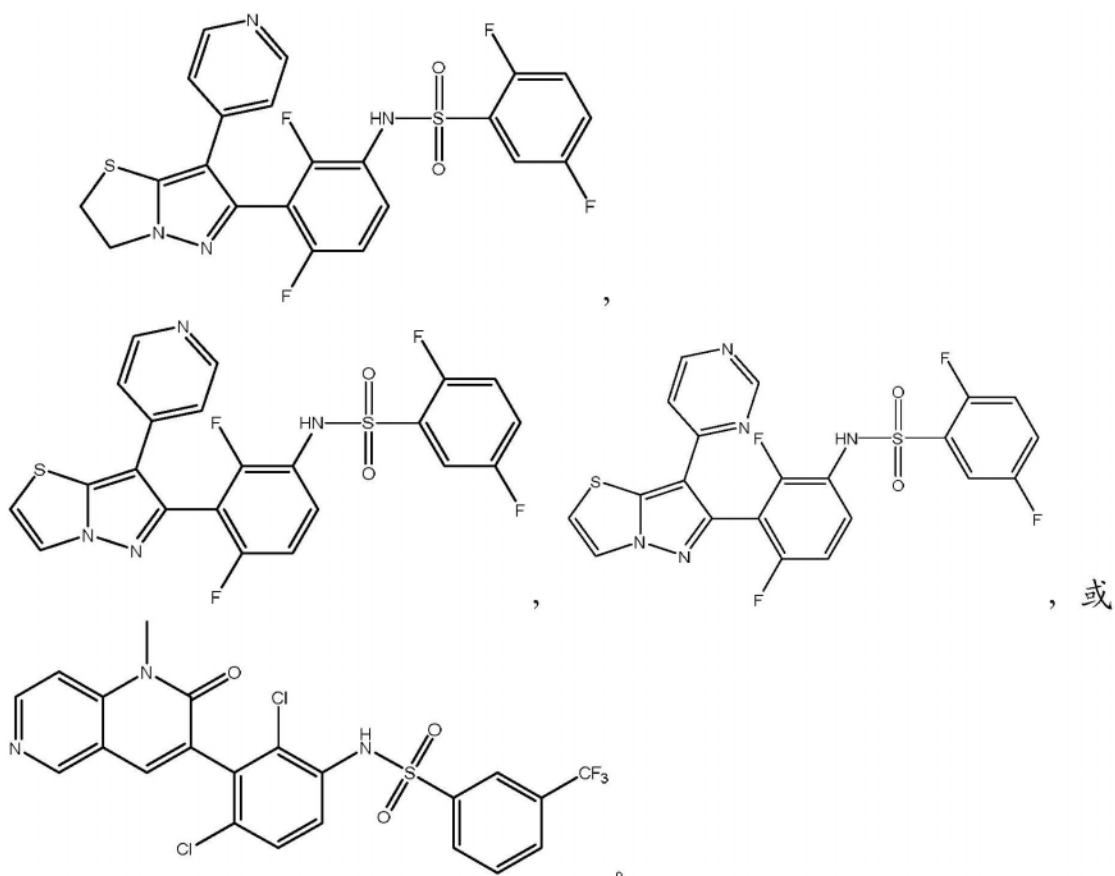
R^{6a} 在每次出现独立地为卤素；

R^{8a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

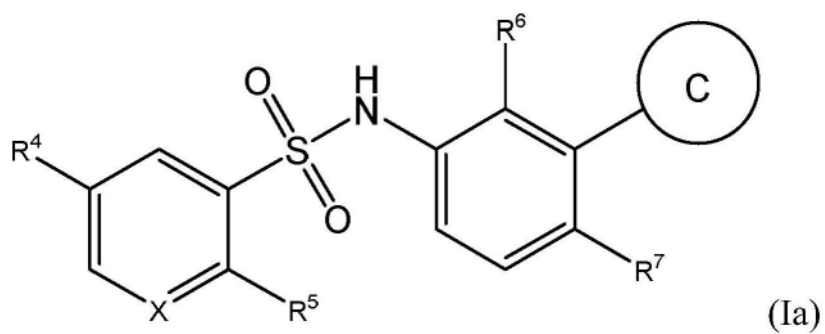
R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)(R^D)$ 和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基，其中 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)(R^D)$ 的取代基；且

R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；

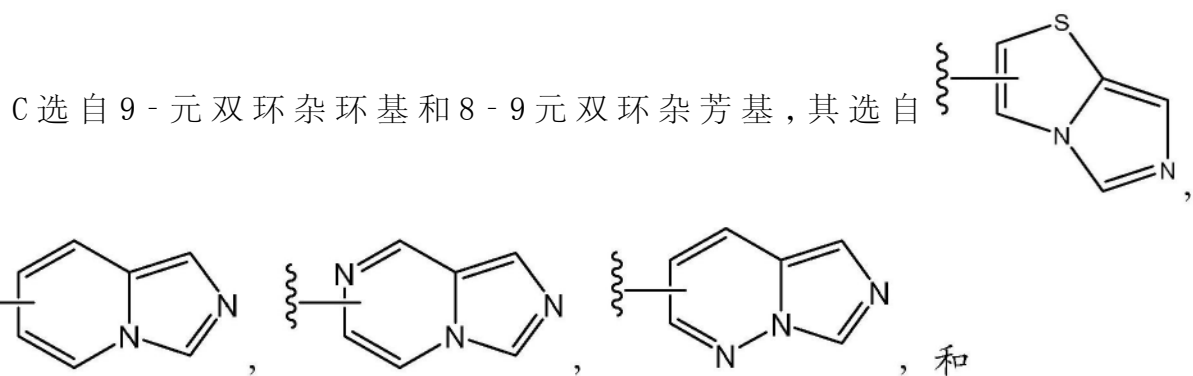
其中所述式(Ib)的化合物不为

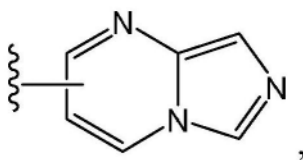


2. 式 (Ia) 表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:





其中所述9元双环杂环基或8-9元双环杂芳基可任选在一个或多个

个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基；其中所述9元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子；其中，如果该9元双环杂环基或8-9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

X选自CH、 $C(R^8)$ 和N；

R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、苯基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基；且其中，如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基；

R^5 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基；

R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基；

R^7 选自氟、氯、甲基和氰基；

R^8 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{8a} 的取代基；

或当X为 $C(R^8)$ 时， R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基，其中所述3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基；其中，如果该3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^A 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各

自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^{4a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

R^{5a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

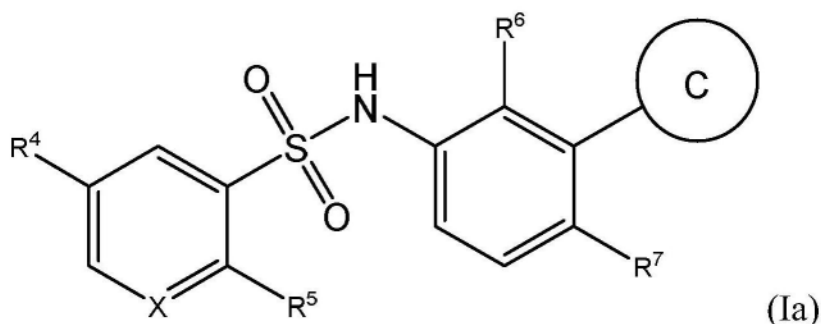
R^{6a} 在每次出现独立地为卤素；

R^{8a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

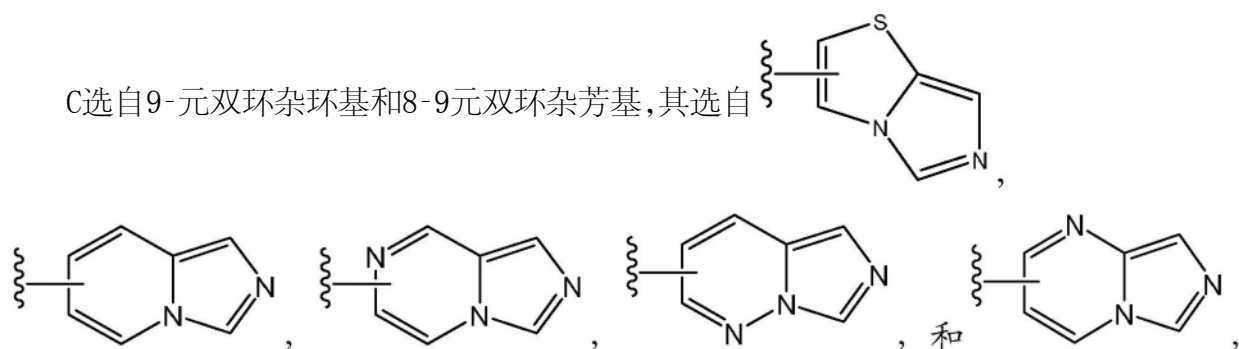
R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)(R^D)$ 和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基，其中 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)(R^D)$ 的取代基；且

R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

3. 式 (Ia) 表示的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：



其中所述9-元双环杂环基或8-9元双环杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基；其中所述9元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子；其中，如果该9元双环杂环基或8-9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

X选自CH、 $C(R^8)$ 和N；

R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基；且其中，如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-O-C_{3-6}$ 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基

可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基；

R^8 为氰基；

或当X为C(R^8)时， R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基，其中所述3-7元碳环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基；

R^6 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基；

R^7 为卤素；

R^A 为氢；

R^B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 CO_2 (C_{1-6} 烷基)，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

R^{4a} 在每次出现独立地为卤素；

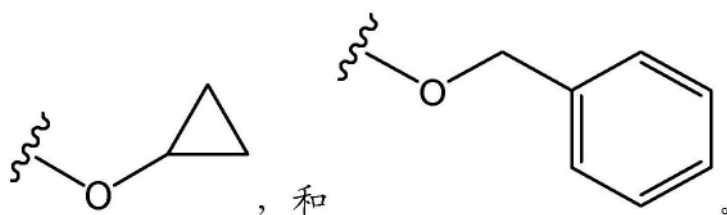
R^{5a} 在每次出现独立地选自卤素和苯基；

R^{6a} 为卤素；

R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)(R^D)$ 和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)(R^D)$ 的取代基；且

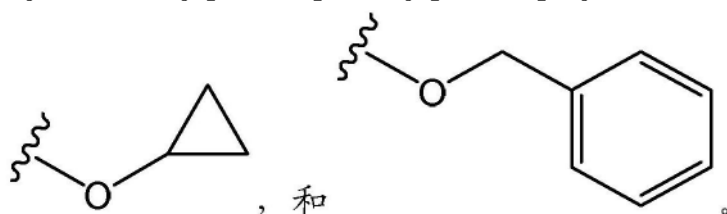
R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

4. 权利要求1所述的化合物，其中 R^4 独立地选自氯、氟、氰基、羟基、氧代、 CH_3 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CF_3$ ，

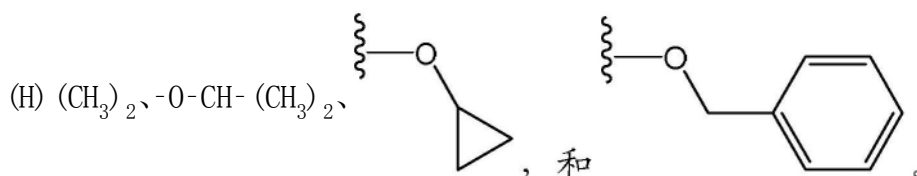


5. 权利要求1-3任一项的化合物，其中 R^4 选自氯、氟、氰基和 CF_3 。

6. 权利要求1所述的化合物，其中 R^5 选自氯、氟、氰基、羟基、氧代、 CH_3 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CF_3$ ，



7. 权利要求6所述的化合物，其中 R^5 选自 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-C$



8. 权利要求1-7任一项的化合物，其中X为N。

9. 权利要求1-7任一项的化合物，其中X为(R⁸)。

10. 权利要求1-5和9任一项的化合物，其中R⁸和R⁵与它们连接的原子一起形成3-7元碳环基，其中所述3-7元碳环基可任选取代有羟基。

11. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和氰基。

12. 权利要求1-11任一项的化合物，其中R⁶选自氢、氯、氟、氰基和CH₃。

13. 权利要求1-12任一项的化合物，其中R⁶为氟。

14. 权利要求1-13任一项的化合物，其中R⁷为氟或氯。

15. 权利要求1-14任一项的化合物，其中R⁷为氟。

16. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶为甲基，且R⁷为氟。

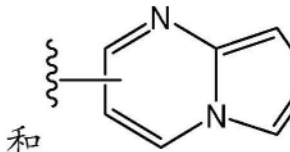
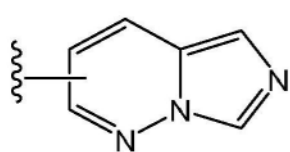
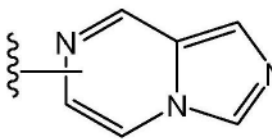
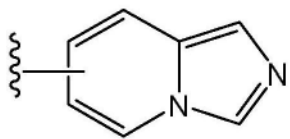
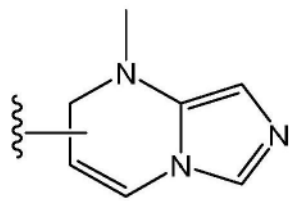
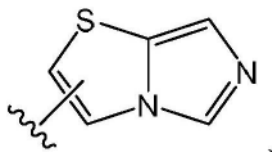
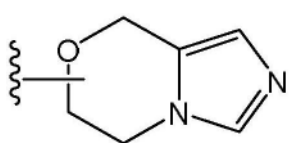
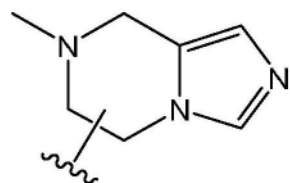
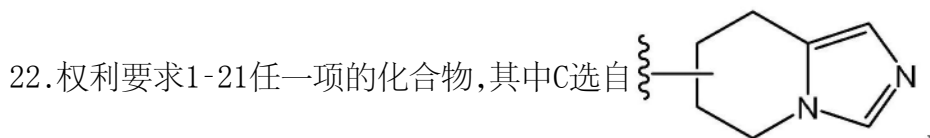
17. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶为氟，且R⁷为氟。

18. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶为氯，且R⁷为氟。

19. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶为氟，且R⁷为氯。

20. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶为氰基，且R⁷为氟。

21. 权利要求1-10任一项的化合物，其中R⁶为甲基，且R⁷为氟。

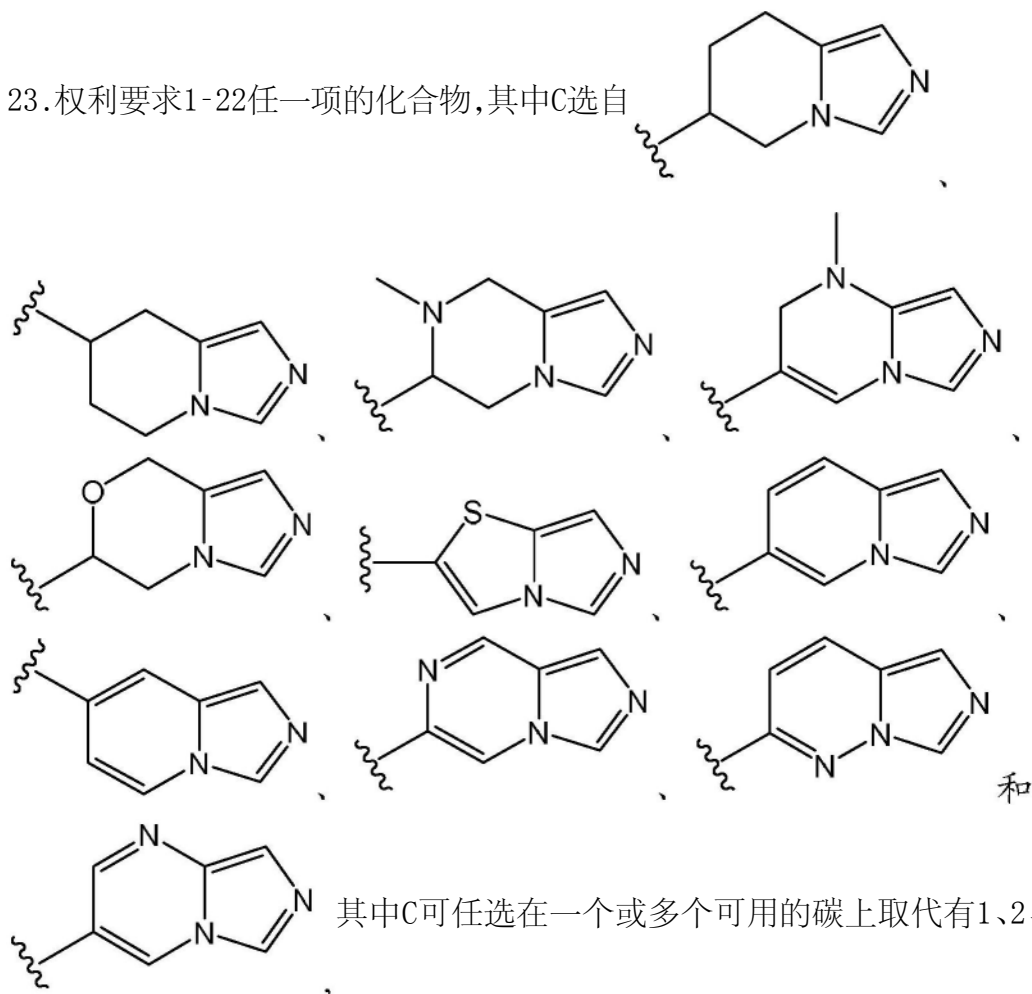


其中C可任选在一个或多个可用的碳

上取代有1、2、3或更多个独立的R³取代基，其选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代、-C(O)N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、5-10元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{3a}的取代基；且其中，如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有

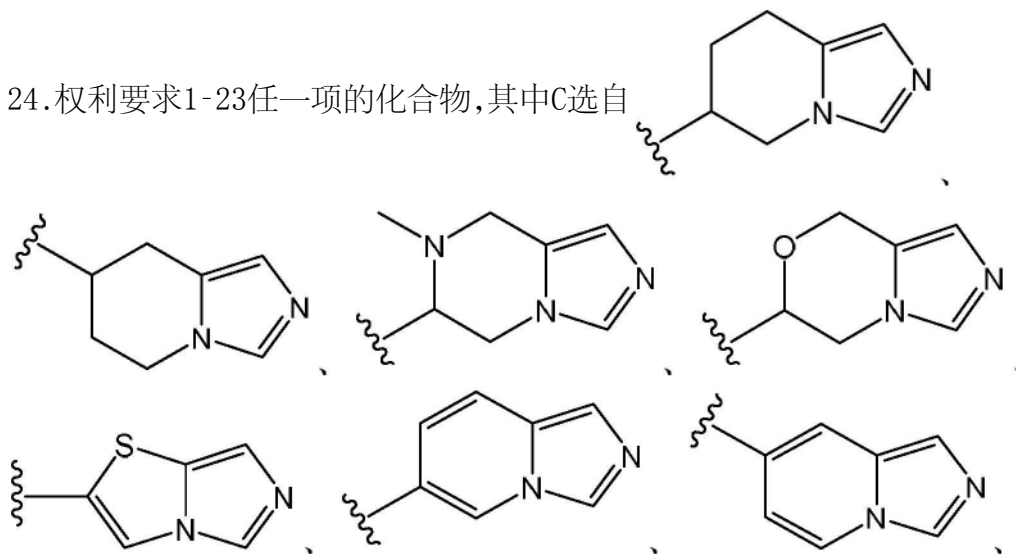
C₁₋₆烷基。

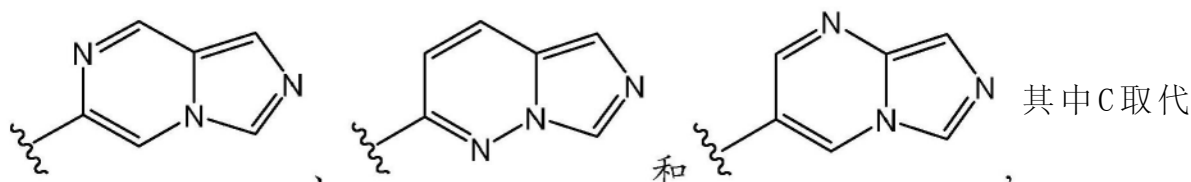
23. 权利要求1-22任一项的化合物,其中C选自



独立的R³取代基,其选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代、-C(O)N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{3a}的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基。

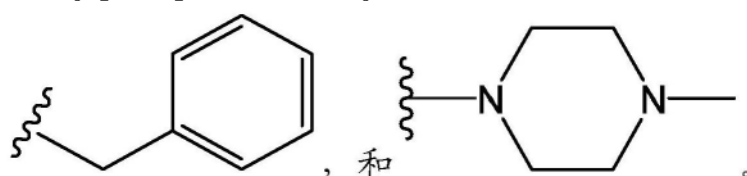
24. 权利要求1-23任一项的化合物,其中C选自





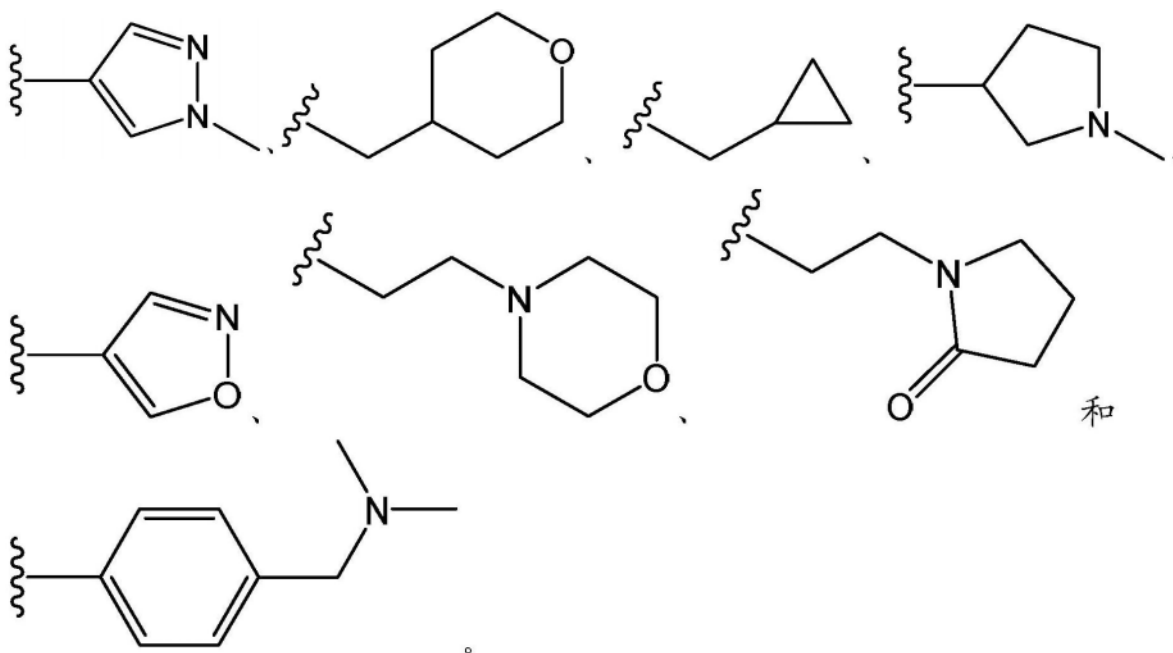
有一个 R^3 取代基,所述 R^3 取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基。

25. 权利要求1-24任一项的化合物,其中 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基和5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个取代基,所述取代基在每次出现时独立选自氯、氰基、羟基、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、环丙基、苯基、

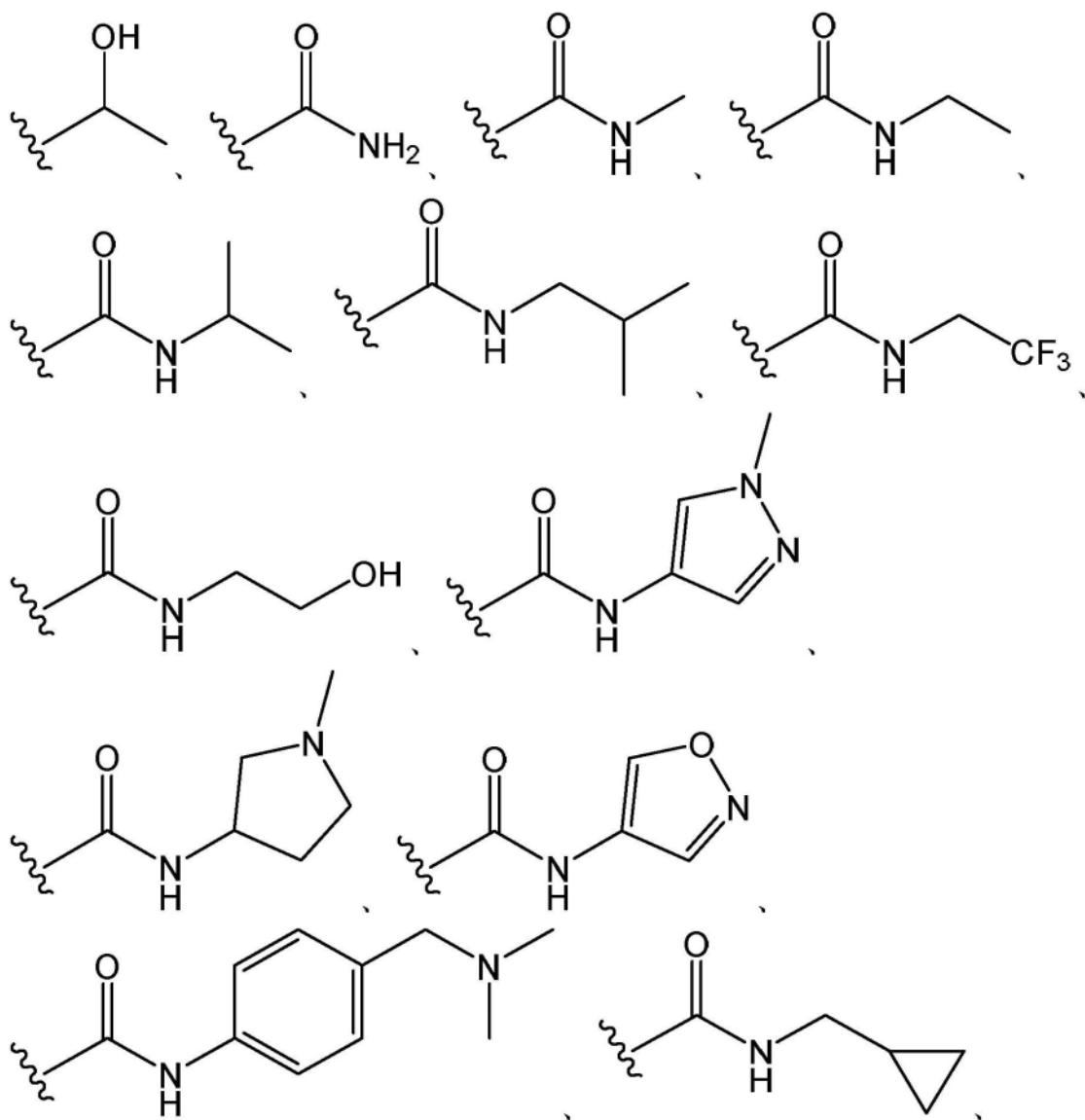


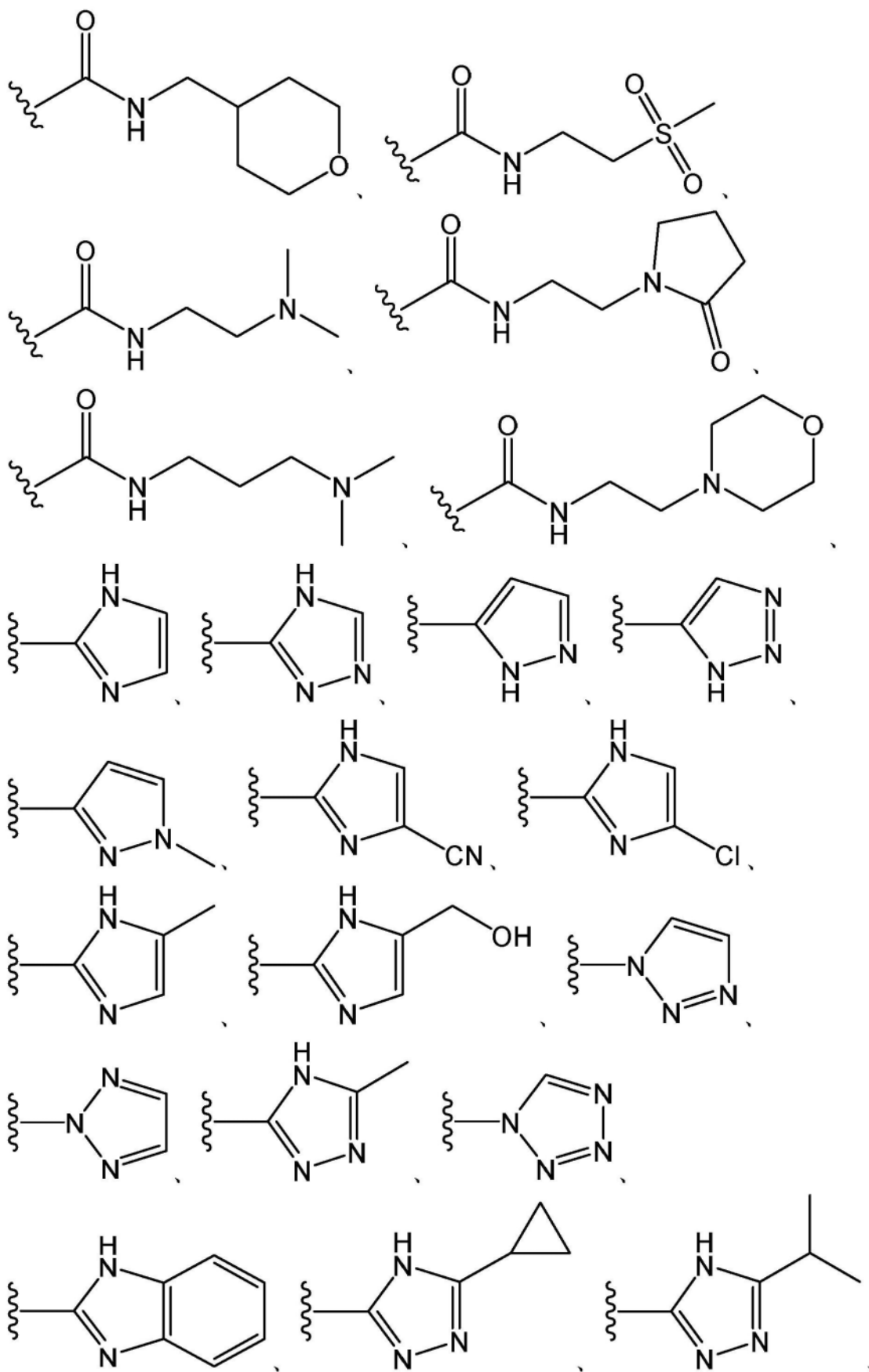
26. 权利要求1-25任一项的化合物,其中 R^A 为氢。

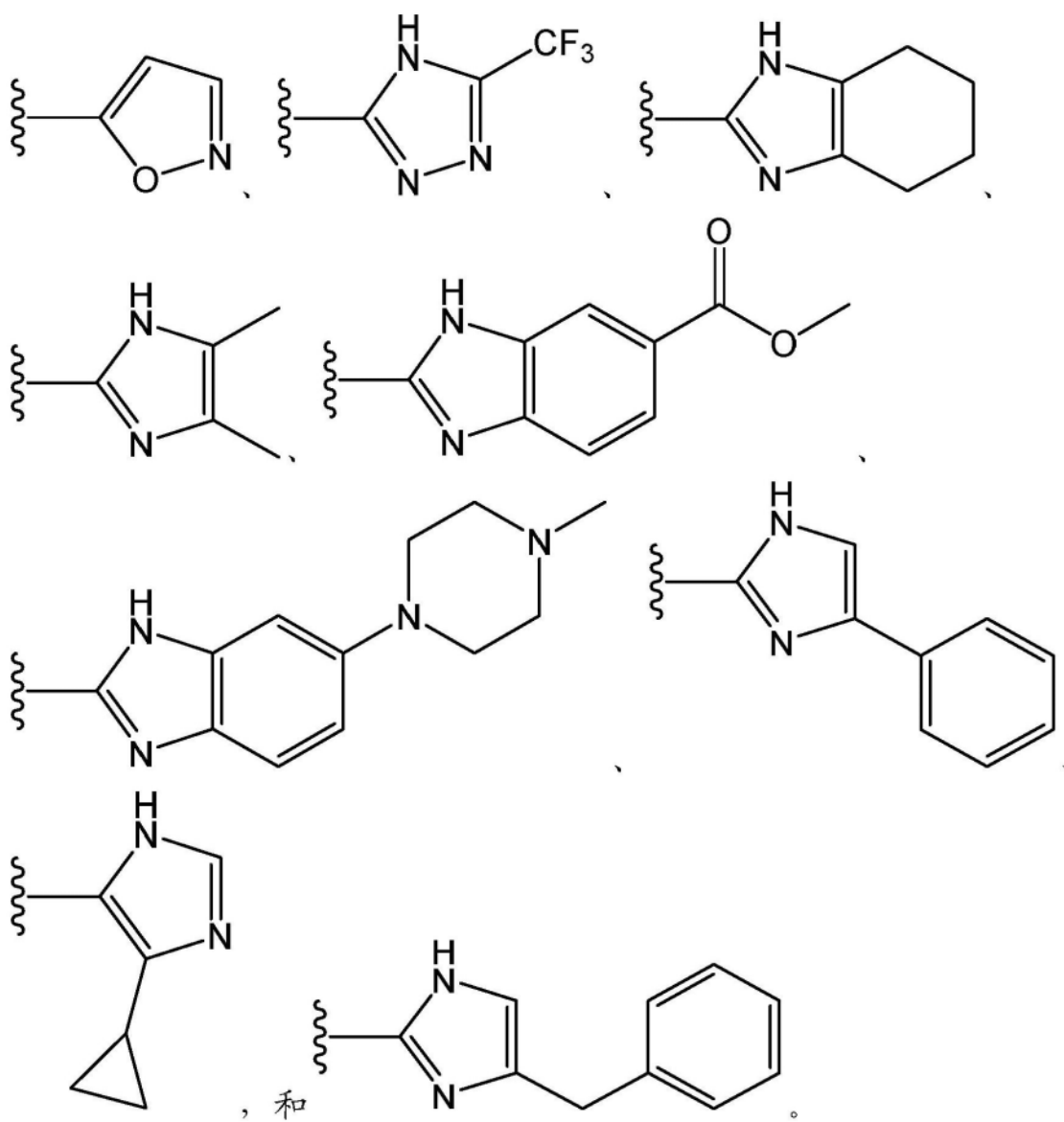
27. 权利要求1-26任一项的化合物,其中 R^B 为氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 CH_2CH_2OH 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、



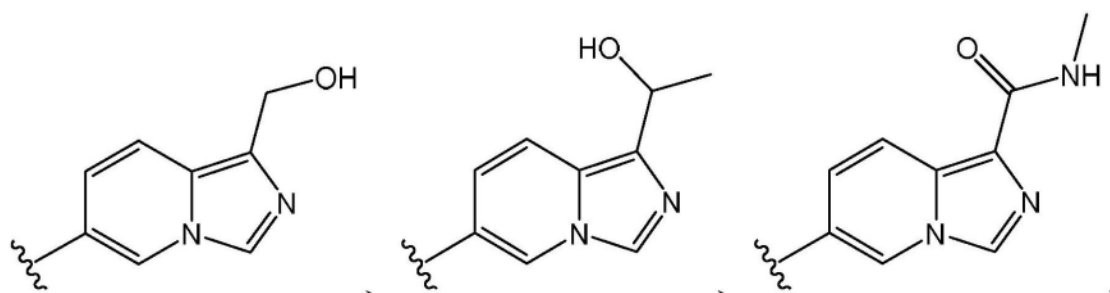
28. 权利要求1-27任一项的化合物,其中 R^3 选自 $-CH_2OH$ 、

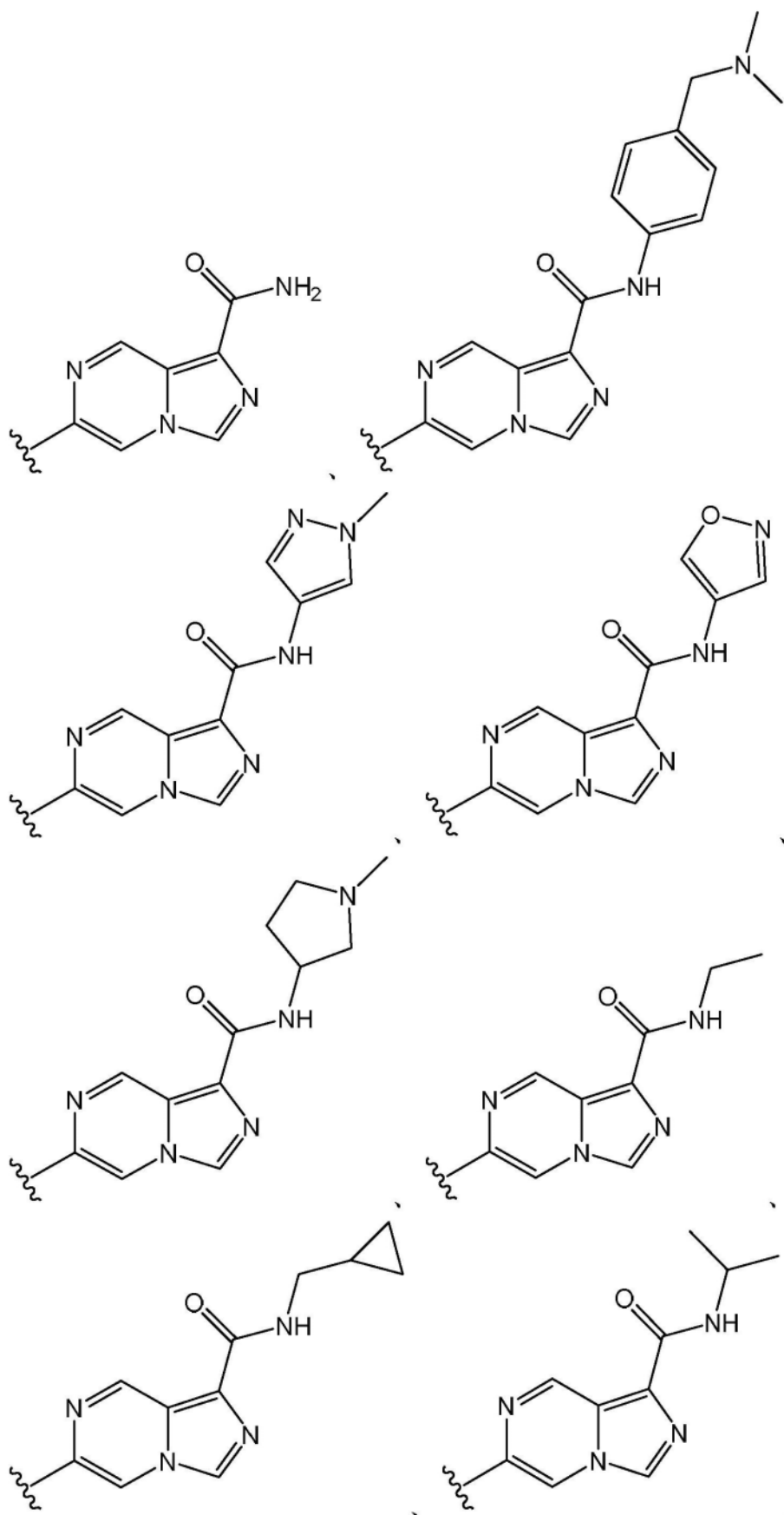


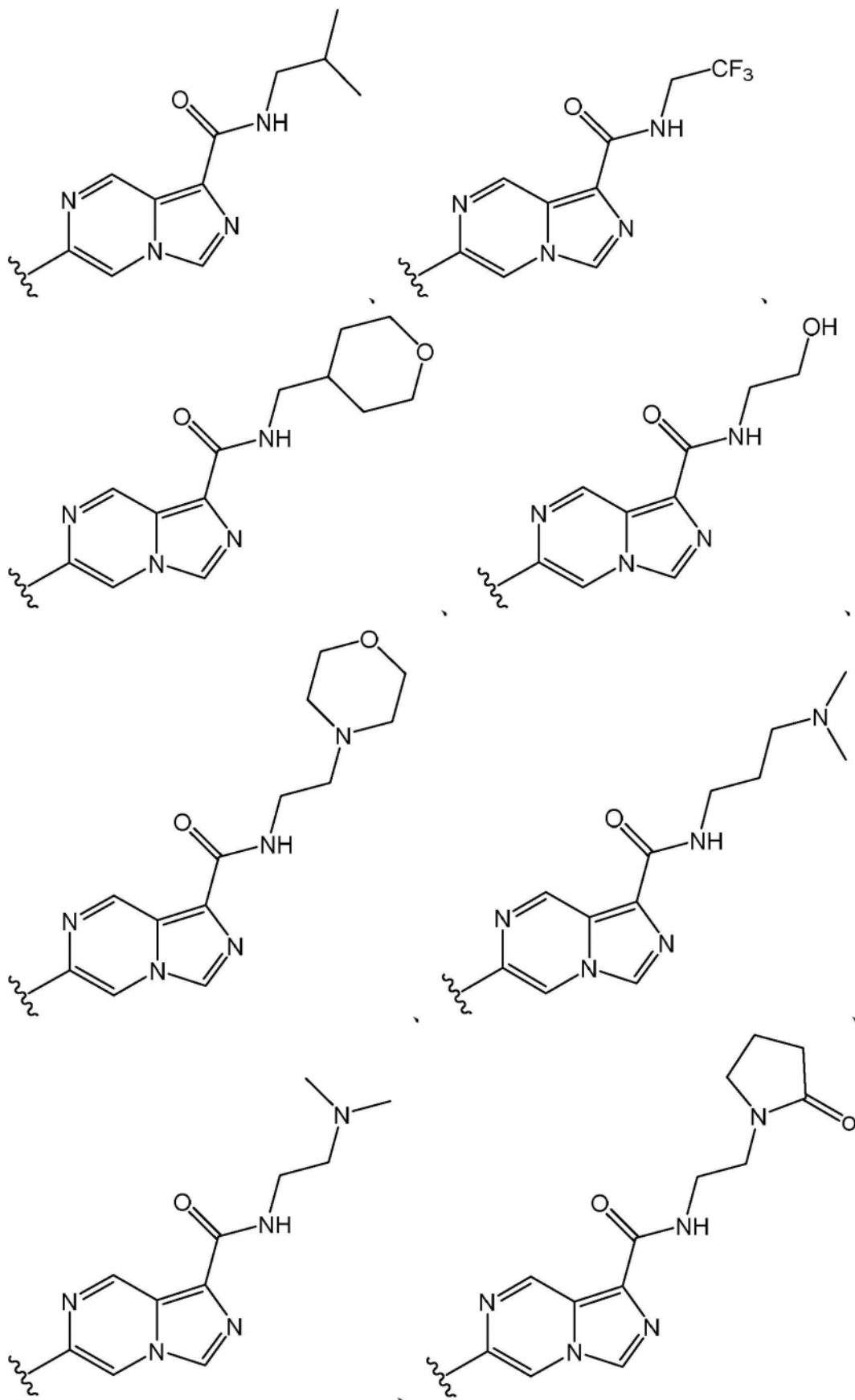


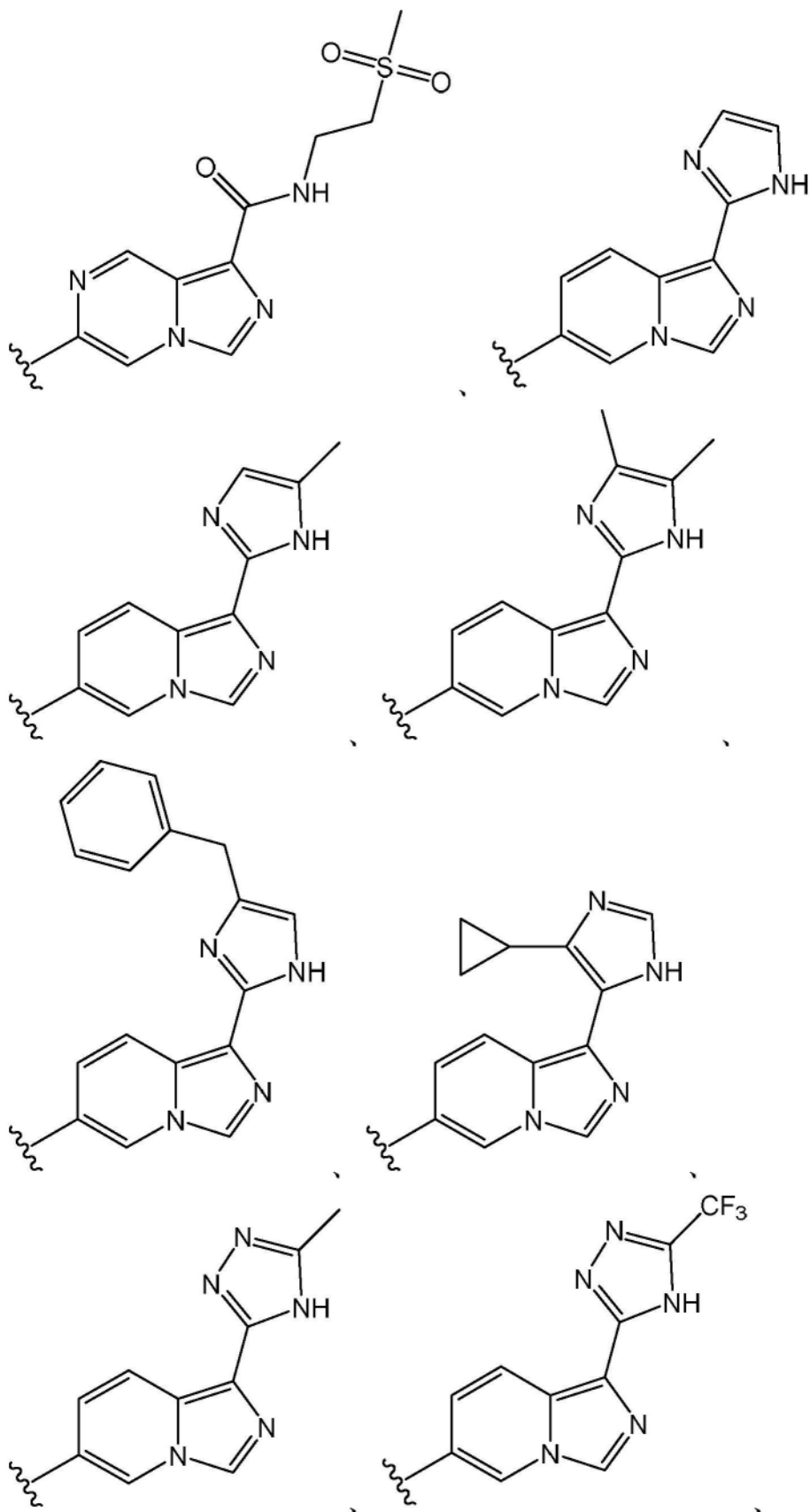


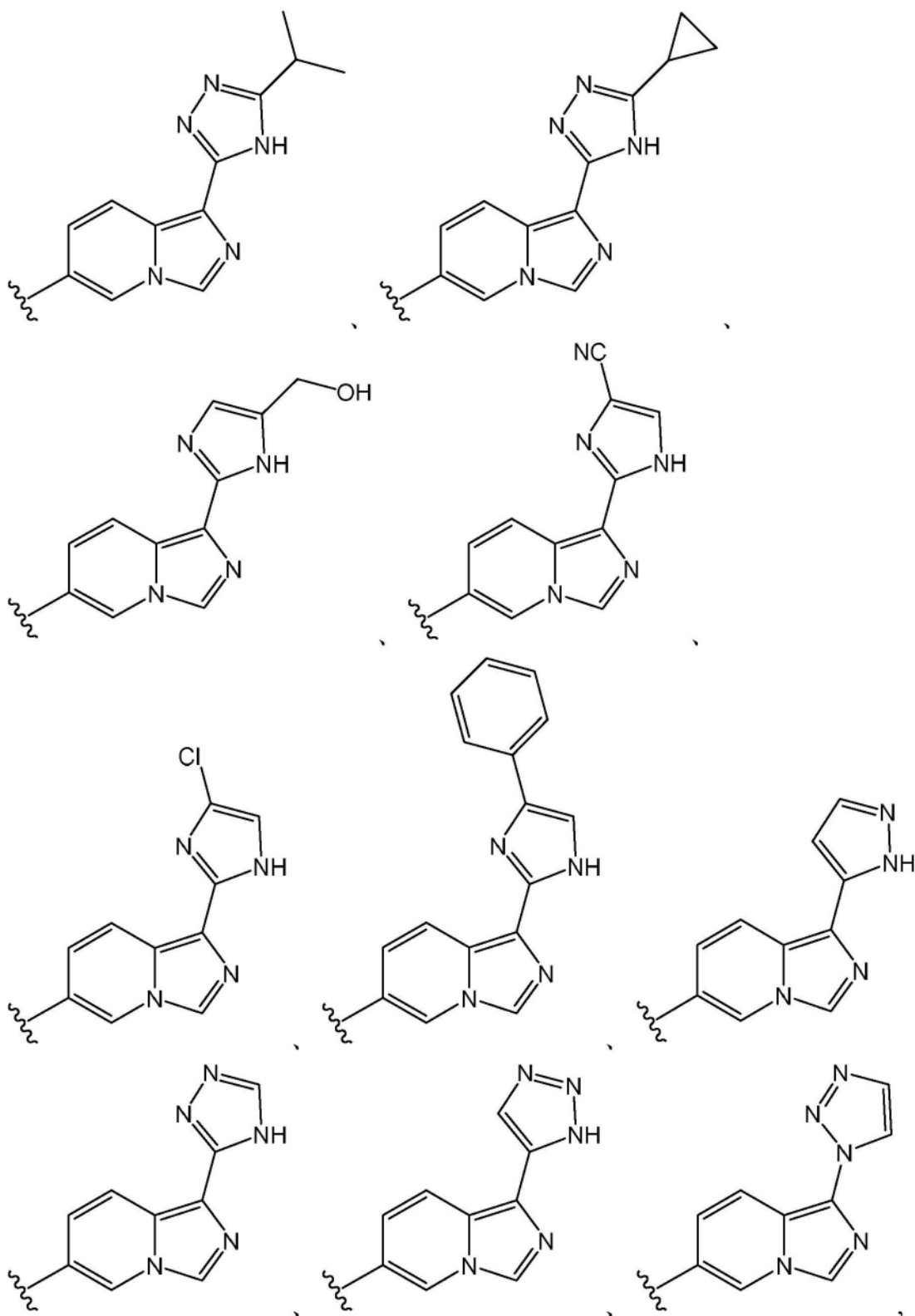
29. 权利要求1-28任一项的化合物,其中C选自

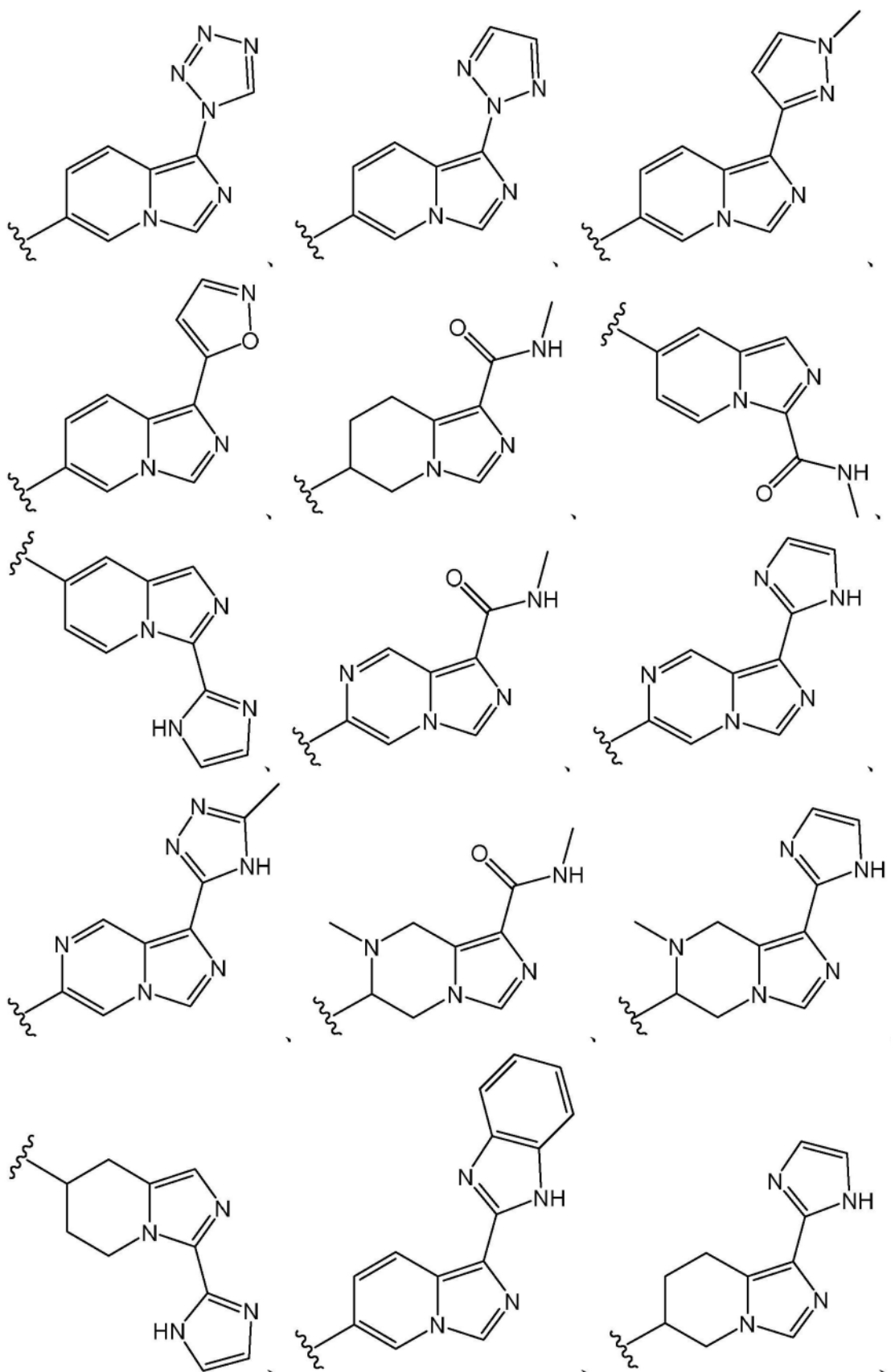


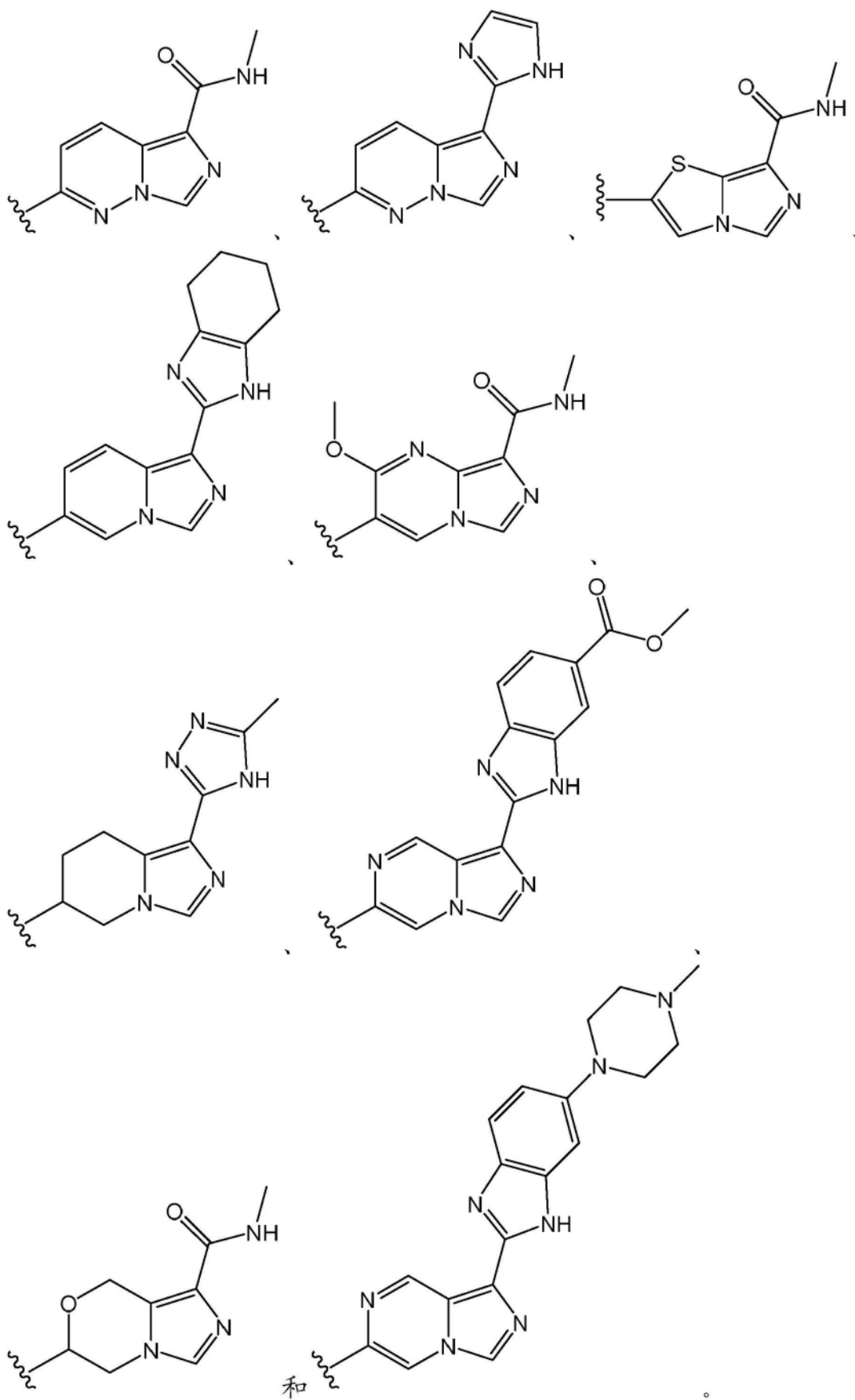




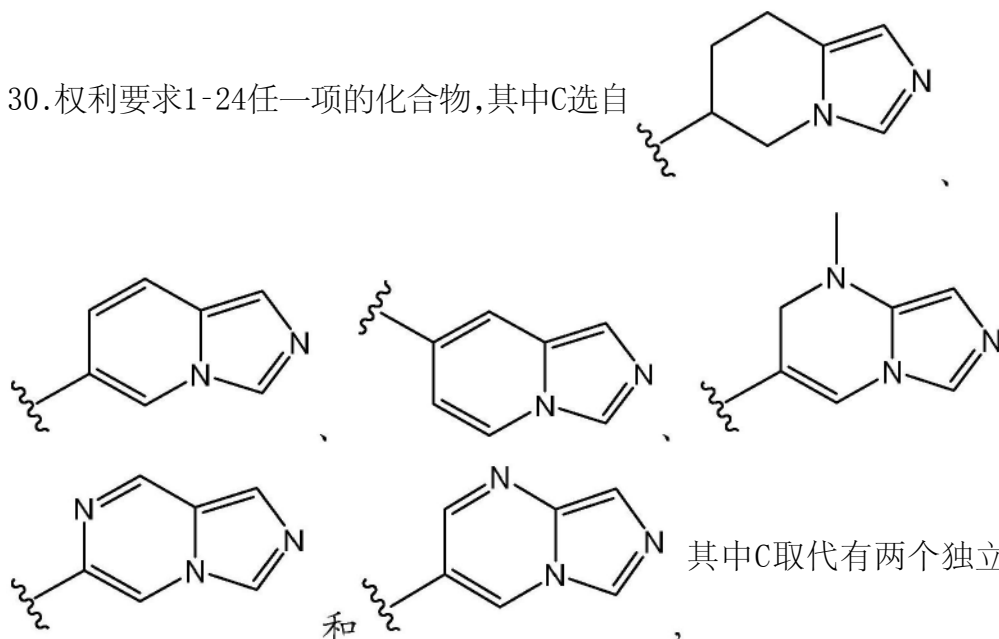








30. 权利要求1-24任一项的化合物,其中C选自



其中C取代有两个独立的 R^3 取代基,

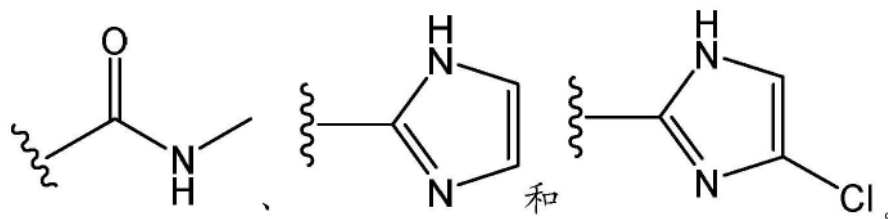
其选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基。

31. 权利要求1-24和30任一项的化合物,其中 R^3 在每次出现独立选自卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 和5-10元杂芳基,其中所述5-10元杂芳基可任选取代有氯。

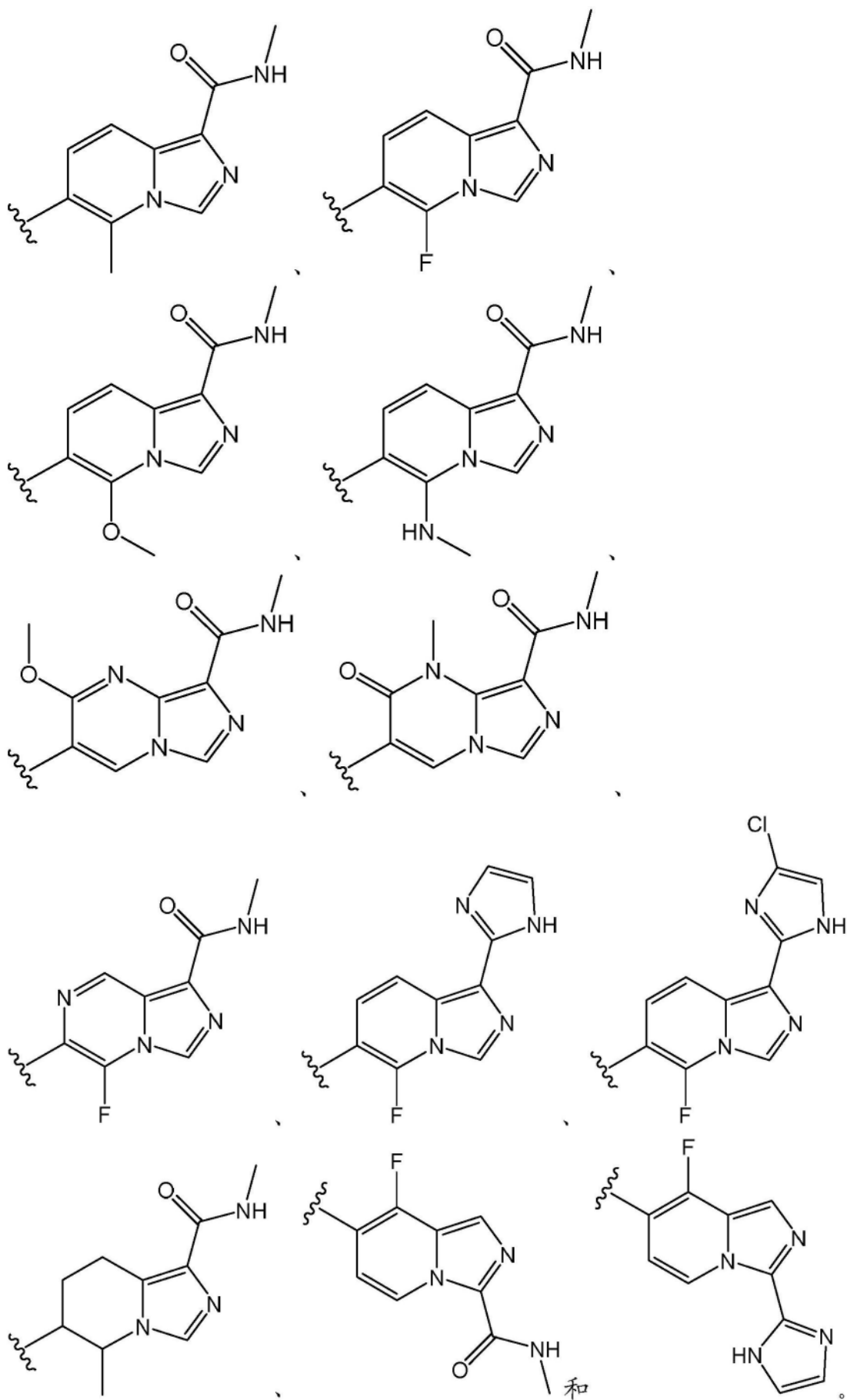
32. 权利要求1-24,30和31任一项的化合物,其中 R^A 为氢。

33. 权利要求1-24和30-32任一项的化合物,其中 R^B 为 $-CH_3$ 。

34. 权利要求1-24和30-33任一项的化合物,其中 R^3 选自氟、氧代、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、



35. 权利要求1-24和30-34任一项的化合物,其中C选自



36. 化合物,其选自表1所示的任一个化合物,或其药学上可接受的盐。

37. 药物组合物,其包含权利要求1-36中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

38. 在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括向所述受试者给药治疗有效量的权利要求1-36中任一项的化合物或权利要求37的药物组合物。

39. 权利要求38所述的方法,其中所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、汗腺癌、皮脂腺癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、食道癌、肝癌、头癌、颈癌、喉癌、口腔癌、骨癌、胸部癌症、淋巴结癌症、眼癌、间皮瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、白血病、淋巴瘤、或其任意组合。

40. 权利要求38所述的方法,其中所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、白血病、或淋巴瘤。

41. 在需要的受试者中治疗神经退行性疾病的方法,包括向所述受试者给药治疗有效量的权利要求1-36任一项的化合物或权利要求37的药物组合物。

42. 权利要求41所述的方法,其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病、帕金森疾病、亨廷顿疾病、肌萎缩侧索硬化或脊髓小脑共济失调。

43. 在需要的受试者中治疗多柔比星-诱导的心脏毒性的方法,包括向所述受试者给药治疗有效量的权利要求1-36任一项的化合物或权利要求37的药物组合物。

44. 权利要求38-43任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

45. 调节GCN2活性的方法,包括将GCN2暴露于有效量的权利要求1-36任一项的化合物或权利要求37的药物组合物以调节所述GCN2的活性。

GCN2调节化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年1月22日提交的美国临时申请号63/140,314的优先权,将其以其整体在此引入作为参考

背景技术

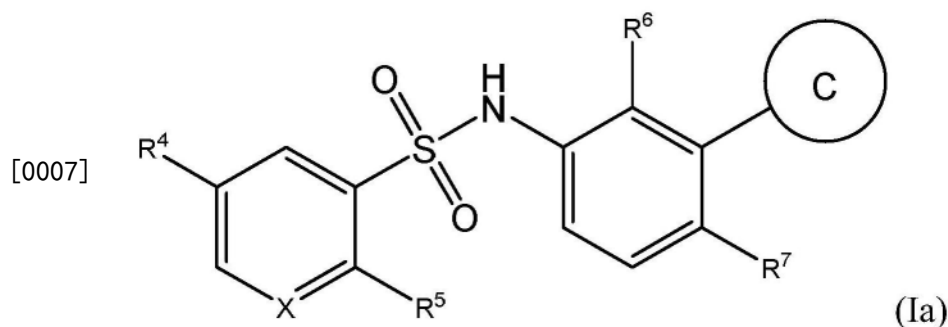
[0003] 尽管在文献中报道了治疗癌症的大量研究工作和科学进步,但癌症仍然是重大的健康问题。一些最频繁诊断的癌症包括前列腺癌、乳腺癌和肺癌。前列腺癌是男性最常见的癌症形式。乳腺癌仍然是女性死亡的主要原因。对于这些癌症的当前治疗选择对于所有患者并非都是有效的和/或可能具有显著的不良反应。需要新的疗法来解决癌症治疗中未满足的需求。

[0004] 一般性调控阻遏蛋白激酶2 (GCN2) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其响应于氨基酸缺乏而磷酸化真核起始因子2 (eIF2 α) 的 α 亚单位(参见,例如,Wek, R.C. 等人 Biochem.Soc.Trans.2006,34(Pt 1),p.7-11)。已经显示,在人和小鼠肿瘤中,GCN2的表达和活化被提高,并且已经显示,GCN2表达的降低抑制肿瘤生长(参见例如,Ye, J. 等EMBO J.2010,29(12),p.2082-2096)。肿瘤生长在氨基酸缺乏的环境中,这种环境可以通过诱导对需要GCN2活性的自噬的依赖性的化疗而进一步耗尽。此外,GCN2介导T细胞对肿瘤微环境中吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)引起的色氨酸耗竭的无反应性诱导(Munn, D.H. 等人, Immunity 2005,22,第633-642页),并且对于细胞毒性T细胞在氨基酸限制环境中的增殖适应性是必需的(Van de Velde, L-A. 等人, Cell Reports 2016,17,第2247-2258页)。据报道,抑制GCN2是癌症治疗的一种治疗方法(参见,例如,Wei, C. 等人 in Mol.Biol.Cell.2015,26(6),p.1044-1057)。因此,需要对GCN2具有调节活性的化合物作为治疗癌症的治疗剂,另外还可用于治疗神经退行性疾病和多柔比星-诱导的心脏毒性。

发明内容

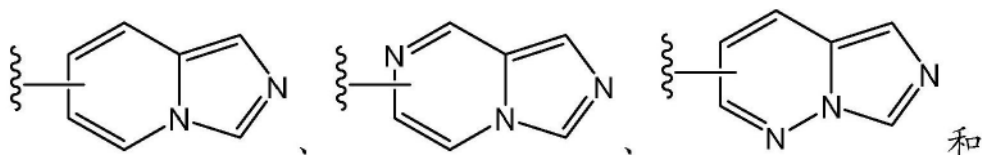
[0005] 本文提供了用于调节GCN2(例如,激活或抑制GCN2)的化合物和组合物。在各种实施方案中,本文所述的化合物和组合物可用于治疗GCN2介导的病症、疾病或障碍(例如,癌症和神经退行性疾病)。

[0006] 在一方面,本文提供式(Ia)表示的化合物

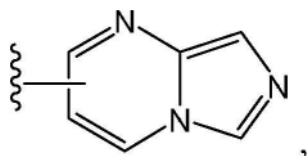


[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0009] C选自7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基,其选自



[0010] 其中所述7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂



芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基;其中所述7-10元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子;其中所述8元双环杂芳基包含至少两个氮原子;其中,如果该7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0011] X选自CH、 $C(R^8)$ 和N;

[0012] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、苯基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0013] R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基;

[0014] R^5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基;

[0015] R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基;

[0016] R^7 选自氟、氯、甲基和氰基;

[0017] R^8 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{8a} 的取代基;

[0018] 或当X为 $C(R^8)$ 时, R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基,其中所述3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基;其中,如果该3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0019] R^A 在每次出现独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0020] R^B 在每次出现独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基;且其中,如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0021] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2$ (C_{1-6} 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基;且其中,如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0022] R^{4a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

[0023] R^{5a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

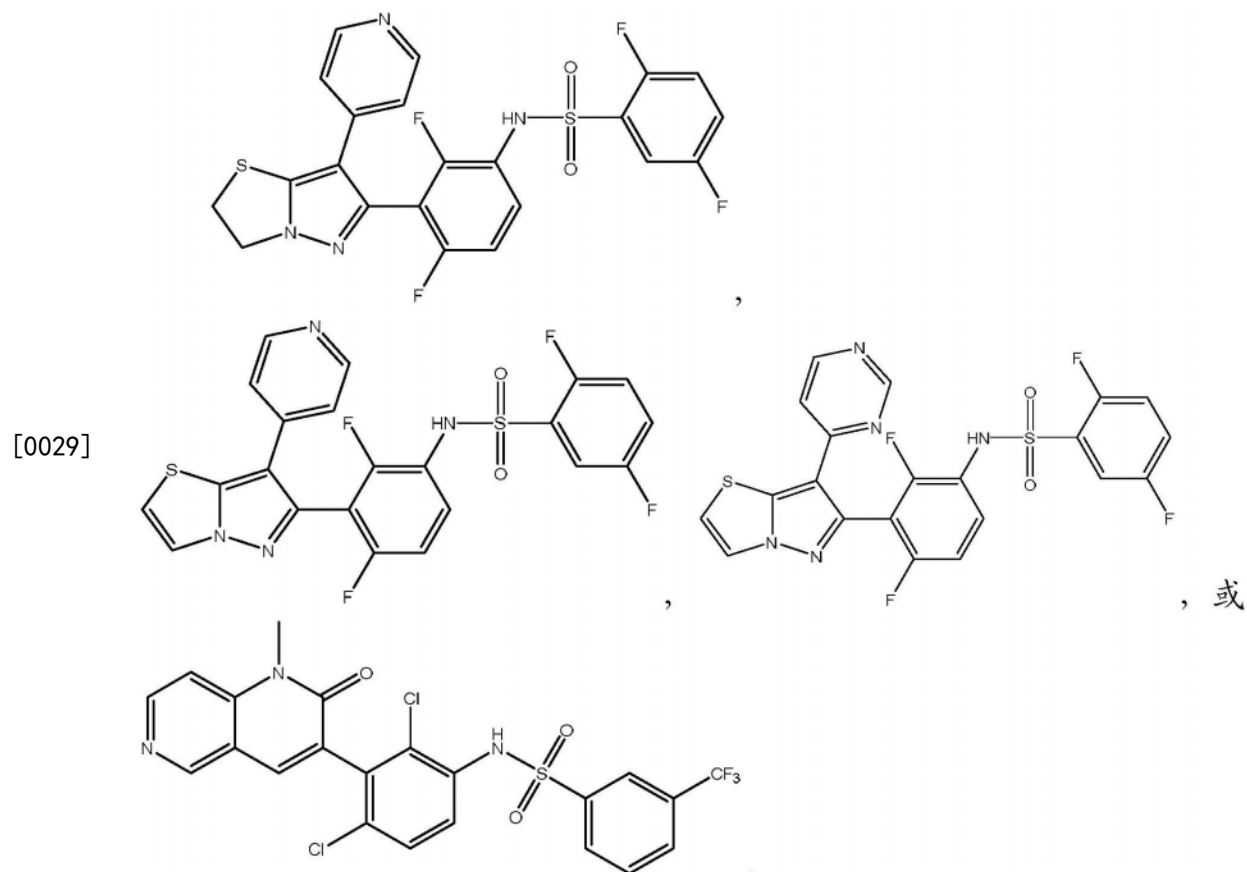
[0024] R^{6a} 在每次出现独立地为卤素;

[0025] R^{8a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

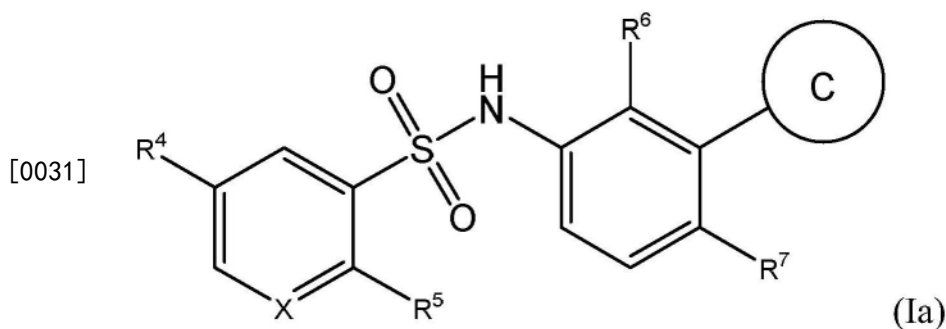
[0026] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)$ (R^D)和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,其中 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)$ (R^D)的取代基;且

[0027] R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基;

[0028] 其中所述式(I-1)的化合物不为

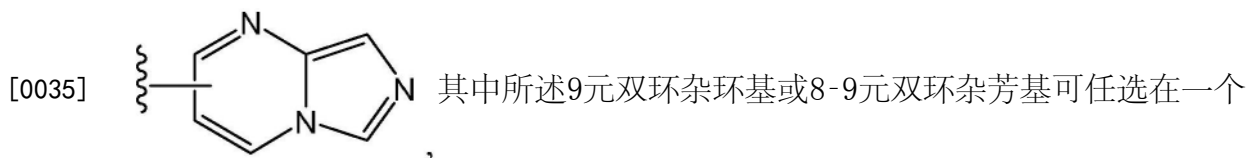
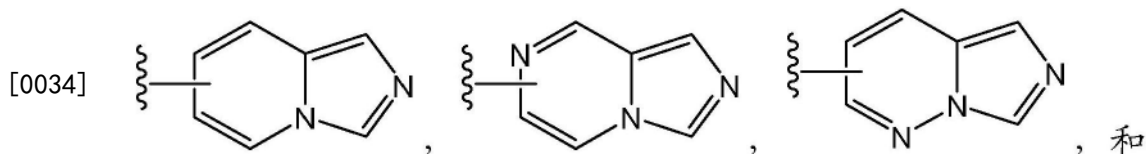


[0030] 在另一方面,本文提供式(Ia)表示的化合物



[0032] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0033] C选自9-元双环杂环基和8-9元双环杂芳基,其选自



[0036] X选自CH、C(R⁸)和N;

[0037] R³在每次出现独立选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、C₁₋₆烷氧基、羟基、氧代、苯基、-C(O)N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{3a}的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基;

[0038] R⁴选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、氧代、C₁₋₆烷氧基、-O-C₃₋₆环烷基、-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)-C(O)(R^B)、-(C₁₋₆亚烷基)-N(R^A)(R^B)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)和-S-(C₁₋₆烷基),其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和-S-(C₁₋₆烷基)可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{4a}的取代基;

[0039] R⁵选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、氧代、C₁₋₆烷氧基、-O-C₃₋₆环烷基、-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)-C(O)(R^B)、-(C₁₋₆亚烷基)-N(R^A)(R^B)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)和-S-(C₁₋₆烷基),其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和-S-(C₁₋₆烷基)可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{5a}的取代基;

[0040] R⁶选自卤素、C₁₋₆烷基、氰基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基,其中所述C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{6a}的取代基;

[0041] R⁷选自氟、氯、甲基和氰基;

[0042] R⁸选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、氧代、C₁₋₆烷氧基、-O-C₃₋₆环烷基、-N(R^A)(R^B)、-N(R^A)-C(O)(R^B)、-(C₁₋₆亚烷基)-N(R^A)(R^B)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)和-S-(C₁₋₆烷基)

基),其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和-S-(C_{1-6} 烷基)可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{8a} 的取代基;

[0043] 或当X为C(R^8)时, R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基,其中所述3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基;其中,如果该3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0044] R^A 在每次出现独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0045] R^B 在每次出现独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基;且其中,如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0046] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和-CO₂(C_{1-6} 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基;且其中,如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0047] R^{4a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

[0048] R^{5a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

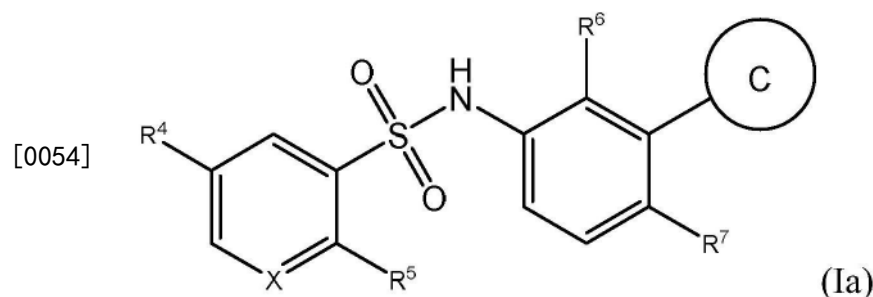
[0049] R^{6a} 在每次出现独立地为卤素;

[0050] R^{8a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

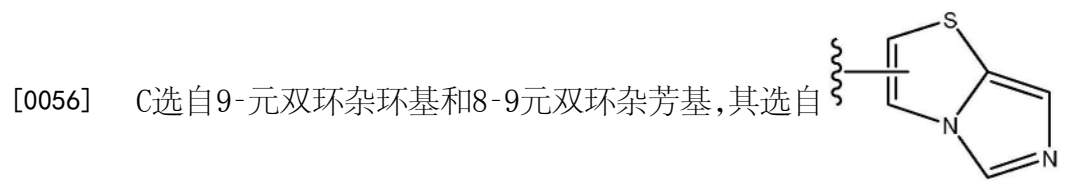
[0051] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、-N(R^C)(R^D)和-S(O)₂ C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和-N(R^C)(R^D)的取代基;且

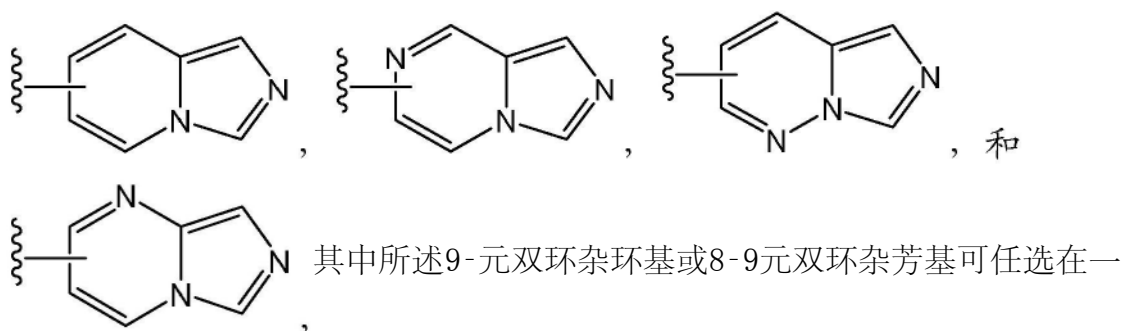
[0052] R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0053] 在另一方面,本文提供式(Ia)表示的化合物



[0055] 或其药学上可接受的盐,其中:





一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基；其中所述9元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子；其中，如果该9元双环杂环基或8-9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0057] X选自 CH 、 $C(R^8)$ 和 N ；

[0058] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基；且其中，如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0059] R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基；

[0060] R^5 选自 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-O-C_{3-6}$ 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基；

[0061] R^8 为氰基；

[0062] 或当X为 $C(R^8)$ 时， R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基，其中所述3-7元碳环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基；

[0063] R^6 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基；

[0064] R^7 为卤素；

[0065] R^A 为氢；

[0066] R^B 在每次出现独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0067] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6} \text{烷基})$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0068] R^{4a} 在每次出现独立地为卤素；

[0069] R^{5a} 在每次出现独立地选自卤素和苯基；

[0070] R^{6a} 为卤素；

[0071] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)$ (R^D) 和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)$ (R^D) 的取代基;且

[0072] R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0073] 在另一方面,本文提供选自表1所列任一个化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0074] 在另一方面,本文提供药物组合物,其包含任一个实施方案的化合物和药学上可接受的载体。

[0075] 在另一方面,本文提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括向受试者给药治疗有效量的任一个实施方案的化合物。

[0076] 在一些实施方案中,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、汗腺癌、皮脂腺癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、食道癌、肝癌、头癌、颈癌、喉癌、口腔癌、骨癌、胸部癌症、淋巴结癌症、眼癌、间皮瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、白血病、淋巴瘤、或其任意组合。

[0077] 在另一方面,本文提供在需要的受试者中治疗神经退行性疾病的方法,包括向受试者给药治疗有效量的任一实施方案的化合物或任一实施方案的药物组合物。在一些实施方案中,所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病、帕金森疾病、亨廷顿疾病、肌萎缩侧索硬化、或脊髓小脑共济失调。

[0078] 在另一方面,本文提供在需要的受试者中治疗多柔比星-诱导的心脏毒性的方法,包括向受试者给药治疗有效量的任一实施方案的化合物或任一实施方案的药物组合物。

[0079] 在另一方面,本文提供调节GCN2活性的方法,包括将GCN2暴露于有效量的任一实施方案的化合物或任一实施方案的药物组合物以调节所述GCN2的活性。

[0080] 发明详述

[0081] 本发明提供了与GCN2相互作用的化合物和相关化合物、药物组合物及其在治疗医学病症(例如癌症、神经退行性疾病和多柔比星诱导的心脏毒性)中的用途,以及在调节(抑制/激活)GCN2活性中的用途。除非另有说明,本发明的实践采用有机化学、药理学、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术。这些技术在文献中有解释,如在“Comprehensive Organic Synthesis”(B.M.Trost&I.Fleming,eds.,1991-1992);“Handbook of experimental immunology”(D.M.Weir&C.C.Blackwell,eds.);“Current protocols in molecular biology”(F.M.Ausubel et al.,eds.,1987,and periodic updates);and“Current protocols in immunology”(J.E.Coligan et al.,eds.,1991),其中每一个通过引用以其整体并入本文。

[0082] 以下分章节阐述本发明的各个方面;然而,在一个特定章节中描述的本发明的方面并不局限于任何特定章节。此外,当变量未附带定义时,则以该变量之前的定义为准。

[0083] 定义

[0084] 本文所用的术语具有其通常的含义,并且此类术语的含义在其每次出现时是独立的。尽管如此,除非另有说明,以下定义适用于整个说明书和权利要求书。化学名称、常用名和化学结构可以互换使用来描述相同的结构。如果化学化合物使用化学结构和化学名称两

者来提及并且结构与名称之间存在歧义,则以结构为准。除非另外指明,这些定义适用,无论术语是单独使用还是与其他术语结合使用。因此,“烷基”的定义适用于“烷基”以及“-O-烷基”的“烷基”部分等。

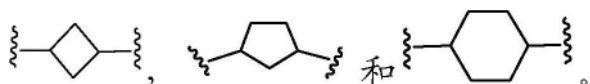
[0085] 术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃,如1-12、1-10或1-6个碳原子的直链或支链基团,在本文分别称为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷基和 C_1 - C_6 烷基。示例性的烷基基团包括但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基,等。

[0086] 术语“亚烷基”是指烷基基团的双自由基。示例性的亚烷基基团包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2C(H)(CH_3)CH_2-$ 。术语“- (C_0 亚烷基) -”是指键。因此,术语“- (C_{0-3} 亚烷基) -”涵盖键(即, C_0)和- (C_{1-3} 亚烷基)基团。

[0087] 如本文所述,“碳环基”或“碳环的”是指非芳族环状烃基基团,其在非芳环体系具有3至10个环碳原子(“C3-10碳环基”)和0个杂原子。在某些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子。在某些实施方案中,碳环基具有3至7个环碳原子(“C3-7碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C3-6碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C5-10碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C7-10碳环基”)。示例性C3-6碳环基包括,但不限于、环丙基(C3)、环丁基(C4)、环丁烯基(C4)、环戊基(C5)、环戊烯基(C5)、环己基(C6)、环己烯基(C6)、环己二烯基(C6),等。示例性C3-8碳环基包括,但不限于,上述C3-6碳环基以及环庚基(C7)、环庚烯基(C7)、环庚二烯基(C7)、环庚三烯基(C7)、环辛基(C8)、环辛烯基(C8)、双环[2.2.1]庚基(C7)、双环[2.2.2]辛基(C8),等。示例性C3-10碳环基包括,但不限于,上述C3-8碳环基以及环壬基(C9)、环壬烯基(C9)、环癸基(C10)、环癸烯基(C10)、八氢-1H-茛基(C9)、十氢萘基(C10)、螺[4.5]癸基(C10),等。如前述实例所示,在某些实施方案中,碳环基或者是单环的(“单环碳环基”),或者包含稠合、桥连或螺环体系,例如双环体系(“双环碳环基”),并且可以是饱和的或部分不饱和的。

[0088] 在本文提及的术语“环烷基”是指衍生自环烷烃的3-12、3-8、4-8或4-6个碳的单价饱和的环、二环或桥环的(例如,金刚烷基)烃基,例如像“ C_3 - C_6 环烷基”。示例性的环烷基基团包括环己基、环戊基、环丁基以及环丙基。术语“卤代环烷基”是指取代有至少一个卤素的环烷基。

[0089] 术语“亚环烷基”是指环烷基基团的双自由基。示例性的亚环烷基包括



[0090] 术语“卤代烷基”是指被至少一个卤素取代的烷基基团。示例性的卤代烷基基团包括 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 等。

[0091] 术语“羟烷基”是指被至少一个羟基取代的烷基基团。示例性的羟烷基基团包括 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(H)(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(H)(OH)CH_2CH_2OH$ 等。

[0092] 术语“羟基氟烷基”是指取代有至少一个氟的羟基烷基。

[0093] 术语“芳烷基”是指被芳基基团取代的烷基基团。示例性的芳烷基基团包括



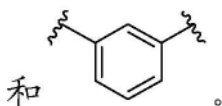
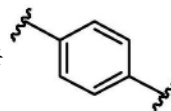
[0094] 术语“杂芳烷基”是指被杂芳基基团取代的烷基基团。

[0095] 术语“烯基”和“炔基”是本领域公认的,并且是指长度和可能的取代与上述烷基类似,但分别含有至少一个双键或三键的不饱和脂肪族基团。

[0096] 术语“环烯基”是指含有至少一个C-C双键的单价不饱和环、二环或桥连的(例如,金刚烷基)碳环烃。在某些实施方案中,在本文提及的环烯基含有5-10、5-8或5-6个碳,例如像“C₅-C₆环烯基”。示例性的环烯基基团包括环己烯基和环戊烯基。

[0097] 术语“芳基”是本领域公认的,并且是指碳环芳族基团。代表性的芳基基团包括苯基、萘基、蒽基等。除非另外说明,芳环可以在一个或多个环位置处被例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、羧酸、-C(O)烷基、-CO₂烷基、羰基、羧基、烷硫基、磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰胺、酮、醛、酯、杂环基、芳基或杂芳基部分、-CF₃、-CN等取代。术语“芳基”还包括具有两个或更多个其中两个或更多个碳为两个毗邻环(这两个环是“稠环”)共用的碳环的多环芳环系统,其中所有稠环都是芳环,例如在萘基基团中。

[0098] 术语“亚苯基”是指苯基基团的二价基团。示例性亚苯基包括



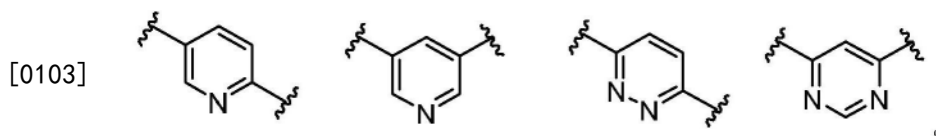
[0099] 术语“杂芳基”是指5-10元单环或双环4n+2芳环系统(例如,在环状阵列中具有6或10n个共享电子)的基团,其具有环碳原子和在芳环系统中提供的1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,如果化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括环系统,其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,在这种情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数目。双环杂芳基,其中一个环不含杂原子(例如吲哚基、喹啉基、咪唑基等),连接点可以在任一环上,即带有杂原子的环(例如2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如5-吲哚基)。杂芳基可被描述为例如6-10元杂芳基,其中术语“元”是指该部分内的非氢环原子。

[0100] 在一些实施方案中,杂芳基是5-10元芳环系统,其具有环碳原子和在芳环系统中提供的1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施例中,杂芳基是5-8元芳环系统,其具有环碳原子和在芳环系统中提供的1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施例中,杂芳基是5-6元芳环系统,其具有环碳原子和在芳环系统中提供的1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施例中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。杂芳基的每种情况可以独立地任选被取代,即未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的

杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0101] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。包含三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、中氮茛基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括、但不限于、萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0102] 术语“亚杂芳基”是指杂芳基的二基。示例性亚杂芳基包括:亚苯基,亚吡啶基,亚哒嗪基,亚嘧啶基,亚吡嗪基,



[0104] 术语邻位、间位和对位是本领域公认的,并且分别是指1,2-、1,3-和1,4-双取代的苯。例如,名称1,2-二甲苯和邻二甲苯是同义的。

[0105] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3至10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,如果化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环体系,如双环体系(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上定义的杂环基环与一个或多个环烷基稠合,其中连接点在环烷基或杂环基环上,或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在杂环基环上的环系统,在这种情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系统中的环成员数目。杂环基可被描述为例如3-7元杂环基,其中术语“元”是指该部分内的非氢环原子,即碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基的每个实例可以独立地任选被取代,即未被取代(“未被取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

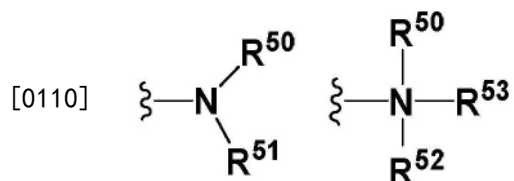
[0106] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施例中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂环基

具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施例中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0107] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,二氢噻吩基,吡咯烷基,二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧戊环基、oxasulfuranyl、disulfuranyl和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C₆芳基环耦合的示例性5元杂环基(本文也称为5,6-双环杂环)包括但不限于吡啶啉基、异吡啶啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。示例性的与芳基环耦合的6元杂环基(本文也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0108] 术语“杂环烷基”是指具有例如选自碳和杂原子(例如,O,N或S)的3-7个环原子的饱和杂环基基团。

[0109] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的,并且是指未取代的和取代的胺两者,例如可以由以下通式表示的部分:



[0111] 其中R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²和R⁵³各自独立地表示氢、烷基、烯基、-(CH₂)_m-R⁶¹,或R⁵⁰和R⁵¹与它们所附接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环;R⁶¹表示芳基、环烷基、环烯基、杂环或或多环;并且m是零或1至8的范围内的整数。在某些实施方案中,R⁵⁰或R⁵¹中只有一个可以是羰基,例如R⁵⁰,R⁵¹和氮一起不形成酰亚胺。在其他实施方案中,R⁵⁰和R⁵¹(和任选地R⁵²)各自独立地表示氢、烷基、烯基或-(CH₂)_m-R⁶¹。

[0112] 术语“烷氧基(alkoxyl或alkoxy)”是本领域公认的,并且是指具有附接至其上的氧自由基的如上文定义的烷基基团。代表性的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是由氧共价连接的两个烃。因此,使得烷基成为醚的烷基的取代基是或类似于烷氧基,如可以由-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基和-O-(CH₂)_m-R⁶¹中的一个表示,其中m和R⁶¹在上文描述。

[0113] 术语“氟烷氧基”是指取代有至少一个氟基团的烷氧基。示例性氟烷氧基包括-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₃等。

[0114] 术语“氧代”是本领域公认的,并且是指“=O”取代基。例如,被氧代基团取代的环戊烷是环戊酮。

[0115] 符号“”、“*”和“**”表述连接点。

[0116] 术语“取代的”意指指定基团的原子上的一個或多个氢被来自指示组的选择替代,其条件是未超过在现有情况下原子的正常化合价,并且取代形成稳定的化合物。仅当取代基和/或变量的组合形成稳定的化合物时,此类组合才是可允许的。术语“稳定的化合物”或“稳定的结构”是指足够稳健以能够从反应混合物中分离至有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0117] 当任何取代基或变量在本发明的任何成分或化合物中出现多于一次时,除非另外指明,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。

[0118] 还应该指出的是,在本文的正文、方案、实例和表格中的具有不饱和化合价的任何碳原子以及杂原子都假定具有足够数量的氢原子以满足化合价。

[0119] 本发明的一种或多种化合物能以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)的溶剂化形式存在,并且意图在于本发明包括溶剂化和非溶剂化两种形式。“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将是能够分离的,例如当一个或多个溶剂分子被掺在结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相以及可分离的溶剂化物两者。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子是H₂O的溶剂化物。

[0120] 本发明的组合物中所含的某些化合物能以特定几何或立体异构形式存在。此外,本文所述的某些化合物可以是旋光的。本发明考虑了所有此类化合物,包括如落入本发明的范围内的顺式-和反式-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物以及它们的其他混合物。所述化合物可以含有一个或多个立构中心。例如,不对称碳原子可以存在于取代基(如烷基基团)中。所有此类异构体及其混合物都旨在被包括在本发明中,例如像外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。另外的不对称中心可以存在,取决于分子上各个取代基的性质。每个这样的不对称中心将独立地产生两种旋光异构体,并且意图在于所有可能的旋光异构体、混合物中的非对映异构体以及纯的或部分纯化的化合物都被包括在本发明的范围内。

[0121] 非对映异构体混合物可以通过本领域普通技术人员已知的方法(例如通过层析和/或分级结晶),基于其物理化学差异而被分离成它们各自的非对映异构体。对映异构体可以通过以下方式来分离:通过与适当的旋光化合物(例如,手性助剂,如手性醇或Mosher酰氯)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体并且将单独的非对映异构体转化(例如,水解)为相应的纯对映异构体。可替代地,本发明化合物的特定对映异构体可以通过不对称合成来制备。仍进一步地,在分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧酸)的情况下,用适当的旋光酸或碱形成非对映异构体盐,随后通过本领域中已知的分级结晶或层析手段拆分由此形成的非对映异构体,并且随后回收纯对映异构体。

[0122] 本发明化合物的单独的立体异构体可以例如基本上不含其他异构体,或者可以例如作为外消旋体或与所有其他或其他选择的立体异构体混合。本发明化合物中的手性中心可以具有如由IUPAC 1974推荐定义的S或R构型。此外,就本文所述的化合物能以阻转异构体(例如,取代的联芳基)存在而言,所有形式的此类阻转异构体都被认为是本发明的一部

分。

[0123] 如本文所用的,术语“受试者”和“患者”可互换使用,并且是指通过本发明方法治疗的生物体。此类生物体优选地包括但不限于哺乳动物(例如,鼠类、类人猿、马、牛、猪、犬、猫等),并且最优选地包括人类。

[0124] 术语“IC₅₀”是本领域公认的,并且是指达到靶标的50%抑制所需的化合物的浓度。

[0125] 如本文所用的,术语“有效量”是指足以实现有益或所希望的结果(例如,治疗、改善、抑制或预防结果)的化合物的量。有效量能以一次或多次给药、应用或剂量给予并且并不旨在限于特定的配制品或给药途径。如本文所用的,术语“治疗”包括引起病症、疾病、障碍等的改进或改善其症状的任何效果,例如减轻、降低、调节、改善或消除。

[0126] 如本文所用的,术语“药物组合物”是指活性剂与载体(惰性的或活性的)的组合,使得该组合物尤其适合于体内或体外诊断或治疗用途。

[0127] 如本文所用的,术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药物载体,如磷酸盐缓冲生理盐水溶液、水、乳液(例如像,油/水或水/油乳液)以及各种类型的湿润剂。所述组合物还可以包括稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的实例,参见例如,Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]。

[0128] 如本文所用的,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的任何药学上可接受的盐(例如,酸或碱),该盐在给予受试者后能够提供本发明的化合物或其活性代谢物或残余物。如本领域的技术人员所知的,本发明化合物的“盐”可以衍生自无机或有机酸和碱。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-对磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。在获得本发明的化合物以及它们的药学上可接受的酸加成盐中,其他酸(如草酸),虽然它们自身不是药学上可接受的,但是可以在作为中间体有用的盐的制备中应用。

[0129] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如,钠)氢氧化物、碱土金属(例如,镁)氢氧化物、氨以及具有化学式NW₃的化合物(其中W是C₁₋₄烷基)等。

[0130] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)(又称甲苯磺酸盐(toluenesulfonate))、十一酸盐等。盐的其他实例包括与合适的阳离子(如Na⁺, NH₄⁺和NW₄⁺(其中W为C₁₋₄烷基基团)等)化合的本发明化合物的阴离子。盐的另外的实例包括但不限于:抗坏血酸盐、硼酸盐、硝酸盐、磷酸盐、水杨酸盐和硫酸盐。此外,通常认为适合于从碱性药物化合物形成药学上有用的盐的酸例如由以下文献描述:P. Stahl等人, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等人, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson等人, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New

York; and in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 在他们的网站上)。这些公开通过引用并入本文。

[0131] 另外的示例性的碱式盐包括但不限于：铵盐、碱金属盐（如钠盐、锂盐和钾盐）、碱土金属盐（如钙盐和镁盐）、与有机碱（例如有机胺）的盐（如二环己基胺、叔丁基胺）以及与氨基酸（如精氨酸、赖氨酸等的盐）。碱性含氮基团可以用试剂如低级烷基卤化物（例如，甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物）、二烷基硫酸酯（二甲基、二乙基和二丁基的硫酸酯）、长链卤化物（例如，癸基、月桂基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物）、芳烷基卤化物（例如，苄基和苯乙基的溴化物）等季铵化。

[0132] 针对治疗用途，本发明化合物的盐被考虑为是药学上可接受的。然而，非药学上可接受的酸和碱的盐也可以用于例如药学上可接受的化合物的制备或纯化中。

[0133] 另外，当本发明的化合物同时含有碱性部分（如但不限于吡啶或咪唑）和酸性部分（如但不限于羧酸）时，可以形成两性离子（“内盐”）。在本发明范围内使用的此类酸式和碱式盐是药学上可接受的（即无毒的，生理学上可接受的）盐。本发明化合物的此类盐可以例如通过使本发明的化合物与一定量的酸或碱（如当量量）在介质（如盐在其中沉淀的介质）中或在水性介质中反应，随后冻干而形成。

[0134] 本发明包括所有分离形式的本发明化合物（如其任何溶剂化物、水合物、立体异构体和互变异构体）。此外，本发明包括这样的化合物，其中一个或多个原子可以人为地富含具有相同原子序数，但原子质量或质量数不同于主要在自然界中发现的原子质量或质量数的特定同位素。本发明意在包括本发明化合物的所有合适的同位素变体。例如，氢（H）的不同同位素形式包括氕（¹H）和氘（²H）。氕是自然界中发现的主要氢同位素。富含氘可以提供某些治疗优势，如增加体内半衰期或减少剂量需求，或者可以提供可用作表征生物样品的标准品的化合物。富含同位素的化合物可以通过本领域普通技术人员已知的常规技术或通过类似于本文的方案和实例中所述的那些的过程使用适当的富含同位素的试剂和/或中间体无需进行过度实验来制备。

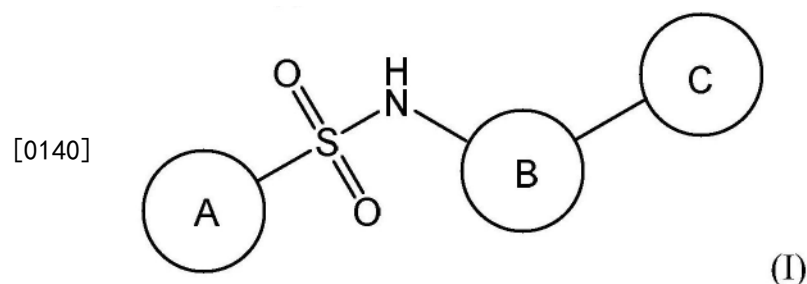
[0135] 贯穿本说明书，在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下，或者在过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤的情况下，另外考虑到的是，存在着基本上由叙述的组分组成或由其组成的本发明的组合物，以及基本上由叙述的加工步骤组成或由其组成的根据本发明的过程和方法。

[0136] 如本文所用的术语“一个/一种（a和an）”意指“一个或多个/一种或多种”，并且包括复数，除非上下文不恰当。

[0137] 一般而言，除非另外说明，指定百分比的组合物是按重量计的。

[0138] 化合物

[0139] 在一方面，本文提供式（I）表示的化合物：

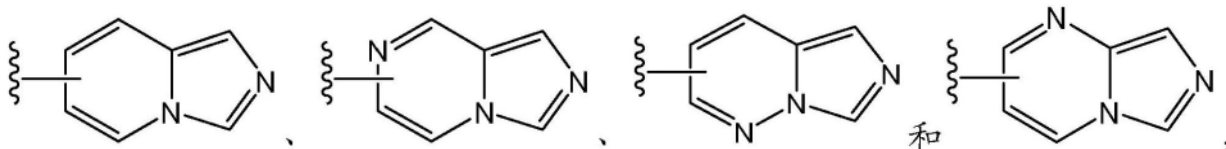


[0141] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0142] A选自苯基、5-6元杂芳基、7-10元碳环基和5-6元杂环基,其中所述苯基、5-6元杂芳基、7-10元碳环基或5-6元杂环基在一个或多个可用碳上被1、2、3或更多个各自独立地选自 R^1 的取代基取代;

[0143] B为亚苯基或5-6元亚杂芳基,其中所述亚苯基或所述5-6元亚杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^2 的取代基;

[0144] C选自7-10元双环杂环基、5-8元杂芳基、8元双环杂芳基和9元双环杂芳基,其选自



其中所述7-10元双环杂环基、5-8元杂芳基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基;且其中,如果该7-10元杂环基、5-8元杂芳基或9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0145] R^1 在每次出现独立选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{1a} 的取代基;

[0146] R^2 在每次出现独立选自卤素、甲基、氰基 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{2a} 的取代基;

[0147] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、苯基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0148] R^A 在每次出现独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0149] R^B 在每次出现独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基;且其中,如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0150] R^{1a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基;

[0151] R^{2a} 在每次出现独立地为卤素;

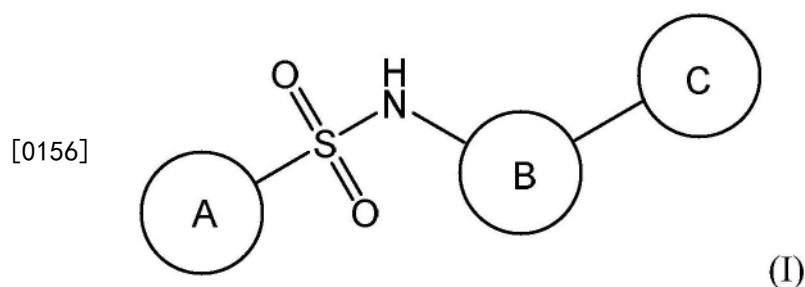
[0152] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基;且其中,如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0153] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)$

(R^D) 和 -S(O)₂C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基或 5-6 元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有 1、2、3 或更多个各自独立地选自氧代和 -N(R^C) (R^D) 的取代基; 且

[0154] R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C₁₋₆ 烷基。

[0155] 在另一方面, 本文提供式 (Ia) 表示的化合物:

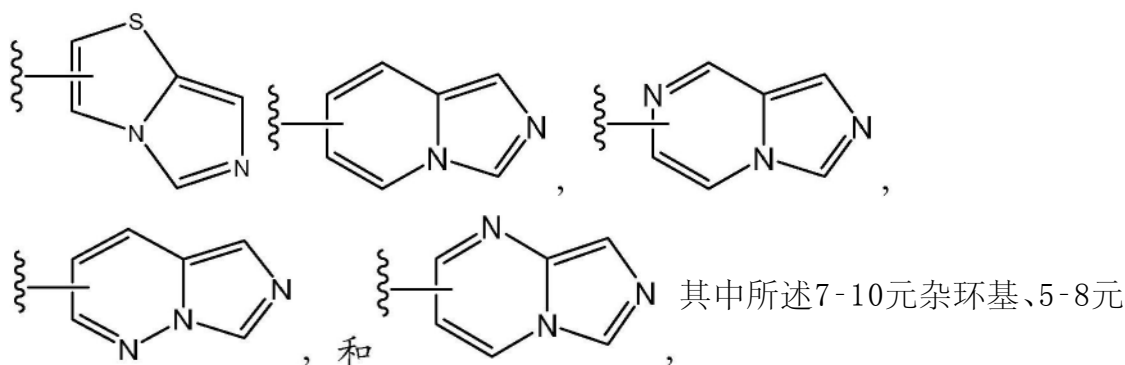


[0157] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0158] A 选自苯基、5-6 元杂芳基、7-10 元碳环基和 5-6 元杂环基, 其中所述苯基、5-6 元杂芳基、7-10 元碳环基或 5-6 元杂环基在一个或多个可用碳上被 1、2、3 或更多个各自独立地选自 R¹ 的取代基取代;

[0159] B 为亚苯基或 5-6 元亚杂芳基, 其中所述亚苯基或所述 5-6 元亚杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有 1、2、3 或更多个各自独立地选自 R² 的取代基;

[0160] C 选自 7-10 元杂环基、5-8 元杂芳基、9 元双环杂环基、或 8-9 元双环杂芳基, 其选自



杂芳基、9 元双环杂环基、或 8-9 元双环杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有 1、2、3 或更多个各自独立地选自 R³ 的取代基; 且其中, 如果该 7-10 元杂环基包含可取代的环氮原子, 该环氮原子可任选取代有 C₁₋₆ 烷基;

[0161] R¹ 在每次出现独立选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、羟基、氧代、C₁₋₆ 烷氧基和 -O-C₃₋₆ 环烷基、-N(R^A) (R^B)、-N(R^A) -C(O) (R^B)、-(C₁₋₆ 亚烷基) -N(R^A) (R^B)、-CO₂H、-CO₂ (C₁₋₆ 烷基) 和 -S- (C₁₋₆ 烷基), 其中所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基可任选在一个或多个可用的碳上取代有 1、2、3 或更多个各自独立地选自 R^{1a} 的取代基;

[0162] R² 在每次出现独立选自卤素、C₁₋₆ 烷基和氰基;

[0163] R³ 在每次出现独立选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氧代、-C(O)N(R^A) (R^B)、-N(R^A) (R^B)、5-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、5-10 元杂芳基或 5-10 元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有 1、2、3 或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基; 且其中, 如果该 5-10 元杂芳基包含可取代的环氮原子, 该环氮原子可任选取代有 C₁₋₆ 烷基;

[0164] R^A 在每次出现独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基;

[0165] R^B 在每次出现独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、苯基、5-6 元杂环基和 5-6 元杂芳基, 其中所述

C₁₋₆烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^e的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基；

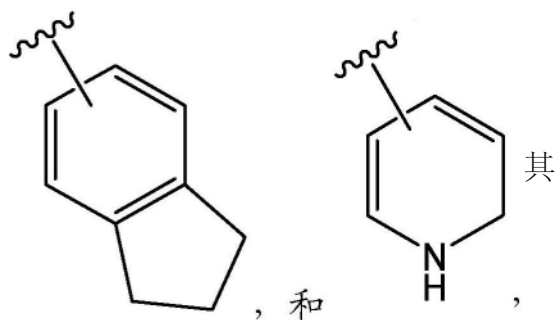
[0166] R^{1a}在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

[0167] R^{3a}在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基和-CO₂(C₁₋₆烷基)，其中所述C₁₋₆烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基；

[0168] R^e在每次出现独立选自卤素、羟基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、-N(R^c)(R^d)和-S(O)₂C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和-N(R^c)(R^d)的取代基；且

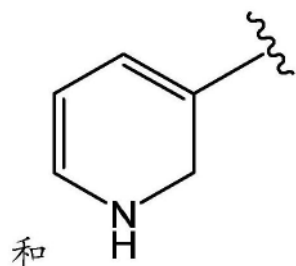
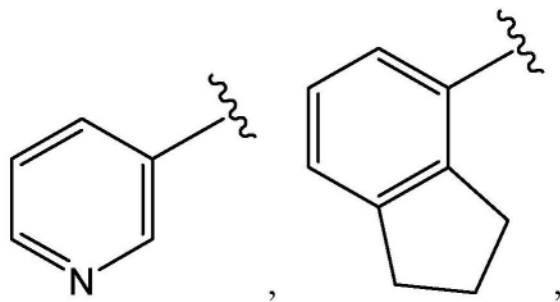
[0169] R^c和R^d各自独立地为C₁₋₆烷基。

[0170] 在一些实施方案中，A选自苯基，吡啶基，



中A取代有一个或两个独立的R¹取代基，其选自卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、羟基、氧代、C₁₋₆烷氧基和-O-C₃₋₆环烷基，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立选自卤素或苯基的取代基。

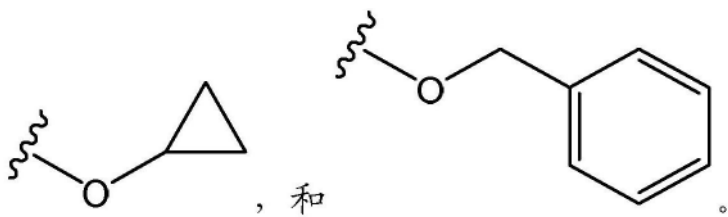
[0171] 在一些实施方案中，A选自苯基，



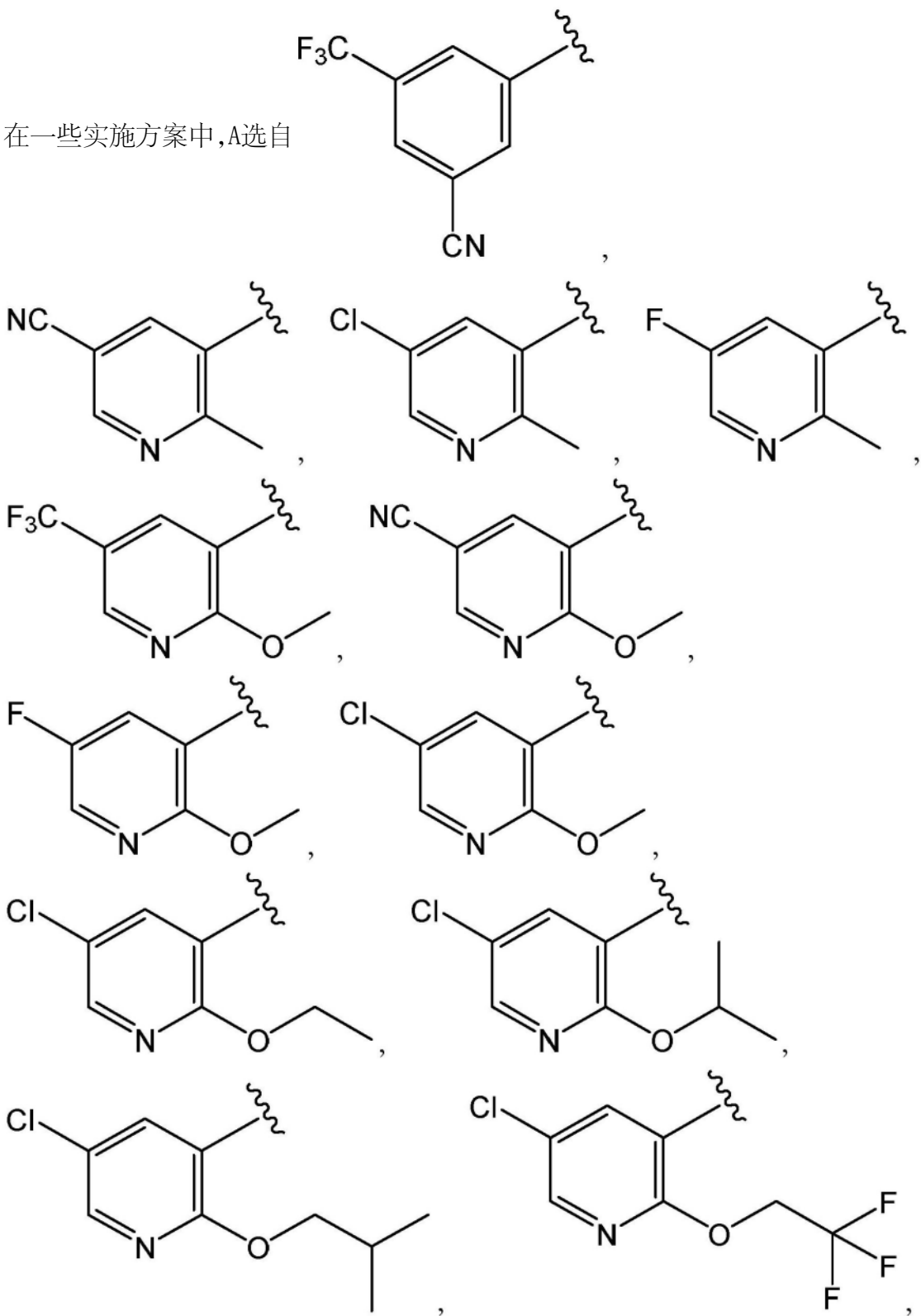
其中A取代有两个独立的R¹取代基，其选自卤素、C₁₋₆烷基、氰基、羟

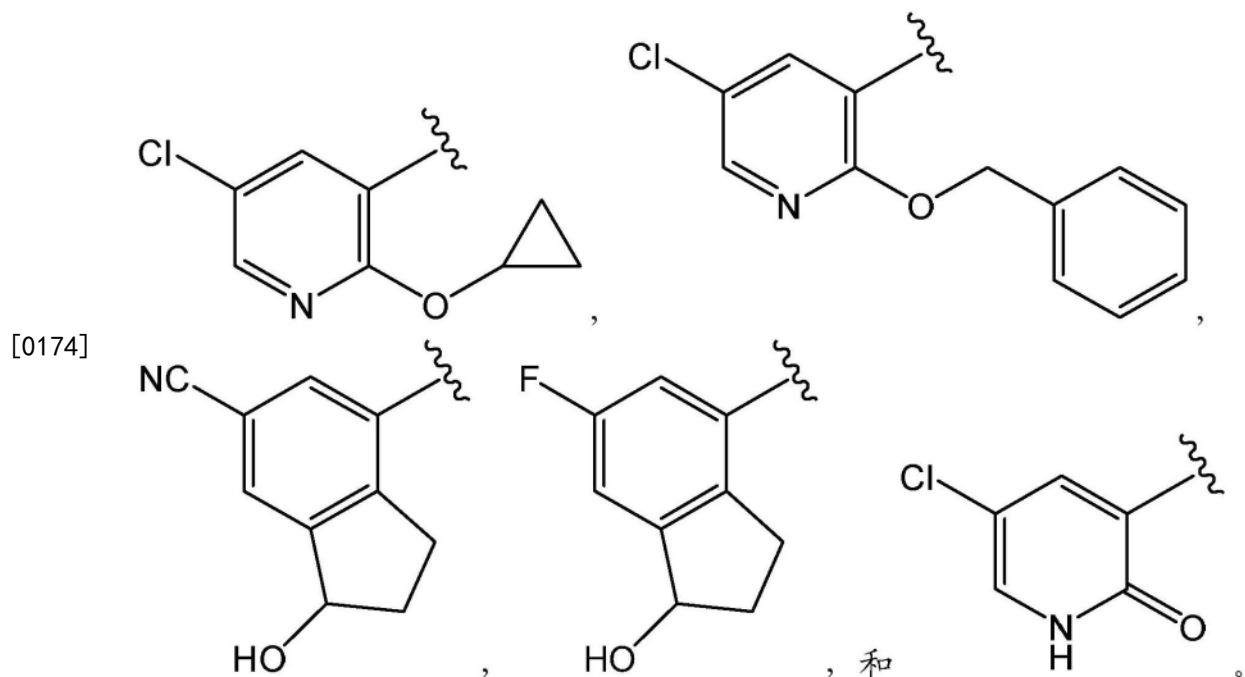
基、氧代、C₁₋₆烷氧基和-O-C₃₋₆环烷基，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立选自卤素或苯基的取代基。

[0172] 在一些实施方案中，R¹在每次出现独立选自氯、氟、氰基、羟基、氧代、CH₃、CF₃、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CH₂CH(CH₃)₂、-O-CH₂CF₃，

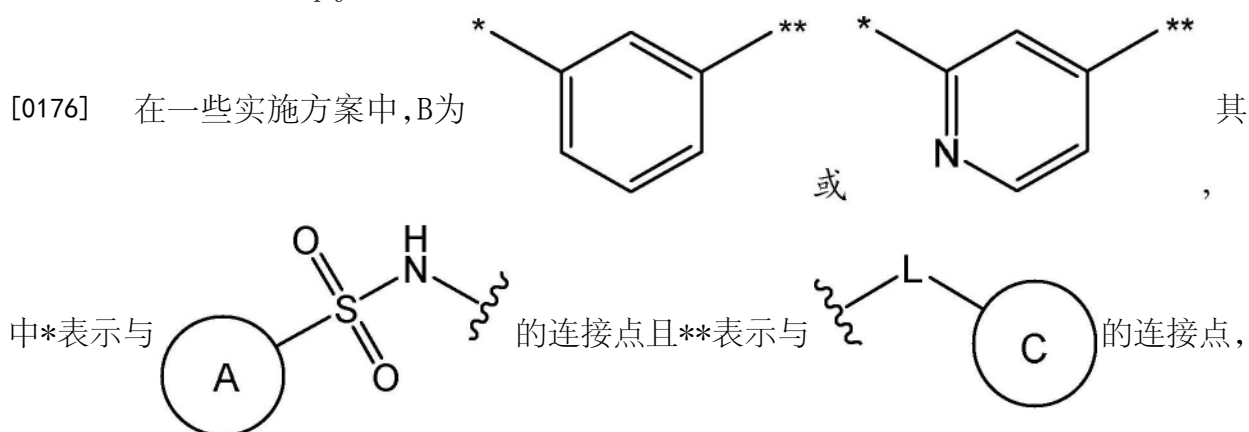


[0173] 在一些实施方案中,A选自

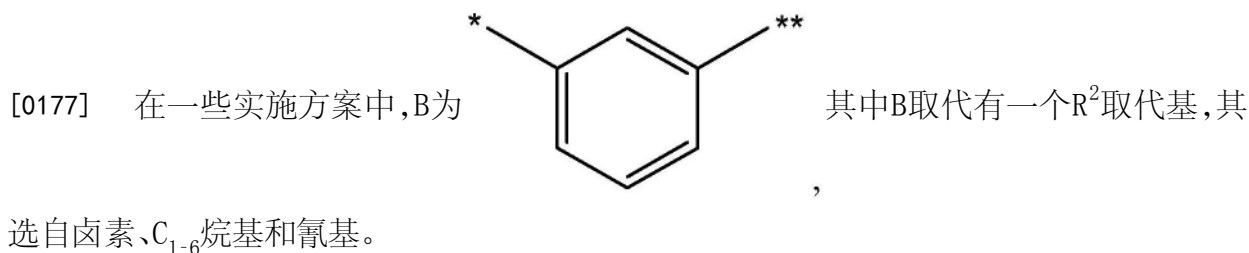




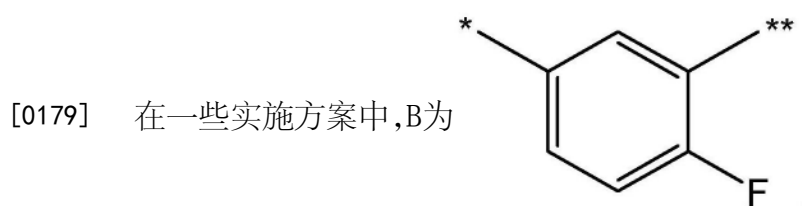
[0175] 在一些实施方案中,B为亚苯基或亚吡啶基,其中B可任选取代有1或2个独立的 R^2 取代基,其选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基。



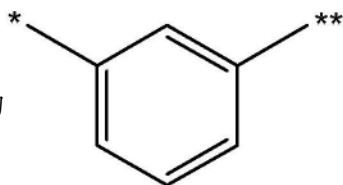
其中B可任选取代有1或2个独立的 R^2 取代基,其选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基。



[0178] 在一些实施方案中, R^2 为氟。

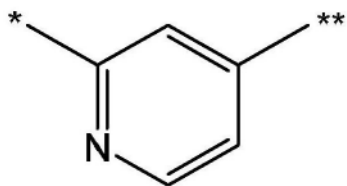


[0180] 在一些实施方案中,B为



或

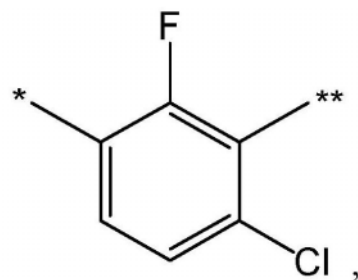
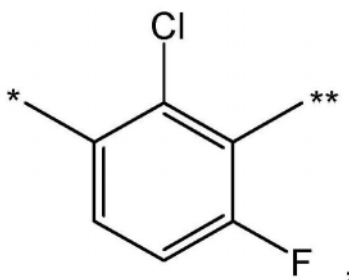
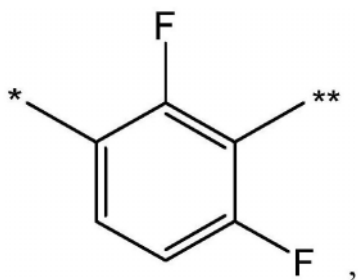
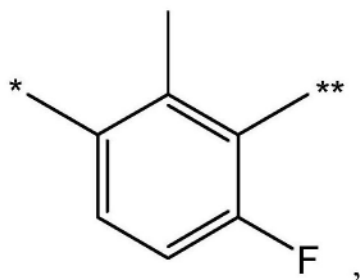
[0181]



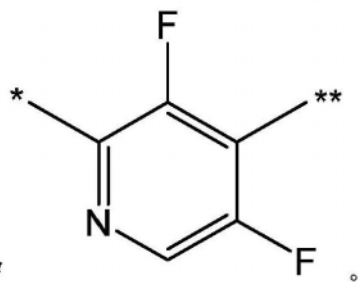
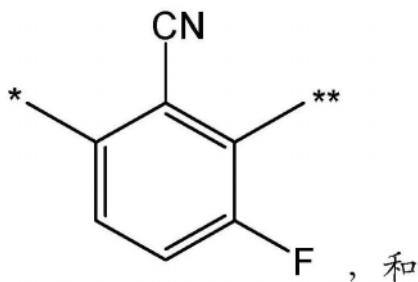
其中B取代有两个独立的R²取代基,其选自卤素、C₁₋₆烷基和氰基。

[0182] 在一些实施方案中,R²在每次出现独立选自氯、氟、氰基和CH₃

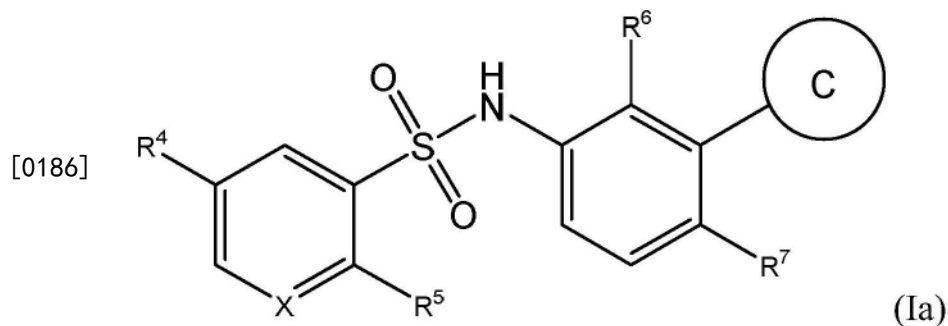
[0183] 在一些实施方案中,B选自



[0184]

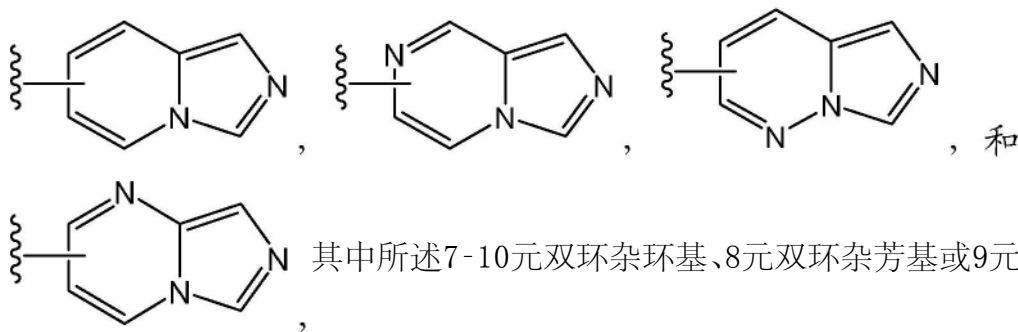


[0185] 在另一方面,本文提供式(Ia)表示的化合物:



[0187] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0188] C选自7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基,其选自



芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基；其中所述7-10元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子；其中所述8元双环杂芳基包含至少两个氮原子；其中，如果该7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0190] X选自CH、 $C(R^8)$ 和N；

[0191] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、苯基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基；且其中，如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0192] R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基；

[0193] R^5 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基；

[0194] R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基；

[0195] R^7 选自氟、氯、甲基和氰基；

[0196] R^8 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{8a} 的取代基；

[0197] 或当X为 $C(R^8)$ 时， R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基，其中所述3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基；其中，如果该3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0198] R^A 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0199] R^B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基，其中所述 C_{1-6}

烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^e的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基；

[0200] R^{3a}在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、5-6元杂环基和-CO₂(C₁₋₆烷基)，其中所述C₁₋₆烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基；

[0201] R^{4a}在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

[0202] R^{5a}在每次出现选自卤素、羟基和苯基；

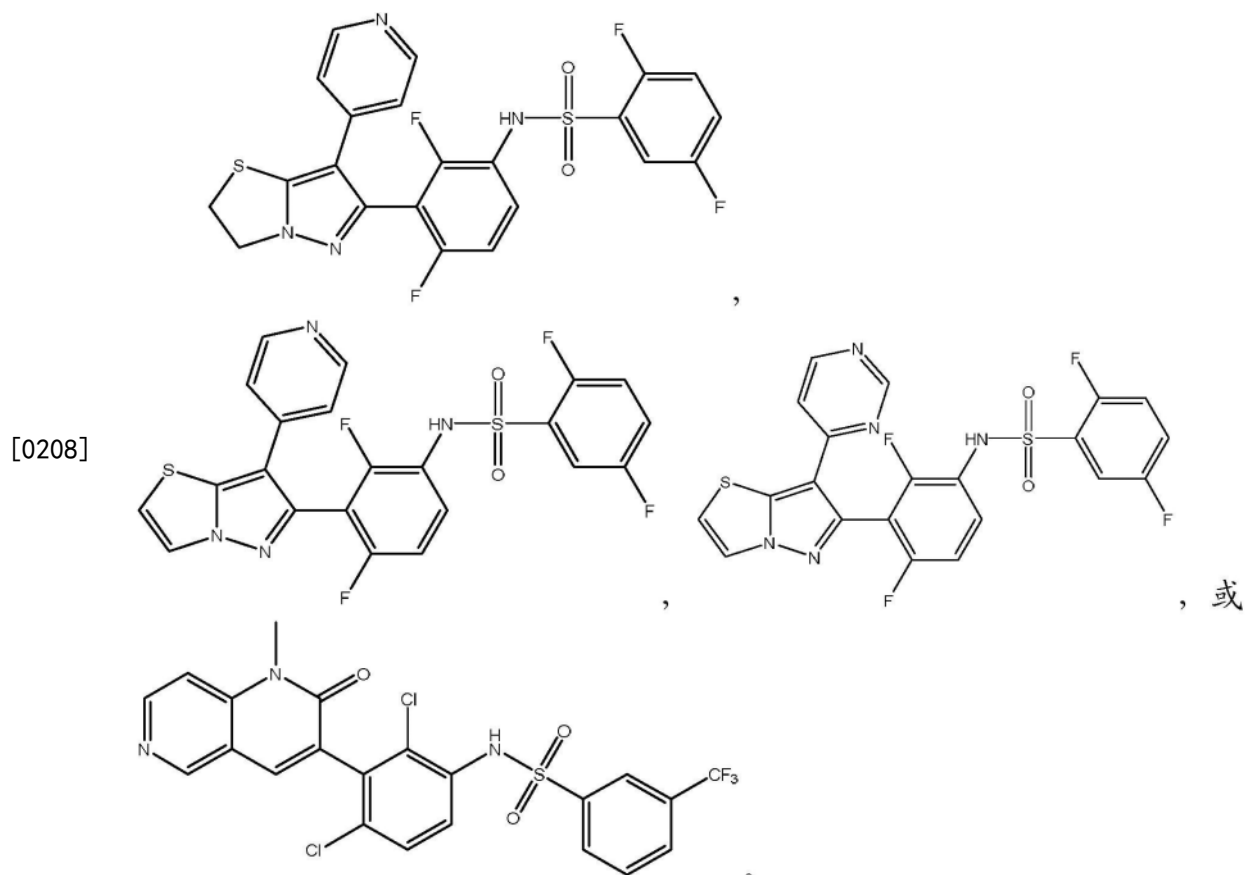
[0203] R^{6a}在每次出现独立地为卤素；

[0204] R^{8a}在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

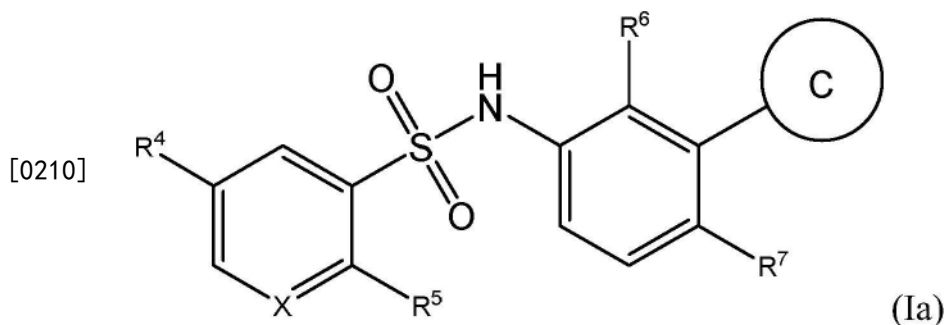
[0205] R^e在每次出现独立选自卤素、羟基、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、-N(R^c)(R^d)和-S(O)₂C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和-N(R^c)(R^d)的取代基；且

[0206] R^c和R^d各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基；

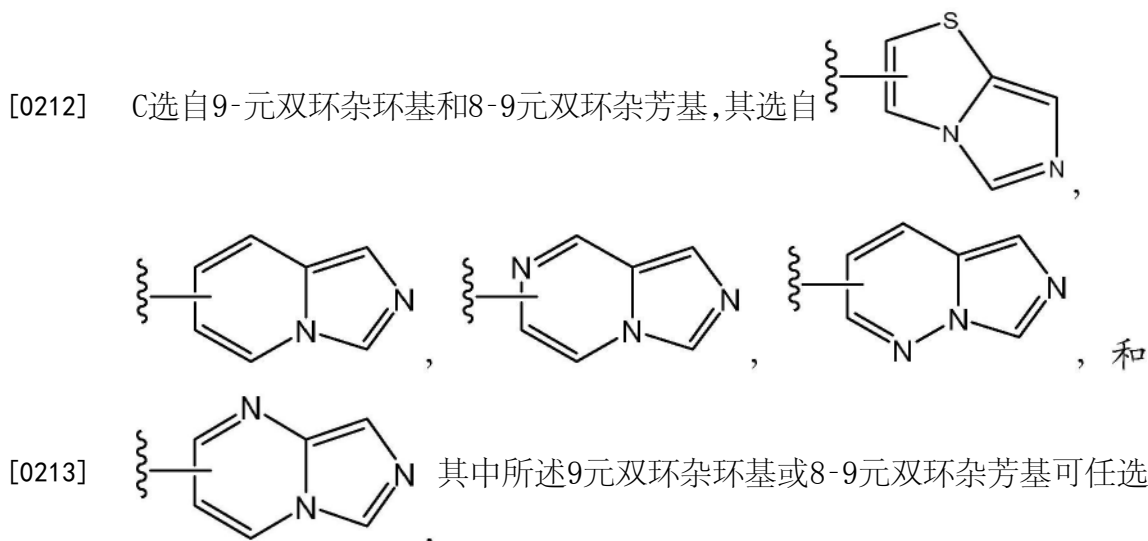
[0207] 其中所述式(Ib)的化合物不为



[0209] 在另一方面，本文提供式(Ia)表示的化合物：



[0211] 或其药学上可接受的盐,其中:



或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基;其中所述9元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子;其中,如果该9元双环杂环基或8-9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0214] X选自 CH 、 $C(R^8)$ 和 N ;

[0215] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、苯基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0216] R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基;

[0217] R^5 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基;

[0218] R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基;

[0219] R^7 选自氟、氯、甲基和氰基；

[0220] R^8 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基)- $N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)和 $-S-(C_{1-6}$ 烷基)，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}$ 烷基)可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{8a} 的取代基；

[0221] 或当X为C(R^8)时， R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基，其中所述3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基；其中，如果该3-7元碳环基、3-7元杂环基或5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0222] R^A 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0223] R^B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基；且其中，如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0224] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6}$ 烷基)，其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基；且其中，如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子，该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基；

[0225] R^{4a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

[0226] R^{5a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

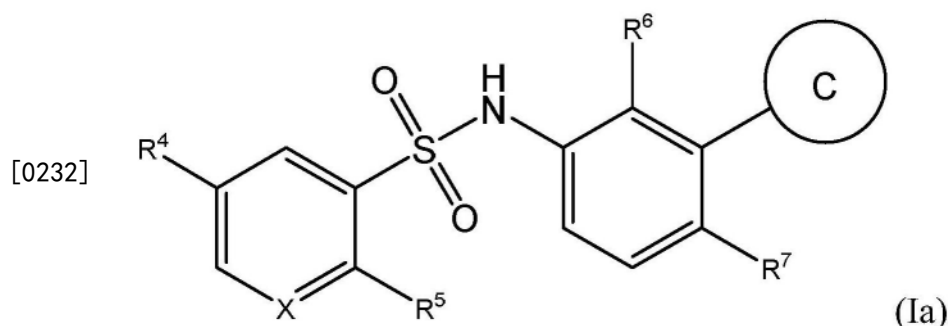
[0227] R^{6a} 在每次出现独立地为卤素；

[0228] R^{8a} 在每次出现独立选自卤素、羟基和苯基；

[0229] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)(R^D)$ 和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基，其中 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)(R^D)$ 的取代基；且

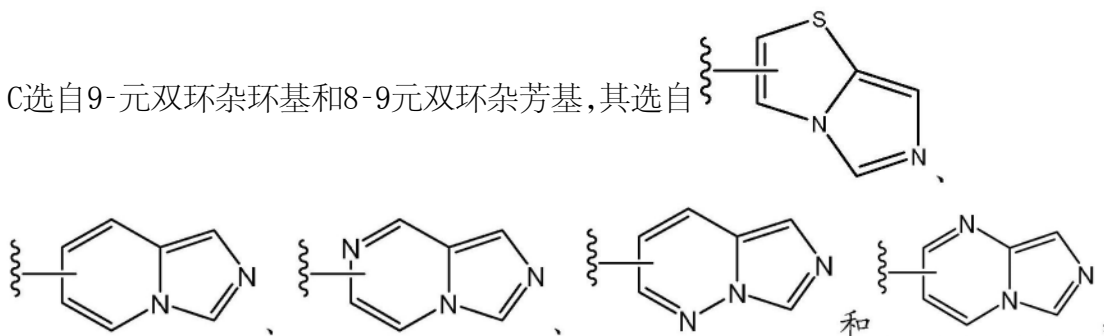
[0230] R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0231] 在另一方面，本文提供式(Ia)表示的化合物：



[0233] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0234] C选自9-元双环杂环基和8-9元双环杂芳基,其选自



其中所述9-元双环杂环基或8-9元双环杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基;其中所述9元双环杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子;其中,如果该9元双环杂环基或8-9元双环杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0235] X选自 CH 、 $C(R^8)$ 和 N ;

[0236] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0237] R^4 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基,其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{4a} 的取代基;

[0238] R^5 选自 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-O-C_{3-6}$ 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{5a} 的取代基;

[0239] R^8 为氰基;

[0240] 或当X为 $C(R^8)$ 时, R^8 和 R^5 可任选与它们连接的原子结合在一起以形成3-7元碳环基,其中所述3-7元碳环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个羟基取代基;

[0241] R^6 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基,其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基;

[0242] R^7 为卤素;

[0243] R^A 为氢;

[0244] R^B 选自氢、 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基;且其中,如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0245] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基;且其中,如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0246] R^{4a} 在每次出现独立地为卤素;

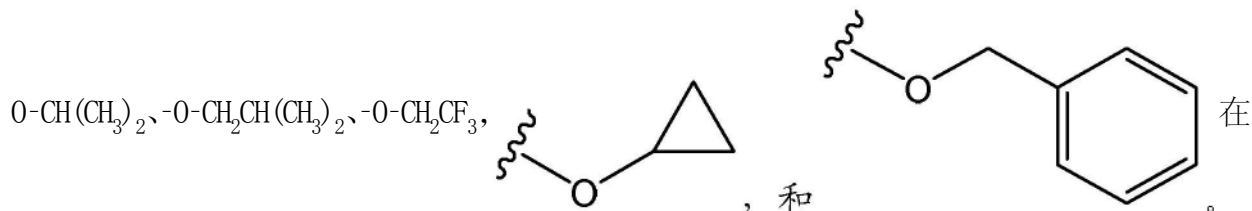
[0247] R^{5a} 在每次出现独立地选自卤素和苯基;

[0248] R^{6a} 为卤素;

[0249] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)$ (R^D) 和 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)$ (R^D) 的取代基; 且

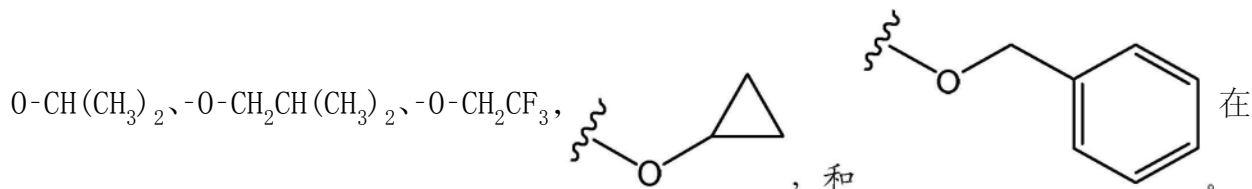
[0250] R^C 和 R^D 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0251] 在一些实施方案中, R^4 独立地选自氯、氟、氰基、羟基、氧代、 CH_3 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-$

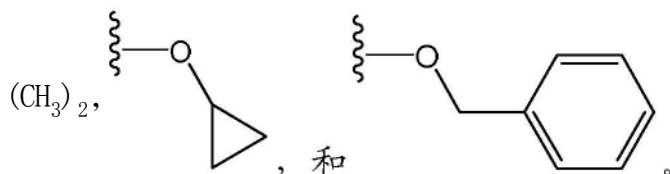


一些实施方案中, R^4 选自氯、氟、氰基和 CF_3 。

[0252] 在一些实施方案中, R^5 选自氯、氟、氰基、羟基、氧代、 CH_3 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-$



一些实施方案中, R^5 选自 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-O-CH-$



[0253] 在一些实施方案中, X为N。

[0254] 在一些实施方案中, X为(R^8)。

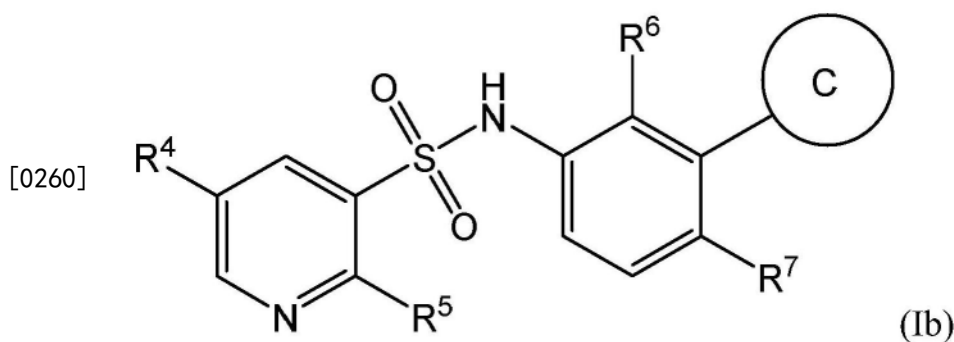
[0255] 在一些实施方案中, R^8 和 R^5 与它们连接的原子一起形成3-7元碳环基, 其中所述3-7元碳环基可任选取代有羟基。在一些实施方案中, R^8 和 R^5 与它们连接的原子一起形成3-7元碳环基, 其中所述3-7元碳环基取代有羟基。在一些实施方案中, R^8 和 R^5 与它们连接的原子一起形成5元碳环基, 其中所述5元碳环基可任选取代有羟基。在一些实施方案中, R^8 和 R^5 与它们连接的原子一起形成5元碳环基, 其中所述5元碳环基取代有羟基。

[0256] 在一些实施方案中, R^6 选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氰基。在一些实施方案中, R^6 选自氢、氯、氟、氰基和 CH_3 。在一些实施方案中, R^6 为氟。

[0257] 在一些实施方案中, R^7 为氟或氯。在一些实施方案中, R^7 为氟。

[0258] 在一些实施方案中, R^6 为甲基, 且 R^7 为氟。在一些实施方案中, R^6 为氟, 且 R^7 为氟。在一些实施方案中, R^6 为氯, 且 R^7 为氟。在一些实施方案中, R^6 为氟, 且 R^7 为氯。在一些实施方案中, R^6 为氰基, 且 R^7 为氟。在一些实施方案中, R^6 为甲基, 且 R^7 为氟。

[0259] 在另一方面, 本文提供式 (Ib) 表示的化合物:



[0261] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0262] C为7-10元双环杂环基、5-8元双环杂芳基或9元双环杂芳基,其选自



杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^3 的取代基;且其中,如果该7-10双环元杂环基为部分不饱和的且包含至少两个氮原子;其中所述8元双环杂芳基包含至少两个氮原子;其中,如果该7-10元双环杂环基、8元双环杂芳基或9元双环杂芳基,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0264] R^3 在每次出现独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、苯基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0265] R^A 在每次出现独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0266] R^B 在每次出现独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6元杂环基和5-6元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基或苯基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^e 的取代基;且其中,如果该5-6元杂芳基或5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0267] R^{3a} 在每次出现独立选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基和 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自卤素、羟基和苯基的取代基;且其中,如果该5-6元杂环基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基;

[0268] R^e 在每次出现独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、3-6元环烷基、5-6元杂环基、 $-N(R^C)(R^D)$ 和 $-S(O)_2C_{1-6}烷基$,其中 C_{1-6} 烷基或5-6元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自氧代和 $-N(R^C)(R^D)$ 的取代基;

[0269] R^C 和 R^D 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

[0270] R^4 选自卤素、氰基和 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个独立的卤素取代基;

[0271] R^5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、羟基、氧代、 $-N(R^A)$ (R^B)、 $-N(R^A)-C(O)(R^B)$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-N(R^A)(R^B)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 和 $-S-(C_{1-6}烷基)$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 $-S-(C_{1-6}烷基)$ 可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自羟基、卤素和苯基的取代基;

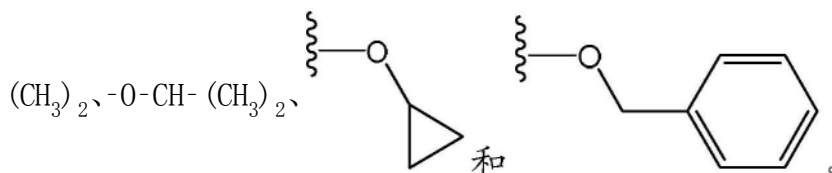
[0272] R^6 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{6a} 的取代基;

[0273] R^{6a} 为卤素;和

[0274] R^7 选自氟、氯、甲基和氰基。

[0275] 在一些实施方案中, R^4 选自氯、氟、氰基和 CF_3 。

[0276] 在一些实施方案中, R^5 选自 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 、 $-O-CH_2-C(H)$



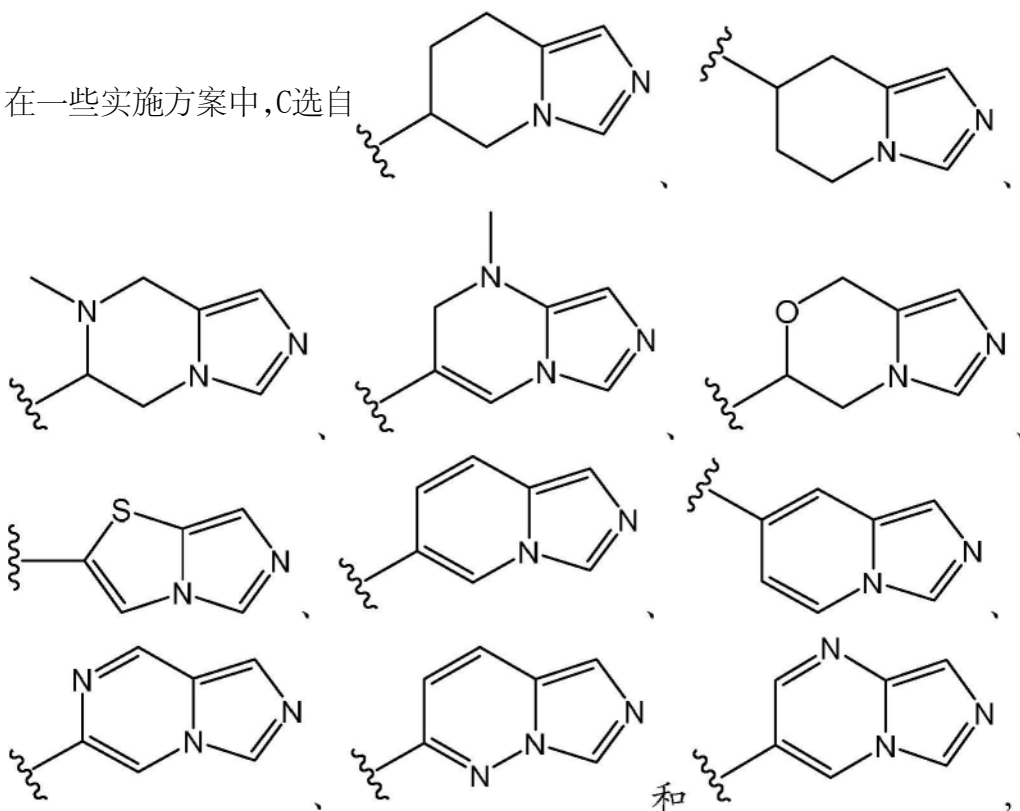
[0277] 在一些实施方案中, R^6 选自氢、氯、氟、氰基、 C_{1-6} 烷基和 CH_3 。

[0278] 在一些实施方案中, R^7 为氟或氯。

[0279] 在一些实施方案中,C选自
其中C可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多

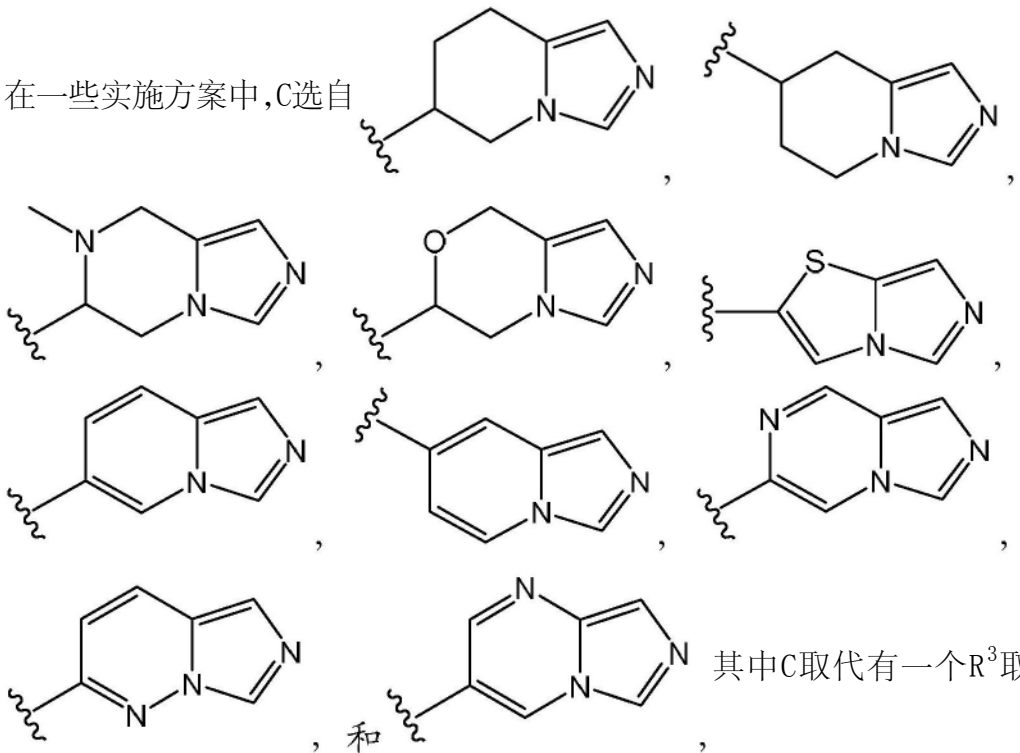
个独立的 R^3 取代基,其选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基。

[0280] 在一些实施方案中,C选自



其中C可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个独立的 R^3 取代基,其选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基。

[0281] 在一些实施方案中,C选自

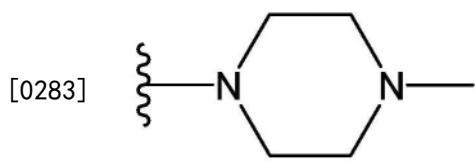


其中C取代有一个 R^3 取代基,

其选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代、-C(O)N(R^A)(R^B)、-N(R^A)(R^B)、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自R^{3a}的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有C₁₋₆烷基。

[0282] 在一些实施方案中, R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基和5-10元杂芳基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个取代基, 所述取代基在每次出现时独立选自氯、氰基、羟基、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、-

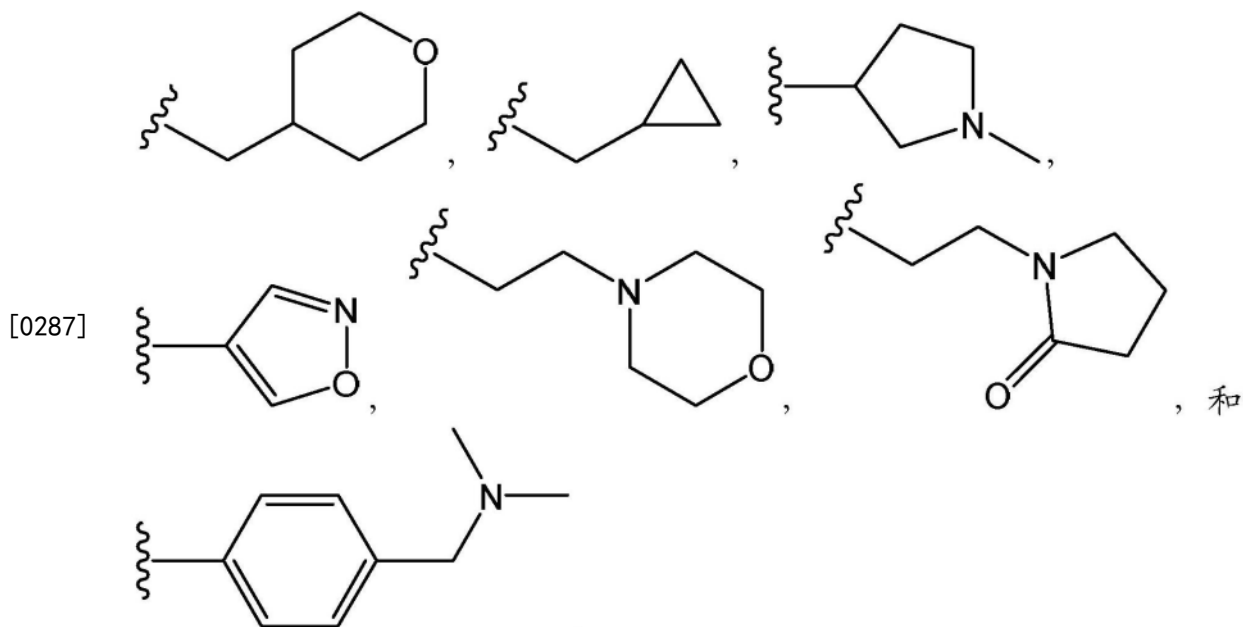
CH₂OH、-C(=O)OCH₃、环丙基、苯基、, 和



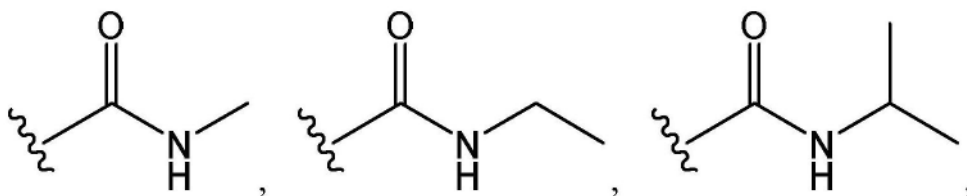
[0284] 在一些实施方案中, R^A 为氢。

[0285] 在一些实施方案中, R^B为氢、CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-

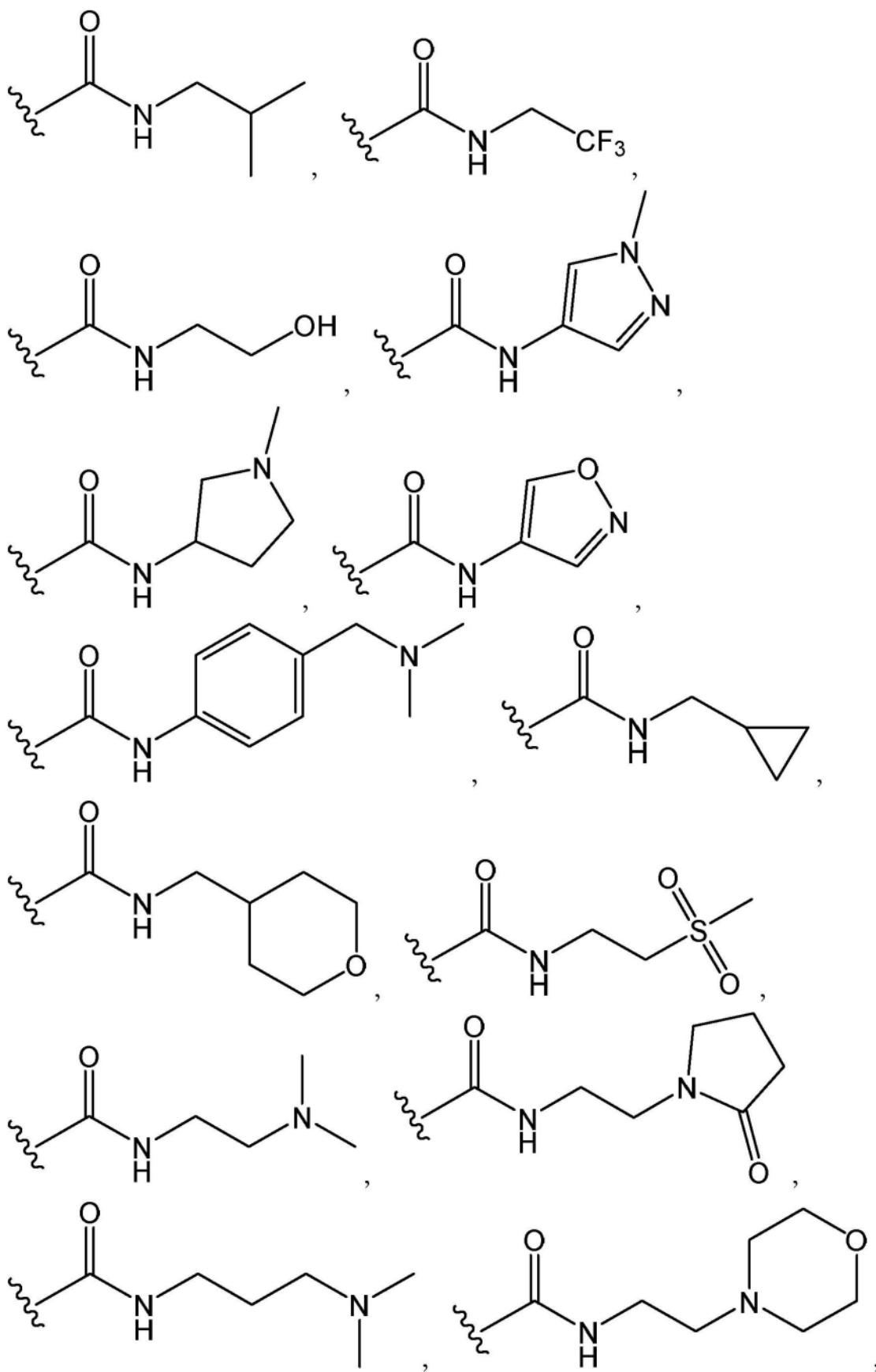
[0286] $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、



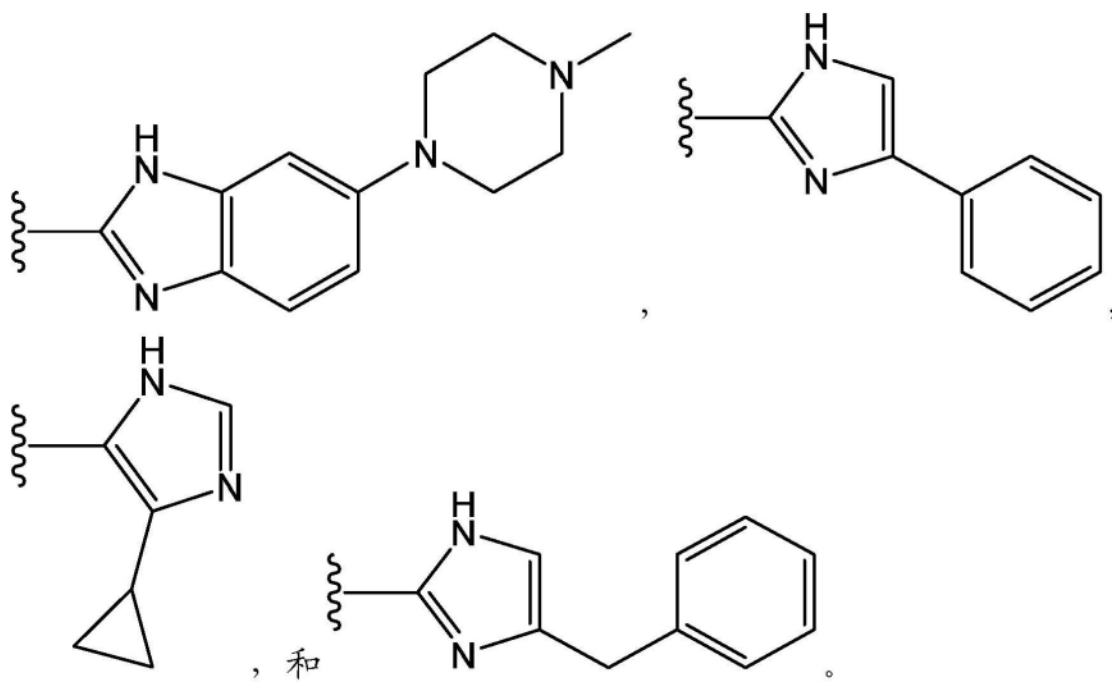
[0288] 在一些实施方案中, R³选自 -CH₂OH, , .



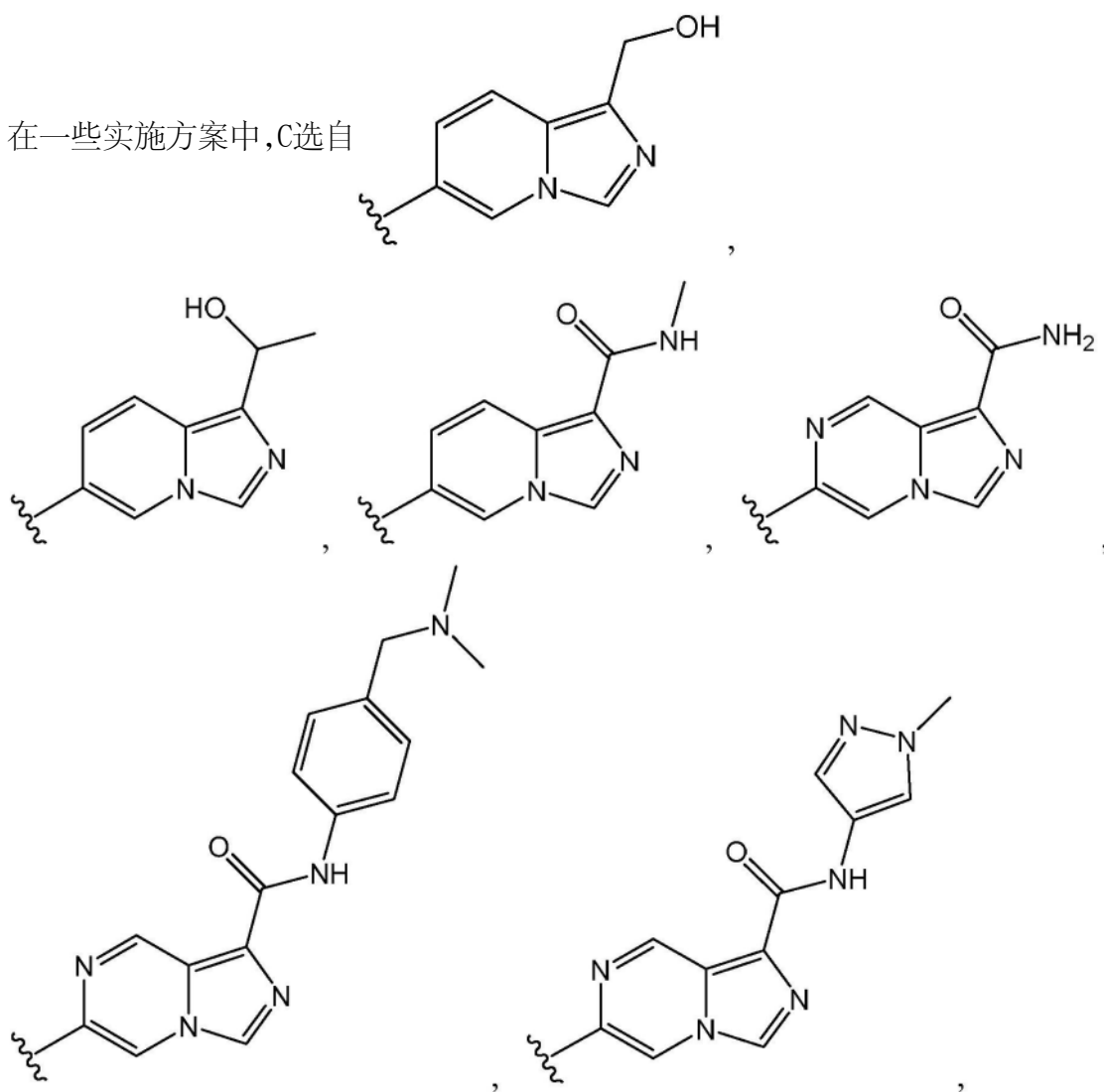
[0289]

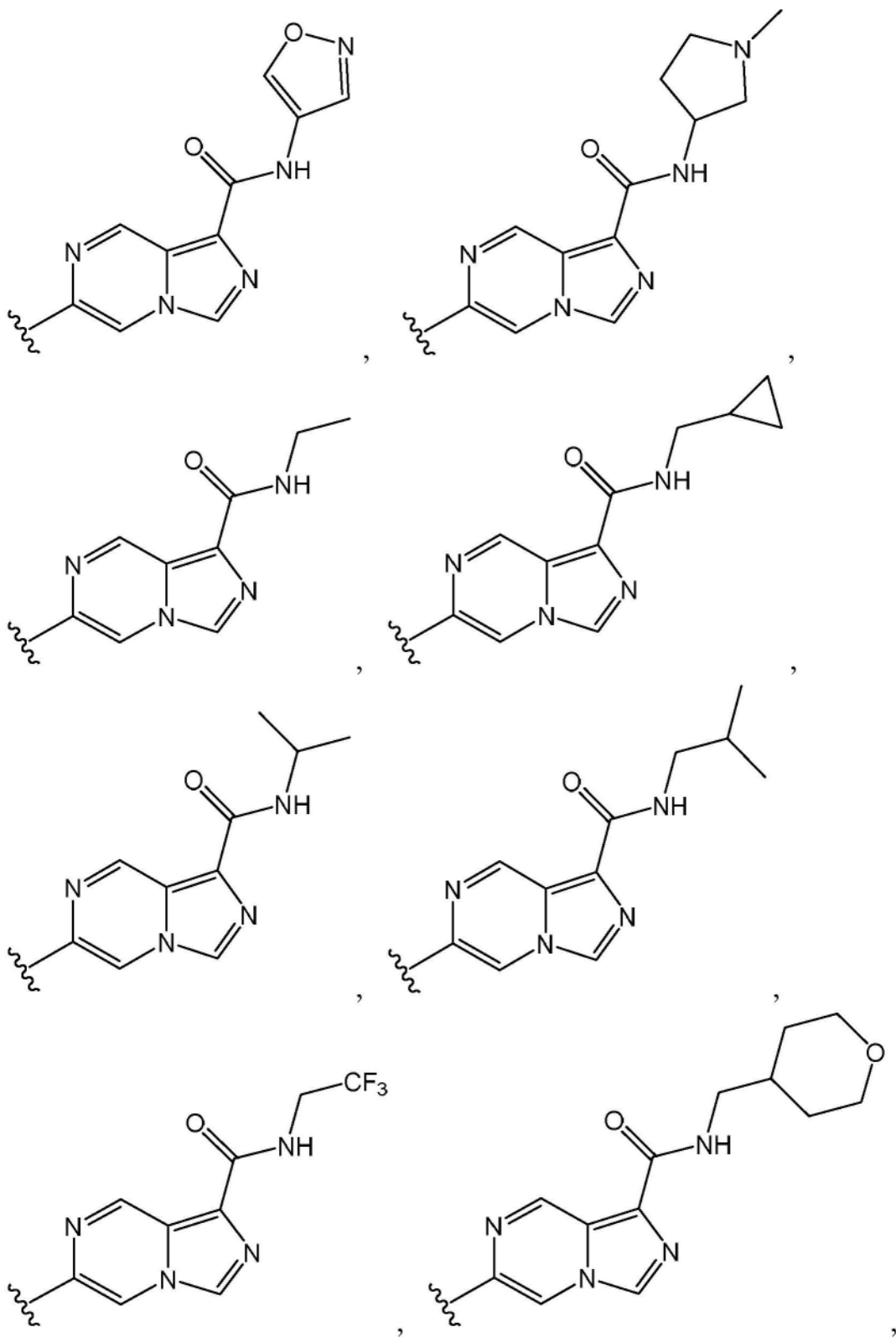


[0291]

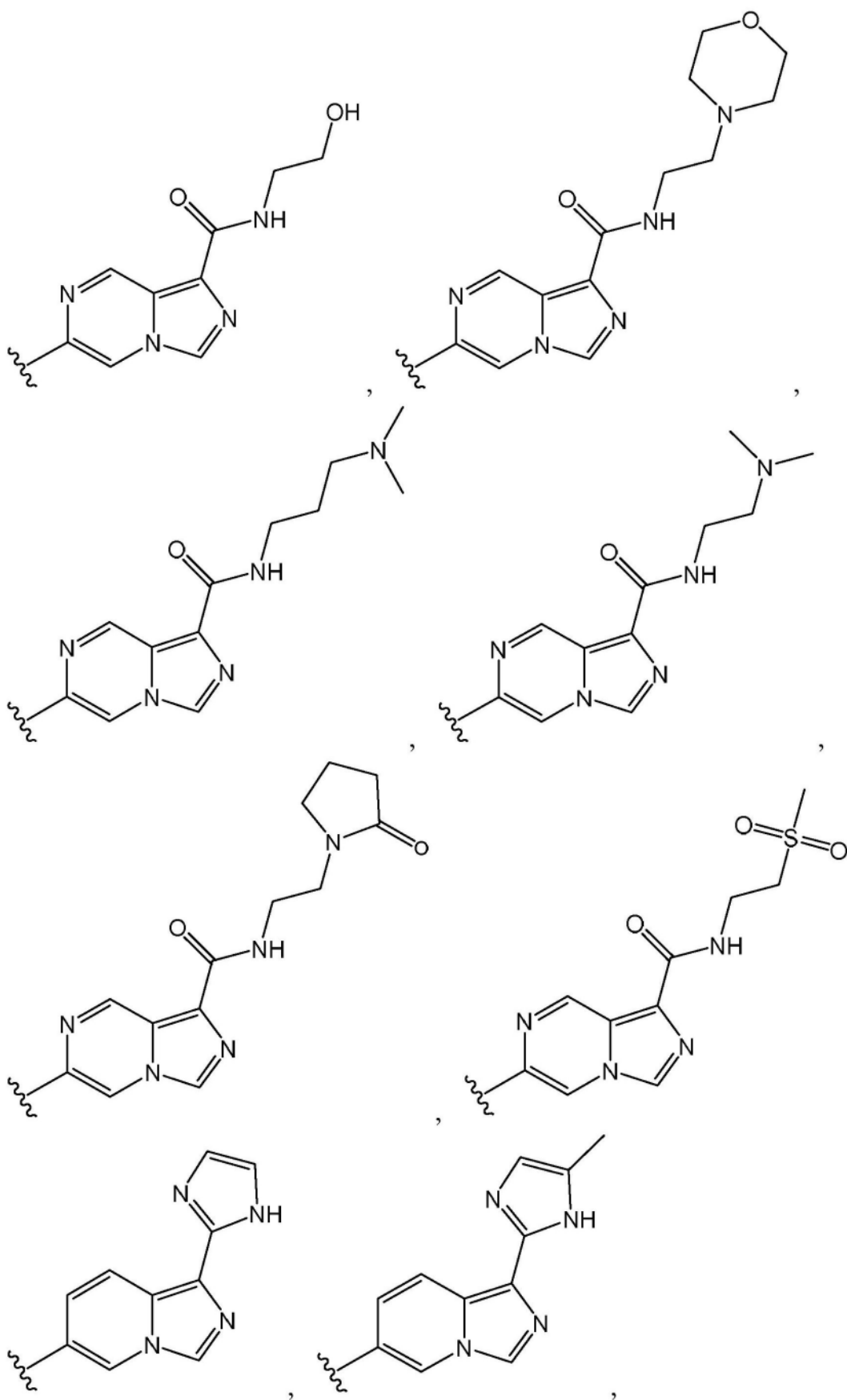


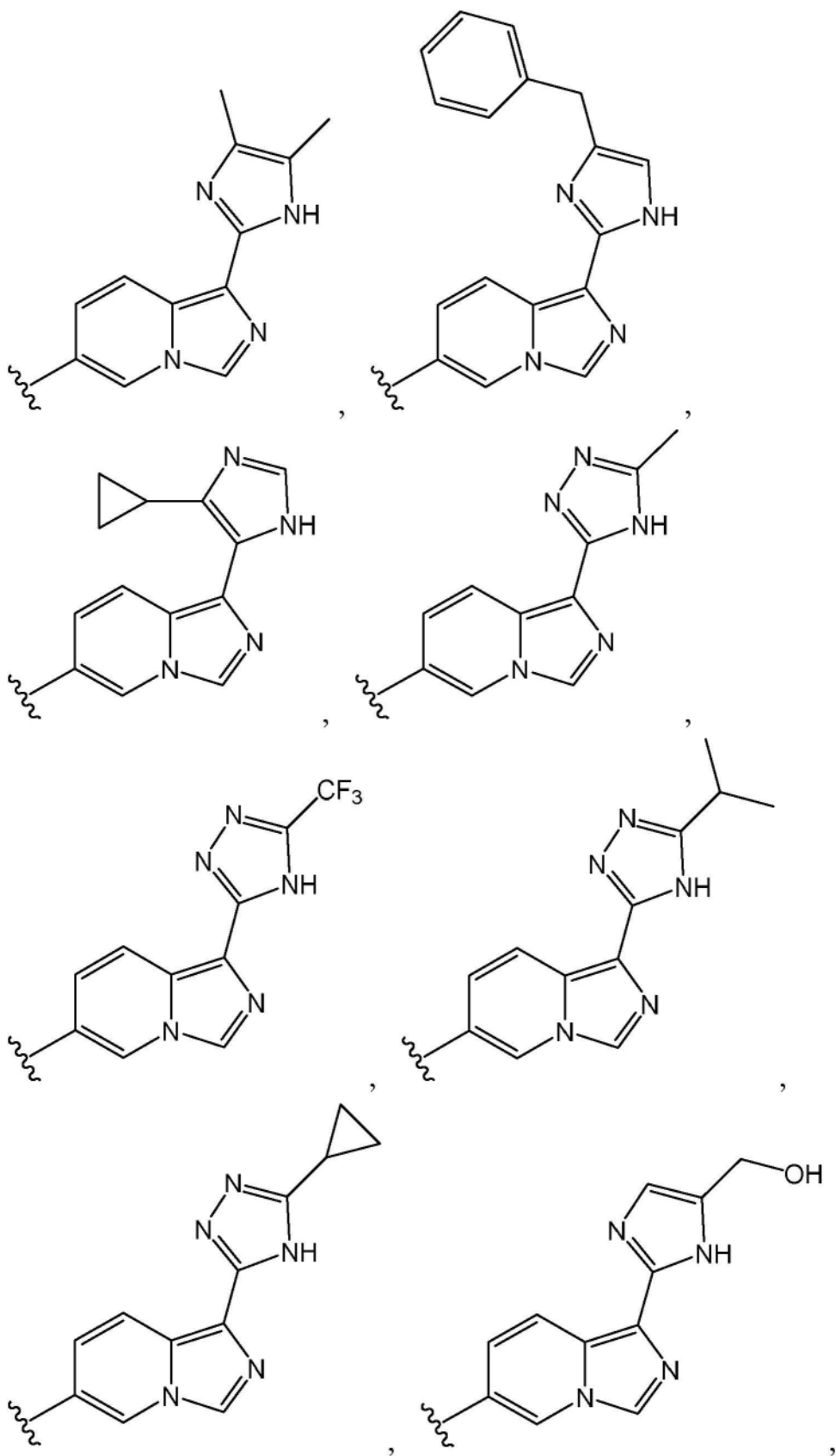
[0292] 在一些实施方案中,C选自

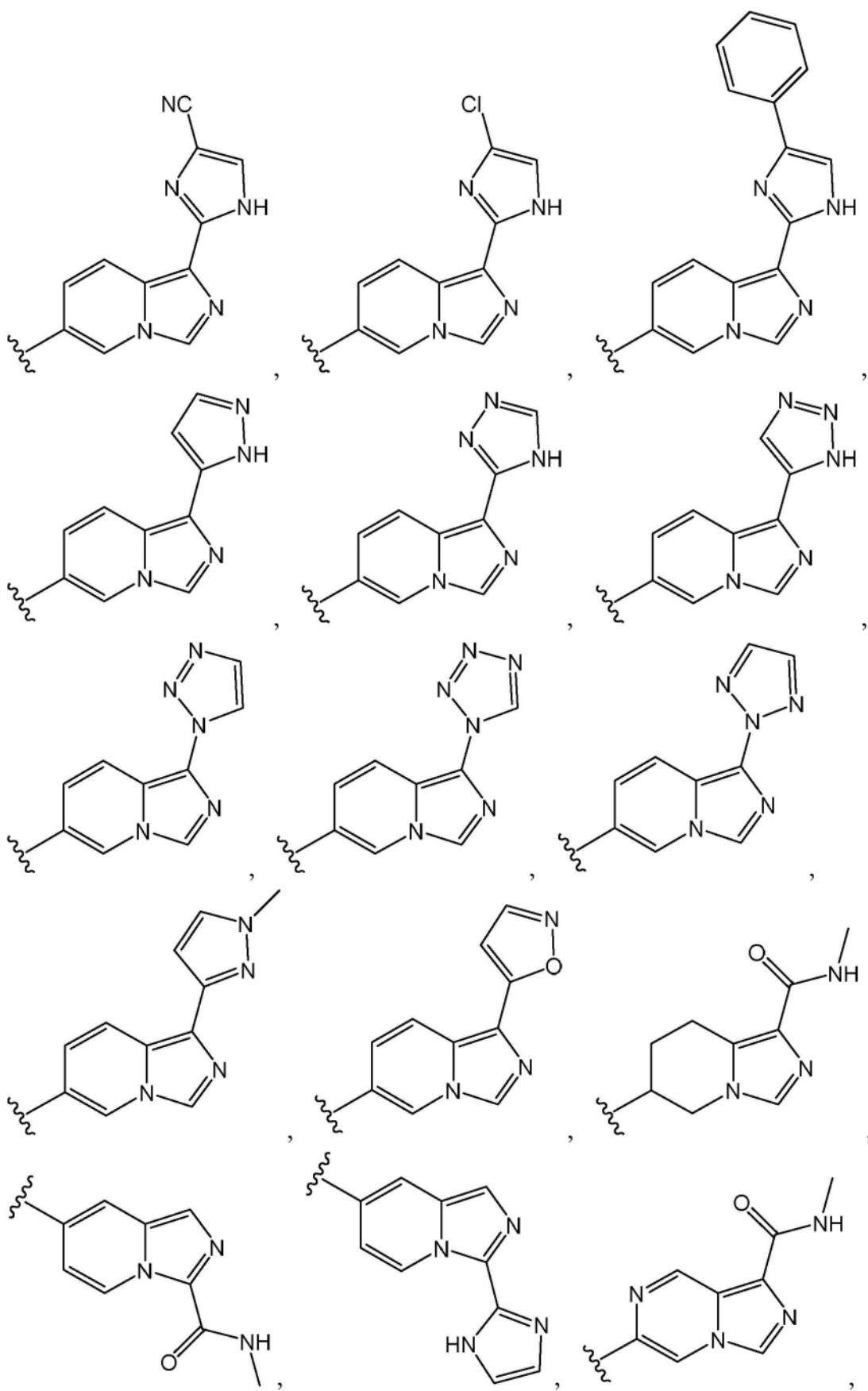




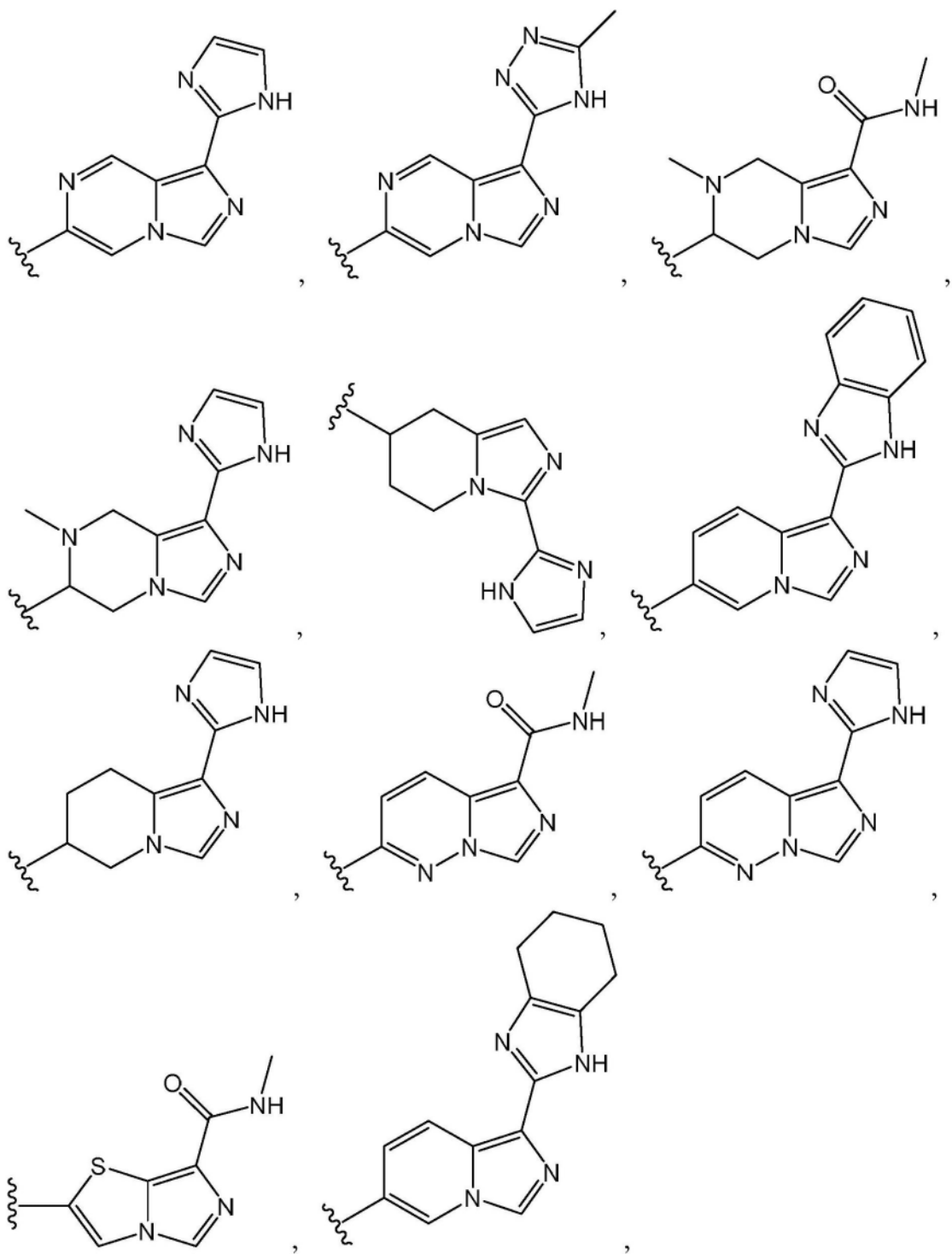
[0294]



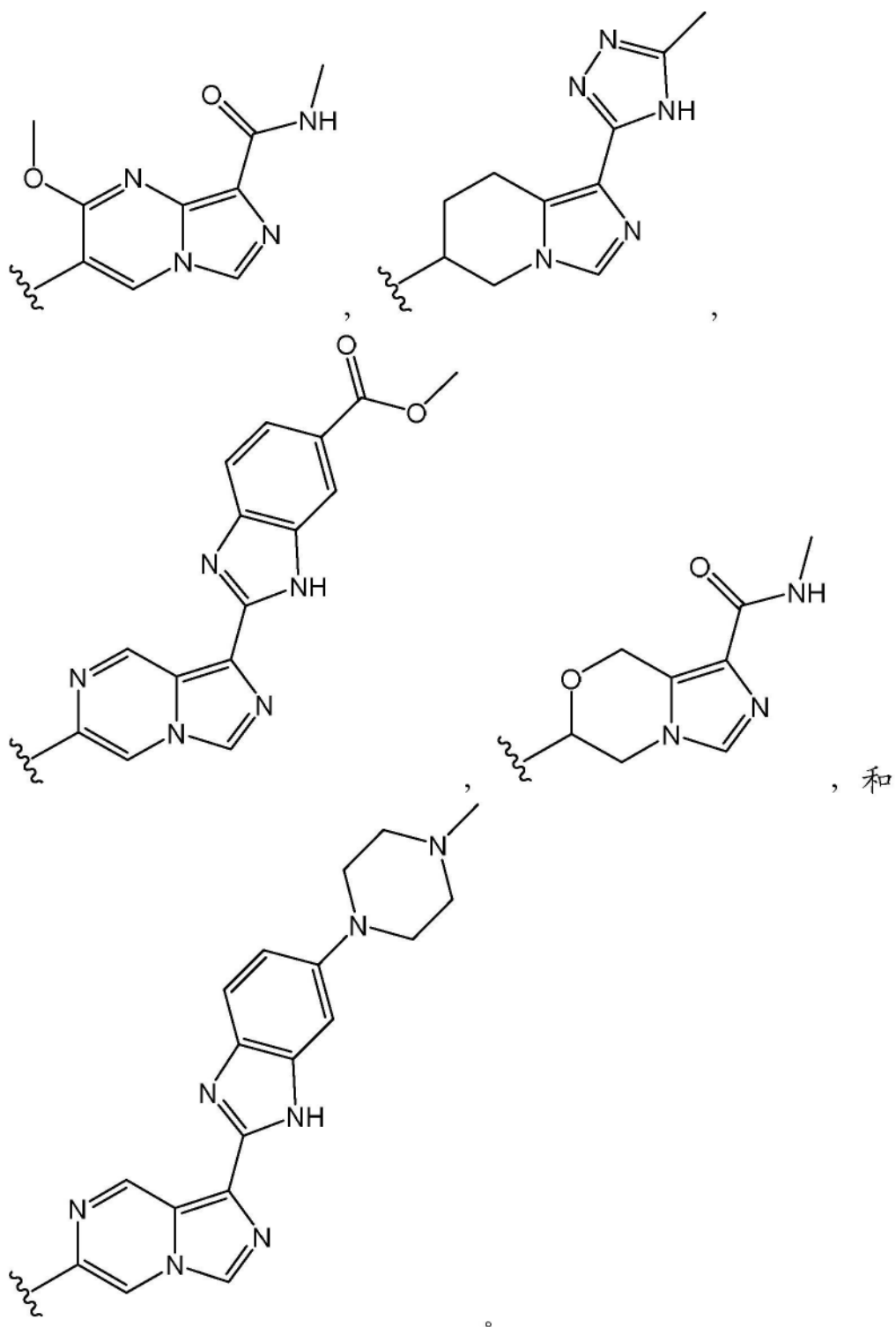




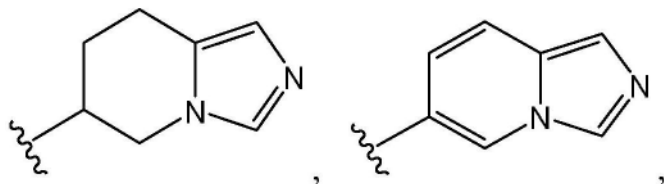
[0297]

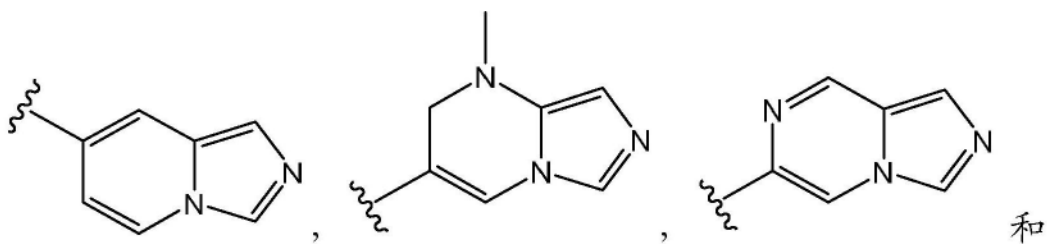


[0298]

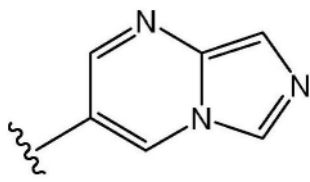


[0299] 在一些实施方案中,C选自





[0300] 其中C取代有两个独立的 R^3 取代基,其选自卤素、 C_{1-6} 烷基、



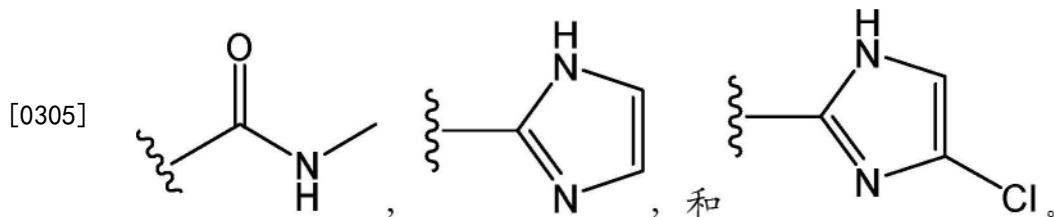
C_{1-6} 烷氧基、氧代、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 、5-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基或5-10元杂环基可任选在一个或多个可用的碳上取代有1、2、3或更多个各自独立地选自 R^{3a} 的取代基;且其中,如果该5-10元杂芳基包含可取代的环氮原子,该环氮原子可任选取代有 C_{1-6} 烷基。

[0301] 在一些实施方案中, R^3 在每次出现独立选自卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^A)(R^B)$ 、 $-N(R^A)(R^B)$ 和5-10元杂芳基,其中所述5-10元杂芳基可任选取代有氯。

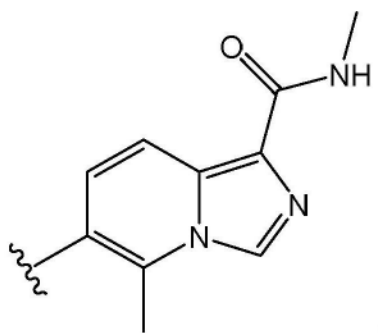
[0302] 在一些实施方案中, R^A 为氢。

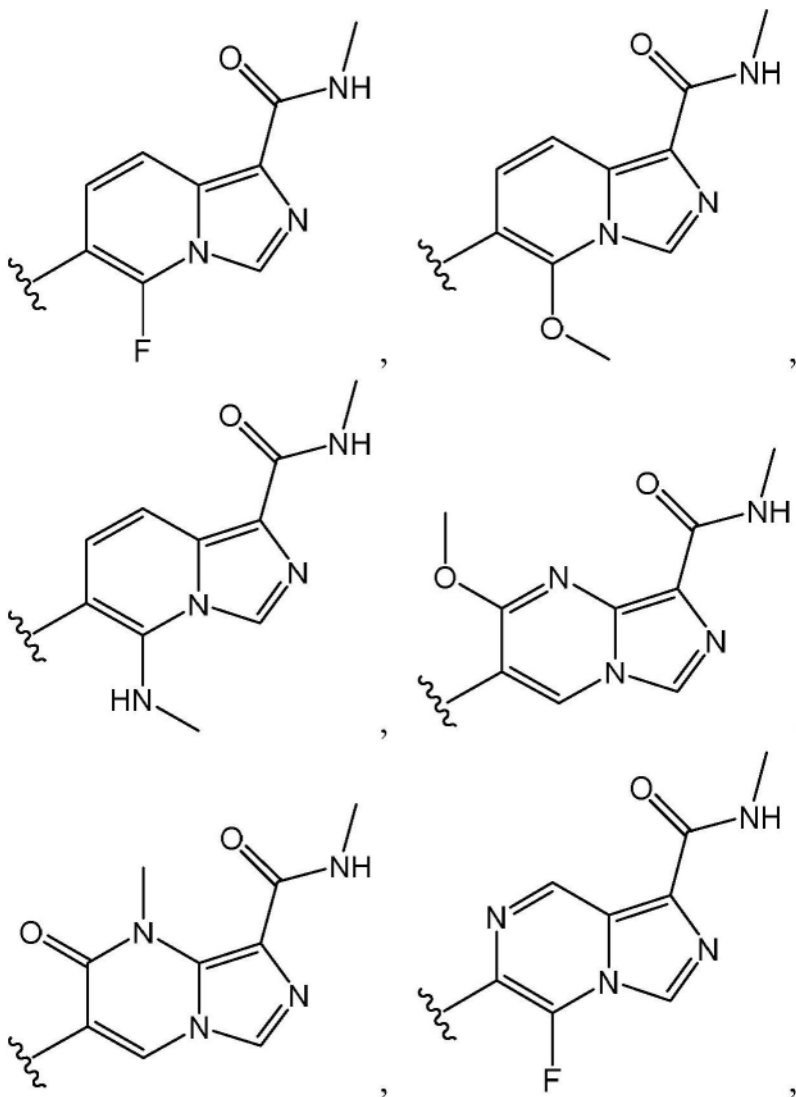
[0303] 在一些实施方案中, R^B 为 CH_3 。

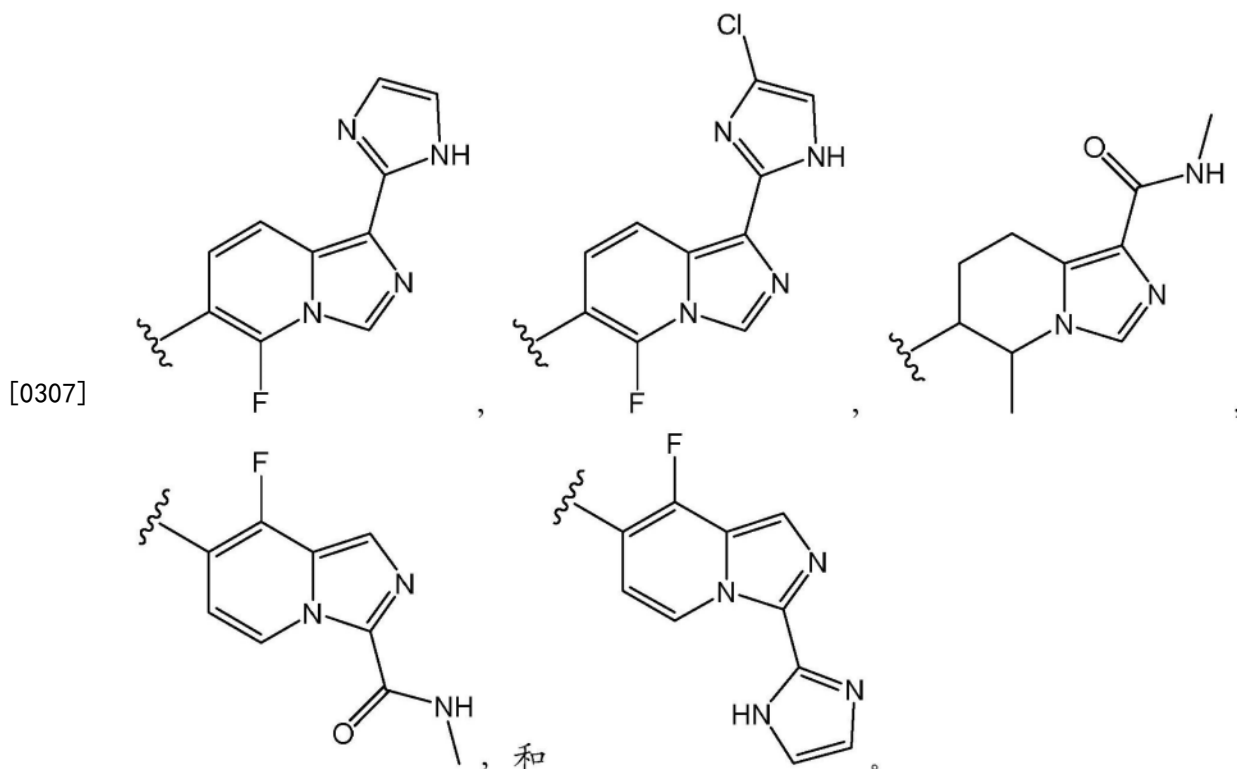
[0304] 在一些实施方案中, R^3 选自氟、氧代、 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-NHCH_3$,



[0306] 在一些实施方案中,C选自







[0308] 在另一方面,所述化合物选自表1中所示的任一种化合物,或其药学上可接受的盐。

[0309] 在某些实施方案中,所述化合物选自

[0310] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0311] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0312] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0313] 2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺;

[0314] 2-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺;

[0315] 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0316] 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0317] 6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0318] 6-[3-(5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0319] 6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑

并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0320] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0321] 2-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺;

[0322] 6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0323] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0324] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0325] 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺;

[0326] 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺;

[0327] N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0328] N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0329] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0330] 7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;

[0331] 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺;

[0332] 6-[3-[3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0333] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0334] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0335] 5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0336] (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0337] (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0338] N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺;

- [0339] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0340] 7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;
- [0341] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0342] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0343] (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0344] (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0345] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(3H-1,2,3-三唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0346] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0347] N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0348] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0349] 5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0350] 6-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-磺酰胺;
- [0351] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0352] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0353] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0354] 5-氯-N-(3-(1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0355] N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0356] N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0357] N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0358] N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-

氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0359] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0360] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0361] N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0362] N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0363] 5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0364] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0365] N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0366] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0367] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0368] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0369] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0370] N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0371] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0372] N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0373] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0374] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0375] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0376] (R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0377] (S)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

- [0378] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0379] N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0380] (R)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0381] (S)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0382] (R)-6-(3-((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0383] (S)-6-(3-((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0384] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0385] N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0386] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0387] N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0388] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0389] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0390] N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0391] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0392] N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0393] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0394] N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0395] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0396] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0397] N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-

基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0398] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0399] N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0400] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0401] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0402] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0403] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0404] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0405] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0406] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]吡啶-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0407] (R)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0408] (S)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0409] 5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0410] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0411] (R)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0412] (S)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0413] 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0414] 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0415] 6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0416] 6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

- [0417] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(羟基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0418] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0419] (5S,6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0420] (5R,6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0421] 5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0422] N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0423] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(异噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0424] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0425] 6-(2-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0426] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0427] 5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0428] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0429] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0430] 6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0431] N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0432] N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0433] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0434] N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0435] N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0436] N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-

5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0437] N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0438] N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0439] N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0440] 5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0441] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;

[0442] N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0443] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0444] 2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺;

[0445] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0446] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟-2-甲基苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0447] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0448] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0449] N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0450] 5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0451] N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0452] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0453] N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0454] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0455] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

- [0456] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0457] N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0458] 6-(3-((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0459] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0460] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0461] N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0462] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0463] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0464] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0465] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0466] 6-[6-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0467] 2-[6-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡啶-5-甲酰胺;
- [0468] 2-[2-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡啶-5-甲酰胺;
- [0469] 6-(2-氟-5-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0470] 6-(6-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;
- [0471] N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0472] 5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0473] N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0474] N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;
- [0475] 5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二

氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0476] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0477] N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0478] N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0479] 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺;

[0480] N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0481] (6R)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0482] (6S)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0483] 2-[6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯;

[0484] (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺;

[0485] (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺;

[0486] (6R)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0487] (6S)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0488] N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;

[0489] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-异丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0490] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲基丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0491] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0492] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0493] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

[0494] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺;

- [0495] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(氧杂环己烷-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0496] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲磺酰基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0497] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0498] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(环丙基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0499] 6-[3-(5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0500] 6-[3-(5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0501] 6-[3-(5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0502] 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0503] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0504] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[3-(二甲基氨基)丙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0505] (R)-6-[3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0506] (S)-6-[3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0507] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0508] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0509] 6-[3-[5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0510] N-[3-[1-(5-环丙基-3H-咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0511] N-[3-[1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;
- [0512] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0513] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;
- [0514] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[4-[(二甲基氨基)

甲基]苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;

[0515] 6-[3-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;

[0516] 6-[3-[2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;

[0517] 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;

[0518] N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺;和

[0519] 6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺;

[0520] 或其药学上可接受的盐。

[0521] 治疗应用GCN2调节(抑制/激活)化合物

[0522] 预期本文所述的GCN2调节(抑制/激活)化合物和相关化合物,例如式I化合物,为患有癌症、神经退行性疾病和多柔比星诱导的心脏毒性的受试者提供治疗益处。因此,本发明的一个方面提供了使用本文所述的GCN2调节(抑制/激活)化合物和相关化合物治疗前述疾病和病症的治疗方法。治疗方法的各个方面和实施方案描述如下。

[0523] 癌症

[0524] 本发明的一个方面提供了治疗受试者癌症的方法。该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的本文所述的GCN2调节(抑制/激活)化合物或相关化合物,例如式1的化合物,以治疗癌症。在某些实施方案中,具体的式I化合物是由上述实施方案之一定义的化合物。

[0525] 在某些实施方案中,所述癌症为实体瘤、白血病、或淋巴瘤。在某些实施方案中,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、汗腺癌、皮脂腺癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、食道癌、肝癌、头癌、颈癌、喉癌、口腔癌、骨癌、胸部癌症、淋巴结癌症、眼癌、间皮瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、白血病、或淋巴瘤。在某些实施方案中,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、白血病、或淋巴瘤。在某些其它实施方案中,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、肺癌、白血病、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、食道癌、肝癌、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、或成视网膜细胞瘤。在某些其它实施方案中,所述癌症为小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、中枢神经系统组织的癌症、脑癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B-细胞淋巴瘤、或弥漫型大B-细胞淋巴瘤。在某些其它实施方案中,所述癌症为乳腺癌、结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌、白血病、黑素瘤、或中枢神经系统组织的癌症。在某些其它实施方案中,所述癌症为结肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾癌、卵巢癌、肾癌、或黑素瘤。

[0526] 其它示例性癌症包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索

瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、尤文氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、Wilms肿瘤、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤和成血管细胞瘤。

[0527] 在某些实施方案中,该癌症是成神经细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干胶质细胞瘤、预后不良恶性脑瘤、恶性神经胶质瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突神经胶质瘤、神经内分泌瘤、直肠腺癌、杜克C期和D期结直肠癌(Dukes C&D colorectal cancer)、不可切除的结直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波西肉瘤、核型急性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、低级别滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤、局限性黑素瘤、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除的高风险软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、华氏巨球蛋白血症、阴燃性骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性IV期非转移性前列腺癌、激素不敏感前列腺癌、化学疗法不敏感前列腺癌、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌、甲状腺髓样癌或平滑肌瘤。

[0528] 在某些实施方案中,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、汗腺癌、皮脂腺癌、甲状腺癌、肾癌、子宫癌、食道癌、肝癌、头癌、颈癌、喉癌、口腔癌、骨癌、胸部癌症、淋巴结癌症、眼癌、间皮瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、白血病、或淋巴瘤。

[0529] 神经退行性疾病

[0530] 本发明另一方面提供在受试者中治疗神经退行性疾病的方法。该方法包括向需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物,如式I的化合物,以治疗所述神经退行性疾病。在某些实施方案中,所述神经退行性疾病为阿尔茨海默病、帕金森疾病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化或脊髓小脑共济失调。

[0531] 异常的自噬过程导致神经退行性疾病。例如, γ -分泌酶活性在自噬液泡中通过真核起始因子2的 α 亚基(eIF2 α)的GCN2磷酸化介导的信号转导而增强(参见,例如,Ohata, K.等人Autophagy 2010, 6, 345-352)。 γ -分泌酶增强 β 淀粉样蛋白的合成和阿尔茨海默病的进展。因此,对GCN2具有抑制活性的化合物为患有神经退行性疾病的患者提供了益处。

[0532] 在某些实施方案中,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状上皮细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、直肠癌、白血病、或淋巴瘤。

[0533] 多柔比星-诱导的心脏毒性

[0534] 本发明的另一方面提供了治疗受试者中多柔比星诱导的心脏毒性的方法。该方法包括将治疗有效量的本文所述的化合物,例如式I的化合物,给予需要其的患有多柔比星诱导的心脏毒性的受试者,从而治疗多柔比星诱导的心脏毒性。

[0535] 本发明的另一方面提供了一种预防受试者中多柔比星诱导的心脏毒性的方法。该方法包括将治疗有效量的本文所述的化合物,例如式I的化合物,给药于已接受或将接受多

柔比星的有此需要的受试者,从而预防多柔比星诱导的心脏毒性。

[0536] 据报告,GCN2缺乏可改善多柔比星诱导的心脏毒性。参见,例如,Wang等人Redox Biology (2018) vol.17,第25-34页。因此,对GCN2具有抑制活性的化合物为患有或可能患有多柔比星诱导的心脏毒性的患者提供了益处。

[0537] 在某些实施方案中,所述受试者为人。

[0538] 本发明的另一方面提供了本文所述化合物(例如式I化合物)在药物制造中的用途。在某些实施方案中,药物用于治疗本文所述的疾病,例如癌症。

[0539] 本发明的另一方面提供了本文所述化合物(例如式I化合物)用于治疗医学病症,例如本文所述医学病症(例如,癌症)的用途。

[0540] 此外,预期GCN2调节剂(抑制剂/激活剂)和本文所述的相关化合物,例如式I化合物,可抑制/激活GCN2的活性。因此,本发明的另一方面提供了抑制/激活GCN2活性的方法。该方法包括将GCN2暴露于有效量的GCN2调节剂(抑制剂/激活剂)或本文所述的相关化合物,例如式I的化合物,以抑制/激活GCN2活性。在某些实施方案中,特定的式I化合物是由上述实施方案之一定义的化合物。

[0541] 组合疗法

[0542] 本发明的另一个方面提供了组合疗法。GCN2调节剂(抑制剂/活化剂)和相关化合物(例如,式I的化合物)或它们的药学上可接受的盐可以与另外的治疗剂组合以治疗医学障碍,如癌症。

[0543] 可以在治疗癌症中用作组合疗法的一部分的示例性的治疗剂包括例如丝裂霉素、维甲酸、里博莫司汀(ribomustin)、吉西他滨、长春新碱、依托泊苷、克拉屈滨、二溴甘露醇、甲氨蝶呤、多柔比星、卡波醌、喷司他丁、硝基可润(nitracrine)、净司他丁、西曲瑞克、来曲唑、雷替曲塞、柔红霉素、法倔唑、福莫司汀、胸腺法新、索布佐生、奈达铂、阿糖胞苷、比卡鲁胺、长春瑞滨、维司力农、氨鲁米特、安吡啶、丙谷胺、依利醋铵、酮色林、去氧氟尿苷、依曲替酯、异维甲酸、链脲佐菌素、尼莫司汀、长春地辛、氟他米特、氟他胺、butocin、卡莫氟、雷佐生、西佐喃(sizofilan)、卡铂、二溴卫矛醇、替加氟、异环磷酰胺、泼尼莫司汀(prednimustine)、沙培林(picibanil)、左旋咪唑、替尼泊苷、英丙舒凡(improsulfan)、依诺他滨、麦角乙脲、羟甲烯龙、它莫西芬、孕酮、美雄烷、环硫雄醇、福美坦、干扰素- α 、干扰素- 2α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、集落刺激因子-1、集落刺激因子-2、地尼白介素(denileukindiftitox)、白介素-2以及促黄体激素释放因子。

[0544] 放射治疗也可用作组合的一部分治疗。

[0545] 可以在治疗癌症中用作组合疗法的一部分的另外类别的药剂是免疫检查点抑制剂(也称为免疫检查点阻断剂)。免疫检查点抑制剂是一类具有阻断免疫检查点左右的治疗剂。参见例如,Pardoll in Nature Reviews Cancer (2012) 第12卷,第252-264页。示例性的免疫检查点抑制剂包括抑制以下项中的一种或多种的药剂:(i) 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA4)、(ii) 程序性细胞死亡蛋白1(PD1)、(iii) PDL1、(iv) LAB3、(v) B7-H3、(vi) B7-H4和(vii) TIM3。CTLA4抑制剂易普利姆玛(Ipilimumab)已被美国食品和药品管理局批准用于治疗黑素瘤。

[0546] 可以在治疗癌症中用作组合疗法的一部分的又其他药剂是靶向非检查点靶标的单克隆抗体药剂(例如,赫赛汀)和非细胞毒性药剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂)。

[0547] 可用作治疗癌症的联合疗法的一部分的其它药剂为消耗氨基酸或其它营养物、辐射的药剂以及引发综合应激反应或促进自噬的药剂。这种药剂可以包括天冬酰胺酶、激酶的精氨酸酶抑制剂如b-Raf和细胞毒性剂如顺铂。

[0548] 因此,本发明的另一个方面提供了治疗患者的癌症的方法,其中该方法包括向有需要的患者给予(i)治疗有效量的本文所述的GCN2调节剂(活化剂/抑制剂)化合物和(ii)第二抗癌剂,以便治疗该癌症,其中该第二治疗剂可以是上述另外的治疗剂之一(例如,丝裂霉素、维甲酸、里博莫司汀、吉西他滨、免疫检查点抑制剂或靶向非检查点靶标的单克隆抗体药剂)或以下项之一:

[0549] • 选自ALK抑制剂、ATR抑制剂、A2A拮抗剂、碱基切除修复抑制剂、Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂、布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂、CDC7抑制剂、CHK1抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、DNA-PK抑制剂、DNA-PK和mTOR两者的抑制剂、DNMT1抑制剂、DNMT1抑制剂加2-氯-脱氧腺苷、HDAC抑制剂、Hedgehog信号传导通路抑制剂、IDO抑制剂、JAK抑制剂、mTOR抑制剂、MEK抑制剂、MELK抑制剂、MTH1抑制剂、PARP抑制剂、磷酸肌醇3-激酶抑制剂、PARP1和DHODH两者的抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶-II抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR抑制剂和WEE1抑制剂的抑制剂;

[0550] • OX40、CD137、CD40、GITR、CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS的激动剂;

[0551] • 靶向以下项之一的治疗性抗体:CD20、CD30、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CAIX、PSMA、叶酸结合蛋白、神经节苷脂、Le、VEGF、VEGFR、VEGFR2、整合素 α V β 3、整合素 α 5 β 1、EGFR、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP、腱生蛋白、CD19、KIR、NKG2A、CD47、CEACAM1、c-MET、VISTA、CD73、CD38、BAFF、白介素-1 β 、B4GALNT1、白介素-6和白介素-6受体;

[0552] • 选自IL-12、IL-15、GM-CSF和G-CSF的细胞因子;

[0553] • 选自西普鲁塞-T(sipuleucel-T)、阿地白介素(化学名称为脱丙氨酰-1(des-alanyl-1),丝氨酸-125人白介素-2的人重组白介素-2产品)、达拉菲尼(化学名称为N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺的激酶抑制剂)、威罗菲尼(化学名称为丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺的激酶抑制剂)和2-氯-脱氧腺苷的治疗剂;或

[0554] • 胎盘生长因子、抗体-药物缀合物、溶瘤病毒或抗癌疫苗。

[0555] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是ALK抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是ALK抑制剂,包括色瑞替尼或克唑替尼。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是ATR抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是ATR抑制剂,包括AZD6738或VX-970。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是A2A拮抗剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是碱基切除修复抑制剂,包括甲氧胺。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是碱基切除修复抑制剂,如甲氧胺。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂,包括达沙替尼或尼罗替尼。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂,包括依鲁替尼(ibrutinib)。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是CDC7抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是CDC7抑制剂,包括RXDX-103或AS-141。

[0556] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是CHK1抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌

剂是CHK1抑制剂,包括MK-8776、ARRY-575或SAR-020106。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,包括帕博西尼。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是DNA-PK抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是DNA-PK抑制剂,包括MSC2490484A。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是DNA-PK和mTOR两者的抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂包括CC-115。

[0557] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是DNMT1抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是DNMT1抑制剂,包括地西他滨、RX-3117、瓜德希他滨(guadecitabine)、NUC-8000或氮杂胞苷。在某些实施方案中,该第二抗癌剂包括DNMT1抑制剂和2-氯-脱氧腺苷。在某些实施方案中,该第二抗癌剂包括ASTX-727。

[0558] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是HDAC抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是HDAC抑制剂,包括OBP-801、CHR-3996、艾替诺司他(etinostat)、雷斯米诺司他(resminostat)、普拉斯诺司他(pracinostat)、CG-200745、帕比司他、罗米地辛、莫赛替诺司他(mocetinostat)、贝利司他(belinostat)、AR-42、里库利诺司他(ricolinostat)、KA-3000或ACY-241。

[0559] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是Hedgehog信号传导通路抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是Hedgehog信号传导通路抑制剂,包括索尼德吉(sonidegib)或维莫德吉(vismodegib)。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是IDO抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是IDO抑制剂,包括INCB024360。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是JAK抑制剂。在某些实施例中,该第二抗癌剂是JAK抑制剂,包括鲁索利替尼或托法替尼。在某些实施例中,该第二抗癌剂是mTOR抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是mTOR抑制剂,包括依维莫司或替西罗莫司。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是MEK抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是MEK抑制剂,包括卡比替尼(cobimetinib)或曲美替尼。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是MELK抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是MELK抑制剂,包括ARN-7016、APTO-500或OTS-167。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是MTH1抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是MTH1抑制剂,包括(S)-克唑替尼、TH287或TH588。

[0560] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是PARP抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是PARP抑制剂,包括MP-124、奥拉帕尼、BGB-290、他拉唑帕尼(talazoparib)、维利帕尼(veliparib)、尼拉帕尼(niraparib)、E7449、鲁卡帕布(rucaparib)或ABT-767。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是磷酸肌醇3-激酶抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是磷酸肌醇3-激酶抑制剂,包括艾代拉里斯(idelalisib)。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是PARP1和DHODH两者的抑制剂(即,抑制聚ADP核糖聚合酶1和二氢乳清酸脱氢酶两者的药剂)。

[0561] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是蛋白酶体抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是蛋白酶体抑制剂,包括硼替佐米或卡非佐米。在某些实施例中,该第二抗癌剂是拓扑异构酶-II抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是拓扑异构酶-II抑制剂,包括vosaroxin。

[0562] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施例中,该第二抗癌剂是酪氨酸激酶抑制剂,包括博舒替尼、卡博替尼、伊马替尼或帕纳替尼。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是VEGFR抑制剂。在某些实施例中,该第二抗癌剂是VEGFR抑制剂,包

括瑞格非尼。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是WEE1抑制剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是WEE1抑制剂,包括AZD1775。

[0563] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是OX40、CD137、CD40、GITR、CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS的激动剂。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是选自下组的治疗性抗体,该组由以下各项组成:利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗、brentuximab vedotin、吉妥珠单抗奥佐米星、阿仑单抗、IGN101、阿德木单抗(adecatumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、huA33、佩姆图单抗(pemtumomab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、米内图单抗(minetumomab)、cG250、J591、Mov18、法利珠单抗(farletuzumab)、3F8、ch14.18、KW-2871、hu3S193、lgN311、贝伐单抗、IM-2C6、帕唑帕尼、索拉非尼、阿西替尼、CDP791、乐伐替尼(lenvatinib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、伊瑞西珠(etaracizumab)、伏洛昔单抗(volociximab)、西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗、806、阿法替尼(afatinib)、埃罗替尼、吉非替尼、奥斯替尼(osimertinib)、凡德他尼、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、MM-121、AMG 102、METMAB、SCH 900105、AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R1507、CP 751871、KB004、IIIA-4、玛帕图单抗(mapatumumab)、HGS-ETR2、CS-1008、地诺单抗、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、F19、81C6、MEDI551、利利单抗(lirilumab)、MEDI9447、达雷木单抗(daratumumab)、贝利木单抗、康纳单抗、地努图希单抗(dinutuximab)、司妥昔单抗(siltuximab)以及托珠单抗。

[0564] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是胎盘生长因子。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是胎盘生长因子,包括阿柏西普(ziv-aflibercept)。在某些实施例中,该第二抗癌剂是抗体-药物缀合物。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是选自下组的抗体-药物缀合物,该组由以下各项组成:brentoxumab vedotin和trastuzumab emtransine。

[0565] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是溶瘤病毒。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是溶瘤病毒talimogene laherparepvec。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是抗癌疫苗。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是选自下组的抗癌疫苗,该组由以下各项组成:GM-CSF肿瘤疫苗、STING/GM-CSF肿瘤疫苗和NY-ESO-1。在某些实施方案中,该第二抗癌剂是选自IL-12、IL-15、GM-CSF和G-CSF的细胞因子。

[0566] 在某些实施方案中,该第二抗癌剂是选自西普鲁塞-T、阿地白介素(化学名称为脱丙氨酰-1(des-alanyl-1),丝氨酸-125人白介素-2的人重组白介素-2产品)、达拉菲尼(化学名称为N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺的激酶抑制剂)、威罗菲尼(化学名称为丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺的激酶抑制剂)和2-氯-脱氧腺苷的治疗剂。

[0567] 组合疗法中使用的活性成分的剂量和给药方案可以由主治医师决定。在某些实施方案中,GCN2调节剂(抑制剂/活化剂)或相关化合物(例如,式I任一种的化合物)和所述一种或多种另外的治疗剂可以按当此类药剂用作单一疗法治疗该障碍时的常用剂量来给予。在其他实施例中,GCN2调节剂(抑制剂/活化剂)或相关化合物(例如,式I任一种的化合物)和所述一种或多种另外的治疗剂可以按低于当此类药剂用作单一疗法治疗该障碍时的常用剂量的剂量来给予。在某些实施方案中,GCN2调节剂(抑制剂/活化剂)或相关化合物(例如,式I任一种的化合物)和所述一种或多种另外的治疗剂存在于适合口服给药的同一组合

物中。

[0568] 在某些实施方案中,GCN2调节剂(抑制剂/活化剂)或相关化合物(例如,式I任一种的化合物)和所述一种或多种另外的治疗剂可以相加地或协同地起作用。斜同组合可以允许使用较低剂量的组合疗法的一种或多种药剂和/或较不频繁地给予组合疗法的一种或多种药剂。一种或多种药剂的较低剂量或较低给药频率可以降低疗法的毒性而不降低疗法的功效。

[0569] 本发明的另一个方面是试剂盒,其包含治疗有效量的GCN2调节剂(抑制剂/活化剂)或相关化合物(例如,式I任一种的化合物),药学上可接受的载体、媒介物或稀释剂,和任选地至少一种上面列出的另外的治疗剂。

[0570] 药物组合物和给药考虑

[0571] 如上所述的,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的一种或多种上文所述的化合物,与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制。所述药物组合物可以专门配制用于以固体或液体形式给予,包括适合于以下项的那些:(1)口服给药,例如灌服剂(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如针对经颊、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于向舌施用的糊剂;(2)肠胃外给药,例如通过皮下、肌肉、静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液或悬浮液、或持续释放配制品;(3)局部施用,例如作为施用于皮肤的乳膏剂、软膏剂、或控释贴剂或喷雾剂;(4)阴道内地或直肠内地,例如作为阴道栓、乳膏剂或泡沫剂;(5)舌下地;(6)经眼地;(7)经皮地;或(8)经鼻地。

[0572] 如本文所用的短语“治疗有效量”意指化合物、材料或包含本发明化合物的组合物的至少在动物体内的细胞亚群中以适用于任何医学治疗的合理效益/风险比有效地产生一些所希望的治疗效果的量。

[0573] 本文采用短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,其适合用于与人类和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0574] 湿润剂、乳化剂和润滑剂以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于所述组合物中。

[0575] 本发明的配制品包括适用于口服、经鼻、局部(包括经颊和舌下)、经直肠、经阴道和/或肠胃外给药的那些。所述配制品可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过配药学领域熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主、具体给药模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是该化合物的产生治疗效果的那个量。通常,在百分之百中,这个量的范围将是约0.1%至约99%的活性成分,优选地从约5%至约70%,最优选地从约10%至约30%。

[0576] 在某些实施方案中,本发明的配制品包含选自下组的赋形剂,该组由以下各项组成:环糊精、纤维素、脂质体、胶束形成剂;以及本发明的化合物。在某些实施方案中,前述配制品使得本发明的化合物可口服生物利用。

[0577] 制备这些配制品或组合物的方法包括使本发明的化合物与载体和任选地一种或多种辅助成分结合的步骤。通常,通过使本发明的化合物与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀且紧密地结合,并且然后(必要的话)使产品成形,以制备所述配制品。

[0578] 适于口服给药的本发明的配制品可以呈胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、糖锭剂(使用

调味基质)、粉剂、颗粒剂的形式,或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酞剂或糖浆剂,或作为软锭剂(使用惰性基质)和/或作为漱口剂等,各自含有预定量的本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂给予。

[0579] 在本发明用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂、栓剂等)中,活性成分与一种或多种药学上可接受的载体和/或以下任何物质混合:(1)填充剂或增量剂;(2)粘合剂;(3)湿润剂;(4)崩解剂;(5)溶液阻滞剂;(6)吸收促进剂,如季铵化合物和表面活性剂;(7)湿润剂;(8)吸收剂;(9)润滑剂;(10)着色剂;和(11)控释剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包含缓冲剂。

[0580] 片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备。压制片可以使用粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂、表面活性剂和/或分散剂来制备。模制片可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。

[0581] 本发明药物组合物的片剂以及其他固体剂型(如糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂)可以任选地被刻痕或用包衣和壳来制备,如肠溶包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们也可以使用例如处于不同比例的羟丙基甲基纤维素被配制提供其中活性成分的缓慢或控制释放,从而提供所希望的释放曲线、其他聚合物基质、脂质体和/或微球。它们可以被配制用于快速释放,例如冷冻干燥。它们可以通过例如经由细菌截留过滤器过滤、或将灭菌剂以无菌的固体组合物(它们可以在使用前立即溶解或分散于无菌水或一些其他无菌可注射介质中)的形式并入而杀菌。这些组合物还可以任选地含有遮光剂,并且可以是这样一种组合物,该组合物在胃肠道的某一部分中任选地以延迟的方式仅或优先释放所述一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。该活性成分还可以呈微囊化形式,适当时,具有一种或多种上述赋形剂。

[0582] 用于口服给予本发明化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂以及酞剂。除了活性成分以外,所述液体剂型可以含有本领域通常使用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂。

[0583] 除了惰性稀释剂,所述口服组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0584] 除活性化合物之外,悬浮液还可以含有悬浮剂。

[0585] 本发明的药物组合物的用于直肠或阴道给药的配制品可以作为栓剂存在,其可以通过将一种或多种本发明化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,并且其在室温下为固体,但在体温下为液体,因此将在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0586] 本发明的适用于阴道给药的配制品还包括含有本领域已知适当的载体的阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂配制品。

[0587] 用于局部或经皮给予本发明的化合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。可以将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体并且与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0588] 经皮贴剂具有另外的优点,即提供本发明化合物至身体的受控递送。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。吸收促进剂也可以用来增加该化合物穿

过皮肤的流量。此流量速率可以通过提供速率控制膜或将该化合物分散在聚合物基质或凝胶中来进行控制。

[0589] 眼用配制品、眼膏剂、粉剂、溶液等也被考虑在本发明的范围内。

[0590] 适用于肠胃外给药的本发明的药物组合物包含一种或多种本发明化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,或可以在将要使用之前重构成无菌注射液或分散液的无菌粉末,其可以含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0591] 适当的流动性可以例如通过使用包衣材料(如卵磷脂)、在分散液的情况下通过维持所要求的颗粒大小、以及通过使用表面活性剂来维持。

[0592] 这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。预防微生物在目标化合物上的作用可以通过包含不同抗菌和抗真菌剂来保证。还可以希望的是将等渗剂包括在所述组合物中。另外,可以通过包含延迟吸收的药剂(如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射药物形式的延长吸收。

[0593] 在一些情况下,为了延长药物的作用,希望的是减缓皮下注射或肌肉注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性不佳的结晶或非晶态材料的液体悬浮液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又可能取决于晶体大小和晶型。可替代地,肠胃外给予的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中来实现。

[0594] 可注射的长效形式是通过在可生物降解的聚合物中形成目标化合物的微胶囊基质来制备。取决于药物与聚合物的比率以及所应用的特定聚合物的性质,可以对药物释放的速率进行控制。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备长效可注射配制品。

[0595] 当本发明的化合物作为药物给予人和动物时,它们可以本身给药,或者作为含有例如0.1%至99%(更优选地10%至30%)的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物给药。

[0596] 本发明的制剂可以口服地、肠胃外地、局部地或经直肠地给药。它们当然以适合于每种给药途径的形式给予。例如,它们以片剂或胶囊剂形式通过注射、吸入、洗眼液、软膏剂、栓剂等给药,通过注射、输注或吸入给予;通过洗剂或软膏剂局部给药;以及通过栓剂直肠给药。口服给药是优选的。

[0597] 如本文所用的短语“肠胃外给药”和“肠胃外地给药”意指不同于肠和局部给药的给药模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0598] 如本文所用的短语“全身给药”、“全身地给药”、“外周给药”和“外周地给药”意指除了直接用于中枢神经系统以外给予化合物、药物或其他材料,使得它进入患者的系统并且因此,会进行代谢和其他类似过程,例如皮下给药。

[0599] 这些化合物可以通过任何合适的给药途径给予人和其他动物进行治疗,包括口服地、经鼻地(如通过例如喷雾剂)、经直肠地、阴道内地、肠胃外地、脑池内地和局部地,如通过粉剂、软膏剂或滴剂,包括经颊地和舌下地。

[0600] 不管所选择的给药途径,可以合适的水合形式使用的本发明的化合物和/或本发

明的药物组合物通过本领域的技术人员已知的常规方法配制成药学上可接受的剂型。

[0601] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可以改变以便获得对于具体患者、组合物和给药模式有效实现所希望的治疗应答,而对该患者无毒的活性成分的量。

[0602] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所应用的本发明的具体化合物或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所应用的具体化合物的排泄速率或代谢、吸收的速率和程度、治疗的持续时间、与所应用的具体化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况和以前病史以及医学领域熟知的类似因素。

[0603] 具有本领域普通技术的医生或兽医可以容易地确定并且开出所需药物组合物的有效量。例如,医生或兽医能以低于实现所希望的治疗效果所需的水平开始在药物组合物中所用的本发明化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直到实现所希望的效果。

[0604] 通常,本发明化合物的合适的日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的那个量。通常这样的有效剂量将取决于以上描述的因素。优选地,以约0.01mg/kg至约200mg/kg,更优选地以约0.1mg/kg至约100mg/kg,甚至更优选地以约0.5mg/kg至约50mg/kg给予所述化合物。当本文所述的化合物与另一种药剂(例如像敏化剂)共给予时,有效量可以少于当该药剂单独使用时的量。

[0605] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以在一天中以适当间隔作为2、3、4、5、6或更多个亚剂量分开给予,任选地以单位剂型。优选的剂量是每天一次给药。

[0606] 本发明进一步提供了包含用于治疗本文所述的医学障碍的治疗有效量的本文所述的(氮杂)吡唑基-芳基磺酰胺或相关化合物的单位剂型(如片剂或胶囊剂)。

实施例

[0607] 以下代表性实例旨在帮助说明本发明,无意也不应解释为限制本发明的范围。

[0608] 本文提供的化合物可使用以下一般方法和程序从容易获得的起始材料制备。应当理解,在典型或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)下时,也可以使用其他工艺条件,除非另有说明。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂而变化,但这些条件可由本领域技术人员通过常规优化来确定。

[0609] 此外,对本领域技术人员显而易见的是,常规保护基团可能是防止某些官能团经历不期望的反应所必需的。为特定官能团选择合适的保护基团以及保护和去保护的合适条件是本领域众所周知的。例如,许多保护基团及其引入和去除描述于T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991,以及其中引用的参考文献中。

[0610] 本文提供的化合物可通过已知的标准程序分离和纯化。这些方法包括重结晶、过滤、快速色谱、研磨、高压液相色谱(HPLC)或超临界流体色谱(SFC)。注意,快速色谱可以手动进行,也可以通过自动系统进行。本文提供的化合物可以通过已知的标准方法来表征,例如核磁共振光谱(NMR)或液相色谱质谱(LCMS)。NMR化学位移以百万分率(ppm)报告,并使用本领域技术人员熟知的方法产生。

[0611] 缩写列表:

[0612] Ac 乙酰基

[0613]	ACN	乙腈
[0614]	AcOH	乙酸
[0615]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0616]	BAST	二(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫
[0617]	Boc	叔丁基氧基羰基
[0618]	BINAP	2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘
[0619]	BINOL	1,1'-二-2-萘酚
[0620]	BPO	过氧化苯甲酰
[0621]	COD	1,5-环辛二烯
[0622]	Cy	环己基
[0623]	CDI	羰基二咪唑
[0624]	DAST	二乙基氨基三氟化硫
[0625]	dba	二亚苄基丙酮
[0626]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
[0627]	DCE	二氯乙烷
[0628]	DCM	二氯甲烷
[0629]	DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
[0630]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0631]	DHP	二氢吡喃
[0632]	DIEA	二异丙基乙基胺
[0633]	DMA	二甲基乙酰胺
[0634]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0635]	DMF	二甲基甲酰胺
[0636]	DMSO	二甲基亚砷
[0637]	dppf	1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁
[0638]	dtbbpy	4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶
[0639]	dtbpf	1,1'-二(二-叔丁基膦基)二茂铁
[0640]	EA	乙酸乙酯
[0641]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0642]	EtOAc	乙酸乙酯
[0643]	FA	甲酸
[0644]	HATU	1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐
[0645]	HMDS	二(三甲基甲硅烷基)酰胺
[0646]	HPLC	高效液相色谱法
[0647]	IBX	2-碘酰基苯甲酸
[0648]	IPA	异丙醇
[0649]	LAH	氢化铝锂
[0650]	LCMS	液相色谱法-质谱分析

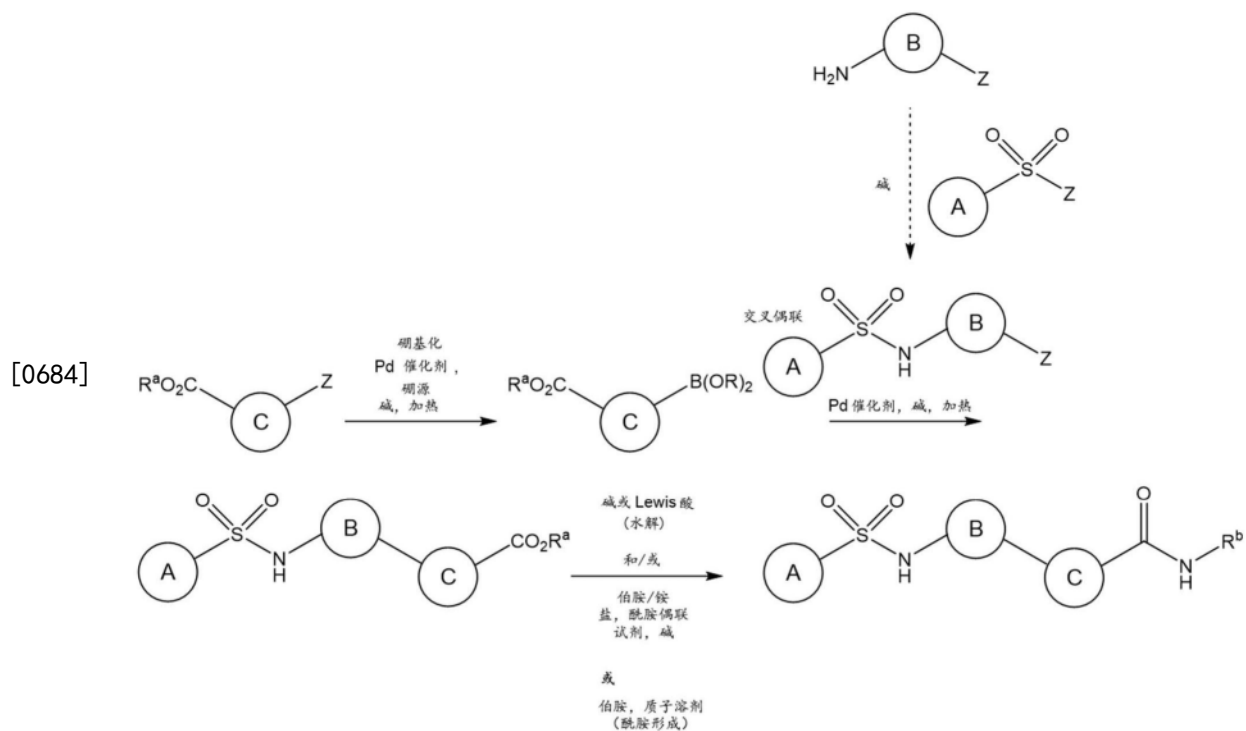
[0651]	LDA	二异丙基酰胺锂
[0652]	MeCN	乙腈
[0653]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0654]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0655]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0656]	NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
[0657]	NMI	N-甲基咪唑
[0658]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0659]	NMR	核磁共振光谱学
[0660]	PE	石油醚
[0661]	Pin	频哪醇合
[0662]	PMB	对甲氧基苄基
[0663]	Py	吡啶
[0664]	rt	室温
[0665]	RT	保留时间
[0666]	SEM	三甲基甲硅烷基乙氧基甲基
[0667]	SFC	超临界流体色谱法
[0668]	TBAB	四丁基溴化铵
[0669]	TBAF	氟化四丁铵
[0670]	TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
[0671]	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0672]	TCFH	氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐
[0673]	TEA	三乙胺
[0674]	Tf	三氟甲磺酸盐/三氟甲烷磺酸盐
[0675]	TFA	三氟乙酸
[0676]	TFAA	三氟乙酸酐
[0677]	TMAD	N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺
[0678]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0679]	Ts	甲苯磺酰基

[0680] 一般方案

[0681] 在一些实施方案中,可使用包含如下所述的方案1-14中的一个或多个的工艺来制造本公开的化合物。由虚线箭头表示的反应步骤应被理解为是任选的。除非另有说明,方案的变量如本文所定义。反应条件应该理解为示例性的而非限制性的,并且可以在合适的溶剂存在下发生。

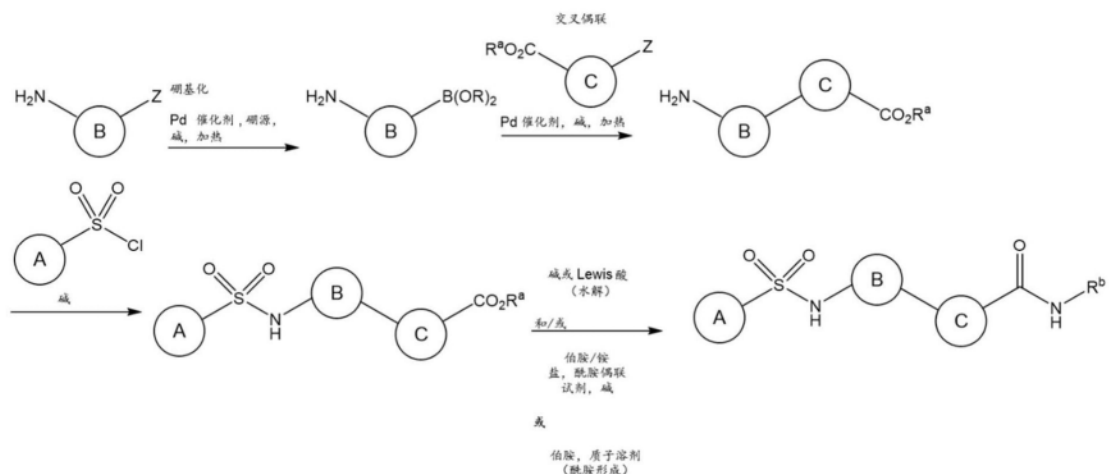
[0682] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案1的方法合成,其中Z为卤素,R为烷基,R^a为烷基,且R^b为取代或未取代的烷基。

[0683] 方案1

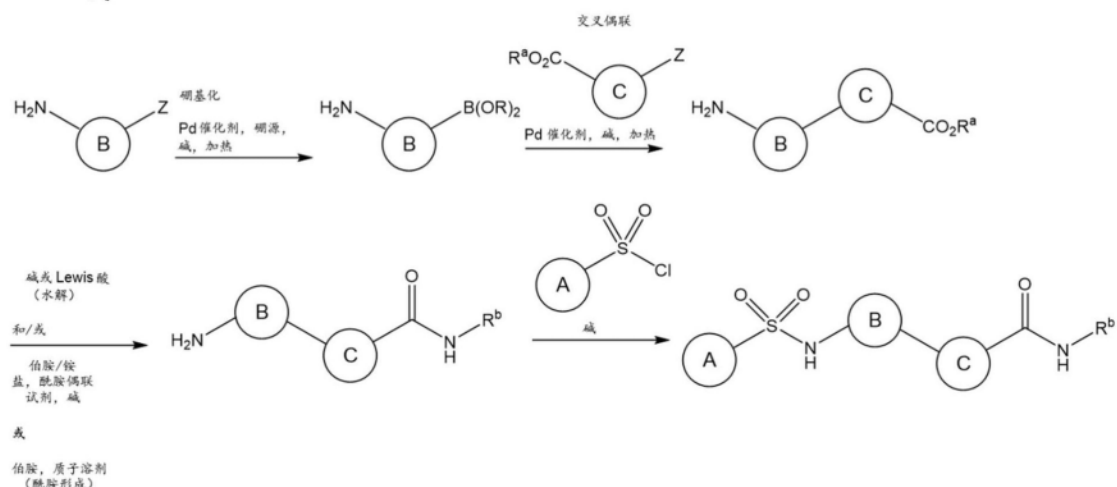


[0685] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案2的方法合成,其中Z为卤素, R为烷基, R^a为烷基,且R^b为取代或未取代的烷基。

[0686] 方案2

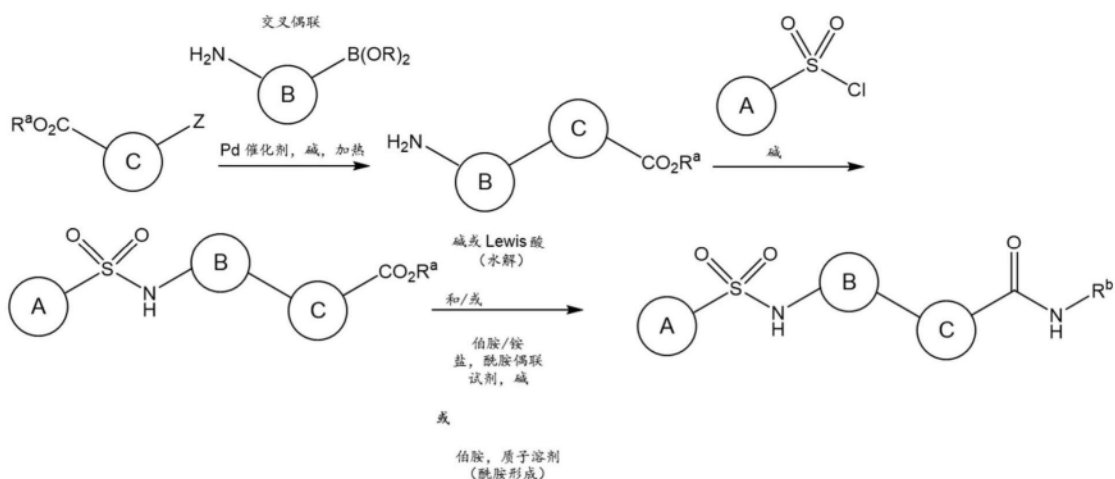


[0687] 或



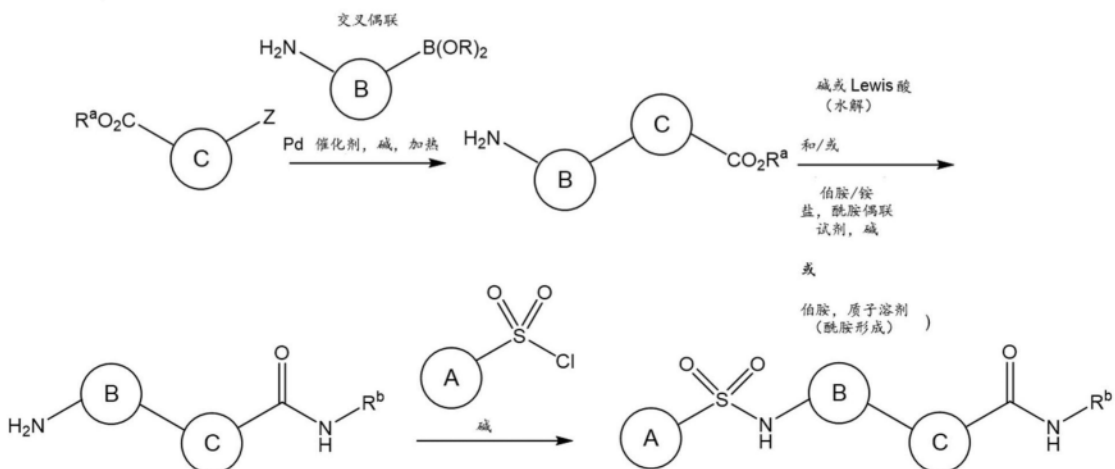
[0688] 在一些实施方案中, 本发明的化合物可使用包括方案3的方法合成, 其中Z为卤素, R为烷基, R^a 为甲基, 且 R^b 为取代或未取代的烷基。

[0689] 方案3



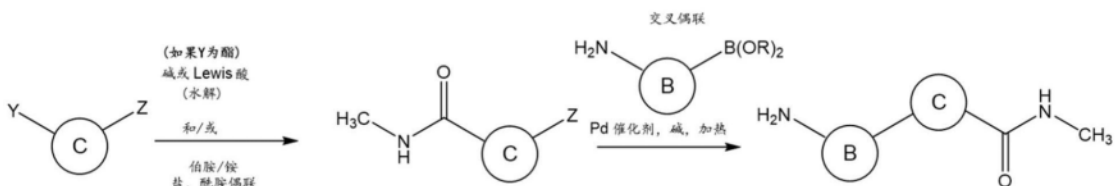
[0690]

或

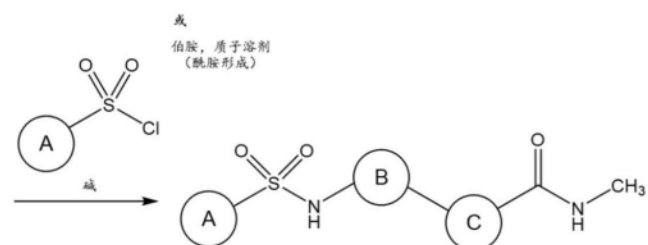


[0691] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案4的方法合成,其中Z为卤素, Y为酰胺或酯,且R为烷基。

[0692] 方案4

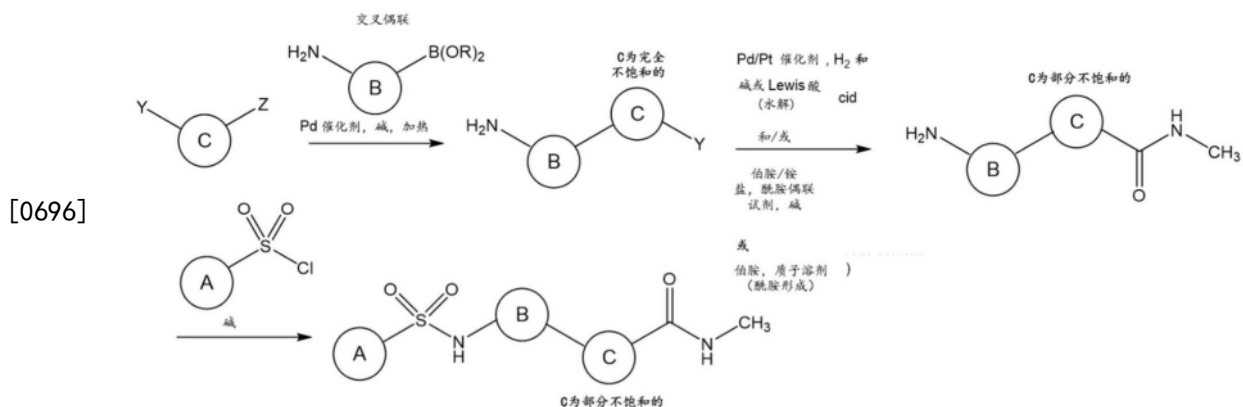


[0693]



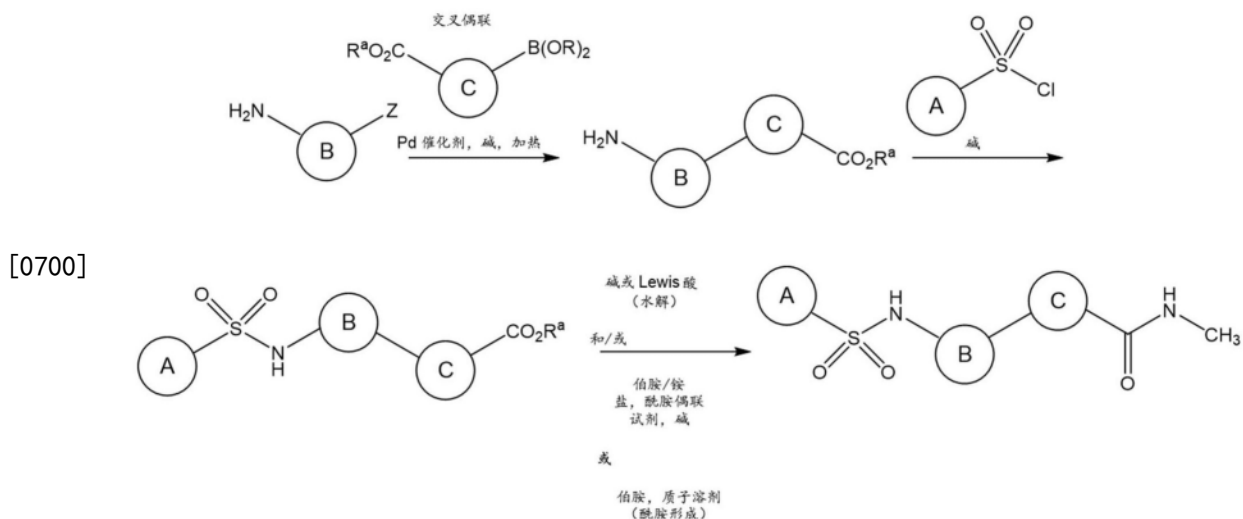
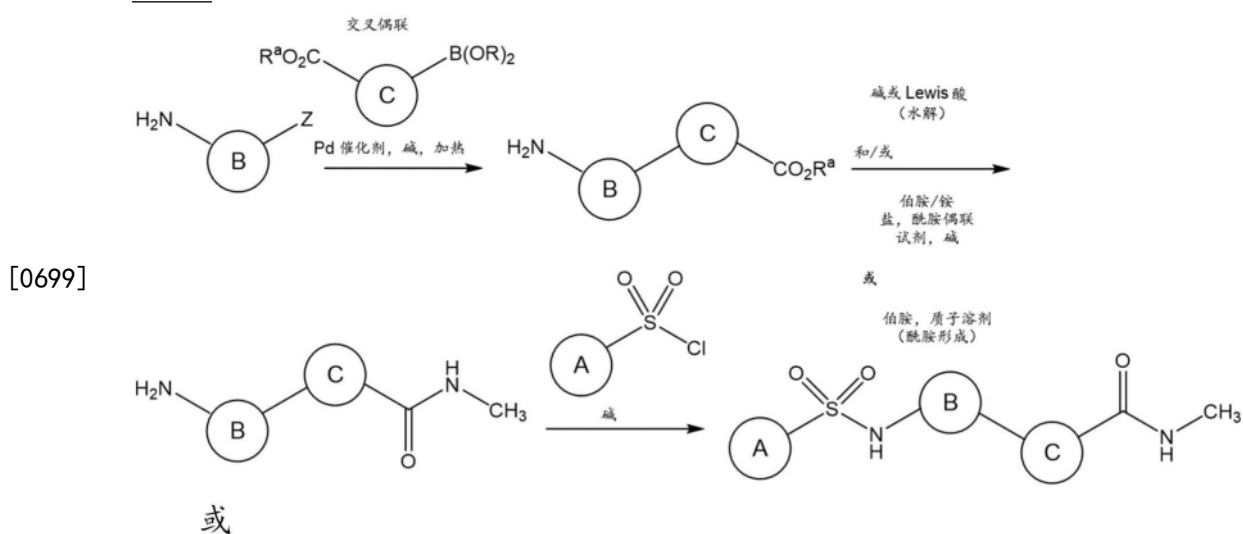
[0694] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案5的方法合成,其中Z为卤素, Y为酰胺或酯,且R为烷基。

[0695] 方案5



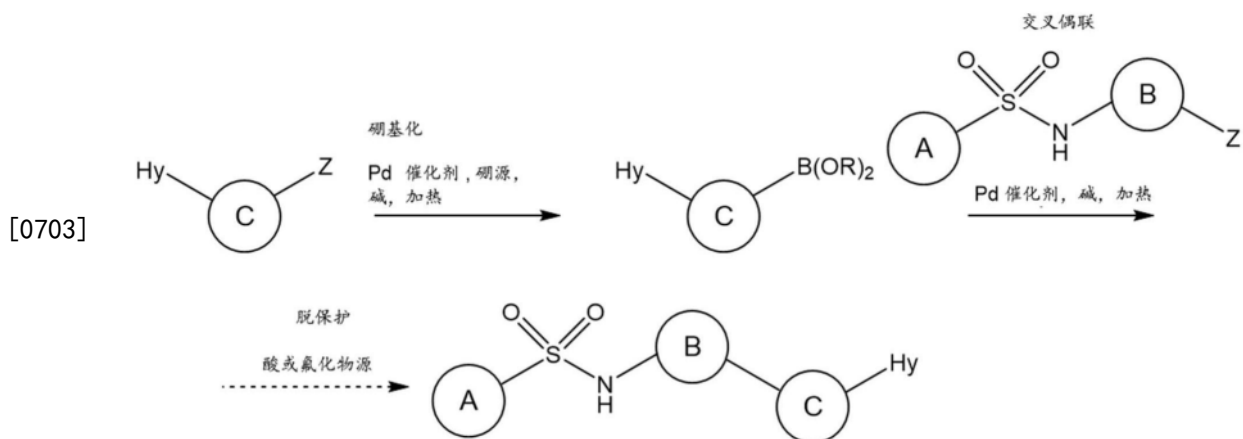
[0697] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案6的方法合成,其中Z为卤素, R为烷基,且R^a为烷基。

[0698] 方案6



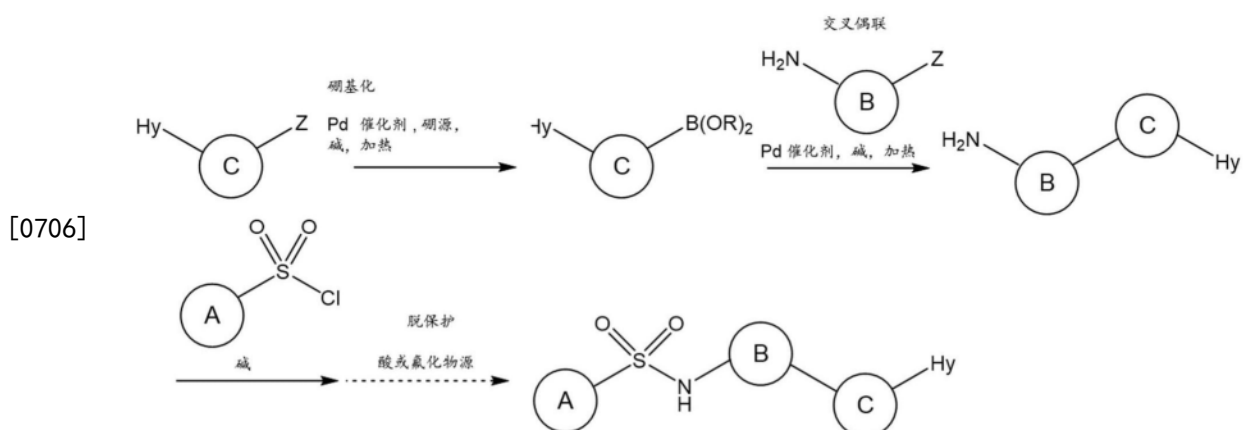
[0701] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案7的方法合成,其中Z为卤素, R为烷基,且Hy为杂环或杂芳基。

[0702] 方案7



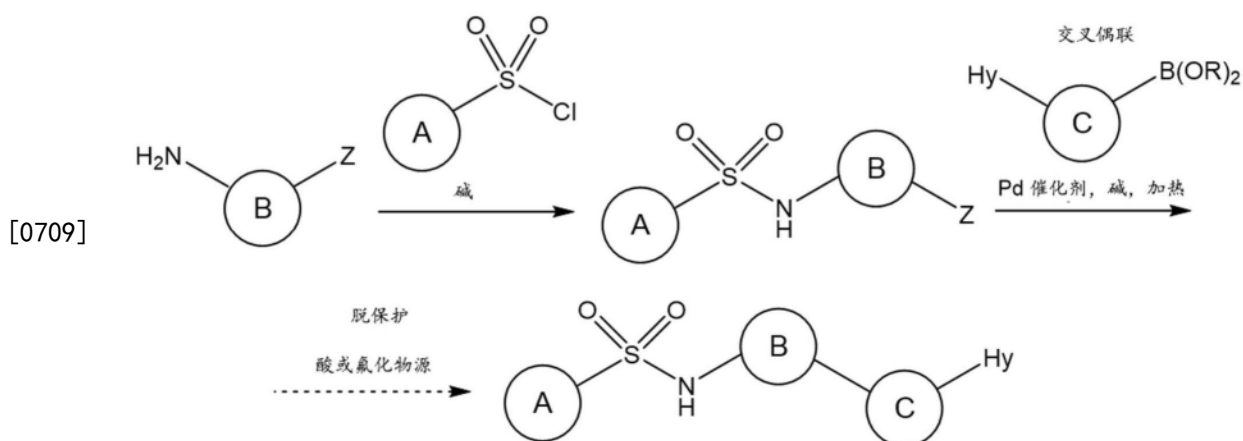
[0704] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案8的方法合成,其中Z为卤素, R为烷基,且Hy为杂环或杂芳基。

[0705] 方案8



[0707] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案9的方法合成,其中Z为卤素, R为烷基,且Hy为杂环或杂芳基。

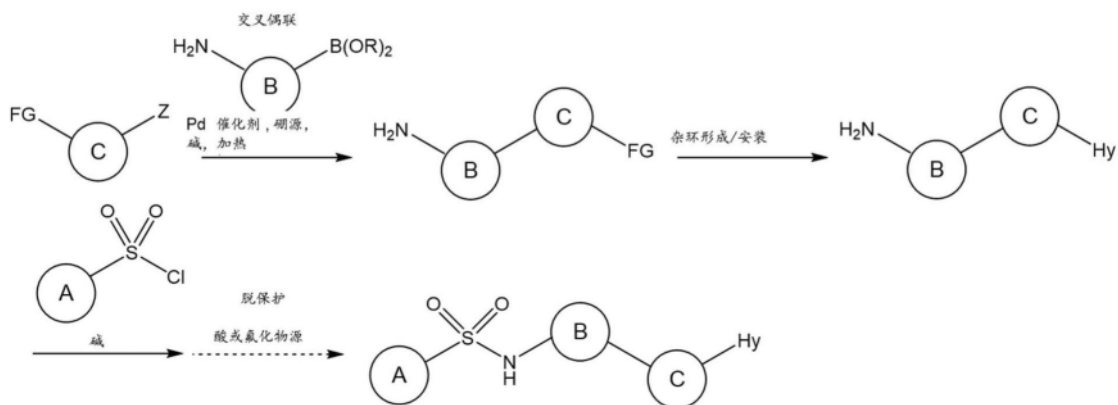
[0708] 方案9



[0710] 在一些实施方案中,本公开的化合物可使用包括方案10的方法合成,其中Z是卤素, R是烷基, FG是可容易转化成杂环或杂芳基的官能团, Hy是杂环或杂芳基。在一些实施方案中, FG是氰基, 并且可以与例如具有碱和/或酸的氨基醛缩醛, 或者具有碱的脒试剂反应, 以形成杂环或杂芳基。在一些实施方案中, FG是卤素, 并且可以与杂环基或杂芳基有机锂试

剂和金属催化剂反应。

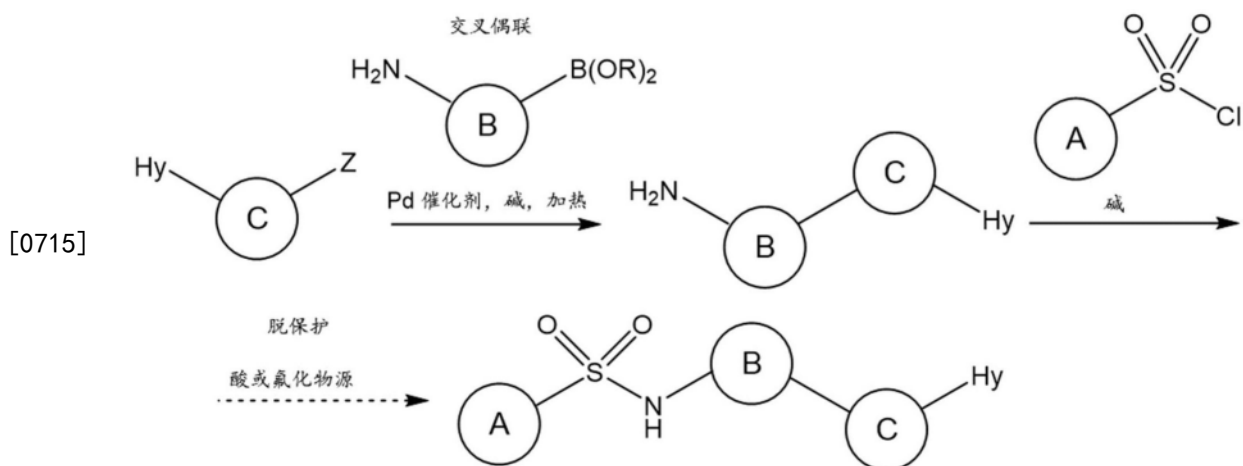
[0711] 方案10



[0712]

[0713] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案11的方法合成,其中Z为卤素,R为烷基,且Hy为杂环或杂芳基。

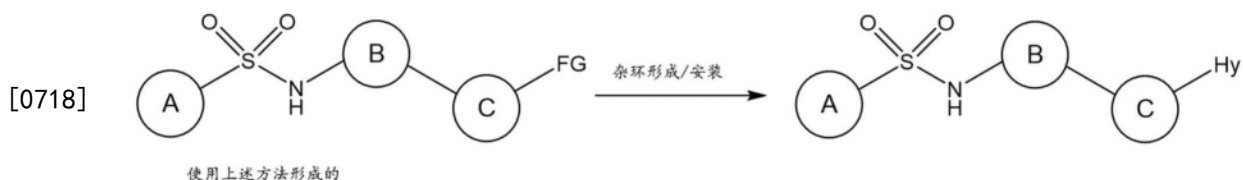
[0714] 方案11



[0715]

[0716] 在一些实施方案中,本公开的化合物可以使用包括方案12的方法来合成,其中FG是可以容易地转化成杂环或杂芳基的官能团,Hy是杂环或杂芳基。在一些实施方案中,FG是氰基,并且可以与例如具有碱和/或酸的氨基醛缩醛,或者具有碱的脒试剂反应,以形成杂环或杂芳基。在一些实施方案中,FG是卤素,并且可以与杂环基或杂芳基有机锂和金属催化剂反应。

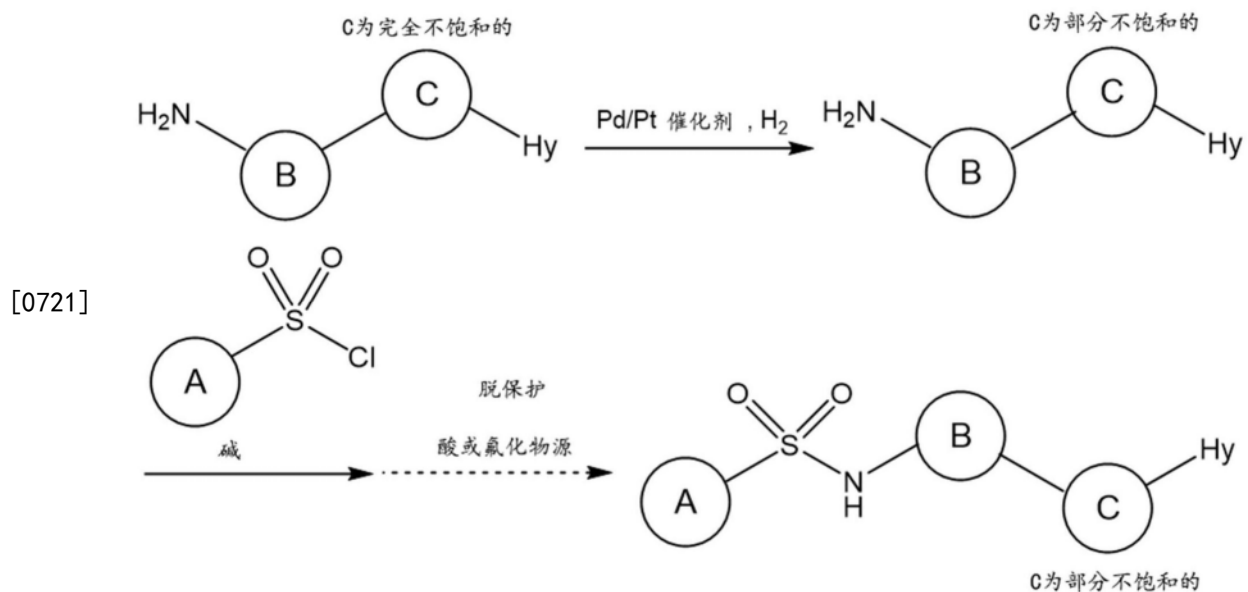
[0717] 方案12



[0718]

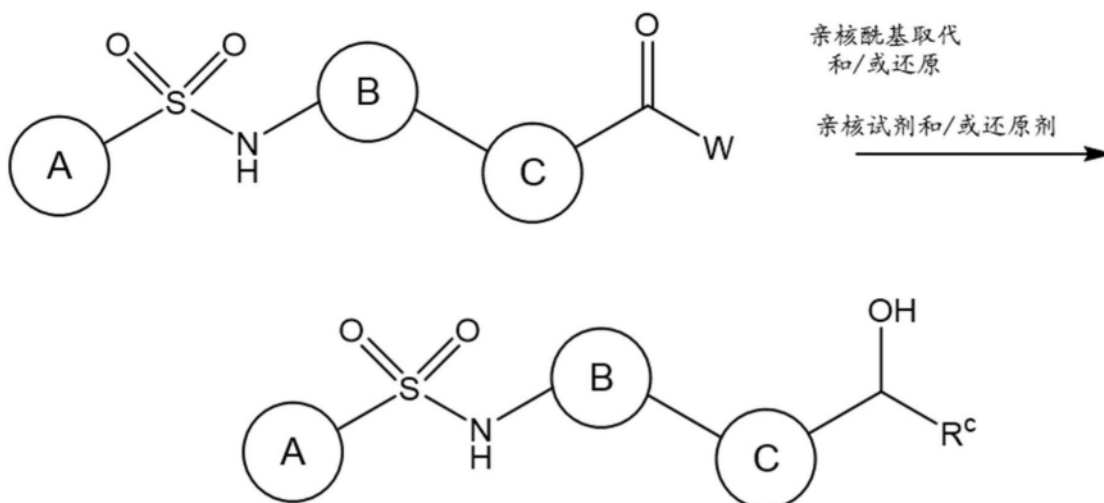
[0719] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案13的方法合成,其中Hy为杂环或杂芳基。

[0720] 方案13

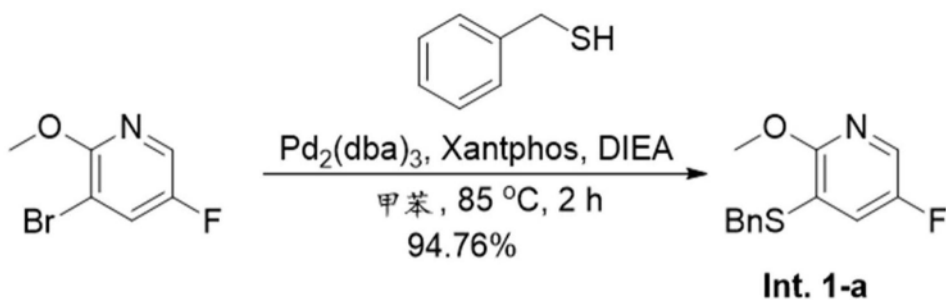


[0722] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用包括方案14的方法合成,其中W为-NCH₃或-OCH₃,且R^c为H或甲基。

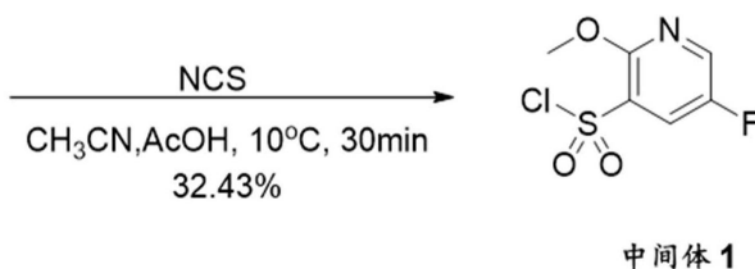
[0723] 方案14



[0725] 实施例1:合成5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(中间体1)



[0726]



[0727] 合成中间体1-a:3-(苄基硫基)-5-氟-2-甲氧基吡啶

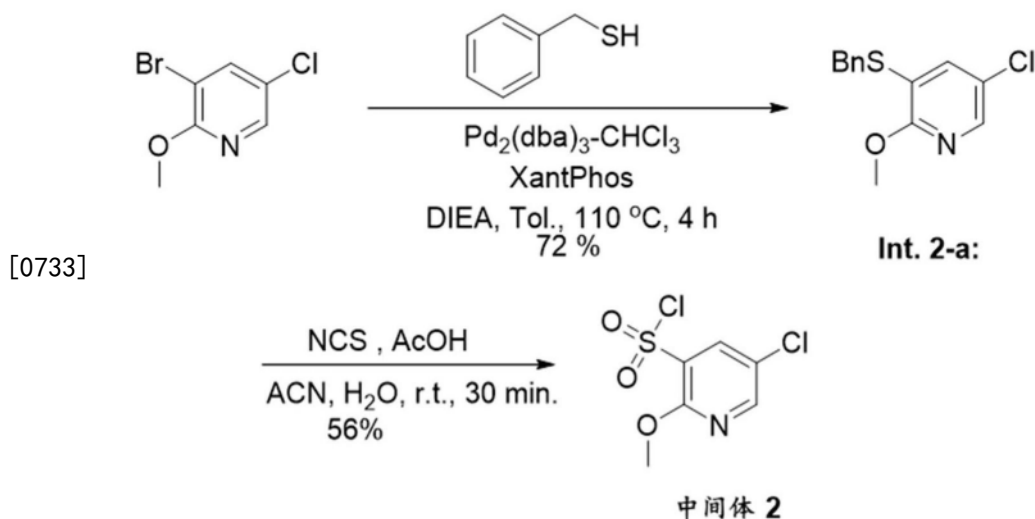
[0728] 向2000mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶(150g, 728mmol, 1当量)、苄基硫醇(109g, 878mmol, 1.2当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41.9g, 36mmol, 0.05当量)、Xantphos(30g, 52mmol, 0.07当量)、DIEA(189g, 1.46mol)和甲苯(1.2L)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h,然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱以得到3-(苄基硫基)-5-氟-2-甲氧基吡啶(172g, 95%产率),其为无色油状物。

[0729] 合成中间体1:5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯

[0730] 向2000mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-(苄基硫基)-5-氟-2-甲氧基吡啶(172g, 690mmol, 1当量)和 CH_3CN (1000mL)。然后在10℃添加HCl(57mL)。向其在10℃分批添加NCS(368.5g, 2760mmol, 4当量)。所得溶液在10~20℃在水/冰浴中搅拌30分钟。所得溶液用2000mL H_2O 稀释且用2x1.5L二氯甲烷萃取。合并的有机物用2000ml盐水洗涤且用无水硫酸钠干燥,然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱,将其用PE洗脱。5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(50.5g, 32%产率)作为白色固体分离。

[0731] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, 氯仿-d, ppm): δ 8.366 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.043-8.011 (m, 1H), 4.178 (s, 3H)。

[0732] 实施例2:合成5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(中间体2)



[0734] 合成中间体2-a:3-(苄基硫基)-5-氯-2-甲氧基吡啶

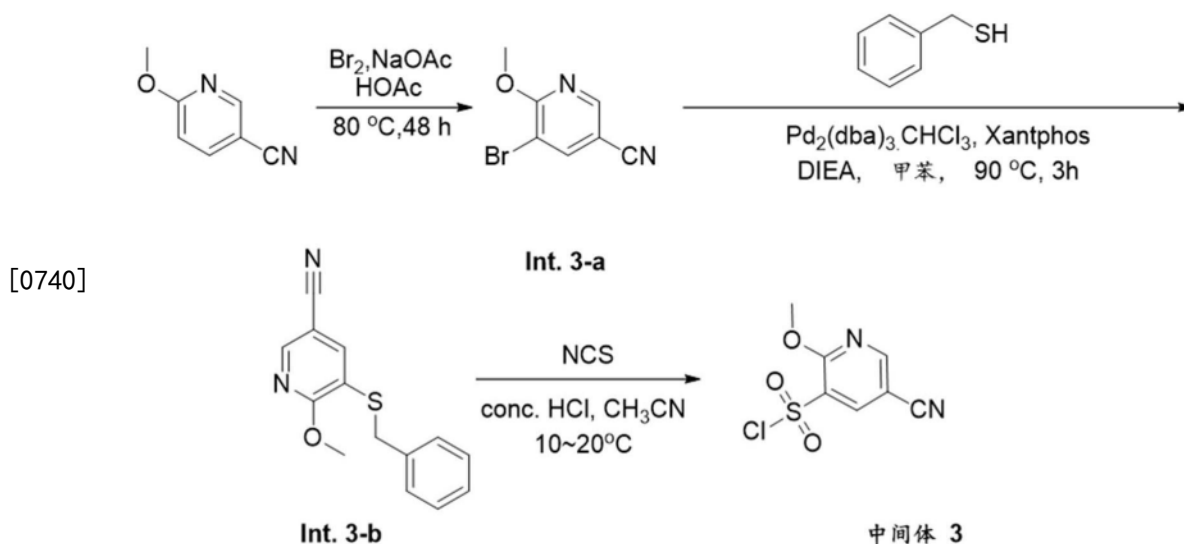
[0735] 向3000mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶中添加3-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(150g,678mmol,1.0当量)、甲苯(1500mL)、苄基甲硫醇(92.6g,746mmol,1.1当量)、DIEA(175.4g,1357mmol,2.0当量)、XantPhos(3.9g,6mmol,0.01当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (5.3g,5mmol0.0075当量)。所得溶液在110℃在油浴中搅拌4h。固体通过过滤除去且将滤液浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用PE:EA=20:1洗脱。将合适的级分浓缩得到固体,将其用PE(3V)浆化。固体通过过滤去除且干燥以得到3-(苄基硫基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(130g,72%产率),其为黄色固体。

[0736] 合成中间体2:5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯

[0737] 向4000mL圆底烧瓶填充3-(苄基硫基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(130g,490mmol,1当量)、MeCN(2600mL,20V)、 H_2O (130mL,1V)、乙酸(294g,491mmol,10当量)和NCS(196g,1471mmol,3.0当量)。所得溶液在25℃搅拌30分钟。反应通过添加1000mL水淬灭,且用2x1000mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用 H_2O 洗涤且浓缩。所得溶液用500mL乙醚稀释且固体通过过滤去除。将滤液浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(100:1)洗脱。浓缩的产物用300mL己烷浆化且保持在0℃达1h。固体通过过滤去除且干燥以得到5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(66.5g,56%产率),其为白色固体。

[0738] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, CDCl_3 ,ppm): δ 8.45(d, $J=2.5\text{Hz}$,1H),8.23(d, $J=2.6\text{Hz}$,1H),4.21(s,3H)。

[0739] 实施例3:合成5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(中间体3)



[0741] 合成中间体3-a:5-溴-6-甲氧基吡啶-3-甲腈

[0742] 在室温向2L圆底烧瓶添加6-甲氧基吡啶-3-甲腈(100g,746mmol,1当量)、HOAc(1000mL)、NaOAc(61g,746mmol,1当量)和Br₂(235g,1490mmol,2当量)。所得混合物在80℃搅拌48h。将混合物冷却至室温且用冰水(3L)稀释。沉淀的固体通过过滤收集且悬浮于1L PE:EA=5:1,将其在室温搅拌1h。沉淀的固体通过过滤收集且干燥以得到5-溴-6-甲氧基吡啶-3-甲腈(70g,44%产率),其为淡黄色固体。

[0743] 合成中间体3-b:5-(苄基硫基)-6-甲氧基吡啶-3-甲腈

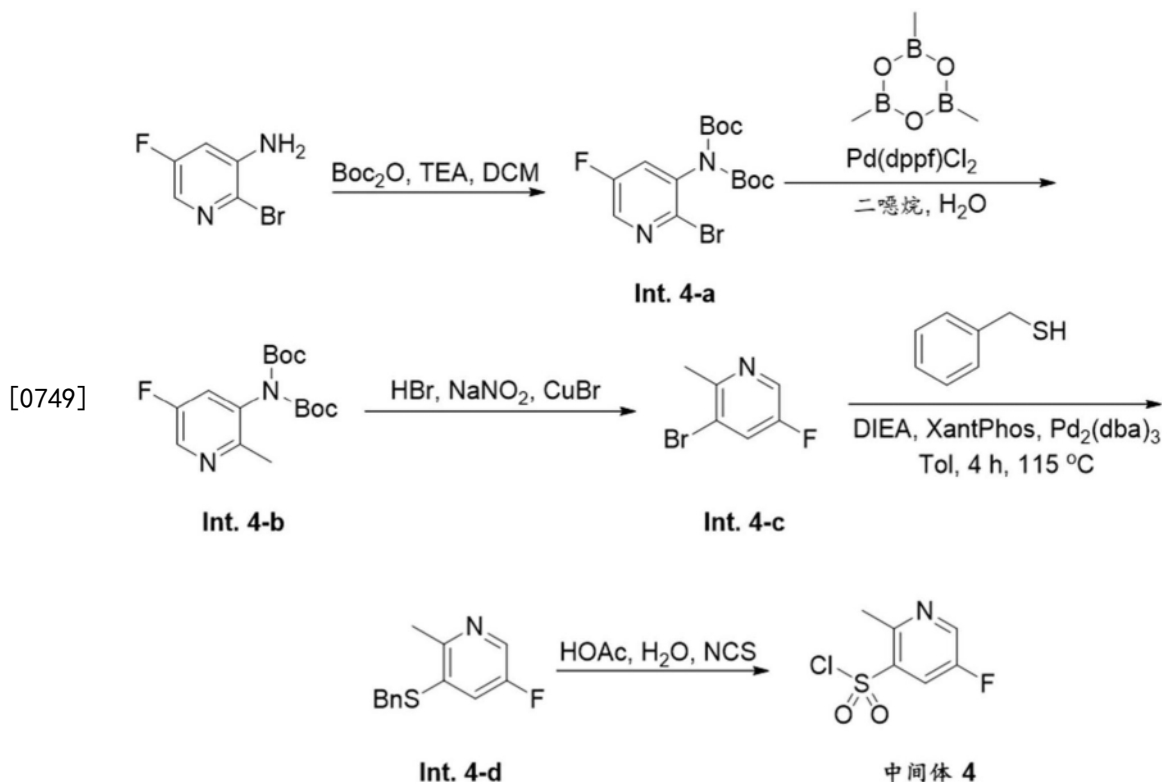
[0744] 在室温向3L 3颈圆底烧瓶添加5-溴-6-甲氧基吡啶-3-甲腈(70g,330mmol,1当量)、甲苯(1400mL)和苄基硫醇(43g,347mmol,1.05当量)。在氮气氛下向其添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃(17g,16.5mmol,0.05当量)、Xantphos(19g,33mmol,0.1当量)和DIEA(128g,990mmol,3当量)。所得混合物在90℃在氮气氛下搅拌3h,然后冷却且过滤。滤液在减压下浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(10:1)洗脱。5-(苄基硫基)-6-甲氧基吡啶-3-甲腈(65g,77%产率)作为浅棕色固体获得。

[0745] 合成中间体3:5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯

[0746] 在室温向2L 3颈圆底烧瓶添加5-(苄基硫基)-6-甲氧基吡啶-3-甲腈(65g,2540mmol,1当量)、MeCN(520g)、H₂O(260g)和HCl(21mL,254mmol,1当量)。在0℃向其分批添加NCS(101g,762mmol,3当量)。所得混合物搅拌0.5h在室温,然后冷却至0℃且搅拌1h。沉淀的固体通过过滤收集且干燥以得到5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(25g,42%产率),其为白色固体。

[0747] ¹H-NMR:(300MHz,CDC13,ppm):δ8.78(d,J=2.2Hz,1H),8.51(d,J=2.2Hz,1H),4.31(s,3H)。

[0748] 实施例4:合成5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(中间体4)



[0750] 合成中间体4-a:N-(2-溴-5-氟吡啶-3-基)-N-(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯

[0751] 向500mL 3颈圆底烧瓶填充2-溴-5-氟吡啶-3-胺 (20g, 1当量)、DCM (220mL) 和TEA (44mL, 3当量)。然后在26℃分批添加Boc₂O (57g, 2.5当量)。所得溶液在26℃搅拌14h。将反应混合物浓缩, 且将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 洗脱。其得到N-(2-溴-5-氟吡啶-3-基)-N-(叔丁氧羰基) 氨基甲酸叔丁酯 (33g), 其为白色固体。

[0752] 合成中间体4-b:N-(叔丁氧基羰基)-N-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0753] 向500mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充N-(2-溴-5-氟吡啶-3-基)-N-(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(33g,84mmol,1当量),1,4-二噁烷(150mL)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(21.2g,169mmol,2当量)、K₂CO₃(35g,253mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl₂(3.09g,4.2mmol,0.05当量)。所得溶液在110℃在N₂气氛搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温且过滤。滤液用200mL H₂O稀释且用3x100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机物浓缩且将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)洗脱。N-(叔丁氧基羰基)-N-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(16g,58%产率)作为黄色固体分离。

[0754] 合成中间体4-c:3-溴-5-氟-2-甲基吡啶

[0755] 向2L 3颈圆底烧瓶填充N-(叔丁氧基羰基)-N-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50g, 153mmol, 1当量)和HBr(1L, 48%)。然后在搅拌下在0-5℃滴加NaNO₂(11.6g, 169mmol, 1.1当量)在H₂O(100mL)中的溶液。所得溶液搅拌30分钟在冰浴中。在0℃向其添加CuBr(24.2g, 169mmol, 1.1当量)。所得溶液搅拌1h在室温, 然后通过添加1L水/冰淬灭。溶液pH用Na₂CO₃调节至8且所得混合物用3x200mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1:50)洗脱。3-溴-5-氟-2-甲基吡啶(13g, 45%产率)作为白色固体分离。

[0756] 合成中间体4-d:3-(苄基硫基)-5-氟-2-甲基吡啶

[0757] 向250mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-溴-5-氟-2-甲基吡啶(13g, 68mmol, 1当量)、甲苯(130mL)、苄基硫醇(12.8g, 103mmol, 1.5当量)、DIEA(17.7g, 137mmol, 2当量)、XantPhos(3.96g, 6.8mmol, 0.1当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.13g, 3.4mmol, 0.05当量)。所得溶液在115℃搅拌4h, 然后冷却且浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱以得到3-(苄基硫基)-5-氟-2-甲基吡啶(11g, 69%产率), 其为黄色固体。

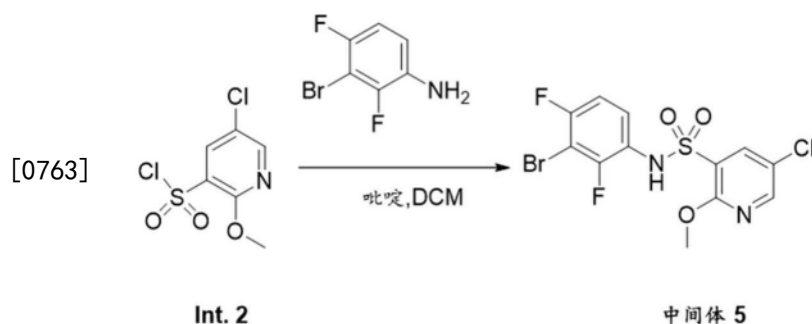
[0758] 合成中间体4:5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯

[0759] 向2000mL 3颈圆底烧瓶填充3-(苄基硫基)-5-氟-2-甲基吡啶(45g, 193mmol, 1当量)、HOAc(700mL)和 H_2O (200mL)。然后添加NCS(103g, 772mmol, 4当量), 温度保持低于20℃。所得溶液在室温搅拌2h。反应通过添加700mL水淬灭, 且所得溶液用3x300mL二氯甲烷萃取。将合并的有机物浓缩, 且将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。得到5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(25.4g, 63%产率), 其为黄色油状物。

[0760] LCMS: (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 210$

[0761] ^1H -NMR: (300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.72-8.71 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 8.11-8.08 (dd, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 3H)。

[0762] 实施例5:合成5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(中间体5)



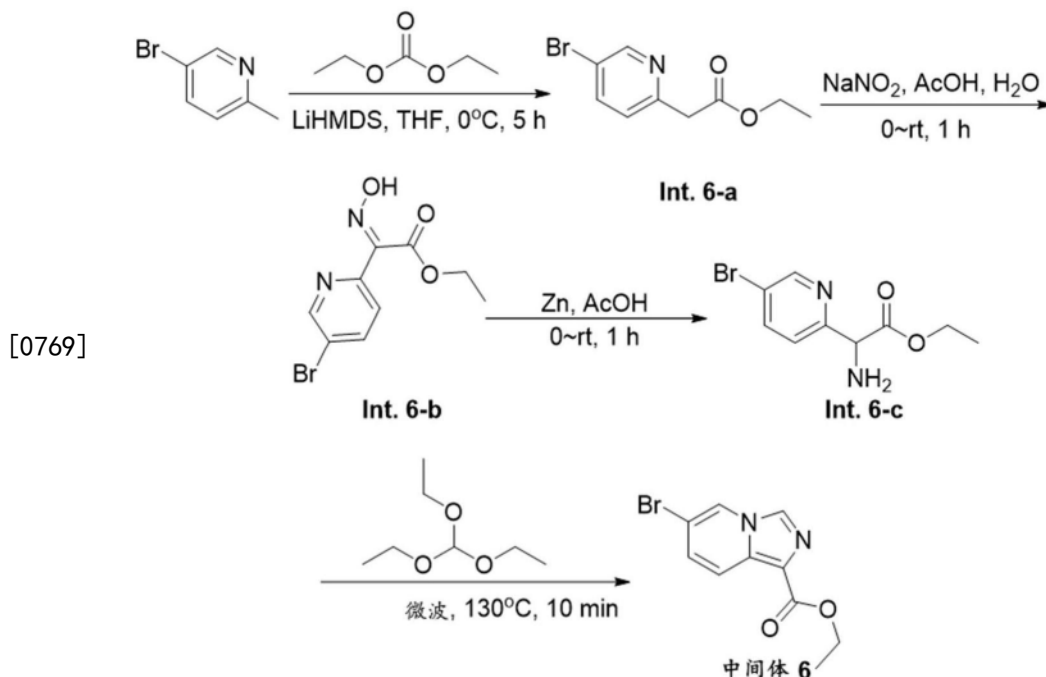
[0764] 合成中间体5:N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0765] 向3-溴-2,4-二氟苯胺(5g, 24mmol, 1当量)在DCM(100mL)中的溶液中添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(8.73g, 36mmol, 1.5当量)和吡啶(5.7g, 72mmol, 3当量)。所得溶液在室温搅拌1小时。将反应浓缩且通过柱色谱法经硅胶纯化(洗脱液:PE:EA=8:1)以得到N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(7g, 70%产率), 其为白色固体。

[0766] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ : 412$

[0767] ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.30 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (td, $J = 8.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (ddd, $J = 9.4, 7.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 3H)。

[0768] 实施例6:合成6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(中间体6)



[0770] 合成中间体6-a: 2-(5-溴吡啶-2-基) 乙酸乙酯

[0771] 向250mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充5-溴-2-甲基吡啶(3g, 17mmol, 1当量)在THF(100mL)中的溶液。然后在搅拌下在0℃经30分钟滴加LiHMDS在THF(34mL, 34mmol, 2当量)中的溶液。在0℃向其添加碳酸二乙酯(3.1g, 26mmol, 1.5当量)且所得溶液在室温搅拌5h。反应通过添加30mL H₂O淬灭, 且所得混合物真空浓缩。残余物用100mL EA稀释, 且有机物用H₂O(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤。经无水硫酸钠干燥后, 将溶液真空浓缩以得到2-(5-溴吡啶-2-基) 乙酸乙酯(3.0g粗物质), 其为黄色油状物。

[0772] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 244

[0773] 合成中间体6-b: 2-(5-溴吡啶-2-基) -2-(N-羟基亚氨基) 乙酸乙酯

[0774] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充2-(5-溴吡啶-2-基) 乙酸乙酯(2.9g, 12mmol, 1当量)在AcOH(5mL)中的溶液。然后在搅拌下在0℃滴加NaNO₂(823mg, 12mmol, 1当量)在H₂O(2mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌1hr, 然后用20mL H₂O稀释。将混合物用2x20mL乙酸乙酯萃取且合并的有机物用30mL盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。浓缩得到2-(5-溴吡啶-2-基) -2-(N-羟基亚氨基) 乙酸乙酯(2.3g), 其为黄色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0775] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 273

[0776] 合成中间体6-c: 2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基) 乙酸乙酯

[0777] 向100mL 3颈圆底烧瓶填充2-(5-溴吡啶-2-基) -2-(N-羟基亚氨基) 乙酸乙酯(2.3g, 8.3mmol, 1当量)在AcOH(20mL)中的溶液。然后在0℃经10分钟分批添加Zn(1.6g, 25mmol, 3当量)。所得溶液在室温搅拌60分钟。固体通过过滤除去且将滤液真空浓缩以得到粗2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基) 乙酸乙酯(1.8g), 其为黄色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

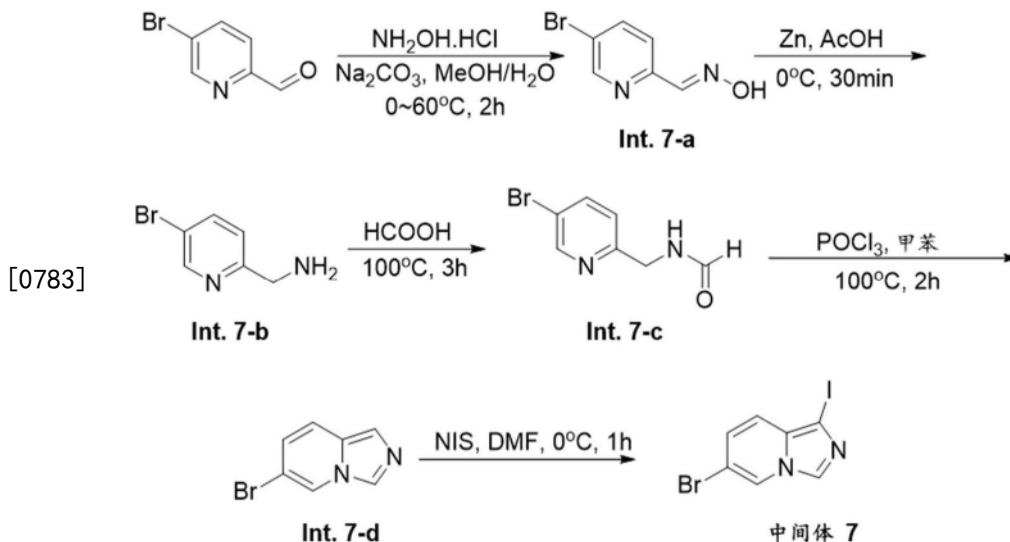
[0778] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 259

[0779] 合成中间体6: 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0780] 向5mL微波管填充2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(1.8g, 7mmol, 1当量)和原甲酸三乙酯(3mL)。所得溶液在130℃搅拌10分钟,然后冷却且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用THF/PE(1:1)洗脱。6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(530mg)作为紫色固体分离。

[0781] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 269

[0782] 实施例7:合成6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(中间体7)



[0784] 合成中间体7-a: (E)-N-[(5-溴吡啶-2-基)亚甲基]羟胺

[0785] 向500mL 3颈圆底烧瓶填充5-溴吡啶-2-甲醛(20g, 0.11mol, 1当量)在MeOH(150mL)中的溶液,然后填充 Na_2CO_3 (23g, 0.2mol, 2当量)在 H_2O (100mL)中的溶液。然后在 0°C 添加羟胺盐酸盐(9.7g, 0.14mol, 1.3当量)。所得溶液在 60°C 在油浴中搅拌2小时。反应通过添加500mL水/冰淬灭,且固体通过过滤收集。风干得到(E)-N-[(5-溴吡啶-2-基)亚甲基]羟胺(21g, 87%产率),其为白色固体。

[0786] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 201

[0787] 合成中间体7-b: 1-(5-溴吡啶-2-基)甲胺

[0788] 向500mL 3颈圆底烧瓶填充(E)-N-[(5-溴吡啶-2-基)亚甲基]羟胺(21g, 0.1mol, 1当量)和AcOH(200mL)。然后在 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 分批添加Zn(20.5g, 0.3mol, 3当量)。所得溶液在 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 在冰/盐浴中搅拌30分钟。将固体过滤出且将滤液真空浓缩。所得混合物用200mL H_2O 稀释,且将pH用氨调节至10。所得溶液用6x150mL DCM:MeOH(10:1)萃取且将有机层合并且用无水硫酸钠干燥。浓缩得到1-(5-溴吡啶-2-基)甲胺(18g, 92%产率),其为白色固体。

[0789] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 187

[0790] 合成中间体7-c: N-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]甲酰胺

[0791] 向500mL 3颈圆底烧瓶填充1-(5-溴吡啶-2-基)甲胺(18g, 97mmol, 1当量)和甲酸(150mL)。所得溶液在 100°C 在油浴中搅拌3h,然后冷却且用500mL H_2O 稀释。所得溶液用2x300mL乙酸乙酯萃取且将有机层合并。所得溶液用500mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。其得到N-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]甲酰胺(13g),其为粗棕色固体。

[0792] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 215

[0793] 合成中间体7-d: 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶

[0794] 向500mL 3颈圆底烧瓶填充N-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]甲酰胺(13g, 61mmol, 1当

量)、甲苯(150mL)和 POCl_3 (46.4g, 305mmol, 5当量)。所得溶液在100℃搅拌2h, 然后冷却且真空浓缩。将残余物小心用150mL H_2O 稀释且将pH用氨调节至10。所得溶液用3x150mL二氯甲烷萃取且将有机层合并。溶液用300mL盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且真空浓缩以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(10.5g, 79%产率), 其为棕色固体。

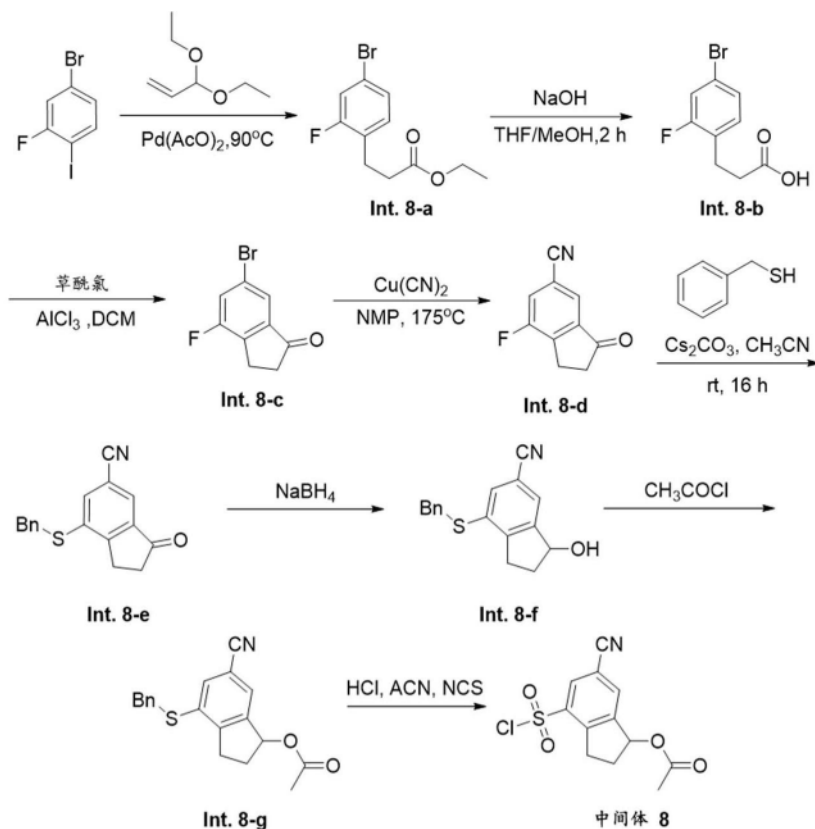
[0795] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197

[0796] 合成中间体7: 6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶

[0797] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(10.5g, 53.5mmol, 1当量)在DMF(100mL)中的溶液。然后在0℃添加NIS(12g, 53.5mmol, 1当量)。所得溶液在0℃在冰/盐浴中搅拌60分钟, 然后通过添加200mL饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}$ 淬灭。固体通过过滤收集且干燥以得到6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(12.8g, 67%产率), 其为棕色固体。

[0798] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323

[0799] 实施例8: 合成6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(中间体8)



[0801] 合成中间体8-a: 3-(4-溴-2-氟苯基)丙酸乙酯

[0802] 向500mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充4-溴-2-氟-1-碘苯(20g, 67mmol, 1当量)、DMF(200mL)、3,3-二乙氧基-1-丙烯(11.3g, 86mmol, 1.3当量)、四丁基氯化铵(18.5g, 67mmol, 1当量)、DIEA(23g, 179mmol, 2.7当量)和 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (750mg, 3mmol, 0.05当量)。所得溶液在90℃在油浴中搅拌2h。将反应混合物用水/冰浴冷却至25℃且溶液用600mL H_2O 稀释。所得混合物用2x200mL乙酸乙酯萃取且将有机层合并。有机物用100mL盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用PE/EA=95/5洗脱。3-(4-溴-2-氟苯基)丙酸乙酯(14.5g, 50%产率)作为淡黄色油状物分离。

[0803] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275。

[0804] 合成中间体8-b:3-(4-溴-2-氟苯基)丙酸

[0805] 向1000mL圆底烧瓶填充3-(4-溴-2-氟苯基)丙酸乙酯(16.5g,60mmol,1当量)、THF(120mL)、MeOH(120mL)和4N NaOH水溶液(120mL,480mmol)。所得溶液在50℃在油浴中搅拌2h。反应混合物真空浓缩且残余物用2x100mL乙酸乙酯萃取。水层的pH用4N HCl酸化。所得悬浮液用3x100mL乙酸乙酯萃取且将有机层合并。有机物用100mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用0-40%EA/PE洗脱。3-(4-溴-2-氟苯基)丙酸(11.5g,78%产率)作为白色固体分离。

[0806] 合成中间体8-c:6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮

[0807] 在室温在氮气氛下向3-(4-溴-2-氟苯基)丙酸(11.5g,47mmol,1当量)在DCM(200mL)中的搅拌混合物中滴加草酰氯(11.8g,93mmol,2当量)。所得混合物搅拌4h,然后在减压下浓缩。将残余物溶于DCM(200mL)。在室温向上述混合物分批添加AlCl₃(18.6g,140mmol,3当量)。所得混合物在40℃再搅拌3h。分批添加额外AlCl₃(18.6g,140mmol,3当量)。所得混合物在40℃搅拌过夜。反应混合物用NH₄Cl(300mL)稀释且用CH₂Cl₂(3x200mL)萃取。合并的有机层用洗涤盐水(100mL)且用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法用EA/PE=1/2纯化以得到6-溴-4-氟-2,3-二氢茛-1-酮(6.5g,61%产率),其为白色固体。

[0808] 合成中间体8-d:7-氟-3-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈

[0809] 向100mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充6-溴-4-氟-2,3-二氢茛-1-酮(4.6g,20.1mmol,1当量)、NMP(50mL)和Cu(CN)₂(4.7g,40mmol,2当量)。所得溶液在175℃搅拌过夜。冷却的反应混合物用200mL H₂O稀释且用3x50mL乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用100mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用50-70%THF/PE洗脱。7-氟-3-氧代-1,2-二氢茛-5-甲腈(1.5g,43%产率)作为淡黄色固体分离。

[0810] 合成中间体8-e:7-(苄硫基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈

[0811] 在室温向4mL小瓶添加7-氟-3-氧代-1,2-二氢茛-5-甲腈(450mg,2.6mmol,1当量)和ACN(15mL)。在室温向搅拌溶液添加Cs₂CO₃(920mg,2.8mmol,1.1当量)和苄基硫醇(478mg,3.9mmol,1.5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH₂Cl₂/MeOH(9:1)洗脱以得到7-(苄基硫基)-3-氧代-1,2-二氢茛-5-甲腈(550mg,77%产率),其为白色固体。

[0812] 合成中间体8-f:7-(苄基硫基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈

[0813] 向100mL圆底烧瓶添加7-(苄基硫基)-3-氧代-1,2-二氢茛-5-甲腈(550mg,2mmol,1当量)和MeOH(15mL)。在室温向溶液添加NaBH₄(97mg,2.6mmol,1.3当量)。所得混合物在室温搅拌1h,然后用水(50mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤且用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH₂Cl₂/MeOH(9:1)洗脱以得到7-(苄基硫基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈(560mg,粗物质),其为浅灰色固体。

[0814] 合成中间体8-g:乙酸4-(苄基硫基)-6-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基酯

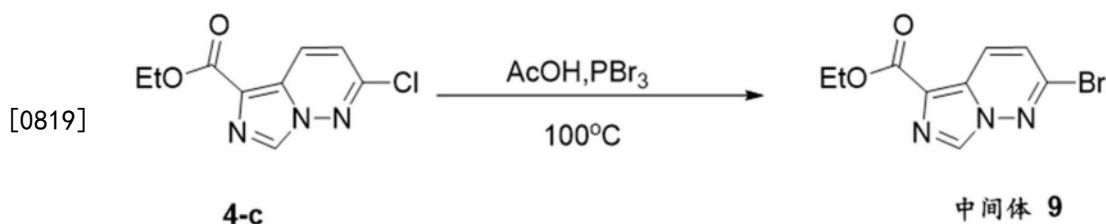
[0815] 在室温在氮气氛下向2mL小瓶添加7-(苄基硫基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲腈(400mg,1.4mmol,1当量)和DCM(10mL)。向搅拌溶液滴加TEA(288mg,2.8mmol,2当量)和乙酰氯(167mg,2.1mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌1.5h,然后通过添加MeOH(5mL)

淬灭。所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (8:1) 洗脱以得到乙酸4-(苄基硫基)-6-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基酯(360mg,78%产率),其为白色固体。

[0816] 合成中间体8:乙酸4-(氯磺酰基)-6-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基酯

[0817] 向20mL小瓶添加乙酸4-(苄基硫基)-6-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基酯(400mg, 1.2mmol,1当量)和MeCN(4mL)。向搅拌混合物分批添加1MHC1(1.2mL,33mmol,32当量)和NCS(661mg,4.8mmol,4当量)。当反应显示完全时所得混合物用水(10mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤且用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。粗产物直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0818] 实施例9:合成2-溴咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯(中间体9)



[0820] 合成中间体9:2-溴咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯

[0821] 向10L 3颈圆底烧瓶填充2-氯咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯(500g,2200mmol,1当量)在AcOH(5L)中的溶液和PBr₃(1800g,6650mmol,3当量)。所得溶液在100℃搅拌过夜,然后通过添加水/冰淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3x2L)萃取且合并的有机层用氨处理直到pH为8。所得混合物用盐水(5L)洗涤,然后浓缩以得到2-溴咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯(351g,59%产率),其为黄色固体。

[0822] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 270

[0823] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ8.85 (s, 1H), 8.34 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0824] 实施例10:合成3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰氯(中间体10)



[0826] 合成中间体10-a:3-(苄基硫基)-5-(三氟甲基)苄腈

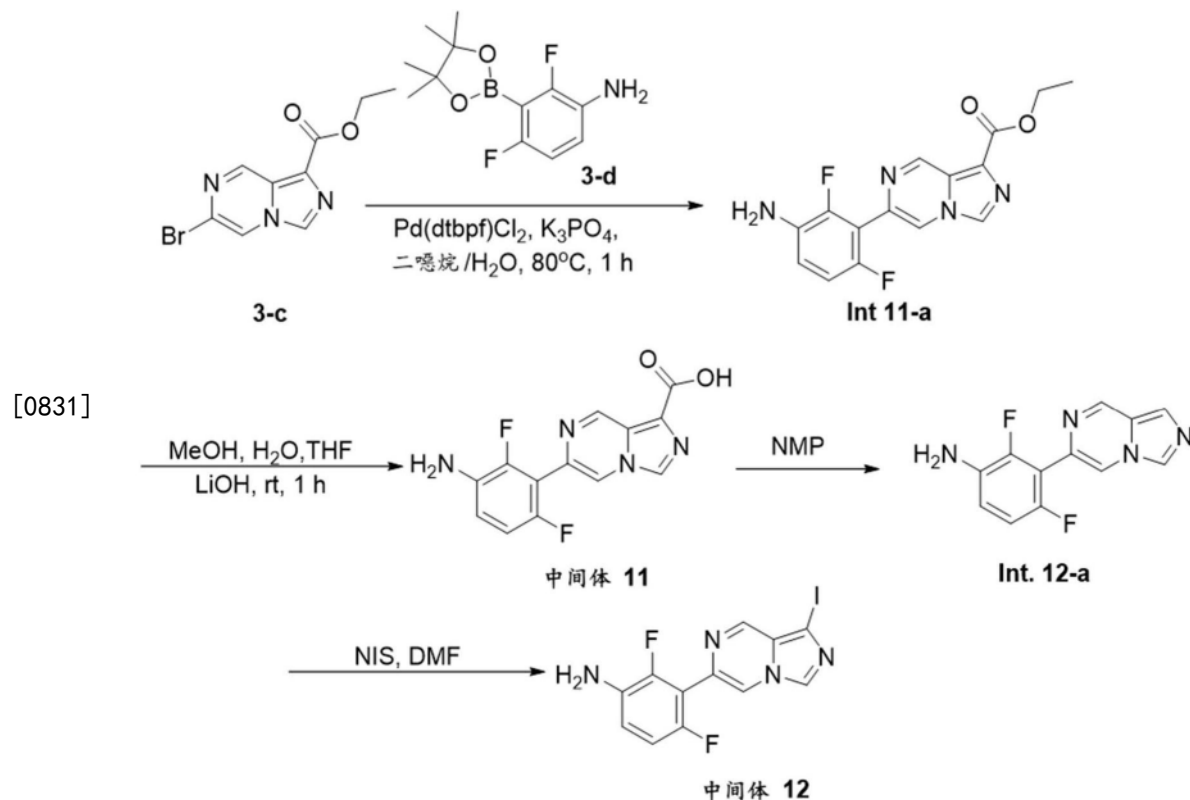
[0827] 向250mL圆底烧瓶填充3-氟-5-(三氟甲基)苄腈(2g,10mmol,1当量)、DMF(50mL)、LiOH(0.5g,21mmol,2当量)和苄基硫醇(1.6g,13mmol,1.2当量)。所得溶液在25℃搅拌1h,然后通过添加100mL水淬灭。所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,且合并的有机物用3x100mL水洗涤。有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩,得到3-(苄基硫基)-5-(三氟甲基)苄腈(3g,97%产率),其为黄色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0828] 合成中间体10:3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰氯

[0829] 向40mL小瓶填充MeCN(7.5mL)和HCl(水溶液,6M)(1.5mL)。然后在0℃分批添加NCS(910mg,6.8mmol,4当量)。向其在0℃分批添加3-(苄基硫基)-5-(三氟甲基)苄腈(500mg,

1.7mmol, 1当量)。所得溶液在水/冰浴中搅拌1h。反应通过添加20mL水/冰淬灭且所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用2x20mL水洗涤,用无水硫酸钠干燥且浓缩。其得到3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰氯(300mg),其为粗黄色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0830] 实施例11:合成6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸&2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(中间体11和中间体12)



[0832] 合成中间体11-a:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸酯

[0833] 向6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(120g, 444mmol, 1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(170g, 666mmol, 1.5当量)在二噁烷(1L)和 H_2O (200mL)中的溶液中添加 K_3PO_4 (189g, 889mmol, 2当量)和 Pd(dtbpf)Cl_2 (29g, 44mmol, 0.1当量)。在 90°C 在氮气下搅拌3h后,所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(110g, 78%产率),其为灰白色固体。

[0834] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319

[0835] 合成中间体11:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸

[0836] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(110g, 345mmol, 1当量)在MeOH(500mL)、 H_2O (500mL)和THF(500mL)中的搅拌溶液中分批添加LiOH(25g, 1040mmol, 3当量)。所得混合物搅拌1h,然后真空浓缩。所得混合物用水(100mL)稀释且用HCl(aq.)酸化至pH 3。沉淀的固体通过过滤收集且用水洗涤(3x50mL)。干燥得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(100g, 99%产率),其为白色固体。

[0837] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291

[0838] 合成中间体12-a:2,4-二氟-3-[咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[0839] 在室温向2L封闭管添加6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(100g,344mmol,1当量)和NMP(1.5L)。所得混合物在200℃搅拌3h。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(50g,59%产率),其为白色固体。

[0840] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:247

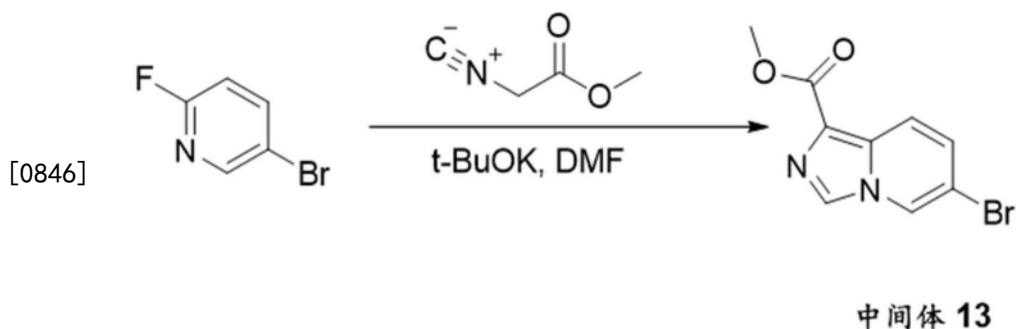
[0841] 合成中间体12:2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[0842] 向2,4-二氟-3-[咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(50g,203mmol,1当量)在DMF(1L)中的搅拌溶液中分批添加NIS(54.8g,243mmol,1.2当量)。将反应搅拌3h然后通过添加水(500mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x500mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(35g,46%产率),其为灰白色固体。

[0843] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:373

[0844] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.90(d,J=1.6Hz,1H),8.63(d,J=0.7Hz,1H),8.55(s,1H),7.00-6.78(m,2H),5.14(s,2H)。

[0845] 实施例12:合成6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(中间体13)



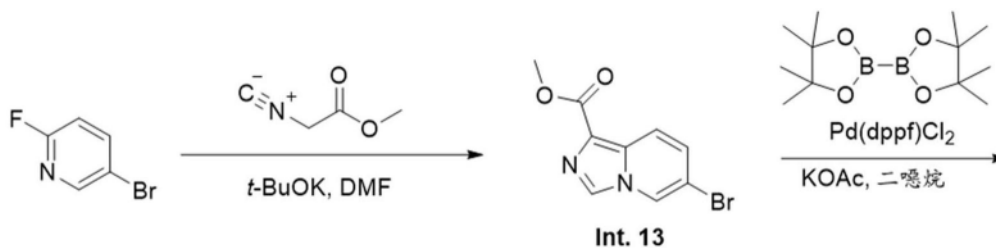
[0847] 合成中间体13:6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[0848] 在0℃在氮气氛下向5-溴-2-氟吡啶(130g,739mmol,1当量)和2-异氰基乙酸甲酯(88g,886mmol,1.2当量)在DMF(4L)中的搅拌混合物中滴加t-BuOK(887mL,1.2当量,1mol/L)在THF中。将混合物搅拌3h,然后倒入水/冰(1L)中且所得混合物用CH₂Cl₂(4x1L)萃取。合并的有机物用盐水(2x1L)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(60g,32%产率),其为白色固体。

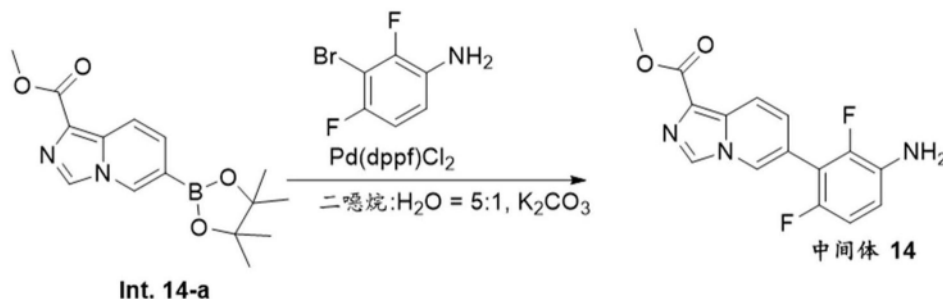
[0849] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:255,257

[0850] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.90(dd,J=1.7,1.0Hz,1H),8.45-8.39(m,1H),7.92(dt,J=9.6,0.9Hz,1H),7.33(dd,J=9.6,1.7Hz,1H),3.84(s,3H)。

[0851] 实施例13:合成6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(中间体14)



[0852]

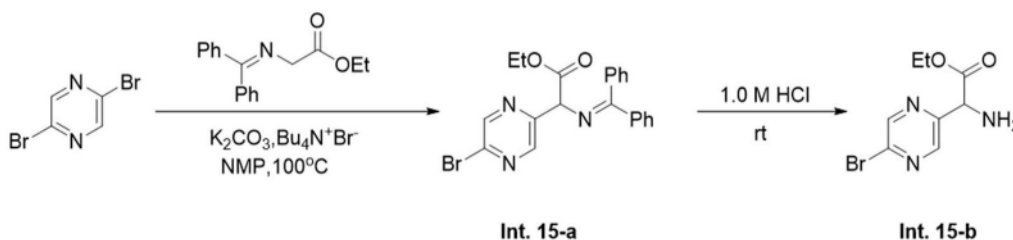


[0853] 合成中间体14:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

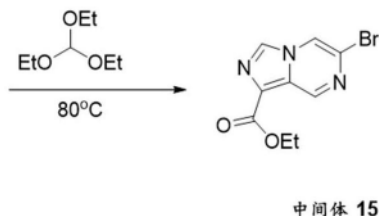
[0854] 在室温向1L用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(40g,157mmol,1当量)、二(频哪醇合)二硼(47.8g,188mmol,1.2当量)、二噁烷(500mL)、KOAc(31g,314mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl₂(11.5g,16mmol,0.1当量)。所得溶液在90℃在氮气氛下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温且添加H₂O(100mL)、K₂CO₃(43g,311mmol,2当量)、3-溴-2,4-二氟苯胺(48.5g,233mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl₂(11.4g,15.6mmol,0.1当量)。所得混合物在80℃在氮气氛下搅拌1h,然后在减压下浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(4:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(32g,68%产率),其为白色固体。

[0855] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:304

[0856] 实施例14:合成6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(中间体15)



[0857]



[0858] 合成中间体15-a:2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯

[0859] 向50L 4颈圆底烧瓶填充2,5-二溴吡啶(1.3kg,5465mmol,1当量)在NMP(25L)、K₂CO₃(1522g,10930mmol,2当量)、2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(1534g,5738mmol,1.05当量)和四丁基溴化铵(1762g,5465mmol,1当量)的溶液。所得溶液在100℃搅拌10h。将反应冷却且通过添加20L水/冰淬灭。所得溶液用3x15L乙酸乙酯萃取且将有机层合并。所得

混合物用1x10L盐水洗涤,然后真空浓缩。其得到粗2-(5-溴吡嗪-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(2710g),其为棕色固体。

[0860] LC-MS: (ES, m/z) : [M+H] 424

[0861] 合成中间体15-b:2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸乙酯

[0862] 向50L 4颈圆底烧瓶填充2-(5-溴吡嗪-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(2500g,纯度60%) 在THF (10L) 和HCl (1M, 10L) 中的溶液。所得溶液在10℃搅拌30分钟。反应应用二氯甲烷(2x20L) 洗涤,且将pH用NH₄OH调节至8。所得溶液用3x15L二氯甲烷萃取且将有机层合并。有机物用10L盐水洗涤且真空浓缩。粗2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸乙酯(1000g) 作为黄色固体获得。

[0863] LC-MS: (ES, m/z) : [M+H] 260

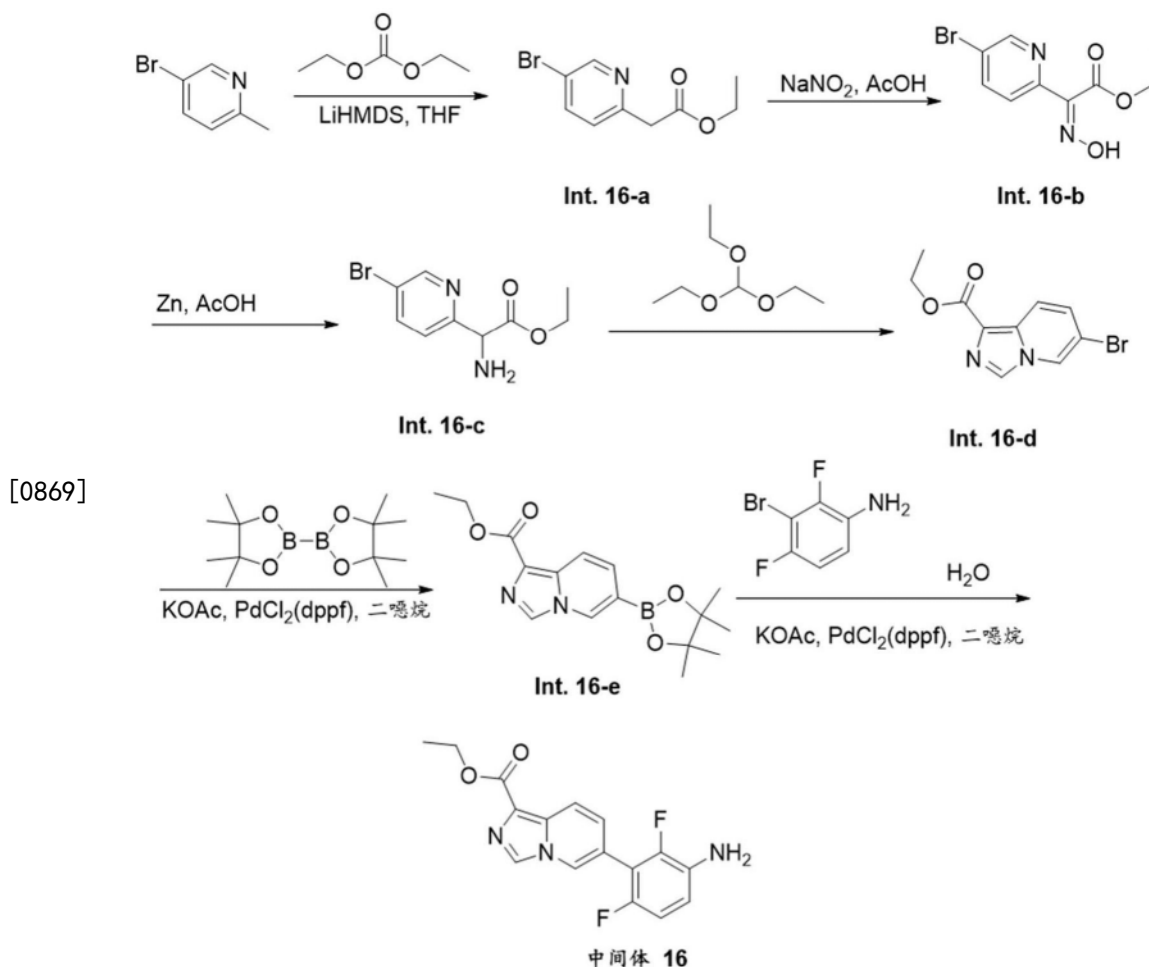
[0864] 合成中间体15:6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[0865] 向10L 4颈圆底烧瓶填充2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸乙酯(1kg, 3076mmol, 1当量, 80%) 和原甲酸三乙酯(5L)。所得溶液在80℃搅拌1h,然后用水/冰浴冷却至0℃。固体通过过滤收集且干燥以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(351g, 42%产率), 其为粉色固体。

[0866] LCMS (ES, m/z) : [M+H] 270

[0867] ¹H NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ9.21 (dd, J=1.6, 0.6Hz, 1H), 8.87 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.57 (d, J=0.6Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0868] 实施例15:合成6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(中间体16)



[0870] 合成中间体16-a: 2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯

[0871] 向20L 4颈用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶中添加5-溴-2-甲基吡啶(300g, 1744mmol, 1当量)在THF(10.5L)中的溶液。将溶液冷却至0℃且在搅拌下在0℃滴加1M LiHMDS在THF中的溶液(4L)。溶液在低温搅拌30mins, 然后添加碳酸二乙酯(311g, 2633mmol, 1.5当量)。所得溶液在室温搅拌5h。反应溶液用5L乙酸乙酯萃取且有机物用无水硫酸钠干燥。浓缩得到2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(400g, 94%产率), 其为黑色油状物。

[0872] 合成中间体16-b: (2Z)-2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(N-羟基亚氨基)乙酸乙酯

[0873] 向5L 4颈用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(400g, 1639mmol, 1当量)和AcOH(800mL)。冷却至0℃后在搅拌下滴加NaNO₂(114g, 1652mmol, 1.01当量)在H₂O(280mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌1h。反应通过添加1L水淬灭, 且所得溶液用1L乙酸乙酯萃取。有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩。其得到(2Z)-2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(N-羟基亚氨基)乙酸乙酯(450g), 其为粗黑色油状物。

[0874] 合成中间体16-c: 2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯

[0875] 向10L 4颈用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充(2Z)-2-(5-溴吡啶-2-基)-2-(N-羟基亚氨基)乙酸乙酯(450g, 1648mmol, 1当量)和AcOH(4.5L)。将混合物冷却至0℃且添加Zn(318g, 4862mmol, 2.95当量)。所得混合物在室温搅拌1h。固体通过过滤除去且将滤液浓缩以得到2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(379g, 89%产率), 其为黑色油状物。

[0876] 合成中间体16-d:6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0877] 向2L 4颈圆底烧瓶填充2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(379g,1463mmol,1当量)和原甲酸三乙酯(645mL)。所得溶液搅拌10分钟在130℃,然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。将收集的级分合并且浓缩以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(125g,32%产率),其为黑色油状物。

[0878] 合成中间体16-e:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0879] 向5L 4颈用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶中添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(125g,465mmol,1当量)、二噁烷(3125mL)、二(频哪醇合)二硼(178g,700mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(38g,52mmol,0.11当量)和KOAc(138g,1406mmol,3.03当量)。所得溶液在85℃搅拌1h,然后浓缩。残余物悬浮于1L EA且固体通过过滤去除。将滤液浓缩以得到6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(150g),其为粗黑色固体。

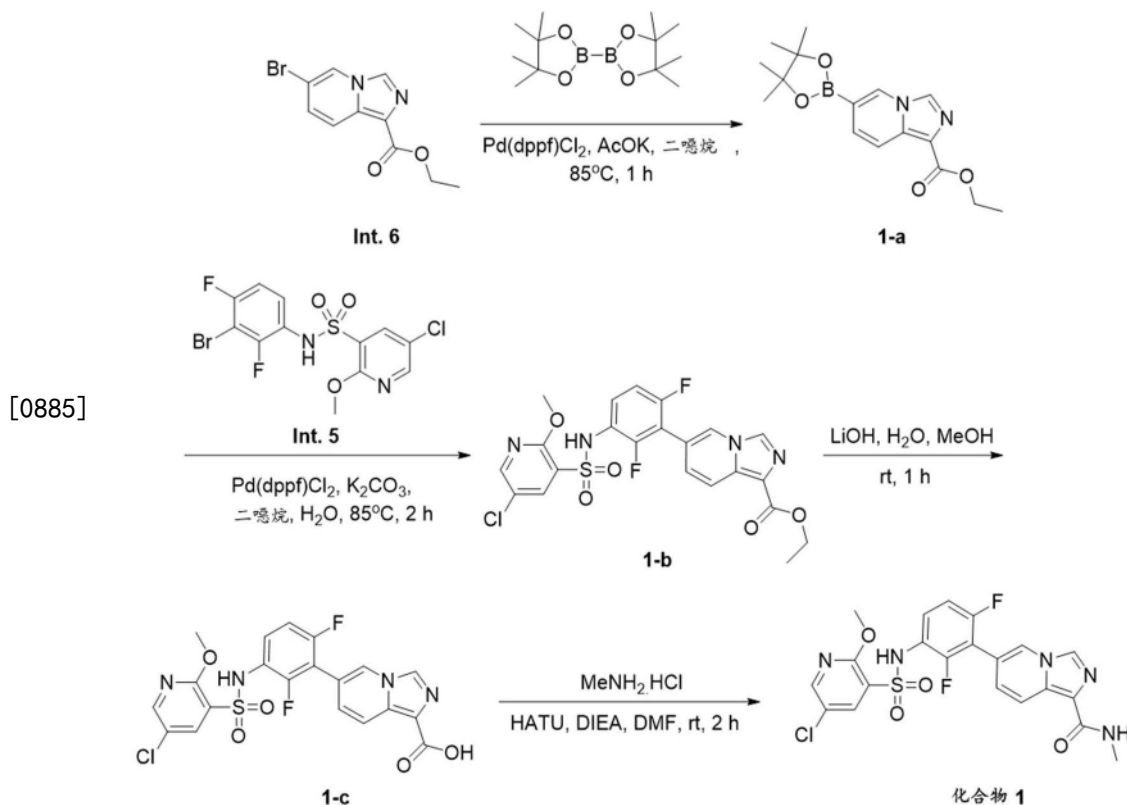
[0880] 合成中间体16:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0881] 向10L 4颈用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(100g,316mmol,1当量)、3-溴-2,4-二氟苯胺(65.5g,315mmol,1当量)、二噁烷(5L)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(25.8g,35mmol,0.11当量)、K₂CO₃(131g,947mmol,2.99当量)和H₂O(1L)。所得溶液在85℃搅拌2h,然后浓缩。所得混合物用1L乙酸乙酯萃取且有机物浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱。将收集的级分合并且浓缩以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(53g,53%产率),其为棕色固体。

[0882] LCMS(ES,m/z):318[M+H]⁺

[0883] ¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄,ppm):δ8.58(s,1H),8.46(s,1H),8.16(d,J=9.4Hz,1H),7.33(d,J=9.5Hz,1H),6.96-6.83(m,2H),4.45(q,J=7.1Hz,2H),3.21(s,1H),1.45(t,J=7.1Hz,3H),1.20(s,1H)。

[0884] 实施例16:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物1)



[0886] 合成1-a: 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0887] 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg, 0.75mmol, 1当量)、二(频哪醇合)二硼(284mg, 1.1mmol, 1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(55mg, 0.075mmol, 0.1当量)和AcOK(219mg, 2.24mmol, 3当量)悬浮于二噁烷(5mL)。所得溶液在85°C在油浴中搅拌1h, 然后冷却且浓缩。将残余物施加至硅胶柱且用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(188mg)作为白色固体分离。

[0888] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 317

[0889] 合成1-b: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0890] 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(188mg, 0.6mmol, 1当量)、N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(246mg, 0.6mmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl₂(44mg, 0.06mmol, 0.1当量)和K₂CO₃(246mg, 1.8mmol, 3当量)悬浮于二噁烷(10mL)和H₂O(2mL)。所得溶液在85°C在油浴中搅拌2h。将反应混合物冷却至室温且浓缩。将残余物施加至硅胶柱且用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(155mg)作为白色固体分离。

[0891] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 523

[0892] 合成1-c: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[0893] 在室温将6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(155mg, 0.3mmol, 1当量)在MeOH(10mL)中的溶液用LiOH(22mg,

0.9mmol, 3当量) 在H₂O (2mL) 中的溶液逐滴处理且搅拌。所得溶液在室温搅拌1h, 然后浓缩。残余物用10mL H₂O稀释, 且将pH用HCl (2mol/L) 调节至5~6。所得溶液用2x10mL乙酸乙酯萃取。有机溶液用20mL盐水洗涤且用无水硫酸钠干燥。将滤液真空浓缩以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸 (103mg), 其为白色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0894] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 495

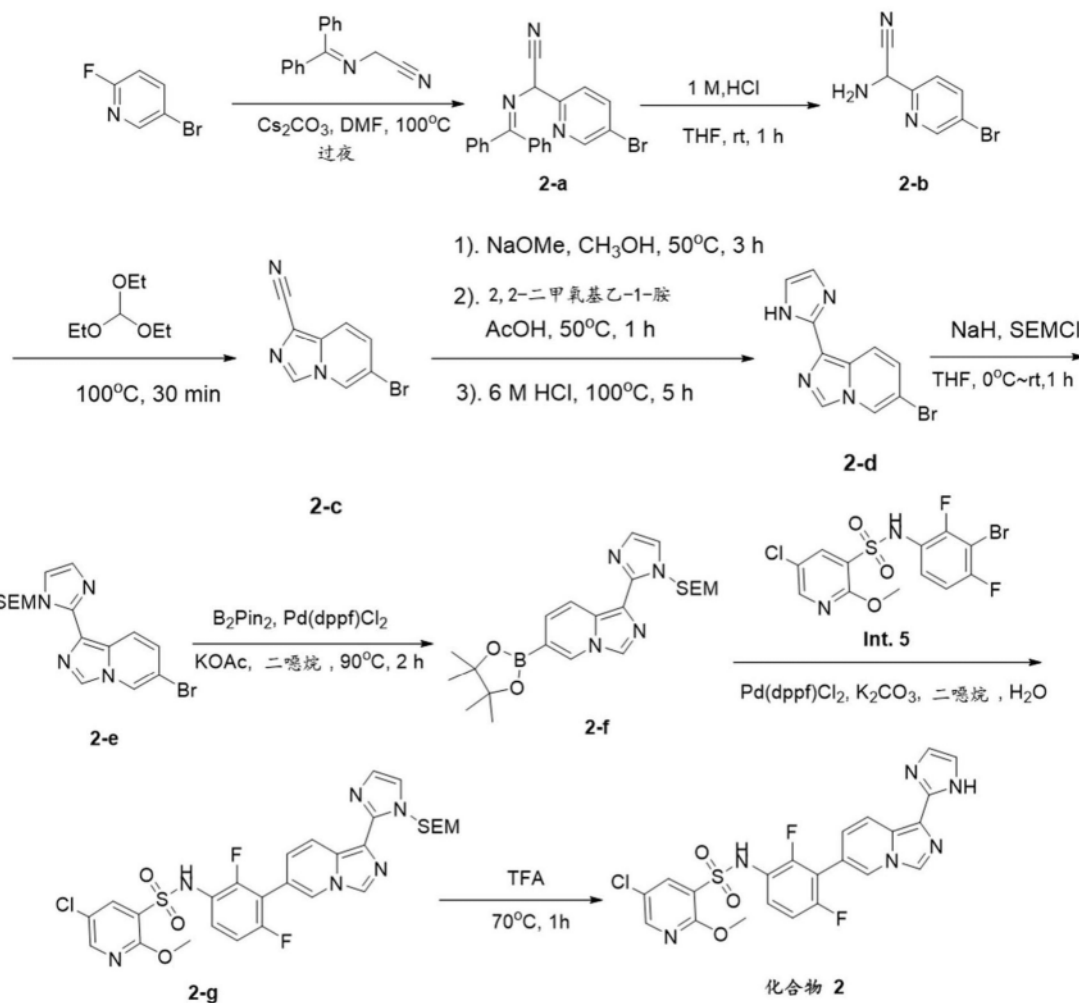
[0895] 合成化合物1: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[0896] 将6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸 (103mg, 0.21mmol, 1当量)、CH₃NH₂·H₂O (14mg, 0.21mmol, 1当量)、HATU (116mg, 0.31mmol, 1.5当量) 和DIEA (40mg, 0.31mmol, 1.5当量) 溶于DMF (5mL)。所得溶液在室温搅拌2h。浓缩得到粗产物 (150mg), 其通过Flash-Prep-HPLC纯化, 使用以下条件: (IntelFlash-1): welch Ultimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相, 流动相A: 水 (0.05% NH₃·H₂O), 流动相B: ACN, 梯度: 10-35%B; 检测器, 220nm。6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (23mg) 作为白色固体分离。

[0897] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 508

[0898] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.19-8.05 (m, 3H), 7.44-7.30 (m, 1H), 7.24 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[0899] 实施例17: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物2)



[0901] 合成2-a: 2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈

[0902] 将5-溴-2-氟吡啶 (50g, 284mmol, 1当量)、 Cs_2CO_3 (278g, 852mmol, 3当量) 和2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (62.6g, 284mmol, 1当量) 在DMF (1000mL) 中的溶液在 100°C 搅拌过夜。将混合物冷却至室温且用水 (3000mL) 稀释, 然后用EA (3x1000mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x500mL) 洗涤且用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA (3/1) 洗脱以得到2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (75g, 70%产率), 其为粉色油状物。

[0903] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376

[0904] 合成2-b: 2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈

[0905] 在 0°C 向2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (75g, 199mmol, 1当量) 在THF (400mL) 中的搅拌溶液中滴加2M盐酸 (300mL)。所得混合物在室温搅拌1h, 然后在减压下浓缩以去除THF。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液碱化至pH 8。所得混合物用EA (3x500mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤且用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 滤液在减压下浓缩以得到2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈 (23.9g, 粗物质), 其为黄色油状物, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0906] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212

[0907] 合成2-c: 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈

[0908] 将2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈 (23.9g, 113mmol, 1当量) 在原甲酸三乙酯

(100mL) 中的溶液在100℃搅拌30分钟。将混合物冷却至0℃且形成的固体过滤收集且真空干燥以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(14g, 56%产率), 其为黄色固体。

[0909] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 222

[0910] 合成2-d: 2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-咪唑

[0911] 在0℃向6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(14g, 63mmol, 1当量) 在CH₃OH(100mL) 中的搅拌溶液中分批添加NaOMe(13.6g, 252mmol, 4当量)。所得混合物在50℃搅拌3h, 然后冷却至室温。向其添加2,2-二甲氧基乙-1-胺(5g, 47mmol, 1.2当量) 和AcOH(11.8g, 197mmol, 5当量), 且将混合物在50℃搅拌1h。冷却至室温后, 滴加MeOH(168mL), 然后在0℃滴加6M盐酸(84mL)。所得混合物在100℃搅拌5h。将混合物冷却且真空浓缩。所得混合物然后用H₂O(100mL) 稀释且用2M NaOH碱化至pH 8。所得固体过滤且真空干燥以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-咪唑(15.1g), 其为黑色固体, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0912] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 263

[0913] 合成2-e: 2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[0914] 在0℃向2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-咪唑(15g, 57.3mmol, 1当量) 在四氢呋喃(150mL) 中的搅拌溶液中分批添加NaH(4.8g, 200mmol, 3.5当量, 60%)。所得混合物在0℃搅拌0.5h。在0℃经10分钟滴加SEM-Cl(15.3mL, 91mmol, 1.5当量) 且所得混合物在室温搅拌1h。反应通过添加H₂O(500mL) 淬灭且用EA(3x200mL) 萃取。合并的有机物用盐水(2x100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA(1/1) 洗脱以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(8g, 36%产率), 其为棕色油状物。

[0915] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 393

[0916] 合成2-f: 2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[0917] 在室温在氮气氛下向2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(8g, 20mmol, 1当量)、KOAc(4g, 41mmol, 2当量) 和二(频哪醇合)二硼(5.7g, 22mmol, 1.1当量) 在二噁烷(100mL) 中的搅拌溶液中分批添加Pd(dppf)Cl₂(1.5g, 2.03mmol, 0.1当量)。所得混合物在90℃在氮气氛下搅拌2h。将混合物冷却至室温, 然后用水(500mL) 稀释。所得混合物用EA(3x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水(100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 滤液在减压下浓缩以得到2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(8.1g, 90%产率), 其为黄色油状物, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0918] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 441

[0919] 合成2-g: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0920] 向2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(8.1g, 18.4mmol, 1当量) 和N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(9.13g, 22mmol, 1.2当量) 在二噁烷(80mL) 和H₂O(8mL) 中的搅拌溶液中分批添加K₂CO₃(7.6g, 55mmol, 3当量) 和Pd(dppf)Cl₂(1.35g,

1.8mmol, 0.1当量)。所得混合物在90℃在氮气氛下搅拌3h。将混合物冷却至室温,然后用水(200mL)稀释。所得混合物用EA(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/1)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(5.88g, 49%产率),其为白色固体。

[0921] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 647

[0922] 合成化合物2: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

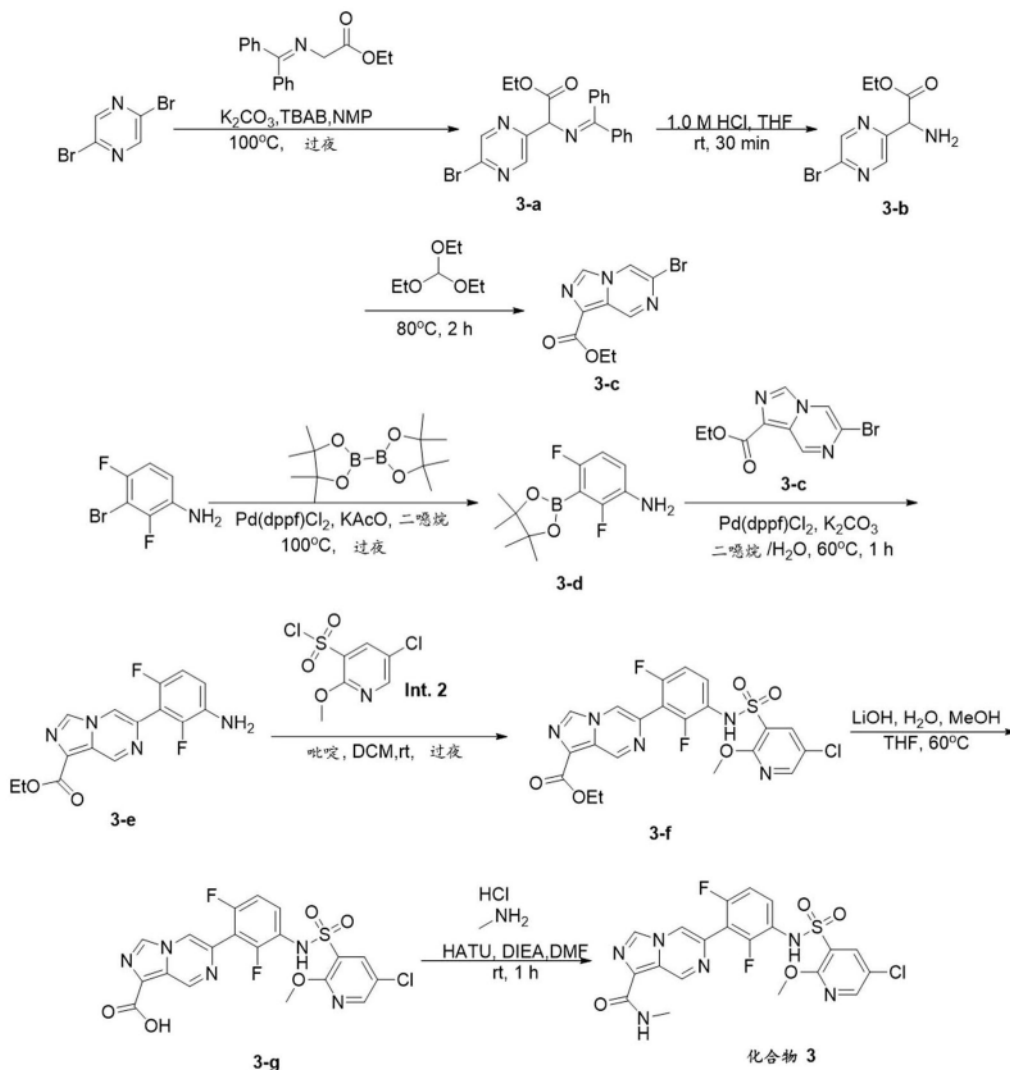
[0923] 将5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(5.9g, 9.1mmol, 1当量)在TFA(50mL)中的溶液在70℃搅拌1h。所得混合物在减压下浓缩,然后用水(50mL)稀释。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液碱化至pH 8。所得混合物用EA(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相, 流动相A: 0.1% NH₃ · H₂O的水溶液, 流动相B: MeCN(25-65%经15min) 检测器, 220nm; 以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(2.05g, 44%产率), 其为白色固体。

[0924] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 517

[0925] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J=4.5Hz, 3H), 8.24 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.38 (td, J=8.9, 6.0Hz, 1H), 7.25 (t, J=9.5Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[0926] 实施例18: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物3

[0927]



[0928] 合成3-a:2-(5-溴吡嗪-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯

[0929] 在油浴中将2,5-二溴吡嗪(10g,42mmol,1当量)、2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(11.8g,44mmol,1.05当量)、TBAB(13.6g,42mmol,1当量)和 K_2CO_3 (17.4g,126mmol,3当量)在NMP(200mL)中的溶液在 100°C 搅拌过夜。将反应混合物冷却且过滤。滤液用200mL水稀释。所得溶液用2x200mL乙酸乙酯萃取且将有机层合并。所得混合物用2x200mL水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/PE(1/10)洗脱。将收集的级分合并且浓缩以得到2-(5-溴吡嗪-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(8g,45%产率),其为黄色固体。

[0930] LCMS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$:424

[0931] 合成3-b:2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸乙酯

[0932] 向250mL圆底烧瓶填充2-(5-溴吡嗪-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(8g,18.8mmol,1当量)、THF(10mL)和HCl(水溶液,1M)(20mL)。所得溶液在 25°C 搅拌30分钟。形成的溶液用50mL水稀释,且用2x50mL二氯甲烷萃取。将水层用 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 调节至pH 8且进一步用3x50mL二氯甲烷萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥且浓缩。2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸乙酯(4.7g,96%产率)作为黄色固体分离,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0933] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 260

[0934] 合成3-c:6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[0935] 向50mL圆底烧瓶填充2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸乙酯(4.2g, 0.02mol, 1当量)和原甲酸三乙酯(20mL)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌2h。将反应混合物冷却, 且固体过滤收集。空气干燥得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(2.2g, 50%产率), 其为棕色固体。

[0936] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 270

[0937] 合成3-d:2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[0938] 将3-溴-2,4-二氟苯胺(10g, 48mmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl₂(3.5g, 4.8mmol, 0.1当量)、二(频哪醇合)二硼(18.3g, 72mmol, 1.5当量)和KOAc(14.2g, 144.2mmol, 3当量)溶于二噁烷(240mL)。所得溶液在油浴中在100℃搅拌过夜。将反应混合物冷却且固体通过过滤去除。将滤液浓缩且用DCM(100mL)稀释, 然后用2x100mL水和100mL盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1/10)洗脱。2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(8g, 65%产率)作为黄色固体分离。

[0939] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 256

[0940] 合成3-e:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[0941] 将6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(500mg, 1.9mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(708mg, 2.8mmol, 1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(135mg, 0.2mmol, 0.1当量)、K₂CO₃(767mg, 5.6mmol, 3当量)在二噁烷(10mL)和H₂O(2mL)中的溶液在油浴中在60℃搅拌1h。将反应混合物冷却, 用水(20mL)稀释且用3x20mL二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 且用乙酸乙酯/PE(1/2)洗脱。6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(200mg 34%产率)作为棕色固体分离。

[0942] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 319

[0943] 合成3-f:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[0944] 6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(150mg, 0.5mmol, 1当量)在DCM(5mL)中的溶液用吡啶(186mg, 2.3mmol, 5当量)处理, 然后用5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(137mg, 0.6mmol, 1.2当量)处理。所得溶液搅拌过夜。所得混合物浓缩且通过Flash-Prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm; 流动相: 0.1%甲酸/5-70%MeCN经15min; 检测器, 254&220nm。6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(320mg 97%产率)作为黄色固体分离。

[0945] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 524

[0946] 合成3-g:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸

[0947] 将6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(200mg, 0.4mmol, 1当量)、MeOH(2mL)、THF(2mL)、H₂O(2mL)和LiOH(27mg,

1.1mmol, 3当量) 在油浴中在60℃搅拌1h。浓缩后, 粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm; 流动相: 5-60% MeCN/0.1% 氨 over 15min; 检测器, 254nm。6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(170mg, 90%产率) 作为黄色固体分离。

[0948] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 496

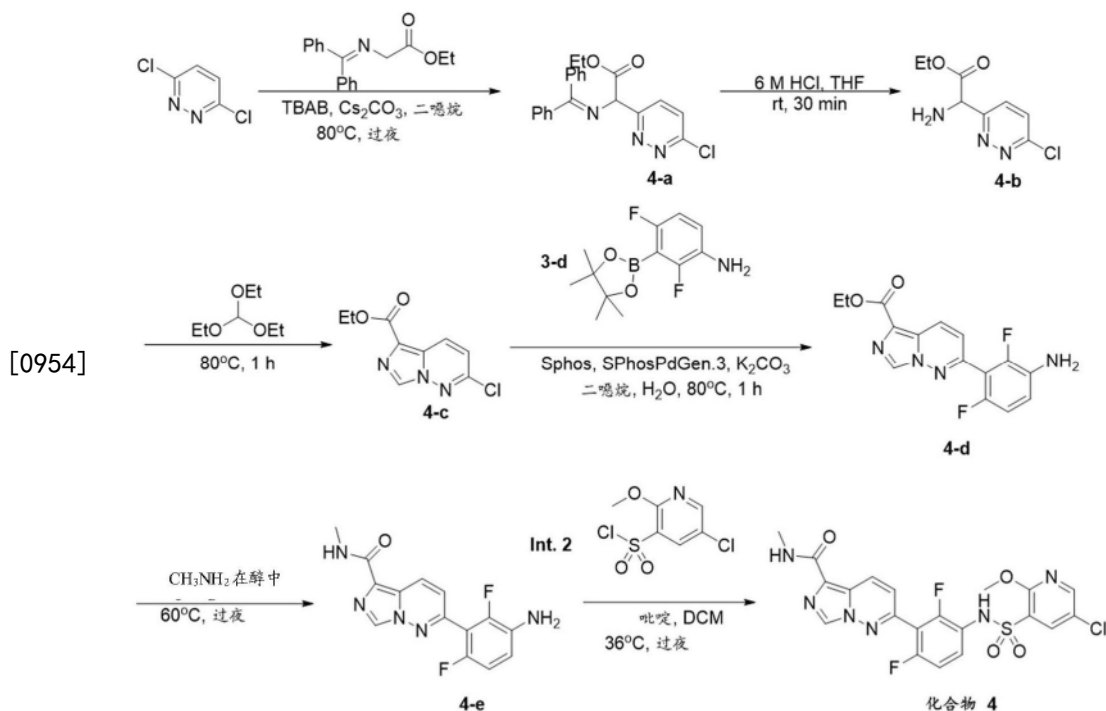
[0949] 合成化合物3: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[0950] 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(170mg, 0.3mmol, 1当量) 在DMF(4mL) 中的溶液用DIEA(133mg, 1mmol, 3当量)、甲基胺盐酸盐(16mg, 0.5mmol, 1.5当量) 和HATU(195mg, 0.5mmol, 1.5当量) 处理。所得溶液搅拌1小时, 然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 5-60% MeCN/0.1% 甲酸经20分钟。6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(43mg, 25%产率) 作为灰白色固体分离。

[0951] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 509

[0952] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.25 (td, J=9.3, 1.4Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[0953] 实施例19: 合成2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酰胺(化合物4)



[0955] 合成4-a: 2-(6-氯吡嗪-3-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯

[0956] 向500mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充3,6-二氯吡嗪(5g, 33.5mmol, 1当量)、二噁烷(160mL)、TBAB(10.8g, 34mmol, 1当量)、Cs₂CO₃(32.8g, 100mmol, 3当量)和2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(9g, 34mmol, 1当量)。所得溶液在油浴中在80℃

搅拌过夜,然后冷却。所得混合物浓缩且将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。合并合适的级分且浓缩以得到2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(6g,47%产率),其为棕色油状物。

[0957] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 380

[0958] 合成4-b:2-氨基-2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸乙酯

[0959] 向250mL圆底烧瓶填充2-(6-氯哒嗪-3-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(6.80g,17.9mmol,1当量)、THF(20mL)和HCl(6M in水)(20mL)。所得溶液在25℃搅拌30分钟。所得溶液用50mL水稀释,且用2x50mL二氯甲烷萃取。水层用NH₃·H₂O调节至pH 8且用额外2x50mL二氯甲烷萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥且浓缩以得到2-氨基-2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸乙酯(3.2g),其为黄色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0960] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 216

[0961] 合成4-c:2-氯咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯

[0962] 向250mL圆底烧瓶填充2-氨基-2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸乙酯(3.1g,14.4mmol,1当量)和三乙氧基甲烷(50mL)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌1h。浓缩后,将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。合并合适的级分且浓缩以得到2-氯咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(2.4g,74%产率),其为黄色固体。

[0963] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 226

[0964] 合成4-d:2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯

[0965] 向40mL小瓶填充2-氯咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(500mg,2.2mmol,1当量)、H₂O(2mL)、二噁烷(10mL)、Sphos(182mg,0.4mmol,0.2当量)、SPhosPdGen.3(173mg,0.2mmol,0.1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.1g,4.4mmol,2当量)和K₂CO₃(766mg,5.5mmol,2.5当量)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌1h。将反应混合物冷却且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。合并合适的级分且浓缩以得到2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(340mg,48%产率),其为黄色固体。

[0966] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 319

[0967] 合成4-e:2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺

[0968] 向50mL圆底烧瓶填充2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(330mg,1mmol,1当量)和甲基胺(5mL,33%在醇中)。所得溶液在油浴中在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却且浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:5-60%MeCN/0.1%甲酸经20min;检测器,UV 254nm。2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(240mg,76%产率)作为黄色固体分离。

[0969] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 304

[0970] 合成化合物4:2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺

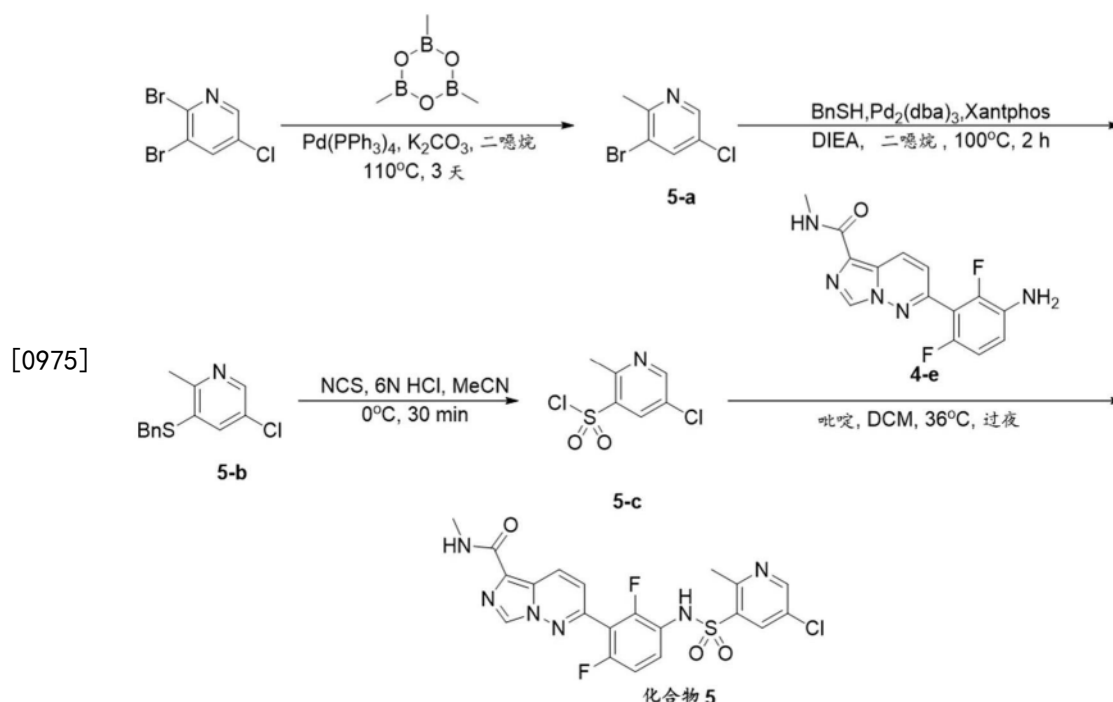
[0971] 向8mL小瓶填充2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(70mg,0.2mmol,1当量)、DCM(2mL)、吡啶(91mg,1.1mmol,5当量)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(84mg,0.3mmol,1.5当量)。所得溶液在油浴中在36℃搅拌过夜。所得混合物浓缩。粗

产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m流动相,流动相A:0.1%FA的水溶液,流动相B:ACN(44%Phase B up to 58%in 8min);检测器,220nm。2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(69mg,59%产率)作为灰白色固体分离。

[0972] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:509[M+H]⁺

[0973] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 10.53(s,1H),8.87(s,1H),8.58(d,J=9.5Hz,1H),8.51(d,J=2.6Hz,1H),8.33(d,J=4.8Hz,1H),8.10(d,J=2.6Hz,1H),7.50(td,J=9.0,5.9Hz,1H),7.30(td,J=9.1,1.6Hz,1H),7.13(dt,J=9.4,1.3Hz,1H),3.91(s,3H),2.82(d,J=4.7Hz,3H)。

[0974] 实施例20:合成2-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(化合物5)



[0976] 合成5-a:3-溴-5-氯-2-甲基吡啶

[0977] 向用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶中添加2,3-二溴-5-氯吡啶(5g,18mmol,1当量)、二噁烷(90mL)、K₂CO₃(7.6g,55mmol,3当量)、Pd(PPh₃)₄(2.1g,1.8mmol,0.1当量)和三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(2.3g,18.3mmol,1当量)在THF中的50%产率溶液。所得溶液在油浴中在110°C搅拌3天,每天添加三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(2.3g,18.3mmol,1当量)在THF中的50%溶液。将反应混合物冷却,且所得混合物在低温浓缩(产物具有低沸点,其可容易用溶剂去除)。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。3-溴-5-氯-2-甲基吡啶(2g,53%产率)作为灰白色固体获得。

[0978] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:205

[0979] 合成5-b:3-(苄基硫基)-5-氯-2-甲基吡啶

[0980] 向50mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充3-溴-5-氯-2-甲基吡啶(850mg,4mmol,1当量)、二噁烷(20mL)、DIEA(1.06g,8.2mmol,2当量)、Xantphos(476mg,0.8mmol,0.2当量)、Pd₂(dba)₃(377mg,0.4mmol,0.1当量)和苄基硫醇(767mg,6.1mmol,1.5

当量)。所得溶液在100℃在油浴中搅拌2h。将反应混合物冷却,且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:20)洗脱。3-(苄基硫基)-5-氯-2-甲基吡啶(500mg,49%产率)作为黄色固体分离。

[0981] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 250

[0982] 合成5-c:5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯

[0983] 向20mL瓶填充MeCN (6mL) 和HCl (6M的水溶液, 1.2mL)。然后在0℃分批添加NCS (428mg, 3.2mmol, 4当量)。将混合物搅拌10mins, 然后在0℃分批添加3-(苄基硫基)-5-氯-2-甲基吡啶(200mg, 0.8mmol, 1当量)。所得溶液在0℃在水/冰浴中搅拌30分钟。反应通过添加20mL水淬灭。所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取且将有机层合并。有机物用2x20mL水洗涤且将混合物用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(300mg粗物质)作为黄色油状物分离, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

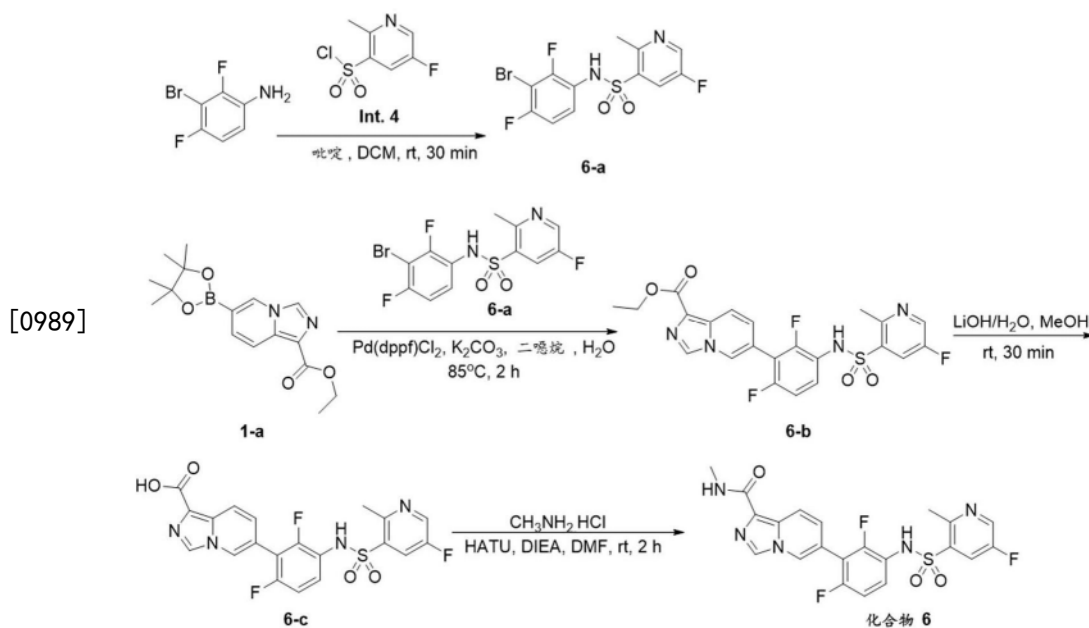
[0984] 合成化合物5:2-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺

[0985] 向8mL小瓶填充2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(60mg, 0.2mmol, 1当量)、DCM(2mL)、吡啶(313mg, 4mmol, 20当量)和5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(268mg, 1.2mmol, 6当量)。所得溶液在油浴中在36℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 且粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm 流动相, 30-60% MeCN 经20mins/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, UV 254nm。2-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(68mg, 69%产率)作为灰白色固体获得。

[0986] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 493

[0987] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.32 (q, J=4.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.50 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.32 (td, J=9.1, 1.6Hz, 1H), 7.10 (dt, J=9.4, 1.3Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.77 (s, 3H)。

[0988] 实施例21:合成6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物6)



合成6-a: N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[0990] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充3-溴-2,4-二氟苯胺(596mg, 2.9mmol, 1当量)、DCM(10mL)、吡啶(679mg, 8.6mmol, 3当量)和5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(600mg, 2.9mmol, 1当量)。所得溶液在室温搅拌30分钟。混合物在减压下浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(2:1)洗脱以得到N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(760mg, 70%产率),其为黄色油状物。

[0991] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 381

[0992] 合成6-b: 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[0993] 在室温在N₂气氛向25mL 3颈圆底烧瓶一次性填充6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg, 0.6mmol, 1当量)、二噁烷(10mL)、N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(241mg, 0.6mmol, 1当量)、K₂CO₃(262mg, 1.9mmol, 3当量)、H₂O(0.8mL)和Pd(dppf)Cl₂(46mg, 0.06mmol, 0.1当量)。所得溶液在85°C在油浴中在N₂气氛搅拌2h。将混合物冷却至室温且过滤。滤液在减压下浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:1)洗脱以得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg, 64%产率),其为棕色固体。

[0994] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 491

[0995] 合成6-c: 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[0996] 向25mL圆底烧瓶填充6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg, 0.4mmol, 1当量)、MeOH(10mL)、H₂O(2mL)和LiOH(30mg, 1.3mmol, 3当量)。所得溶液在室温搅拌1h。反应混合物真空浓缩,且将残余物悬浮于水(20mL)和EA(10mL)。水层用2x10mL乙酸乙酯萃取,然后将pH用HCl(4M)调节至2。将其用3x10mL乙酸乙酯萃取且合并有机层。所得混合物用10mL盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩以得到粗6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(153mg),其为白色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[0997] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 463

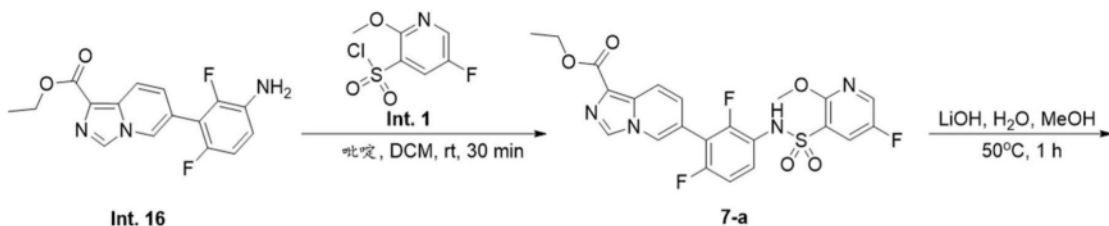
[0998] 合成化合物6: 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[0999] 向25mL圆底烧瓶填充6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(153mg, 0.3mmol, 1当量)、DMF (5mL)、CH₃NH₂·HCl (22mg, 0.3mmol, 1当量)、HATU (184mg, 0.5mmol, 1.5当量)和DIEA (60mg, 0.5mmol, 1.5当量)。所得溶液在室温搅拌2h。反应混合物用淬灭H₂O (20mL)且水层用2x20mL二氯甲烷萃取。将有机物合并并且用水(20mL x3)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。浓缩后,残余物通过prep-HPLC使用以下柱条件纯化, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相, 流动相A: 0.05% NH₄HCO₃的水溶液, 流动相B: MeCN (15-40% 经15min)以得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (22.6mg, 14% 产率), 其为白色固体。

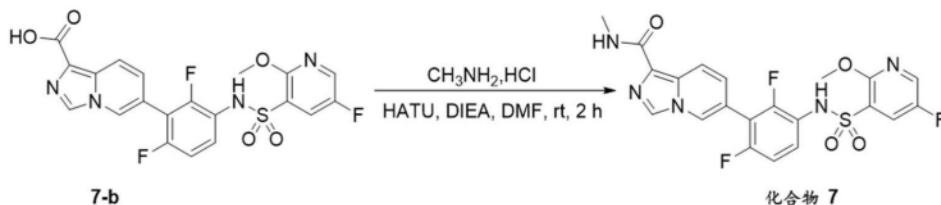
[1000] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 476

[1001] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.95 (dd, J=8.3, 2.8Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.80 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.77 (d, J=1.2Hz, 3H)。

[1002] 实施例22: 合成6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物7)



[1003]



[1004] 合成7-a: 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1005] 向25mL圆底烧瓶填充DCM (5mL)、6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯 (150mg, 0.5mmol, 1当量)、吡啶 (112mg, 1.5mmol, 3当量)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (120mg, 0.5mmol, 1当量)。所得溶液在室温搅拌30分钟。混合物在减压下浓缩以得到粗6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯 (200mg), 其为黄色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1006] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 507

[1007] 合成7-b: 6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1008] 向50mL圆底烧瓶填充MeOH (10mL)、6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰

胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg,0.4mmol,1当量)、H₂O(2mL)和LiOH(29mg,1.2mmol,3当量)。所得溶液在室温搅拌1h,然后真空浓缩。残余物用水(20mL)和EA(10mL)稀释。水层用2x10mL乙酸乙酯萃取。将水层用HCl(4M)调节至pH 2,然后用3x10mL乙酸乙酯萃取。合并有机层,用10mL盐水洗涤且用无水硫酸钠干燥。浓度在减压下得到粗6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(120mg),其为淡黄色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1009] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:479

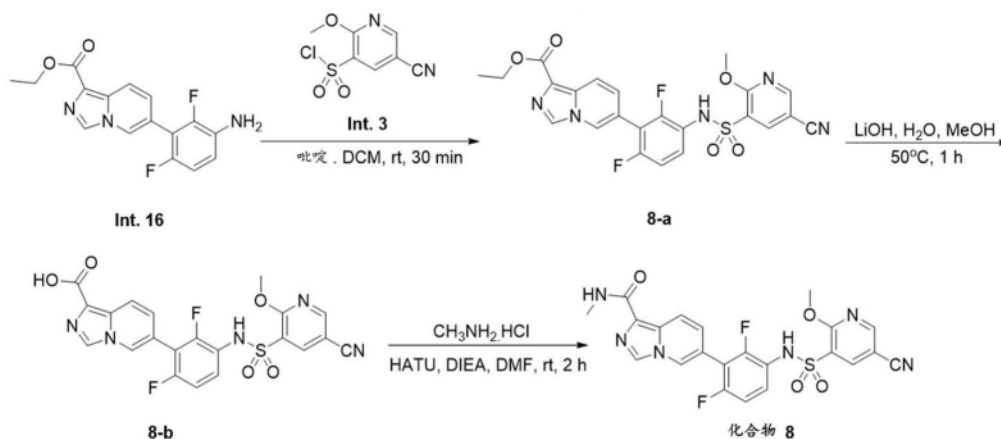
[1010] 合成化合物7:6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1011] 向25mL圆底烧瓶填充DMF(5mL)、6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(120mg,0.3mmol,1当量)、CH₃NH₂·HCl(17mg,0.3mmol,1当量)、HATU(143mg,0.4mmol,1.5当量)和DIEA(49mg,0.4mmol,1.5当量)。所得溶液在室温搅拌2h。所得混合物浓缩且残余物通过prep-HPLC使用以下柱条件纯化,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm流动相,流动相A:0.05%NH₄HCO₃的水溶液,流动相B:MeCN(20%至50%经15min)以得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(50mg,39%产率),其为白色固体。

[1012] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:491

[1013] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.45(s,1H),8.60(s,1H),8.52-8.44(m,2H),8.19-8.08(m,2H),8.04(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.37(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.31-7.19(m,1H),7.01(dd,J=9.5,1.5Hz,1H),3.91(s,3H),2.84-2.77(m,3H)。

[1014] 实施例23:合成6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物8)



[1016] 合成8-a:6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1017] 向25mL圆底烧瓶填充DCM(5mL)、6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(150mg,0.5mmol,1当量)、吡啶(112mg,1.4mmol,3当量)和5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(110mg,0.5mmol,1当量)。所得溶液在室温搅拌30分钟。混合物在减压下浓缩以得到粗6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg),其为黄色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1018] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 514

[1019] 合成8-b:6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1020] 向50mL圆底烧瓶填充MeOH(10mL)、6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg, 0.4mmol, 1当量)、H₂O(2mL)和LiOH(28mg, 1.2mmol, 3当量)。所得溶液在室温搅拌1h, 然后真空浓缩。残余物用水(20mL)稀释。水层用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。水层用HCl(4M)调节至pH 2, 然后用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将有机物合并, 用盐水(10mL)洗涤且用无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(120mg), 其为黄色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1021] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 486

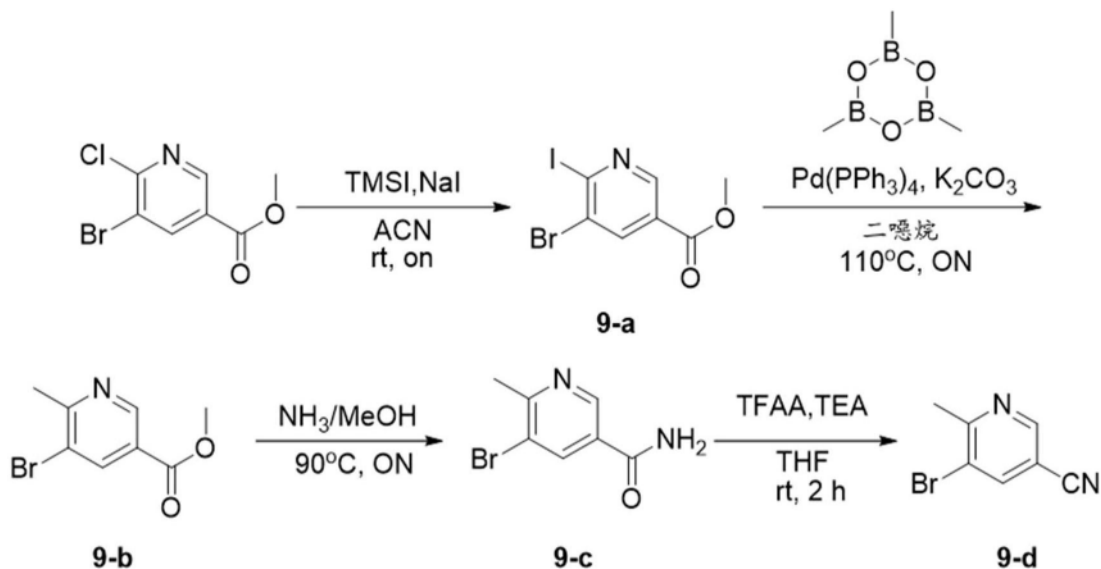
[1022] 合成化合物8:6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1023] 向25mL圆底烧瓶填充DMF(5mL)、6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(120mg, 0.3mmol, 1当量)、CH₃NH₂·HCl(16mg, 0.3mmol, 1当量)、HATU(141mg, 0.4mmol, 1.5当量)和DIEA(48mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得溶液在室温搅拌2h, 然后用H₂O(50mL)稀释。所得溶液用2x50mL二氯甲烷萃取且将有机层合并并且用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC使用以下柱条件纯化, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相, 流动相A:0.05%NH₄HCO₃的水溶液, 流动相B:MeCN(20%至40%经10min)以得到6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(13mg, 10%), 其为白色固体。

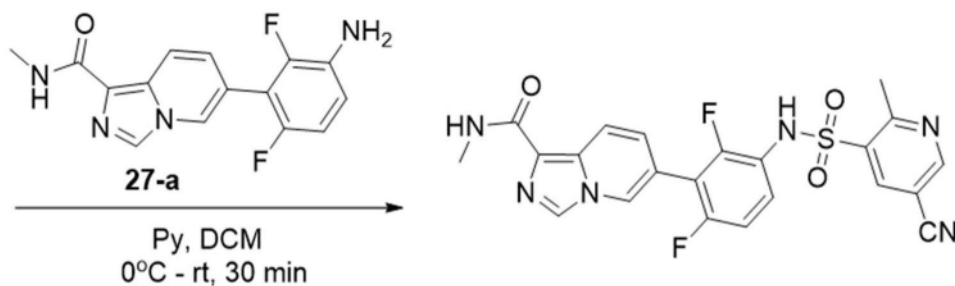
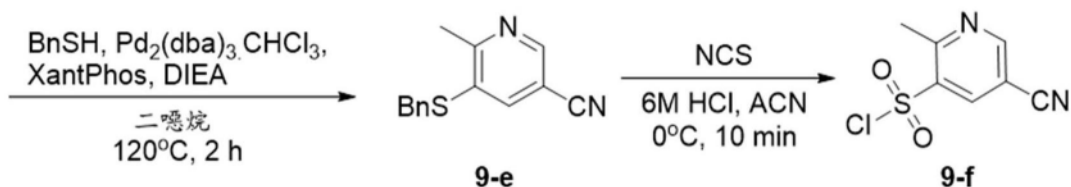
[1024] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 498

[1025] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.30 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[1026] 实施例24:合成6-[3-(5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物9)



[1027]



[1028] 合成9-a:5-溴-6-碘代吡啶-3-甲酸甲酯

[1029] 向5-溴-6-氯吡啶-3-甲酸甲酯(40g, 0.16mol, 1当量)在MeCN(1.2L)中的搅拌溶液中添加TMSI(33g, 0.17mol, 1.05当量)和NaI(72g, 0.48mol, 3当量)。混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。添加H₂O(0.8L),且溶液用2M NaOH水溶液调节为碱性。将混合物用DCM(800mL x3)萃取且有机层用Na₂SO₄干燥。浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(10:1)洗脱以得到5-溴-6-碘代吡啶-3-甲酸甲酯(40g, 73%产率),其为灰色固体。

[1030] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 342

[1031] 合成9-b:5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯

[1032] 向5-溴-6-碘代吡啶-3-甲酸甲酯(10g, 29mmol, 1当量)在二噁烷(293mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(12g, 88mmol, 3当量)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(3.7g, 29mmol, 1当量)和Pd(PPh₃)₄(3.4g, 2.9mmol, 0.1当量)。在110°C在氮气氛围搅拌过夜后,LCMS显示50%所需产物和50%起始材料保留,因此添加另一批次三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(3.7g, 29mmol, 1当量),且所得混合物在110°C搅拌过夜。冷却后,将所得混合物过滤,且滤饼用EA(100mL)洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用

PE:EA (10:1) 洗脱以得到5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯 (5g, 74% 产率), 其为白色固体。

[1033] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 230

[1034] 合成9-c: 5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酰胺

[1035] 将5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯 (3.5g) 添加至7M NH₃在MeOH (70mL) 中的溶液且在90℃在封闭管中搅拌过夜。反应溶液直接浓缩以得到5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酰胺 (4g, 粗物质), 其为灰色固体。

[1036] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 215

[1037] 合成9-d: 5-溴-6-甲基吡啶-3-甲腈

[1038] 向5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酰胺 (3g, 14mmol, 1当量) 在THF (60mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (3.5g, 35mmol, 2.5当量) 和TFAA (6g, 28mmol, 2当量)。将反应在室温搅拌2小时, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (20:1) 洗脱以得到5-溴-6-甲基吡啶-3-甲腈 (2g, 74% 产率), 其为白色固体。

[1039] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 197

[1040] 合成9-e: 5-(苄基硫基)-6-甲基吡啶-3-甲腈

[1041] 在N₂气氛向5-溴-6-甲基吡啶-3-甲腈 (2g, 10mmol, 1当量) 在二噁烷 (26mL) 中的搅拌溶液中添加苄基硫醇 (1.9g, 15mmol, 1.5当量)、DIEA (2.6g, 20mmol, 2当量)、XantPhos (1.2g, 2mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (1g, 1mmol, 0.1当量)。所得溶液在120℃搅拌2h, 然后直接浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (10:1) 洗脱以得到5-(苄基硫基)-6-甲基吡啶-3-甲腈 (2g, 82% 产率), 其为红色固体。

[1042] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 241

[1043] 合成9-f: 5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰氯

[1044] 在0℃向5-(苄基硫基)-6-甲基吡啶-3-甲腈 (0.5g, 2.1mmol, 1当量) 在MeCN (10mL) 中的搅拌溶液中滴加6M HCl (5mL), 然后添加NCS (1.1g, 8.4mmol, 4当量)。将反应在0℃搅拌10分钟。所得混合物用H₂O (10mL) 稀释且水层用DCM (20mL x3) 萃取。合并的有机物用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (5:1) 洗脱以得到5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (0.24g, 53% 产率), 其为黄色油状物。

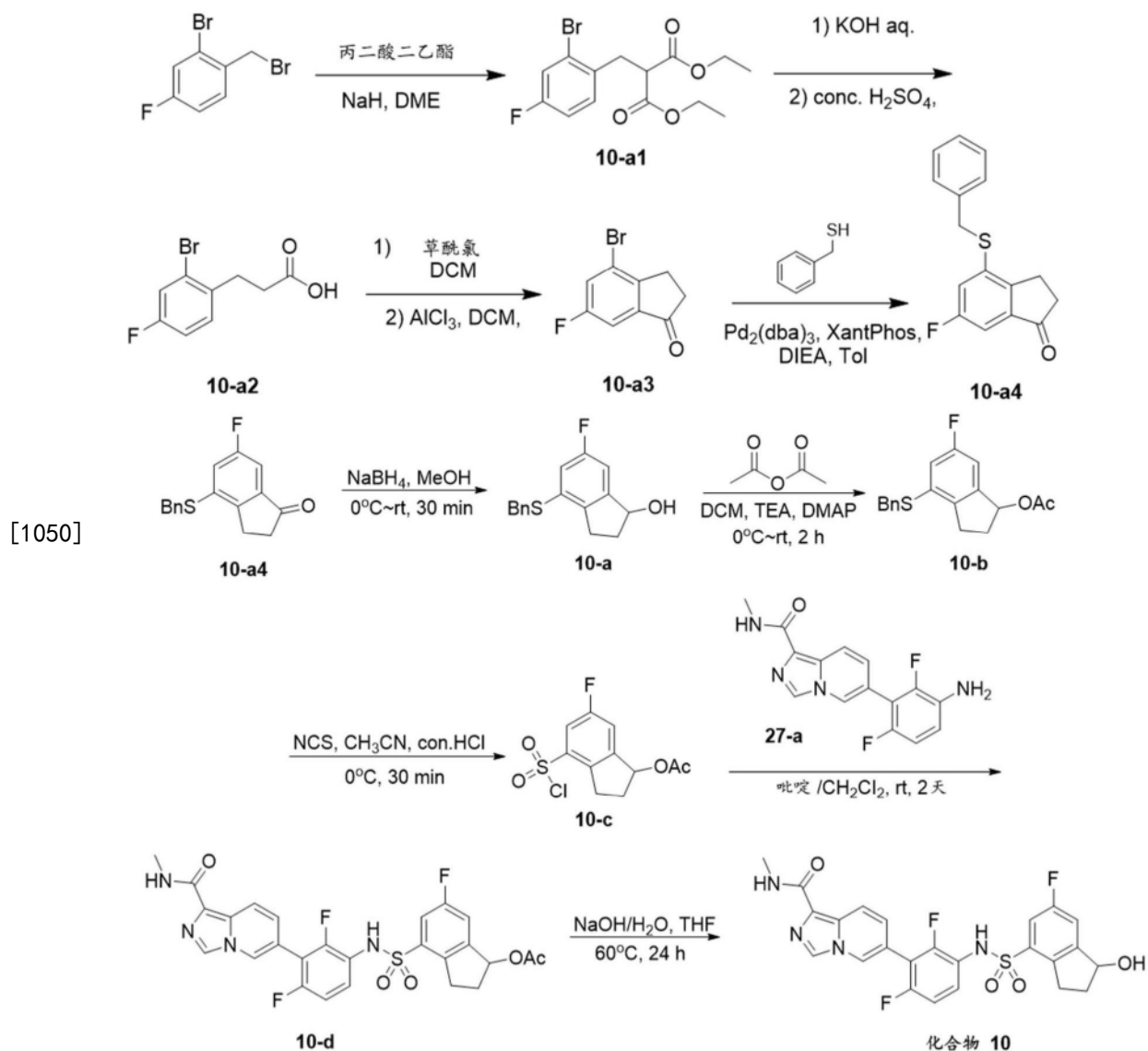
[1045] 合成化合物9: 6-[3-(5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1046] 在0℃向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (180mg, 0.6mmol, 1当量) 在DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (206mg, 0.95mmol, 1.6当量) 和吡啶 (141mg, 1.8mmol, 3当量)。将反应在室温搅拌30分钟, 然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm 流动相, 流动相A: 0.1% 甲酸水溶液, 流动相B: MeCN (10% 至50% 经15min) 以得到6-[3-(5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (121mg, 42% 产率), 其为白色固体。

[1047] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 483。

[1048] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.26 (td, J=9.1, 1.5Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83-2.79 (m, 3H)。

[1049] 实施例25:合成6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物10)



[1051] 合成10-a1:2-[(2-溴-4-氟苯基)甲基]丙二酸1,3-二乙酯

[1052] 在 0°C 向50mL圆底烧瓶填充 NaH (1.1g, 46mmol, 2.5当量)和1,2-二甲氧基乙烷(5mL)。然后滴加丙二酸二乙酯(4.3mL)在1,2-二甲氧基乙烷(10mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌1.5hr。在 0°C 向其滴加2-溴-1-(溴甲基)-4-氟苯(5.0g, 18.7mmol, 1当量)在1,2-二甲氧基乙烷(10mL)中的溶液。所得溶液在 85°C 搅拌1.5hr。该反应用100mL水/冰淬灭,且用3x30mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,硅胶;流动相,0-20%乙酸乙酯的石油醚溶液;检测器,254/280nm。2-[(2-溴-4-氟苯基)甲基]丙二酸1,3-二乙酯(6g, 93%产率)作为固体分离。

[1053] 合成10-a2:3-(2-溴-4-氟苯基)丙酸

[1054] 向100mL圆底烧瓶填充2-[(2-溴-4-氟苯基)甲基]丙二酸1,3-二乙酯(6.0g, 17mmol, 1当量)和 H_2O (40mL)。然后添加 KOH (2.0g, 36mmol, 2.1当量)。所得溶液在 100°C 搅拌4.5h然后冷却至 0°C 。添加 H_2SO_4 (4.0mL, 75mmol, 4.3当量)且所得溶液在 120°C 搅拌过夜。固体通过过滤除去且干燥以得到3-(2-溴-4-氟苯基)丙酸(1.6g, 37%产率),其为固体。

[1055] 合成10-a3:4-溴-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮

[1056] 向100mL圆底烧瓶填充3-(2-溴-4-氟苯基)丙酸(1.6g, 6.5mmol, 1当量)在DCM(16mL)中的溶液。在0℃滴加草酰氯(0.6mL, 7.2mmol)且所得溶液在室温搅拌18hr。将混合物浓缩。将酰基氯溶于DCM(30mL), 且在0℃添加 $AlCl_3$ (1g, 1.20当量), 且所得溶液在40℃搅拌2hr。反应通过添加100mL水淬灭且用3x20mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用50mL 1M NaOH洗涤, 用无水硫酸钠干燥且浓缩。4-溴-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮(314mg, 21%产率)作为固体分离。

[1057] 合成10-a4:4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮

[1058] 向50mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充4-溴-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮(1.8g, 7.6mmol, 1当量)、苄基硫醇(1.1mL, 1.6mmol, 1.2当量)、甲苯(20mL)、DIEA(2.5mL, 15mmol, 2当量)和Xantphos(444mg, 0.77mmol, 0.1当量)。所得溶液在90℃搅拌2hr, 然后浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用0-10%乙酸乙酯/石油醚洗脱以得到4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮(1.1g, 53%产率), 其为固体。

[1059] 合成10-a:4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇

[1060] 在0℃向4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮(600mg, 2.2mmol, 1当量)在MeOH(12mL)中的搅拌溶液中添加 $NaBH_4$ (416mg, 11mmol, 5当量)且将反应在室温搅拌30分钟。将溶液浓缩且用DCM(5mL)稀释, 然后用 H_2O (5mL x3)洗涤。有机层干燥($MgSO_4$)且浓缩, 且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA(3:1)洗脱以得到4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(0.6g, 99%), 其为黄色固体。

[1061] LCMS(ES, m/z): $[M+H]^+$: 275

[1062] 合成10-b:乙酸4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基酯

[1063] 向50mL 3颈圆底烧瓶填充4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(680mg, 2.5mmol, 1当量)、DCM(20mL), TEA(301mg, 3.0mmol, 1.2当量)和DMAP(30mg, 0.25mmol, 0.1当量)。然后在搅拌下在0℃滴加乙酸酐(380mg, 3.7mmol, 1.5当量)。所得溶液在25℃搅拌2h。反应然后通过添加50mL水淬灭。所得溶液用3x30mL二氯甲烷萃取且合并的有机物用50mL盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA(3:1)洗脱以得到4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(580mg, 74%产率), 其为白色固体。

[1064] LCMS(ES, m/z): $[M+H]^+$: 317

[1065] 合成10-c:4-(氯磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯

[1066] 在0℃向50mL 3颈圆底烧瓶填充4-(苄基硫基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(520mg, 1.6mmol, 1当量)、 CH_3CN (10mL)和HCl(6mol/L, 5mL)。然后分批添加NCS(878mg, 6.6mmol, 4当量)。所得溶液在0℃搅拌30分钟。反应通过添加50mL水淬灭且用3x30mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用50mL水和50mL盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗4-(氯磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(450mg), 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1067] LCMS(ES, m/z): $[M+H]^+$: 293

[1068] 合成10-d:6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1069] 向40mL小瓶填充4-(氯磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基乙酸酯(116mg, 0.4mmol, 1.2当量)、DCM(10mL)、吡啶(79mg, 0.1mmol, 3当量)和6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 0.3mmol, 1当量)。所得溶液在25℃搅拌2天。将混合物真空浓缩且通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C1820-40μm, 120g;流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:MeCN(10-80%经15min)以得到6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(103mg, 62%产率),其为白色固体。

[1070] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 559

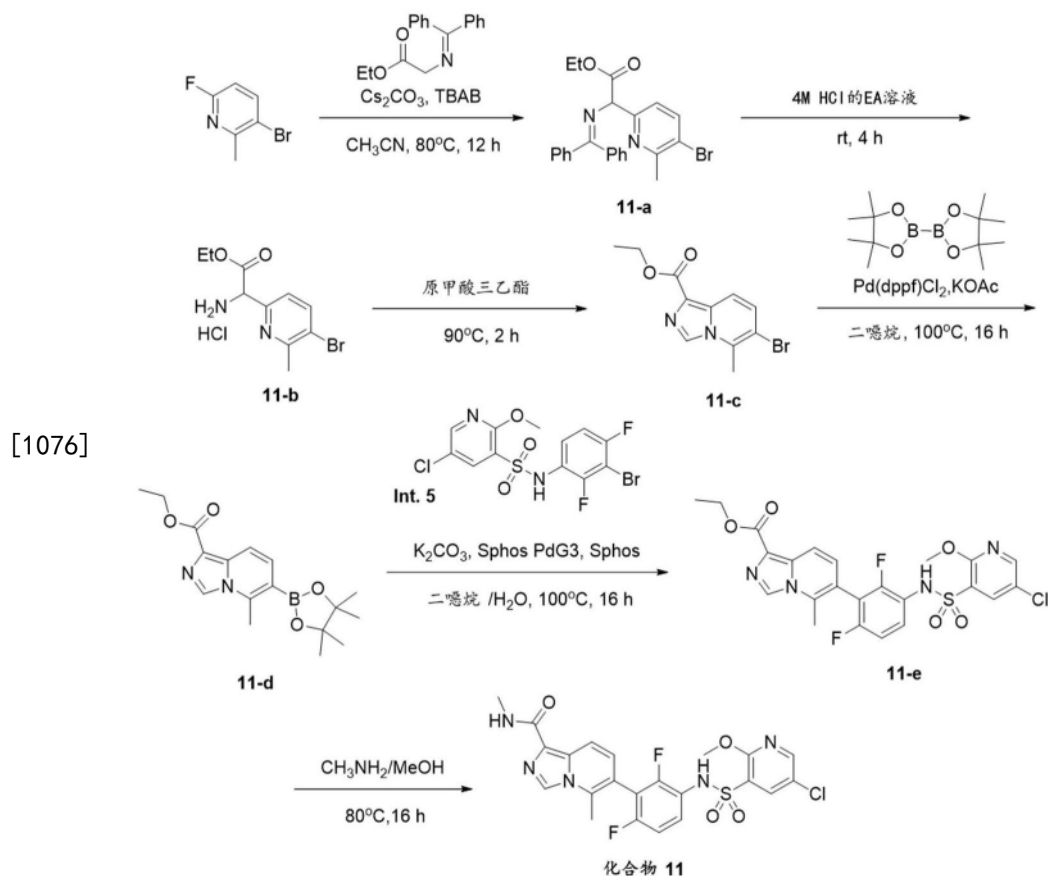
[1071] 合成化合物10:6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1072] 向40mL小瓶填充6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 0.18mmol, 1当量)、THF(10mL)、H₂O(1mL)和NaOH(14mg, 0.36mmol, 2当量)。所得溶液在60℃搅拌24h。将反应混合物冷却且真空浓缩且将溶液pH用HCl调节至7。进一步浓缩后,粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相, 流动相A:0.1%甲酸水溶液, 流动相B: MeCN(10-15%经15min)以得到6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(35mg, 38%产率),其为白色固体。

[1073] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 517

[1074] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.40(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.47(d, J=0.6Hz, 1H), 8.18-8.04(m, 2H), 7.48-7.18(m, 4H), 6.96(dd, J=9.4, 1.5Hz, 1H), 5.60(d, J=5.6Hz, 1H), 5.12-5.00(m, 1H), 3.13-2.99(m, 1H), 2.84-2.72(m, 3H), 2.44-2.27(m, 1H), 1.84-1.66(m, 1H)。

[1075] 实施例26:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物11)



[1077] 合成11-a: 2-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯

[1078] 在室温向3-溴-6-氟-2-甲基吡啶(5g, 26mmol, 1当量)在MeCN(100mL)中的溶液中添加2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(8.44g, 31.2mmol, 1.2当量)、 Cs_2CO_3 (12.86g, 40mmol, 1.5当量)和TBAB(4.24g, 13mmol, 0.5当量)。所得混合物在80°C搅拌12h。冷却至室温后,添加水(500mL)且将混合物用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且过滤。滤液在减压下浓缩以得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:PE:EA 8:1)以得到2-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(3.2g, 28%产率),其为黄色固体。

[1079] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437

[1080] 合成11-b: 2-氨基-2-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)乙酸乙酯盐酸盐

[1081] 将2-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(3.1g, 7mmol, 1当量)在4M HCl的乙酸乙酯溶液(50mL)中的溶液在室温搅拌4h。所得固体通过过滤收集且干燥以得到2-氨基-2-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)乙酸乙酯盐酸盐(1.6g, 73%),其为白色固体。

[1082] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273

[1083] 合成11-c: 6-溴-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1084] 将2-氨基-2-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)乙酸乙酯(1g, 3.6mmol, 1当量)在原甲酸三乙酯(10mL)中的溶液在90°C搅拌2h。冷却至室温后,添加水(100mL)且将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x20mL)洗涤且用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩以得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:PE:EA 1:1)以得到6-溴-5-甲基

咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(400mg,39%产率),其为黄色固体。

[1085] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 283

[1086] 合成11-d:5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1087] 在室温在氮气氛下向6-溴-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(500mg, 1.7mmol, 1当量)在二噁烷(20mL)中的溶液中添加二(频哪醇合)二硼(896mg, 3.5mmol, 2当量)、K₂CO₃(346mg, 3.5mmol, 2当量)和Pd(dppf)Cl₂(129mg, 0.17mmol, 0.1当量)。所得混合物在100℃在氮气氛下搅拌16h。冷却至室温后,添加水(100mL)且将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x50mL)洗涤且用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩以得到5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(400mg,粗物质),其为棕色固体,将其用于下一步而不用进一步纯化。

[1088] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 331

[1089] 合成11-e:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1090] 在室温在氮气氛下向5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(300mg, 0.9mmol, 1当量)在二噁烷/H₂O(5:1, 12mL)中的搅拌溶液中添加N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(450mg, 1mmol, 1.2当量)、K₂CO₃(314mg, 2.2mmol, 2.5当量)和SPhos(74mg, 182μmol, 0.2当量),然后添加SPhos Pd G3(70mg, 91μmol, 0.1当量)。将反应混合物在100℃在氮气氛下搅拌16h。将混合物冷却至室温后,添加水(100mL)且将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤且用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩以得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:PE:EA 1:1)以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg, 41%产率),其为棕色固体。

[1091] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 537

[1092] 合成化合物11:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

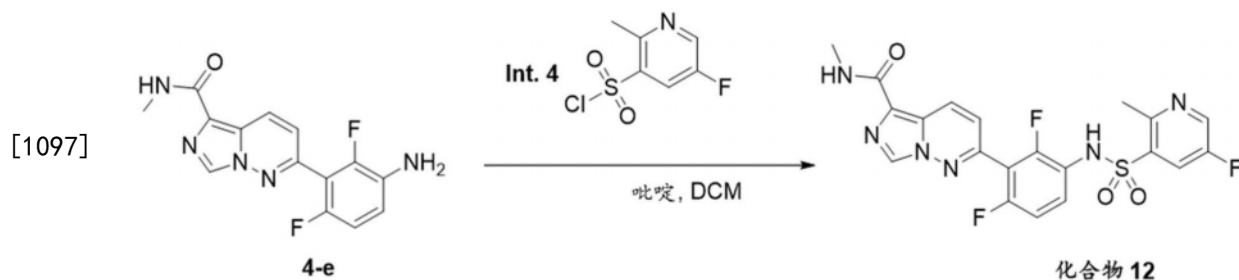
[1093] 在室温向CH₃NH₂在MeOH(30%, 5mL)中的搅拌溶液中添加6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(60mg, 112μmol, 1当量)。所得溶液在80℃搅拌16h。混合物在减压下浓缩以得到残余物,其通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相,流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:MeCN(30%-60%经15min)检测器,220nm;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(50mg, 64%产率),其为白色固体。

[1094] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 522

[1095] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.3Hz, 2H), 8.21-7.99 (m, 3H), 7.52-7.37 (m, 1H), 7.26 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[1096] 实施例27:合成2-[2,6-二氟-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪

唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(化合物12)



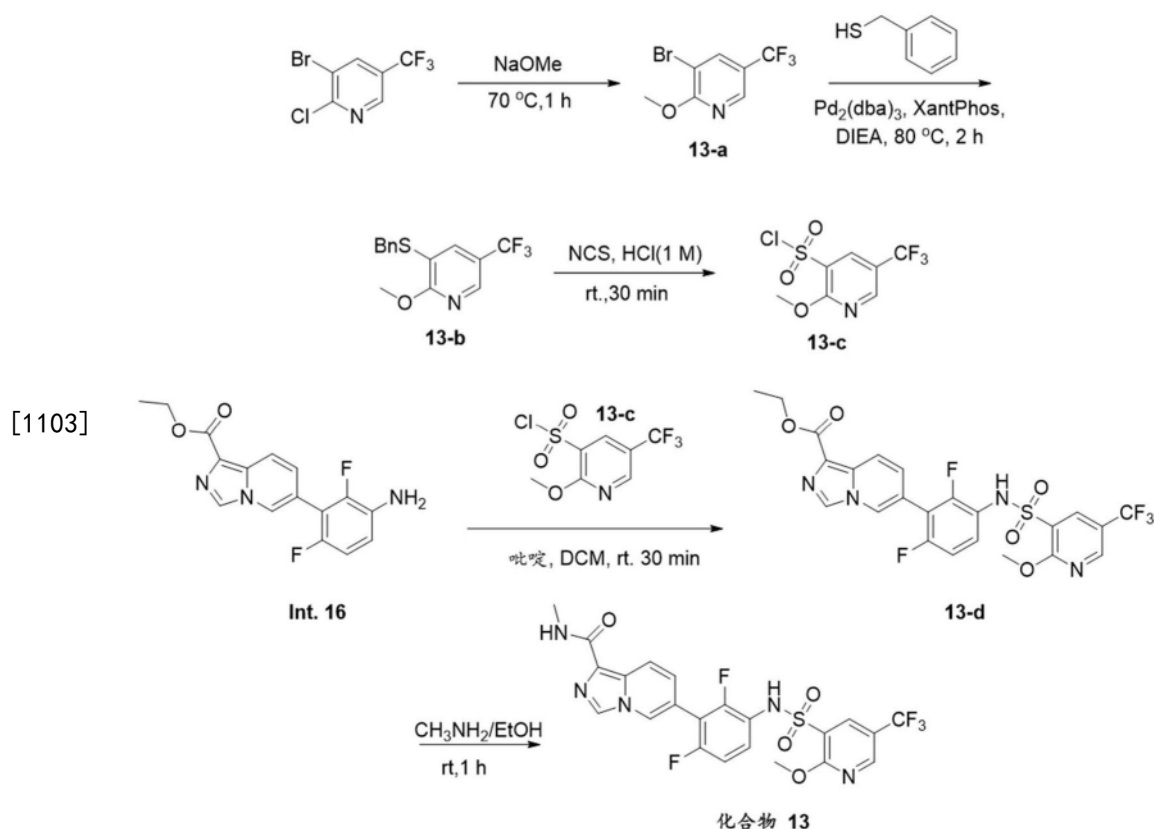
[1098] 合成化合物12:2-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺

[1099] 在0℃向2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(90mg, 0.3mmol, 1当量)和吡啶(140mg, 1.8mmol, 6当量)在DCM(3mL)中的搅拌混合物中滴加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(186mg, 0.9mmol, 3当量)在DCM(1mL)中的溶液。混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm流动相,流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:MeCN(23-43%经10min)以得到2-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(40mg,28%产率),其为淡黄色固体。

[1100] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺:477

[1101] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.86(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.74(d, J=2.8Hz, 1H), 8.58(d, J=9.4Hz, 1H), 8.31(d, J=5.0Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.2, 2.9Hz, 1H), 7.56-7.42(m, 1H), 7.31(t, J=8.7Hz, 1H), 7.10(d, J=9.4Hz, 1H), 2.86-2.81(m, 3H), 2.78(d, J=1.2Hz, 3H)。

[1102] 实施例28:合成6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物13)



[1104] 合成13-a:3-溴-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶

[1105] 向25-mL圆底烧瓶填充25%NaOMe在MeOH(10mL)中的溶液、3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(3g,11mmol,1当量)。所得溶液在70℃在油浴中搅拌1h。所得溶液用10mL H₂O稀释且用2x10mL二氯甲烷萃取。经无水硫酸钠干燥后,溶液在减压下浓缩以得到粗3-溴-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶(1.6g),为黄色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1106] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:256

[1107] 合成13-b:3-(苄基硫基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶

[1108] 向50mL圆底烧瓶填充甲苯(32mL)、3-溴-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶(1.6g,6.3mmol,1当量)、苄基硫醇(776mg,6.3mmol,1当量)、Pd₂(dba)₃(286mg,0.3mmol,0.05当量)、XantPhos(253mg,0.4mmol,0.07当量)和DIEA(2.4g,18.8mmol,3当量)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌2h。反应混合物真空浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(10:1)洗脱以得到3-(苄基硫基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶(1.5g,80%产率),其为白色固体。

[1109] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:300

[1110] 合成13-c:2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯

[1111] 向50mL圆底烧瓶填充CH₃CN(30mL)、NCS(2.6g,20mmol,3当量)、HCl(1M)(7mL)和3-(苄基硫基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶(2g,6.7mmol,1当量)。所得溶液在室温搅拌30分钟,然后真空浓缩。所得混合物用25mL H₂O稀释且用2x25mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用20mL盐水洗涤且用无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩得到粗2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯(1.4g),为无色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1112] 合成13-d:6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]咪唑

唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1113] 向25-mL圆底烧瓶填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(450mg, 1.4mmol, 1当量)、DCM(15mL)、吡啶(336mg, 4.3mmol, 3当量)和2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯(391mg, 1.4mmol, 1当量)。所得溶液在室温搅拌30分钟,然后真空浓缩。残余物用20mL EA稀释且用2x20mL H₂O稀释,然后20mL盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥后溶液在减压下浓缩以得到粗6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(600mg),其为无色油状物其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1114] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 557

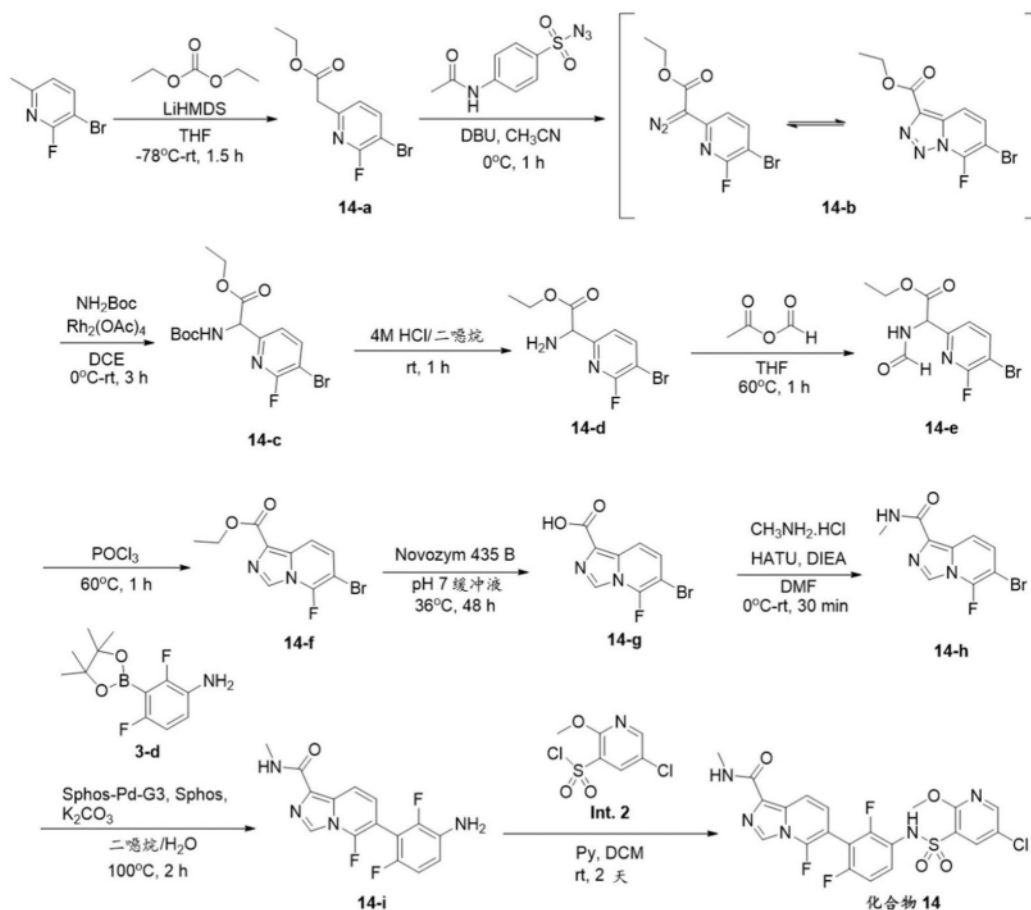
合成化合物13: 6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1116] 向25-mL圆底烧瓶填充6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(600mg, 1.1mmol, 1当量)和33%CH₃NH₂/EtOH(10mL)。所得溶液在室温搅拌1h。反应混合物在减压下浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相,流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:MeCN(20-50%经20min)以得到6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(39mg, 7%产率),其为白色固体。

[1117] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 542

[1118] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19-8.07 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 3H)

实施例29: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物14)



[1120]

[1121] 合成14-a:2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯

[1122] 在 -78°C 在 N_2 气氛向3-溴-2-氟-6-甲基吡啶(6g, 31.5mmol, 1当量)在THF(79mL)中的搅拌溶液中滴加1M LiHMDS在THF(63mL, 63mmol, 2当量)中的溶液。将反应在低温搅拌30分钟,然后添加碳酸二乙酯(5.6g, 47.4mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌至室温保持1h,然后通过添加 H_2O (60mL)在 0°C 淬灭。将混合物用EA(50mL x3)萃取且合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(20:1)洗脱以得到2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(6.6g, 80%产率),其为黄色固体。

[1123] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262

[1124] 合成14-b:2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-重氮乙酸乙酯

[1125] 在 0°C 向2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(4.6g, 17.5mmol, 1当量)在MeCN(60mL)中的搅拌溶液中添加4-乙酰胺基苯磺酰基叠氮化物(4.4g, 18.4mmol, 1.05当量)和DBU(2.9g, 19.3mmol, 1.1当量)。将反应在该温度搅拌1h,然后用 H_2O (50mL)稀释,且用EA(50mL x3)萃取。合并的有机物用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(10:1)洗脱以得到2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-重氮乙酸乙酯(5g, 99%产率),其为黄色固体。

[1126] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288

[1127] 合成14-c:2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸乙酯

[1128] 在 0°C 向2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-重氮乙酸乙酯(4.5g, 15.6mmol, 1当量)在DCE(156mL)中的搅拌溶液中添加氨基甲酸叔丁酯(2.7g, 23.4mmol, 1.5当量)和 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (690mg, 1.56mmol, 0.1当量)。将反应在室温搅拌3h。所得溶液浓缩且残余物通过硅胶柱色

谱法纯化,用PE:EA(10:1)洗脱以得到2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸乙酯(5.5g,93%产率),其为黄色油状物。

[1129] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:377

[1130] 合成14-d:2-氨基-2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯

[1131] 将2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙酸乙酯(7g)溶于4M HCl在1,4-二噁烷中的溶液(35mL)且在室温搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液碱化至pH 8,且用DCM(50mL x3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤且用无水Na₂SO₄干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩以得到2-氨基-2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(5.4g,粗物质),其为红色油状物,将其用于下一步而不用进一步纯化。

[1132] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:277

[1133] 合成14-e:2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-甲酰胺基乙酸乙酯

[1134] 向2-氨基-2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯(3g,10.8mmol,1当量)在THF(54mL)中的搅拌溶液中添加甲乙酐(1.4g,16.2mmol,1.5当量)。将反应在60℃搅拌1h,然后浓缩。残余物悬浮于DCM(50mL)且用H₂O(30mL x3)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(3:1)洗脱以得到2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-甲酰胺基乙酸乙酯(2g,61%产率),其为黄色固体。

[1135] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:305

[1136] 合成14-f:6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1137] 在40mL瓶中将2-(5-溴-6-氟吡啶-2-基)-2-甲酰胺基乙酸乙酯(1g,3.3mmol,1当量)溶于POCl₃(10mL)且在60℃搅拌1h。所得溶液冷却至室温且倒至冰上,然后用EA(20mL x3)萃取。有机层用无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(5:1)洗脱以得到6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(0.8g,85%产率),其为灰色固体。

[1138] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:287

[1139] 合成14-g:6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1140] 向6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(200mg,0.77mmol,1当量)在DMSO(2mL)和pH 7缓冲液(4mL)中的搅拌溶液中添加酶催化剂Novozym 435B(100mg)。将反应在36℃搅拌48h,然后过滤。将滤液浓缩且残余物通过Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相,40-80%MeCN经20分钟/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(86mg,48%产率),其为灰色固体。

[1141] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:259。

[1142] 合成14-h:6-溴-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1143] 向6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(70mg,0.27mmol,1当量)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加HATU(123mg,0.32mmol,1.2当量)和DIEA(105mg,0.81mmol,3当量)。将反应在室温搅拌30分钟,然后在冰浴中冷却至0℃。添加甲基胺盐酸盐(18mg,0.27mmol,1当量)且所得溶液在室温再搅拌30分钟。所得混合物用H₂O(3mL)稀释,且水层用EA(5mL x3)萃取。将合并的有机物浓缩且通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:2)洗脱以得到6-溴-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(70mg,95%产率),其为白色固体。

[1144] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 272。

[1145] 合成14-i:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1146] 向6-溴-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 0.37mmol, 1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(188mg, 0.74mmol, 2当量)在二噁烷(2mL)和H₂O(0.2mL)中的溶液中添加K₂CO₃(127mg, 0.92mmol, 2.5当量)、S-Phos(30mg, 0.074mmol, 0.2当量)和SPhos Pd Gen.3(29mg, 0.037mmol, 0.1当量)。将反应在100℃在氮气氛下搅拌2h。将所得混合物过滤且滤饼用二噁烷(5mL)洗涤。滤液在减压下浓缩且残余物通过Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相,40-80%MeCN经20分钟/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(90mg, 76%产率),其为白色固体。

[1147] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 321。

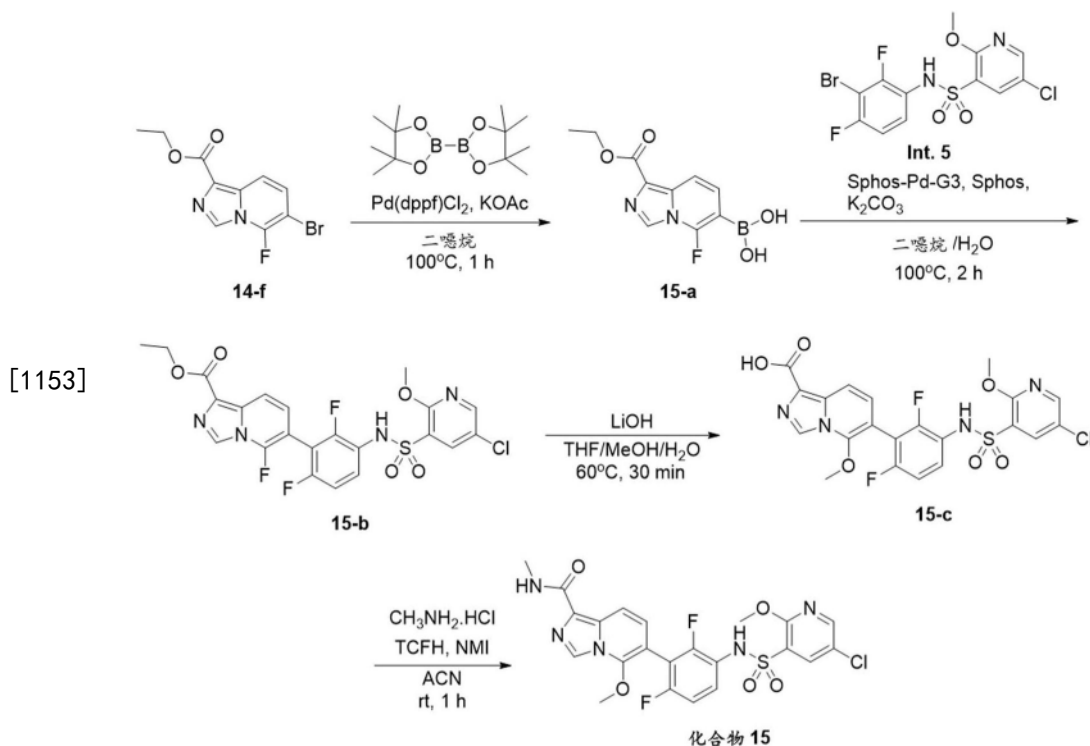
[1148] 合成化合物14:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1149] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(60mg, 0.19mmol, 1当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(54mg, 0.23mmol, 1.2当量)和吡啶(29mg, 0.38mmol, 2当量)。将混合物在室温搅拌2天。将溶液直接浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm流动相;流动相:30-70%MeCN经15分钟/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(40mg, 41%产率),其为白色固体。

[1150] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 526。

[1151] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.51 (s, 1H), 8.67 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[1152] 实施例30:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物15)



[1154] 合成15-a:1-(乙氧基羰基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸

[1155] 向6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸酯(1g, 3.5mmol, 1当量)和二(频哪醇合)二硼(1.8g, 7mmol, 2当量)在二噁烷(18mL)中的搅拌溶液中添加KOAc(684mg, 7mmol, 2当量)和Pd(dppf)Cl₂(255mg, 0.35mmol, 0.1当量)。在100°C在氮气氛下搅拌1h后,将混合物浓缩,且残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相,5-45%MeCN/0.1%甲酸水溶液,经25min;检测器,220nm;得到1-(乙氧基羰基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸(400mg, 45%产率),其为白色固体。

[1156] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 253

[1157] 合成15-b:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[1158] 向1-(乙氧基羰基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸(400mg, 1.6mmol, 1当量)和N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(788mg, 1.9mmol, 1.2当量)在二噁烷(7mL)和H₂O(1.4mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(548mg, 4mmol, 2.5当量)、SPhos Pd Gen.3(124mg, 0.16mmol, 0.1当量)和S-Phos(130mg, 0.32mmol, 0.2当量)。在100°C在氮气氛搅拌2h后,所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:1)洗脱以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(80mg, 9%产率),其为红色固体。

[1159] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 541

[1160] 合成15-c:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1161] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(60mg, 0.11mmol, 1当量)在THF(2mL)、MeOH(2mL)和H₂O(1mL)的混合物中的搅拌溶液中添加LiOH(8mg, 0.33mmol, 3当量)。反应然后在60°C搅拌30分钟。将混合物真

空浓缩,且残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相,40-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液经15min;检测器, 220nm;得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基咪唑并[1, 5-a]吡啶-1-甲酸(40mg,69%产率),其为白色固体。

[1162] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:525

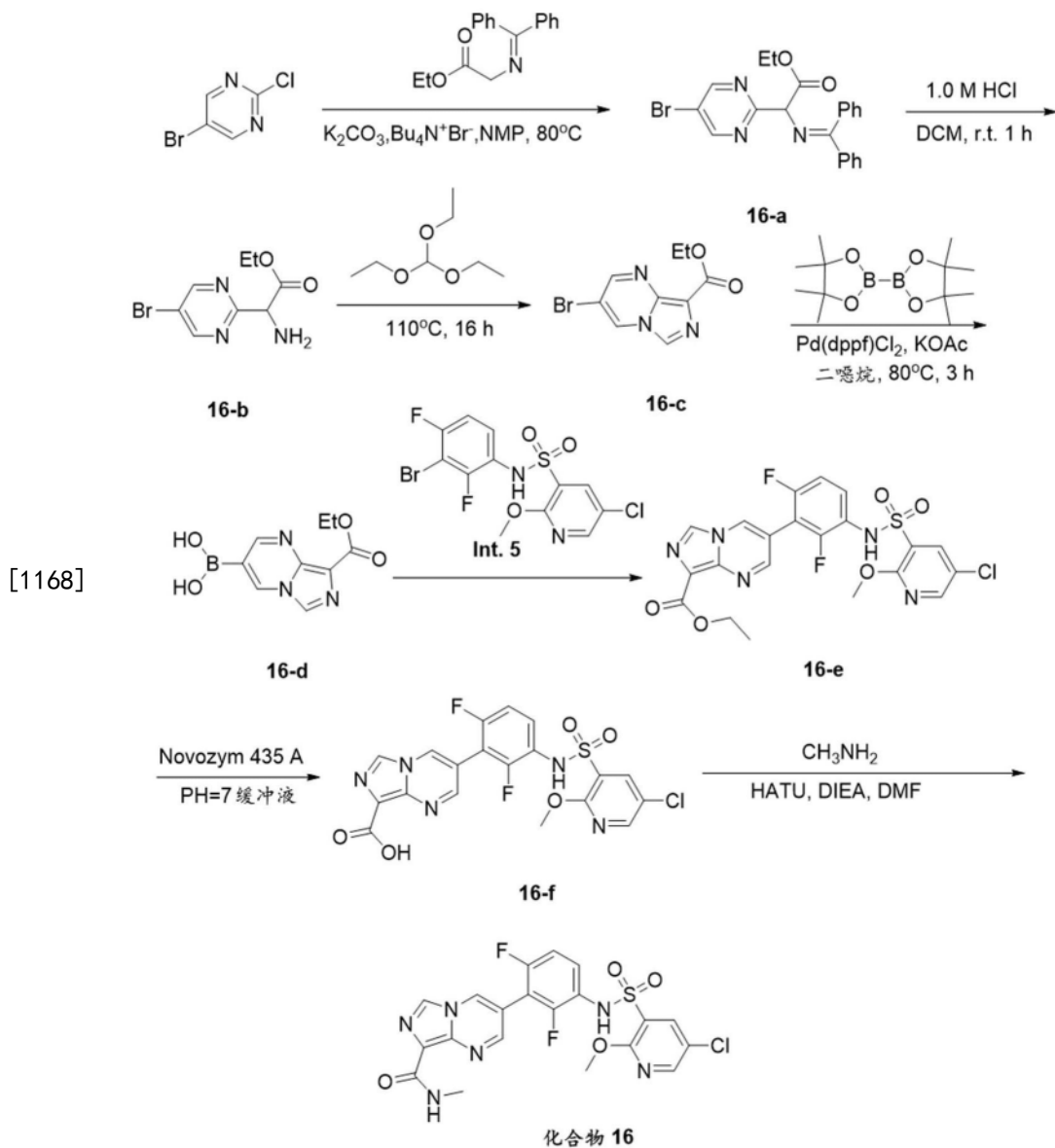
[1163] 合成化合物15:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1164] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基咪唑并[1, 5-a]吡啶-1-甲酸(70mg,0.13mmol,1当量)在MeCN(2mL)中的搅拌溶液中添加TCFH(41mg, 0.15mmol,1.1当量)、NMI(33mg,0.4mmol,3当量)和CH₃NH₂·HCl(9mg,0.13mmol,1当量)。将反应在室温搅拌1h。所得混合物用H₂O(3mL)稀释且用EA(5mL x3)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m流动相,流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:MeCN(30-70%经15min)检测器,220nm;得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(10mg,14%产率),其为灰色固体。

[1165] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:538。

[1166] ¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 8.39(s,1H),8.37(d,J=2.6Hz,1H),8.06(d,J=2.6Hz, 1H),7.96(d,J=9.3Hz,1H),7.66-7.58(m,1H),7.15(t,J=8.6Hz,1H),6.94(d,J=9.3Hz, 1H),4.06(s,3H),3.65(s,3H),2.99(s,3H)。

[1167] 实施例31:合成3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]咪啶-8-甲酰胺(化合物16)



[1169] 合成16-a:2-(5-溴嘧啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸酯

[1170] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充5-溴-2-氯嘧啶(10g, 52mmol, 1当量)、2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(13.8g, 52mmol, 1当量)、 K_2CO_3 (21.4g, 155mmol, 3当量)、 Bu_4NBr (16.6g, 52mmol, 1当量)和NMP(100mL)。所得溶液在80°C在油浴中搅拌16h。反应然后通过添加100mL水/冰淬灭。所得溶液用3x200mL二氯甲烷萃取且有机物用2x100mL盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到2-(5-溴嘧啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(5.5g, 25%产率),其为白色固体。

[1171] LCMS(ES, m/z): $[M+H]^+$: 424

[1172] 合成16-b:2-氨基-2-(5-溴嘧啶-2-基)乙酸乙酯

[1173] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充2-(5-溴嘧啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(5.5g, 13mmol, 1当量)在DCM(55mL)中的溶液。然后在室温搅拌下滴加HCl(1M)(10mL)。所得溶液搅拌1小时,然后用100mL水稀释。溶液pH用 $NaHCO_3$ (1M)调节至8,然后用3x50mL二氯甲烷萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到2-氨基-2-(5-溴嘧啶-2-基)乙酸乙酯(2.2g, 65%产率),其为

黄色固体。

[1174] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 260

[1175] 合成16-c:3-溴咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸乙酯

[1176] 向100mL 3颈圆底烧瓶填充2-氨基-2-(5-溴嘧啶-2-基)乙酸乙酯(2g, 7.6mmol, 1当量)和原甲酸三乙酯(20mL)。所得溶液在110℃在油浴中搅拌16h。将混合物冷却至室温且用10mL PE稀释。固体通过过滤收集且干燥以得到3-溴咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸乙酯(2.0g, 96%产率), 其为白色固体。

[1177] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 270

[1178] 合成16-d:8-(乙氧基羰基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基硼酸

[1179] 向100mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-溴咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸乙酯(2g, 7.4mmol, 1当量)、二(频哪醇合)二硼(2.8g, 11mmol, 1.5当量)、二噁烷(20mL)、K₂CO₃(1.45g, 15mmol, 2当量)和Pd(dppf)Cl₂(1.08g, 1.5mmol, 0.2当量)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌3hr。固体通过过滤除去且将滤液真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 330g; 流动相: 5% MeCN/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到8-(乙氧基羰基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基硼酸(1.6g, 92%产率), 其为黄色固体。

[1180] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 236

[1181] 合成16-e:3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸乙酯

[1182] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充8-(乙氧基羰基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基硼酸(255mg, 1.9mmol, 1.5当量)、N-(3-溴-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(300mg, 1.3mmol, 1当量)、二噁烷(10mL)、H₂O(1mL)、K₂CO₃(200mg, 2.6mmol, 2当量)和Pd(dppf)Cl₂(53mg, 0.07mol, 0.1当量)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌3hr。将反应混合物冷却至室温且过滤。将滤液真空浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 70-95% MeCN经12mins/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 220nm。3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸乙酯(150mg, 39%产率)作为黄色固体分离。

[1183] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 524

[1184] 合成16-f:3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸

[1185] 向8mL圆底烧瓶填充3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸乙酯(600mg, 1.1mmol, 1当量)、Novozym435A(200% SM)和pH 7缓冲液(10mL)。所得溶液在36℃搅拌24h。将混合物过滤且将滤液浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相: 流动相10-65% MeCN经12mins/0.1%甲酸水溶液; 以得到3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸(200mg, 35%产率), 其为白色固体。

[1186] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 496

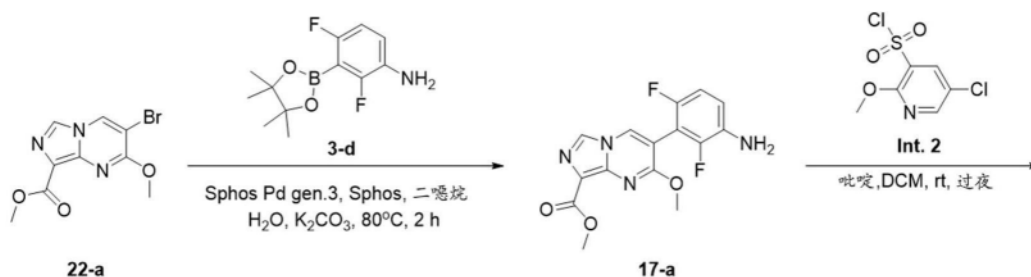
[1187] 合成化合物16:3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺

[1188] 向25mL圆底烧瓶填充3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)、DMF(5mL)、HATU(199mg, 0.5mmol, 1.3当量)、DIEA(104mg, 0.8mmol, 2当量)和甲基胺(25.05mg, 0.8mmol, 2当量)。所得溶液在室温搅拌3hr。反应通过添加10mL水淬灭且用3x10mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用1x10mL盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相30-60% MeCN经15mins/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, UV。3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺(105mg, 51%产率)作为白色固体获得。

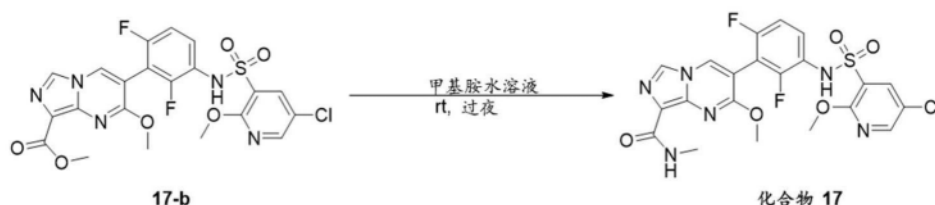
[1189] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 509

[1190] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.52(s, 1H), 9.05(d, J=2.2Hz, 1H), 8.52(d, J=2.6Hz, 1H), 8.49-8.39(m, 2H), 8.10(d, J=2.6Hz, 1H), 8.03(d, J=4.9Hz, 1H), 7.44-7.39(m, 1H), 7.36-7.27(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.85(d, J=4.7Hz, 3H)。

[1191] 实施例32: 合成3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺(化合物17)



[1192]



[1193] 合成17-a: 3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯

[1194] 向40mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的瓶填充3-溴-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(500mg, 1.7mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(891mg, 3.5mmol, 2当量)、SphosPdG3(136mg, 0.2mmol, 0.1当量)、Sphos(143mg, 0.3mmol, 0.2当量)、二噁烷(8mL)、H₂O(1.6mL)和K₂CO₃(724mg, 5.2mmol, 3当量)。所得溶液在80°C在油浴中搅拌2h。将反应混合物冷却且浓缩。将残余物溶于50mL DCM且将混合物过滤。滤液用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(100mg, 17%产率), 其为黄色固体。

[1195] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 335

[1196] 合成17-b: 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯

[1197] 向8mL小瓶填充3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸

甲酯 (70mg, 0.2mmol, 1当量)、DCM (2mL)、吡啶 (83mg, 1mmol, 5当量) 和 5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (61mg, 0.3mmol, 1.2当量)。所得溶液在 25℃ 搅拌过夜。所得混合物浓缩且粗产物通过 Flash-Prep-HPLC 在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相 5-60% MeCN 经 20min/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm。3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯 (95mg, 84% 产率) 作为白色固体分离。

[1198] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 540

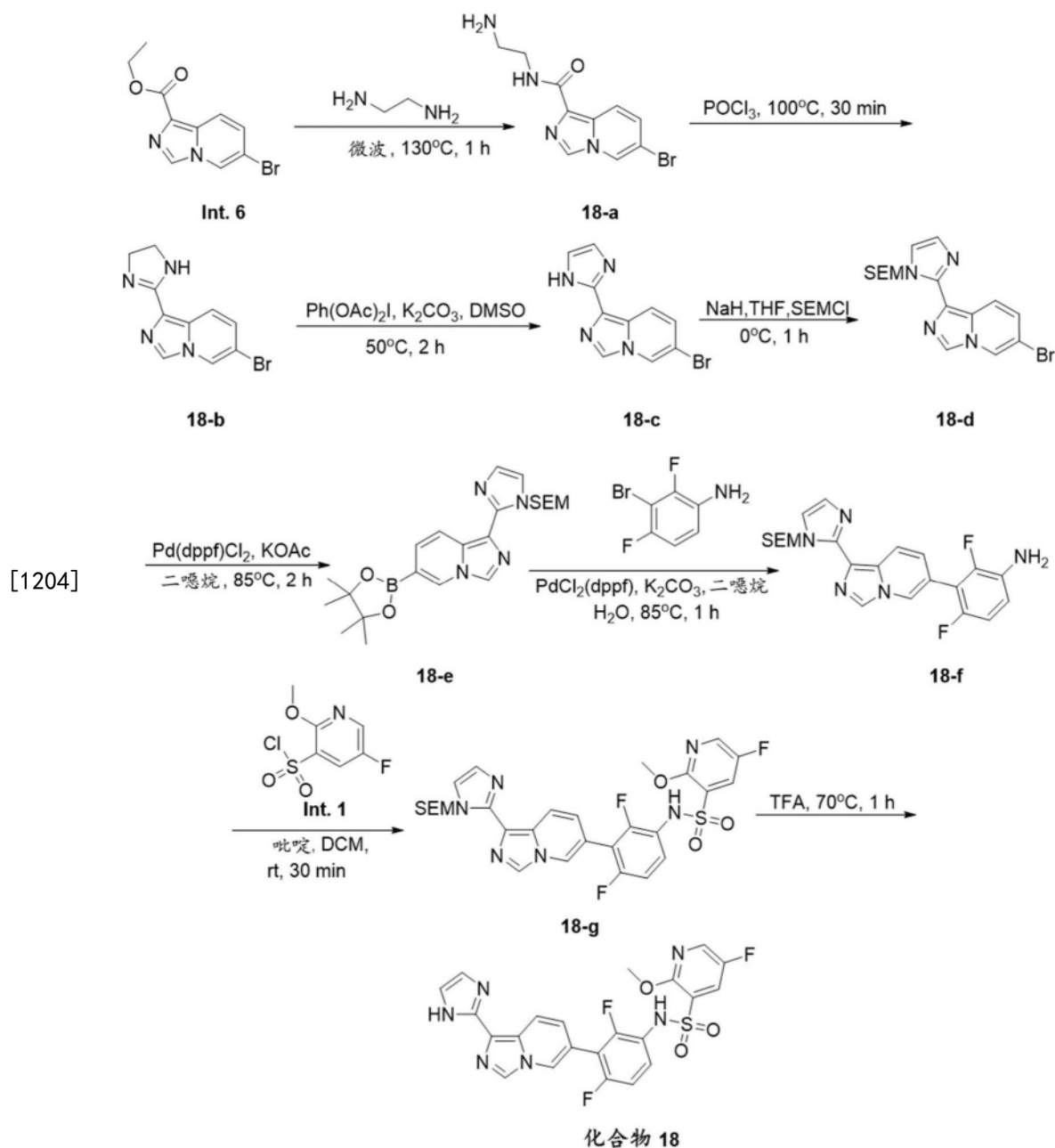
[1199] 合成化合物 17: 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺

[1200] 向 50mL 圆底烧瓶填充 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯 (80mg, 0.15mmol, 1当量) 和 40% 甲基胺水溶液 (5mL)。所得溶液在 25℃ 搅拌过夜, 然后浓缩。粗产物通过 prep-HPLC 纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm 流动相, 流动相 33-53% MeCN 经 20min/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-2-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺 (38mg, 48% 产率), 其为白色固体。

[1201] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 539

[1202] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.77 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.92 (d, J=2.1Hz, 6H), 2.83 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[1203] 实施例 33: 合成 N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物 18)



[1205] 合成18-a:N-(2-氨基乙基)-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1206] 向30mL微波瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(5g,19mmol,1当量)和乙二胺(10mL)。所得溶液在130℃搅拌1h。所得混合物真空浓缩以得到N-(2-氨基乙基)-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(2.07g,粗物质),其为棕色固体,其用于下一步而不用任何纯化。

[1207] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:283

[1208] 合成18-b:2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4,5-二氢-1H-咪唑

[1209] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充N-(2-氨基乙基)-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(2.07g,7.3mmol,1当量)和POCl₃(5mL)。所得溶液在100℃搅拌30分钟,然后冷却且真空浓缩。将残余物小心用50mL H₂O稀释且将pH用饱和NaHCO₃水溶液调节至8。将其用5x100mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4,5-二氢-1H-咪唑(1.0g,粗物质),其为棕色固体,其用于下一步而不用任何纯化。

[1210] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 265

[1211] 合成18-c:2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-咪唑

[1212] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4,5-二氢-1H-咪唑 (1g, 3.8mmol, 1当量)、K₂CO₃ (784mg, 5.7mmol, 1.5当量)、PhI(OAc)₂ (1.83g, 5.7mmol, 1.5当量)和DMSO (10mL)。所得溶液在50℃在油浴中搅拌3h,然后冷却且用50mL H₂O稀释。所得溶液用5x50mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-咪唑 (400mg,粗物质),其为棕色固体,其用于下一步而不用任何纯化。

[1213] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 263

[1214] 合成18-d:2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1215] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-咪唑 (400mg, 1.52mmol, 1当量)在THF (5mL)中的溶液。然后在0℃添加NaH (73mg, 3mmol, 2当量, 60%在油中)。悬浮液搅拌15mins,然后在0℃添加SEMC1 (380mg, 2.3mmol, 1.5当量)。所得溶液在冰/盐浴中搅拌1h。该反应用5mL H₂O淬灭且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA (2:1)洗脱。浓缩相关级分得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (403mg, 67%产率),其为黄色固体。

[1216] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 393

[1217] 合成18-e:2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1218] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (403mg, 1mmol, 1当量)、二(频哪醇合)二硼 (390mg, 1.5mmol, 1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂ (75mg, 0.102mmol, 0.1当量)、KOAc (302mg, 3.1mmol, 3当量)和二噁烷 (5mL)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h。反应通过添加50mL水淬灭,且用2x50mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩以得到2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (532mg,粗物质),为棕色油状物。

[1219] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 441

[1220] 合成18-f:2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1221] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (380mg, 0.9mmol, 1当量)、3-溴-2,4-二氟苯胺 (179mg, 0.9mmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl₂ (63mg, 0.09mmol, 0.1当量)、K₂CO₃ (358mg, 2.6mmol, 3当量)、二噁烷 (10mL)和H₂O (2mL)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h,然后冷却且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA (1:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (313mg, 82%产率),其为黄色固体。

[1222] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 442

[1223] 合成18-g:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1224] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.23mmol,1当量)、吡啶(54mg,0.68mmol,3当量)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(51mg,0.23mmol,1当量)在DCM(5mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌2h,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(83mg,58%产率),其为白色固体。

[1225] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 631

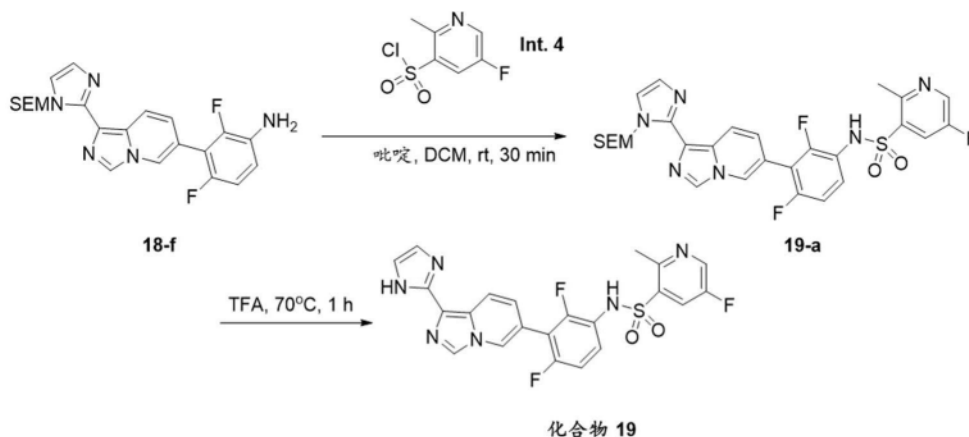
[1226] 合成化合物18:N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1227] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(83mg,0.13mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得溶液在70℃在油浴中搅拌1h,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相25-40%MeCN经8分钟/0.05%氨水;检测器,220nm。N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(29mg,42%产率)作为白色固体分离。

[1228] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 501

[1229] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.40 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=7.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J=8.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.85 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[1230] 实施例34:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物19)



[1232] 合成19-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1233] 向25mL圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.2mmol,1当量)、DCM(10mL)、吡啶(54mg,0.7mmol,3当量)和5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(47mg,0.2mmol,1当量)。所得溶液在室温搅

拌30分钟,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(3:1)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(93mg,67%产率),其为白色固体。

[1234] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:615

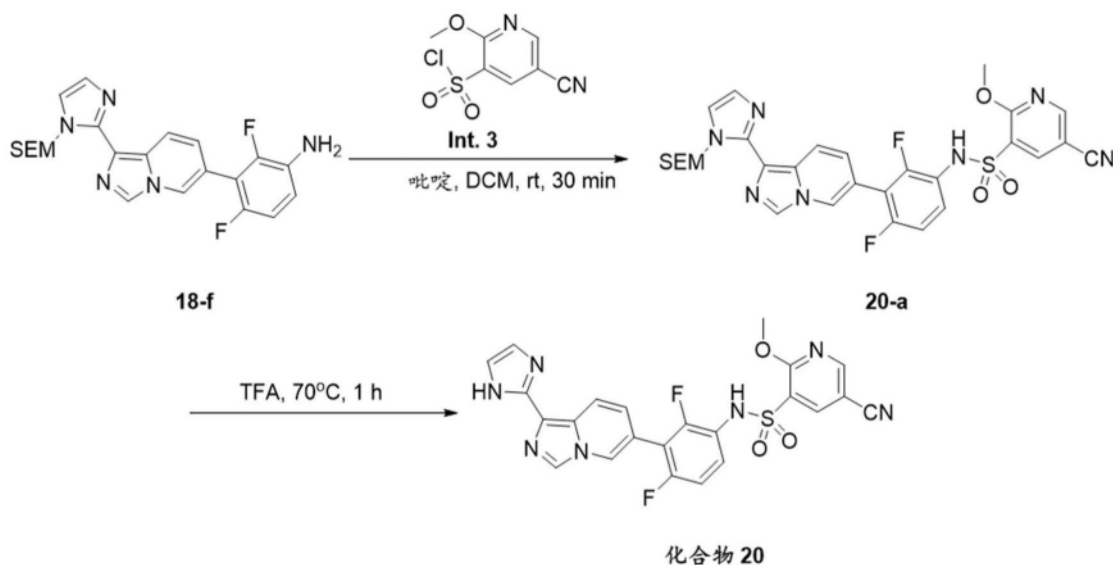
[1235] 合成化合物19:N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1236] 向25mL圆底烧瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(93mg,0.2mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得溶液在70℃在油浴中搅拌1h然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相10-50%MeCN经15min/0.1%甲酸水溶液。N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(6.6mg,9%产率)作为白色固体分离。

[1237] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:485。

[1238] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.72(d,J=2.9Hz,1H),8.52(d,J=4.6Hz,2H),8.22(d,J=9.5Hz,1H),8.00-7.91(m,1H),7.41-7.28(m,1H),7.23(t,J=9.1Hz,1H),7.10(s,2H),6.82(d,J=9.4Hz,1H),2.77(s,3H)。

[1239] 实施例35:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物20)



[1241] 合成20-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1242] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.23mmol,1当量)、DCM(5mL)、吡啶(54mg,0.68mmol,3当量)和5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(53mg,0.23mmol,1当量)。所得溶液在室温搅拌30分钟然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(20:1)洗脱以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(77mg,53%产率),其为白色固体。

[1243] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:638

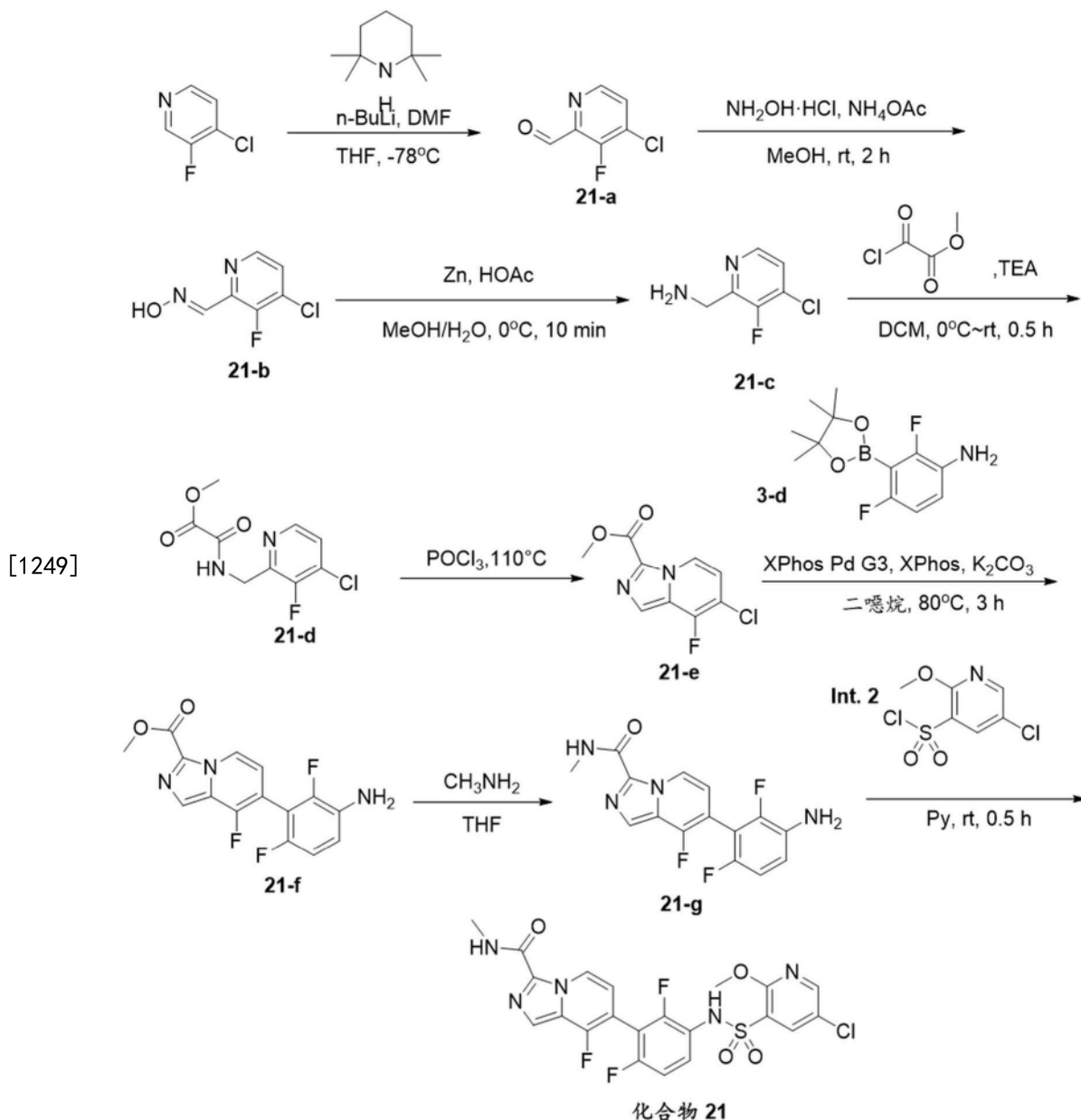
[1244] 合成化合物20:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1245] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(77mg, 0.12mmol, 1当量)和TFA (3mL)。所得溶液在油浴中在70℃搅拌60分钟,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相10-50%MeCN经15分钟/0.1%甲酸水溶液;检测器220nm。5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(24mg, 37%产率)作为白色固体分离。

[1246] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 508

[1247] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.54-8.44 (m, 3H), 8.22 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.35 (td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.84 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[1248] 实施例36:合成7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(化合物21)



[1250] 合成21-a:4-氯-3-氟2-吡啶甲醛

[1251] 在 -78°C 在氮气氛下向n-BuLi (38mL, 92mmol, 1.2当量) 在THF (100mL) 中的搅拌溶液中滴加2,2,6,6-四甲基哌啶 (13g, 92mmol, 1.2当量)。所得混合物搅拌10分钟在 -78°C , 然后经10分钟滴加4-氯-3-氟吡啶 (10g, 76mmol, 1当量)。所得混合物再在 -78°C 搅拌0.5h, 然后经10分钟滴加DMF (6.1g, 84mmol, 1.1当量)。所得混合物搅拌0.5h在 -78°C 然后通过添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 淬灭。所得混合物用EA (3x100mL) 萃取且合并的有机物用盐水 (1x100mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。溶液在减压下浓缩以得到粗4-氯-3-氟2-吡啶甲醛 (10g), 其为黄色油状物, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1252] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 160

[1253] 合成21-b:4-氯-3-氟2-吡啶甲醛肟

[1254] 将4-氯-3-氟2-吡啶甲醛 (2.7g, 17mmol, 1当量)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.8g, 25mmol, 1.5当量) 和 NH_4OAc (3.9g, 50mmol, 3当量) 在甲醇 (20mL) 中的溶液在室温搅拌2h。反应混合物在减压下浓缩。残余物在水 (30mL) 中稀释且用EA (3x50mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (50mL) 洗

涤,然后用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA (4:1)洗脱以得到4-氯-3-氟2-吡啶甲醛肟(2g,67%产率),其为黄色固体。

[1255] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 175

[1256] 合成21-c: (4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺

[1257] 在0℃向4-氯-3-氟2-吡啶甲醛肟(1.2g, 6.66mmol, 1当量)和HCOOH(2g, 33.33mmol, 5当量)在MeOH(10mL)和H₂O(10mL)中的搅拌溶液中分批添加Zn粉末(2.13g, 33.33mmol, 5当量)。所得混合物在0℃搅拌10分钟,然后过滤。滤液在减压下浓缩以得到(4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺(0.91g),其为棕色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1258] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 161

[1259] 合成21-d: 2-(((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯

[1260] 在0℃向(4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺(911mg, 5.7mmol, 1当量)和TEA(2.88g, 28.5mmol, 5当量)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中滴加甲基oxalochloridate(694mg, 5.7mmol, 1当量)。所得混合物在室温搅拌0.5h,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(10:1)洗脱以得到2-(((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯(355mg, 25%产率),其为黄色油状物。

[1261] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 247

[1262] 合成21-e: 7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯

[1263] 将2-(((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯(350mg, 1.2mmol, 1当量)和POCl₃(4mL)的混合物在110℃搅拌过夜。将反应混合物冷却且在减压下浓缩。残余物用饱和NaHCO₃水溶液碱化至pH 8且用EA(3x5mL)萃取。合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1:1)洗脱以得到7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(105mg, 32%产率),其为黄色固体。

[1264] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 229

[1265] 合成21-f: 7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯

[1266] 在室温在氮气氛下向7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.44mmol, 1当量)、K₂CO₃(121mg, 0.88mmol, 2当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(223mg, 0.88mmol, 2当量)在二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加XPhos(42mg, 0.088mmol, 0.2当量)和XPhos Pd G3(37mg, 0.044mmol, 0.1当量)。所得混合物在80℃搅拌3h,然后冷却且用水(10mL)淬灭。所得溶液用EA(3x5mL)萃取。合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WellFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相, 20-70% MeCN经12min/0.1%甲酸水溶液;以得到7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 71%产率),其为黄色油状物。

[1267] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 322

[1268] 合成21-g: 7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

[1269] 将7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg, 0.31mmol, 1当量)、四氢呋喃(1mL)和甲基胺水溶液(33%, 4mL)的混合物在室温搅拌0.5h。所得混合物用EA(3x5mL)萃取。合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且在减

压下浓缩以得到7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(90mg,粗物质),其为黄色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1270] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:321

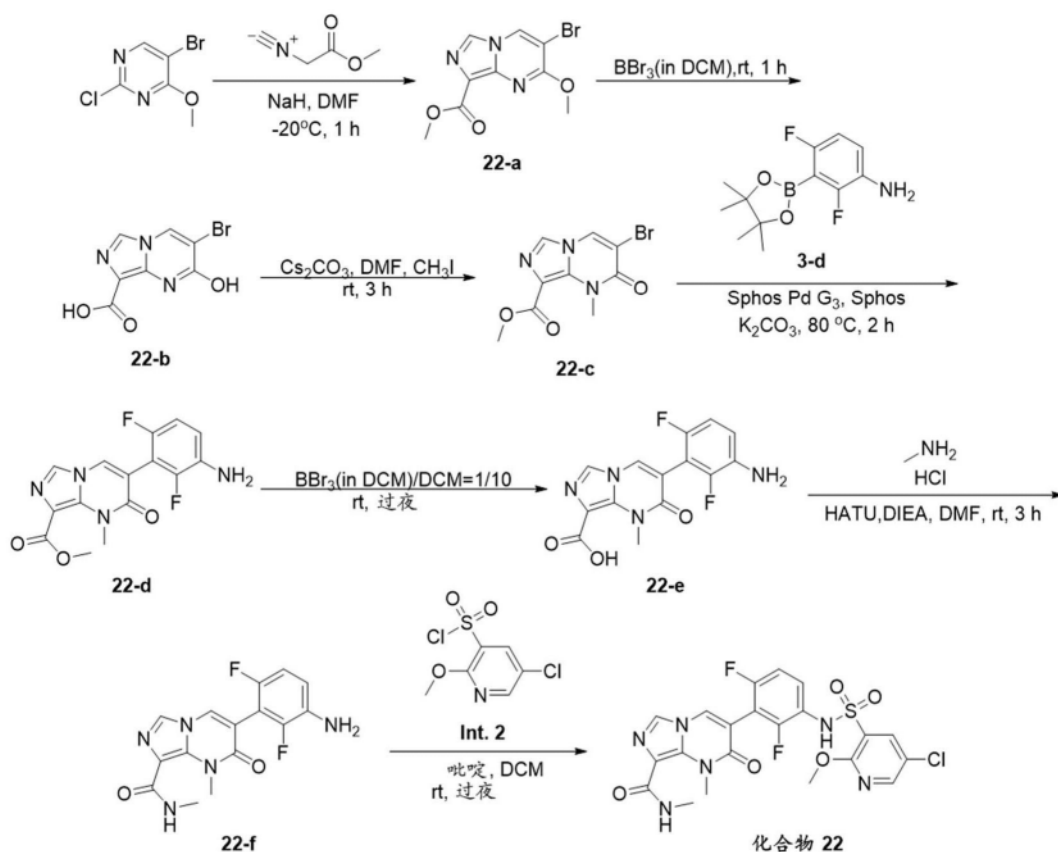
[1271] 合成化合物21:7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

[1272] 在室温向7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(90mg,0.28mmol,1当量)在吡啶(5mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(102mg,0.42mmol,1.5当量)。所得混合物在室温搅拌0.5h,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相10-45%MeCN经10min/0.1%甲酸水溶液;以得到7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-8-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(40mg,27%产率),其为白色固体。

[1273] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:526

[1274] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.49(s,1H),9.27(dd,J=7.4,0.9Hz,1H),8.73(d,J=4.9Hz,1H),8.48(s,1H),8.07(d,J=2.7Hz,1H),7.87(d,J=0.8Hz,1H),7.52-7.38(m,1H),7.25(s,1H),6.94(t,J=6.9Hz,1H),3.90(s,3H),2.85(d,J=4.9Hz,3H)。

[1275] 实施例37:合成3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺(化合物22)



[1277] 合成22-a:3-溴-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯

[1278] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充DMF(110mL)。然后在-20℃一次性添加NaH(1.8g,44.7mmol,2当量,60%在油中)。在搅拌下在-20℃向其滴加2-异氰基乙酸甲酯(3.3g,

33.6mmol, 1.5当量)。在搅拌下在-20℃向该混合物滴加5-溴-2-氯-4-甲氧基嘧啶(5g, 22.4mmol, 1当量)在DMF(30mL)中的溶液。所得溶液在-20℃搅拌1h, 然后用200mL水/冰淬灭。形成的固体通过过滤收集且风干以得到3-溴-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(2.6g), 其为黄色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1279] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 286

[1280] 合成22-b: 3-溴-2-羟基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸

[1281] 向40mL小瓶填充3-溴-2-甲氧基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(500mg, 1.75mmol, 1当量)和BBr₃(8mL, 1M在DCM中)。所得溶液在25℃搅拌1h, 然后浓缩。残余物悬浮于10mL水, 且固体过滤收集且风干, 得到3-溴-2-羟基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸(300mg), 其为棕色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1282] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 258

[1283] 合成22-c: 3-溴-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯

[1284] 在0℃向3-溴-2-羟基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸(800mg, 3.1mmol, 1当量)和Cs₂CO₃(3g, 9.3mmol, 3当量)在DMF(32mL)中的搅拌溶液中滴加CH₃I(1.3g, 9.3mmol, 3当量)。所得混合物在室温搅拌3h。该反应用水淬灭且沉淀的固体通过过滤收集且用水洗涤(3x5mL), 然后干燥。3-溴-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(490mg)作为黄色固体分离, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1285] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 286

[1286] 合成22-d: 3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯

[1287] 在室温在N₂气氛向3-溴-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(490mg, 1.7mmol, 1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(874mg, 3.4mmol, 2当量)在二噁烷(10mL)和H₂O(2mL)中的搅拌混合物中添加SphosPdGen.3(134mg, 0.17mmol, 0.1当量)、Sphos(141mg, 0.34mmol, 0.2当量)和K₂CO₃(710mg, 5.1mmol, 3当量)。所得混合物在80℃在N₂气氛搅拌2h。将混合物冷却且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA(1/1)洗脱以得到3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(300mg), 其为黄色固体。

[1288] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 335

[1289] 合成22-e: 3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸

[1290] 在室温向3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(190mg, 0.6mmol, 1当量)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中添加BBr₃(1.2mL, 1M在DCM中)。所得混合物在室温搅拌过夜, 然后真空浓缩。将产物通过添加水(5mL)沉淀且将其通过过滤收集且用水洗涤(2x5mL)。干燥得到3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酸(110mg), 其为黄色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1291] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 321

[1292] 合成22-f: 3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺

[1293] 向8mL小瓶填充3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-

8-甲酸(100mg, 0.3mmol, 1当量)、DMF (4mL)、HATU(178mg, 0.5mmol, 1.5当量)、DIEA(121mg, 0.9mmol, 3当量)和甲基胺盐酸盐(42mg, 0.6mmol, 2当量)。所得溶液在25℃搅拌3h, 然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相, 5-60% MeCN经20mins/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 254nm。3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺(60mg)作为黄色固体分离。

[1294] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 334

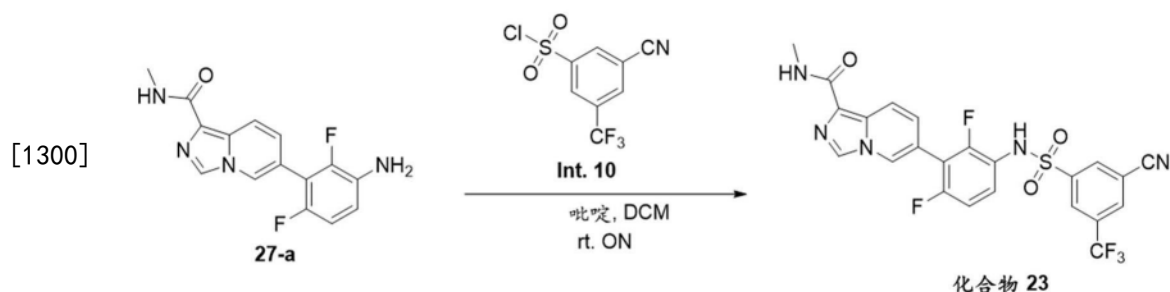
[1295] 合成化合物22: 3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺

[1296] 向8mL小瓶填充3-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺(30mg, 0.1mmol, 1当量)、DCM(2mL)、吡啶(36mg, 0.45mmol, 5当量)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(26mg, 0.1mmol, 1.2当量)。所得溶液在25℃搅拌过夜, 然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相, 33-53% MeCN经8mins/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 254nm。3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,1-二甲基-2-氧代咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺(15.6mg)作为灰白色固体分离。

[1297] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 539

[1298] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.22-8.11 (m, 1H), 8.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.88 (d, J=9.3Hz, 6H), 2.77 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[1299] 实施例38: 合成6-[3-[3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物23)



[1301] 合成化合物23: 6-[3-[3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

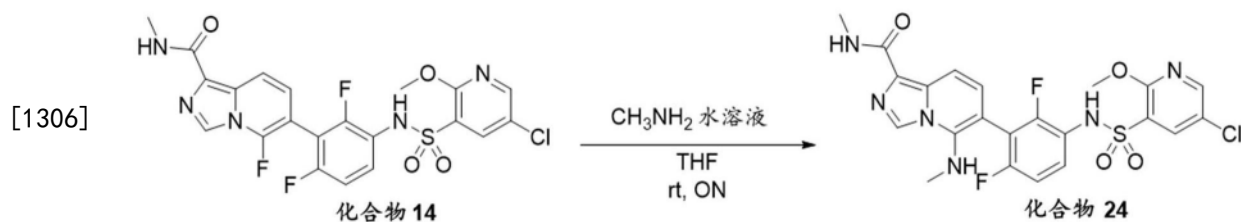
[1302] 在0℃向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 0.33mmol, 1当量)和3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰氯(178mg, 0.66mmol, 2当量)在DCM(5ml)中的搅拌溶液中添加吡啶(52mg, 0.66mmol, 2当量), 且将反应在室温搅拌过夜。将反应浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相20-60% MeCN经15min/0.1%甲酸水溶液; 得到6-[3-[3-氰基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(30mg, 17%产率), 其为白色固体。

[1303] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 536

[1304] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J=

4.5Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 2H), 6.97 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.3Hz, 3H)。

[1305] 实施例39:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物24)



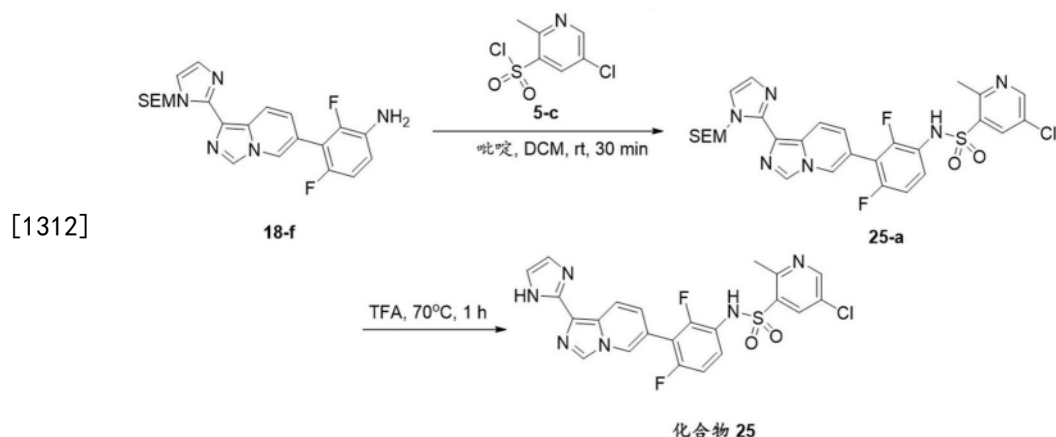
[1307] 合成化合物24:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1308] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(80mg, 0.15mmol, 1当量)在THF(1mL)中的搅拌溶液中添加40% CH₃NH₂水溶液(14mg, 0.45mmol, 3当量), 且将反应在室温搅拌过夜。将溶液直接浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相30-70% MeCN经15mins/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 220nm。6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(40mg, 49%产率)作为白色固体分离。

[1309] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 537

[1310] ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ8.41-8.32 (m, 2H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.55 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.08 (td, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[1311] 实施例40:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物25)



[1313] 合成25-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1314] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充DCM(5mL)、2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg, 0.2mmol, 1当量)、吡啶(54mg, 0.6mmol, 3当量)和5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(51mg, 0.2mmol, 1当量)。所得溶液在室温搅拌2h。混合物在减压下浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA(3:2)洗脱以

得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(83mg, 58%产率), 为黄色油状物。

[1315] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 631

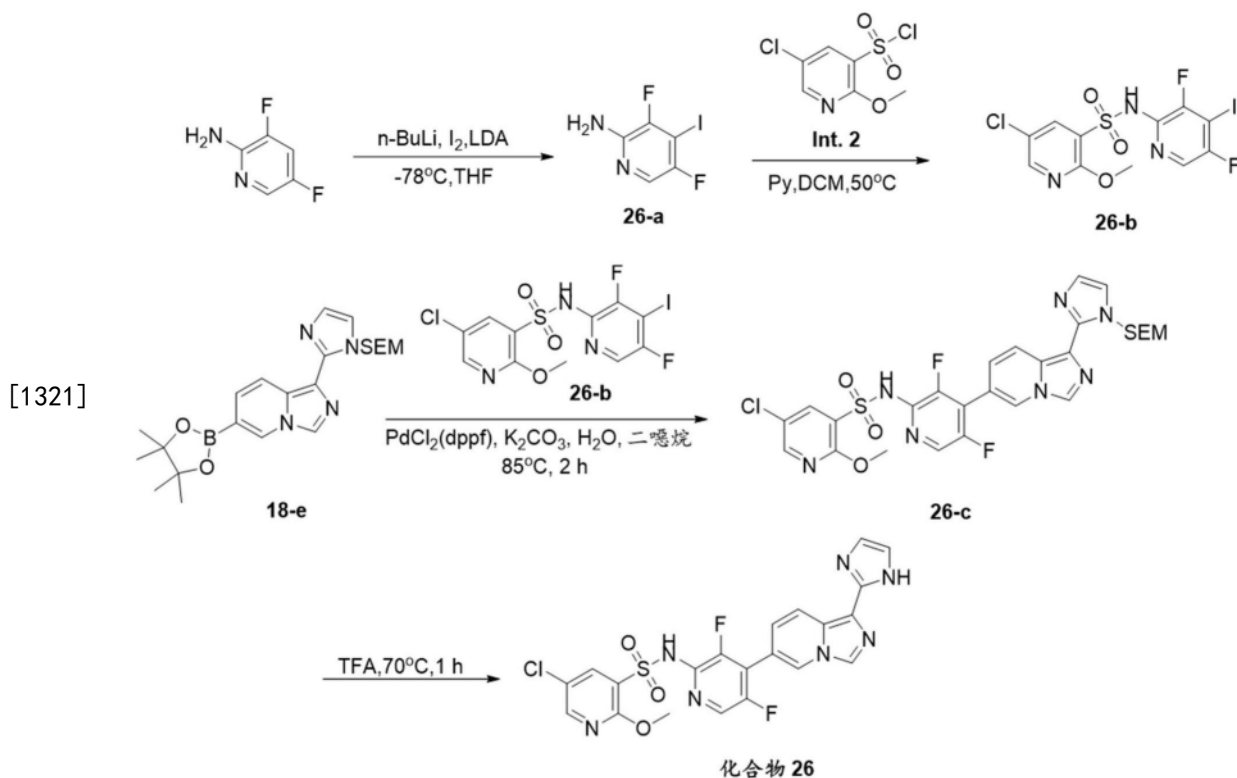
[1316] 合成化合物25: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1317] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(83mg, 0.1mmol, 1当量)和TFA(3mL)。所得溶液在70℃在油浴中搅拌1h, 然后冷却且浓缩。残余物通过prep-HPLC使用以下柱条件纯化, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相5-40% MeCN经15min/0.1%甲酸水溶液; 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(15mg, 21%产率)作为黄色固体分离。

[1318] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 501

[1319] ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ8.65 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.46 (d, J=11.3Hz, 2H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.54 (td, J=8.9, 5.6Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.24-7.11 (m, 1H), 6.98 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.85 (s, 3H)。

[1320] 实施例41: 合成5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物26)



[1322] 合成26-a: 3,5-二氟-4-碘代吡啶-2-胺

[1323] 在-78℃在N₂气氛向3,5-二氟吡啶-2-胺(5g, 38mmol, 1当量)在THF(200mL)中的搅拌溶液中滴加LDA(61mL, 123mmol, 3当量)。将溶液在-78℃搅拌1.5h。向所得混合物滴加I₂(34g, 135mmol, 3.5当量)在THF(50mL)中的溶液在-78℃。将该混合物再搅拌0.5h在-78℃, 然后用饱和Na₂S₂O₃水溶液(100mL)淬灭。反应用EA(3x50mL)萃取, 且合并的有机物用盐水

(2x50mL)洗涤且用无水硫酸钠干燥,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA (3:1)洗脱以得到3,5-二氟-4-碘代吡啶-2-胺 (7.8g,79%产率),其为黄色固体。

[1324] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 257

[1325] 合成26-b:5-氯-N-(3,5-二氟-4-碘代吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1326] 向50mL圆底烧瓶填充3,5-二氟-4-碘代吡啶-2-胺 (100mg,0.4mmol,1当量)、吡啶 (2mL)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (142mg,0.6mmol,1.5当量)。所得溶液在50℃在油浴中搅拌12h。所得混合物用3x6mL H₂O洗涤,然后用2x6mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA (3:1)洗脱以得到5-氯-N-(3,5-二氟-4-碘代吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (90mg,50%产率),为淡黄色油状物。

[1327] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 462

[1328] 合成26-c:5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1329] 向50mL圆底烧瓶填充2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (45mg,0.1mmol,1当量)、二噁烷 (2mL)、5-氯-N-(3,5-二氟-4-碘代吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (47mg,0.1mmol,1当量)、Pd (dppf)Cl₂ (5mg,0.007mmol,0.07当量)、K₂CO₃ (42mg,0.3mmol,3当量)和H₂O (0.5mL)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h。所得混合物用2x6mL H₂O洗涤,然后用2x6mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA (3:1)洗脱以得到5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (60mg,91%产率),其为淡黄色油状物。

[1330] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 648

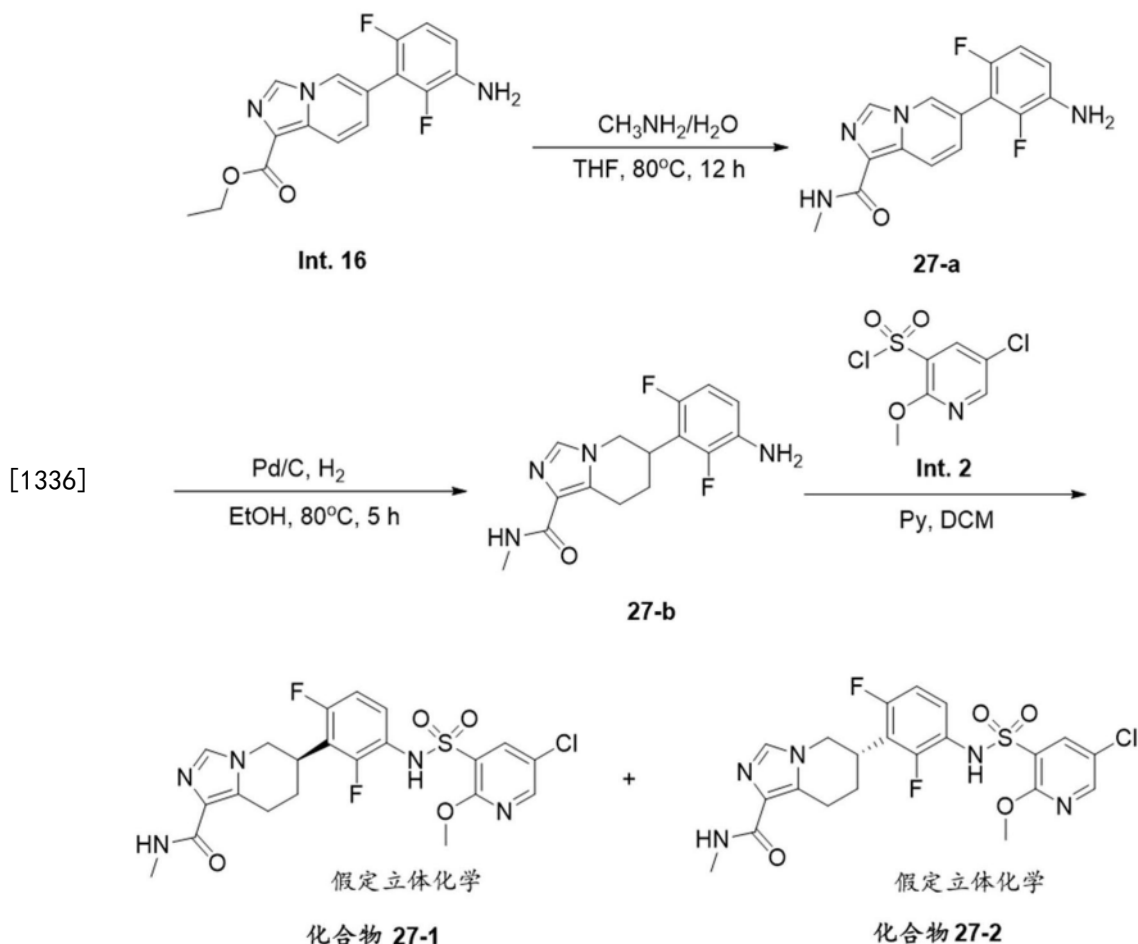
[1331] 合成化合物26:5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1332] 向50mL圆底烧瓶填充5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (50mg,0.1mmol,1当量)和TFA (2mL)。所得溶液在70℃在油浴中搅拌1h,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相5-35%MeCN经15mins/0.1%甲酸水溶液;以得到5-氯-N-[3,5-二氟-4-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (3mg,6.8%产率),其为白色固体。

[1333] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 518

[1334] ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.06 (d, J=1.3Hz, 3H)。

[1335] 实施例42:合成 (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺& (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (化合物27-1和27-2)



[1337] 合成27-a:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1338] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(2g, 6.3mmol, 1当量)在THF(10mL)中的搅拌混合物中添加40%甲基胺水溶液(20mL)。所得溶液在80℃搅拌12小时。将混合物冷却至室温且在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:20-70% MeCN/0.1%NH₄HCO₃和0.05%NH₃·H₂O;得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(1.6g,83%产率),其为白色固体。

[1339] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:303

[1340] 合成27-b:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1341] 在压力罐中向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(750mg,2.5mmol,1当量)在EtOH(25mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,0.8g)。将混合物在80℃在20atm氢气压力氢化5小时,然后通过硅藻土垫过滤且在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g,流动相:20-70%MeCN/0.1%NH₄HCO₃&0.05%NH₃·H₂O;得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(280mg,36%产率),其为白色固体。

[1342] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:307

[1343] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.75(d,J=5.0Hz,1H),7.56(s,1H),6.81(ddd,J=10.3,8.9,1.4Hz,1H),6.70(td,J=9.3,5.7Hz,1H),5.03(s,2H),4.32(dd,J=12.2,5.3Hz,

1H), 4.08 (t, J=12.0Hz, 1H), 3.44-3.27 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.88 (ddd, J=17.8, 11.8, 6.2Hz, 1H), 2.72 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.05 (s, 1H)。

[1344] 合成化合物27-1和27-2: (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺&(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1345] 在0℃向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(200mg, 0.65mmol, 1当量)和吡啶(310mg, 3.92mmol, 6当量)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(238mg, 0.98mmol, 1.5当量)在DCM(2mL)中的溶液。所得溶液搅拌2.5小时,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm流动相,流动相A:0.1%FA的水溶液,流动相B:MeCN(10% up to 30% in 10min)和手性分离,使用以下条件:柱,CHIRALPAK IF, 20x250mm, 5μm,流动相A:己烷:DCM(3:1)。流动相B:EtOH(10% up to 30% in 15min)以得到(6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(25mg, 7.5%产率)的白色固体和(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(21mg, 6%产率)的白色固体。

[1346] 立体化学随机指定。

[1347] 化合物27-1

[1348] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 512

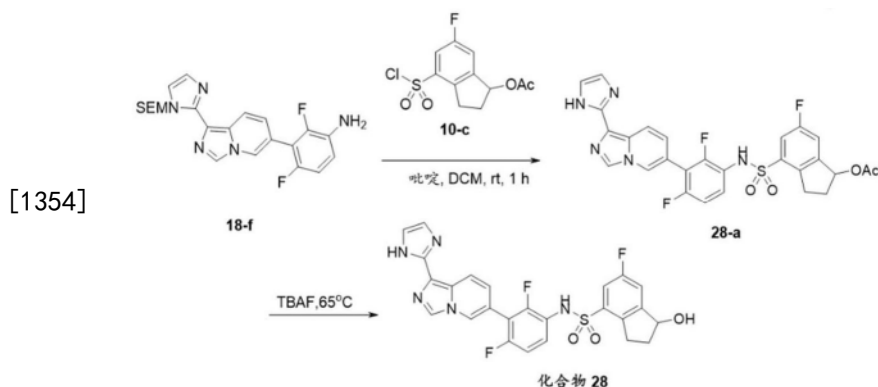
[1349] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (td, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.11 (t, J=9.5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=12.3, 5.2Hz, 1H), 4.00 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.87 (ddd, J=17.8, 11.6, 6.3Hz, 1H), 2.72 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.97 (s, 2H)。

[1350] 化合物27-2

[1351] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 512

[1352] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 1H), 7.11 (t, J=9.5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=12.3, 5.2Hz, 1H), 4.00 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.87 (ddd, J=17.9, 11.8, 6.3Hz, 1H), 2.72 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.07 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.97 (s, 2H)。

[1353] 实施例43:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺(化合物28)



[1355] 合成28-a:4-(2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)氨基磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯

[1356] 向50mL圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(90mg,0.2mmol,1当量)、吡啶(4mL)和4-(氯磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(71mg,0.2mmol,1当量)。所得溶液在室温搅拌1h。所得混合物用H₂O(10mL)稀释且用二氯甲烷(2x6mL)萃取。合并的有机物用H₂O(2x6mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗产物,其通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(3:2)洗脱以得到4-(2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)氨基磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(80mg,69%产率),其为黄色油状物。

[1357] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:568。

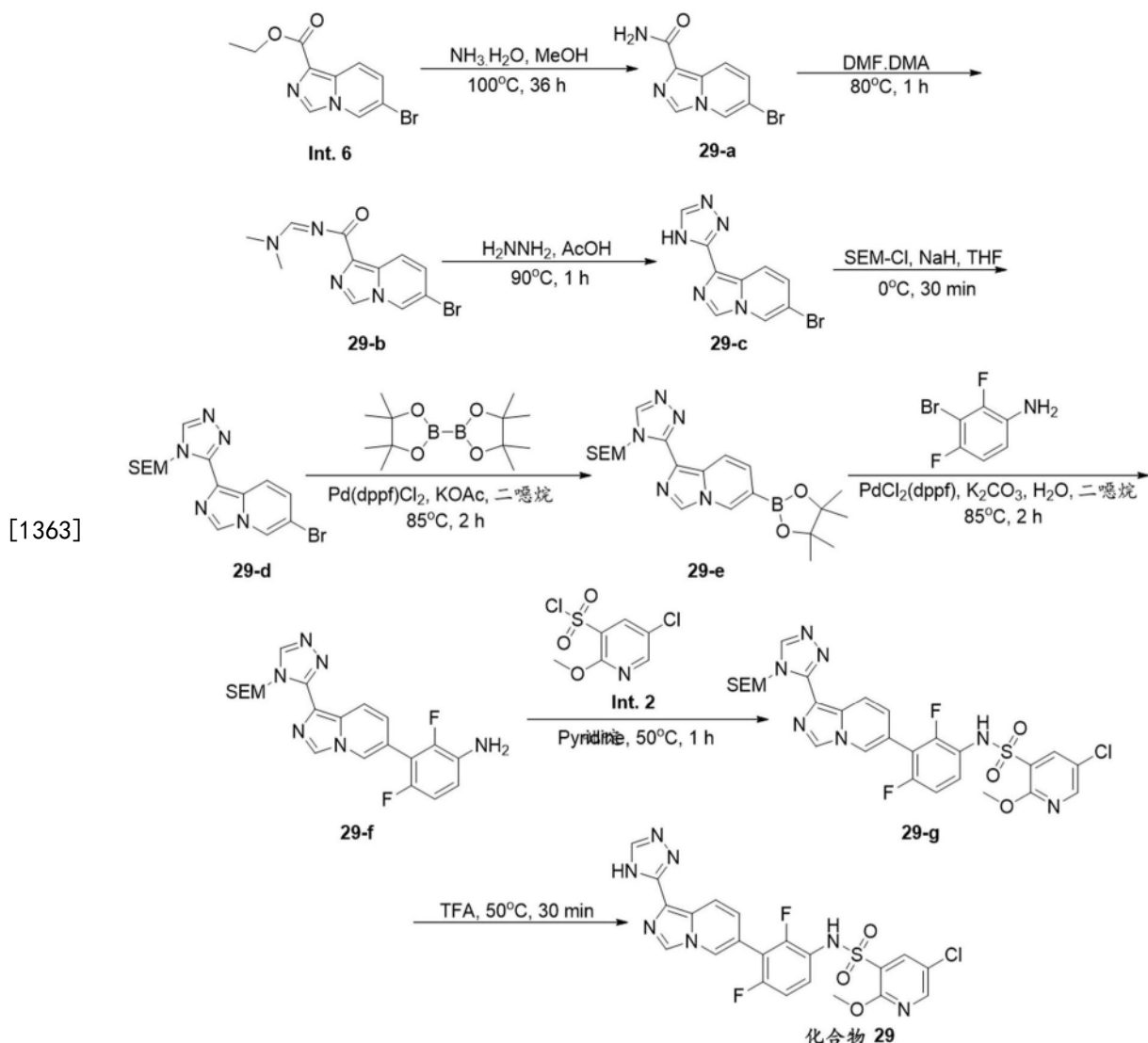
[1358] 合成化合物28:N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-磺酰胺

[1359] 向50mL圆底烧瓶填充4-(2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)氨基磺酰基)-6-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(70mg,0.1mmol,1当量)和TBAF(1mol/L在THF,1mL)。所得溶液在65°C在油浴中搅拌12h,然后冷却且用H₂O(10mL)稀释。所得混合物用二氯甲烷(2x10mL)萃取。合并的有机物用H₂O(2x6mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗产物,将其通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相20-40%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-磺酰胺(5.5mg,10%产率),其为淡黄色固体。

[1360] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:526。

[1361] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.37(br s,1H),8.48(m,2H),8.25-8.13(m,2H),7.34(d,J=8.8Hz,2H),7.30-7.19(m,1H),7.0-7.14(m,3H),6.81(d,J=9.4Hz,1H),5.53(d,J=4.9Hz,1H),5.04(d,J=6.0Hz,1H),3.09(m,1H),2.81(m,1H),2.33(m,1H),1.73(dt,J=14.9,7.5Hz,1H)。

[1362] 实施例44:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物29)



[1364] 合成29-a:6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1365] 向30mL封闭管填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(500mg, 1.9mmol, 1当量)、MeOH(5mL)和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL)。所得溶液在 100°C 在油浴中搅拌36h,然后真空浓缩以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(360mg, 61%产率),其为棕色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1366] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240

[1367] 合成29-b:6-溴-N-[(1Z)-(二甲基氨基)亚甲基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1368] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(360mg, 1.5mmol, 1当量)和DMF-DMA(4mL)。所得溶液在 80°C 在油浴中搅拌1h。冷却后,固体通过过滤收集且干燥以得到6-溴-N-[(1Z)-(二甲基氨基)亚甲基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(167mg, 33%产率),其为灰色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1369] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295

[1370] 合成29-c:3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4H-1,2,4-三唑

[1371] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充6-溴-N-[(二甲基氨基)亚甲基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(167mg, 0.56mmol, 1当量)、AcOH(2mL)和 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2mL)。所得溶液在 90°C 在油浴中

搅拌1h,然后真空浓缩。所得溶液用H₂O(15mL)稀释。将溶液用饱和NaHCO₃调节至pH 7~8,然后用二氯甲烷(3x15mL)萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩以得到3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4H-1,2,4-三唑(120mg,粗物质),其为黄色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1372] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:264

[1373] 合成29-d:3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑

[1374] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4H-1,2,4-三唑(120mg,0.45mmol,1当量)在THF(5mL)中的溶液。然后在0℃分批添加60%NaH(37mg,0.9mmol,2eq)。在搅拌下在0℃向其滴加SEM-Cl(114mg,0.68mmol,1.5当量)。所得溶液在0℃在冰/盐浴中搅拌1h。反应然后通过添加水(20mL)淬灭且所得溶液用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机物用盐水(50ml)洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用THF:PE(1:1)洗脱以得到3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(125mg,59%产率),其为黄色固体。

[1375] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:394

[1376] 合成29-e:3-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑

[1377] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(125mg,0.32mmol,1当量)、二(频哪醇合)二硼(121mg,0.5mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(23mg,0.03mmol,0.1当量)、KOAc(93mg,0.95mmol,3当量)和二噁烷(5mL)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h,然后冷却且用DCM(20mL)稀释。将混合物用H₂O(2x20ml)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。分离3-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(200mg,粗物质)为棕色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1378] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:442

[1379] 合成29-f:2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1380] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(200mg,0.45mmol,1当量)、3-溴-2,4-二氟苯胺(94mg,0.45mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl₂(33mg,0.045mmol,0.1当量)、K₂CO₃(188mg,1.4mmol,3当量)、H₂O(2mL)和二噁烷(10mL)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h,然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用THF:PE(35:65)洗脱。2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,50%产率)作为黄色油状物获得。

[1381] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:443

[1382] 合成29-g:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1383] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲

基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.23mmol,1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(55mg,0.23mmol,1当量)和吡啶(3mL)。所得溶液在50℃在油浴中搅拌1h,然后冷却且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用THF:PE(3:7)洗脱。得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(87mg,80%产率),其为黄色油状物。

[1384] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 648

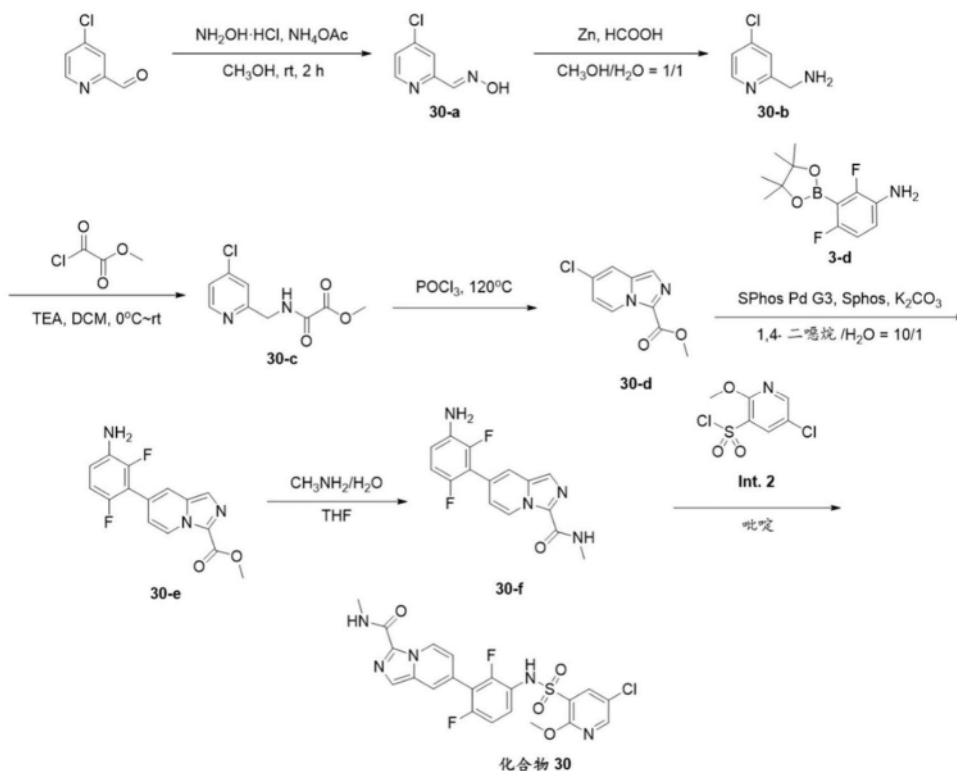
[1385] 合成化合物29: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1386] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(87mg,0.14mmol,1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在油浴中在50℃搅拌30分钟,然后冷却且真空浓缩。所得溶液用EA(15mL)稀释,且将pH用饱和 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 调节至7~8。所得溶液用乙酸乙酯(10mL)萃取且合并的有机物用无水硫酸钠干燥,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μm ;流动相:35-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(14.2mg,19%产率)作为灰白色固体分离。

[1387] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 518

[1388] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.56 (d, $J=35.8\text{Hz}$, 3H), 8.22 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[1389] 实施例45: 合成7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(化合物30)



[1390]

[1391] 合成30-a:N-[(4-氯吡啶-2-基) 亚甲基]羟胺

[1392] 将4-氯吡啶-2-甲醛 (5g, 35mmol, 1当量)、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3.7g, 53mmol, 1.5当量) 和 NH_4OAc (8.2g, 106mmol, 3当量) 在 CH_3OH (50mL) 中的溶液在室温搅拌2h。所得混合物在减压下浓缩。残余物悬浮于 H_2O (50mL), 且混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液碱化至 pH 8。所得混合物用 EA (3x50mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩以得到 N-[(4-氯吡啶-2-基) 亚甲基]羟胺 (5.3g, 94% 产率), 其为白色固体, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1393] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 157

[1394] 合成30-b:1- (4-氯吡啶-2-基) 甲胺

[1395] 在 0°C 向 N-[(4-氯吡啶-2-基) 亚甲基]羟胺 (5.3g, 34mmol, 1当量) 和 HCOOH (7.7g, 168mmol, 5当量) 在 CH_3OH (25mL) 和 H_2O (25mL) 中的搅拌溶液中分批添加 Zn 粉末 (11g, 168mmol, 5当量)。所得混合物搅拌1h在 0°C , 然后过滤。滤液在减压下浓缩以得到 1- (4-氯吡啶-2-基) 甲胺 (5.7g, 粗物质), 其为褐色黄色油状物, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1396] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 143

[1397] 合成30-c:[(4-氯吡啶-2-基) 甲基]氨基甲酰基]甲酸甲酯

[1398] 在 0°C 向 1- (4-氯吡啶-2-基) 甲胺 (5.2g, 36mmol, 1当量) 和 TEA (18.5g, 182mmol, 5当量) 在 DCM (50mL) 中的搅拌溶液中滴加甲基 oxalochloridate (4.5g, 36mmol, 1当量)。所得混合物在室温搅拌0.5h, 然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE:EA (10:1) 洗脱以得到 [(4-氯吡啶-2-基) 甲基]氨基甲酰基]甲酸甲酯 (2.9g, 35% 产率), 其为白色固体。

[1399] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229

[1400] 合成30-d:7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯

[1401] 将 [(4-氯吡啶-2-基) 甲基]氨基甲酰基]甲酸甲酯 (2.9g, 13mmol, 1当量) 在 POCl_3 (10mL) 中的溶液在 120°C 搅拌过夜。将混合物冷却至室温且在减压下浓缩。残余物通过添加 H_2O (50mL) 在 5°C 淬灭。所得混合物用 EA (3x20mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (1x30mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE:EA (1:1) 洗脱以得到 7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯 (0.7g, 26% 产率), 其为黄色固体。

[1402] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211

[1403] 合成30-e:7- (3-氨基-2,6-二氟苯基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯

[1404] 在室温在氮气氛下向 7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯 (190mg, 0.9mmol, 1当量) 和 2,4-二氟-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯胺 (460mg, 1.8mmol, 2当量) 在二噁烷 (2mL) 和 H_2O (0.2mL) 中的搅拌溶液中分批添加 K_2CO_3 (187mg, 1.4mmol, 1.5当量)、Sphos (74mg, 0.18mmol, 0.2当量) 和 SPhos Pd G3 (70mg, 0.09mmol, 0.1当量)。所得混合物在 90°C 搅拌3h, 然后冷却且用水 (10mL) 淬灭。所得混合物用 EA (3x20mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE:EA (3:1) 洗脱以得到 7- (3-氨基-2,6-二氟苯基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯 (210mg, 77% 产率), 其为淡黄色固体。

[1405] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304

[1406] 合成30-f:7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

[1407] 将7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯(100mg,0.33mmol,1当量)在四氢呋喃(1.0mL)和30%CH₃NH₂水溶液(1.0mL)中的溶液在室温搅拌0.5h。反应混合物在减压下浓缩以得到7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(100mg,粗物质),其为黄色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1408] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:303

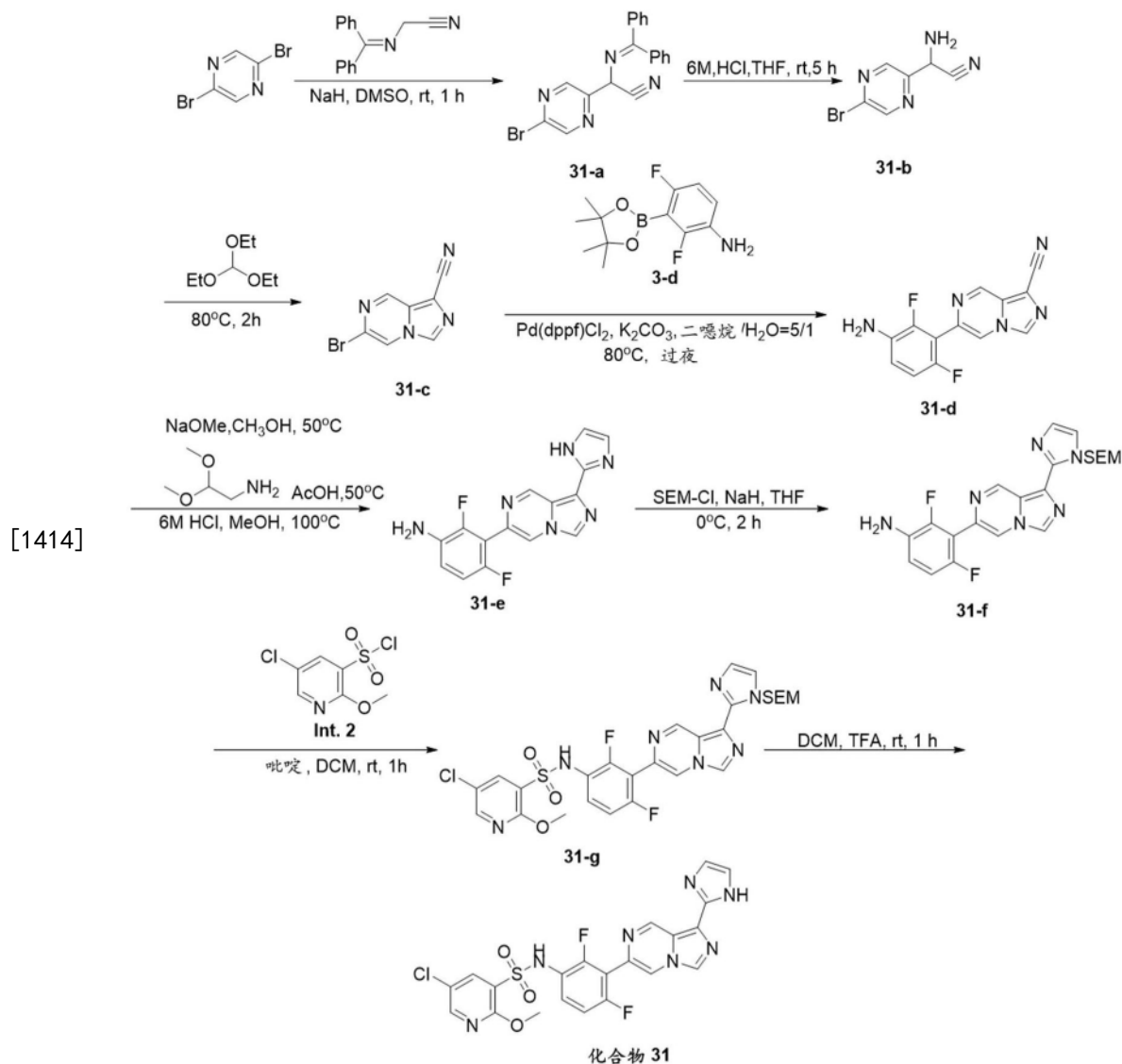
[1409] 合成化合物30:7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

[1410] 在0℃向7-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(100mg,0.33mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(96mg,0.4mmol,1.2当量)在DCM(1mL)中的溶液。所得混合物在室温搅拌2h,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:20-65%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到7-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(100mg,60%产率),其为白色固体。

[1411] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:508

[1412] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.47(s,1H),9.43(dd,J=7.5,1.1Hz,1H),8.60(d,J=4.8Hz,1H),8.49(d,J=2.6Hz,1H),8.08(d,J=2.7Hz,1H),7.83(s,1H),7.69(d,J=0.9Hz,1H),7.35(td,J=9.1,6.0Hz,1H),7.21(t,J=9.4Hz,1H),6.91(dd,J=7.5,1.6Hz,1H),3.91(s,3H),2.84(d,J=4.8Hz,3H)。

[1413] 实施例46:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物31)



[1415] 合成31-a:2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈

[1416] 向1000mL 3颈圆底烧瓶填充DMSO (400mL) 和NaH (6.7g, 168mmol, 2当量, 60%在油中)。然后在搅拌下在0℃滴加2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (22g, 100mmol, 1.2当量) 在DMSO (20mL) 中的溶液。20mins后, 在0℃滴加2,5-二溴吡啶 (20g, 84mmol, 1当量) 在DMSO (20mL) 中的溶液。所得溶液在室温搅拌2h, 然后通过添加400mL饱和NH₄Cl淬灭。所得溶液用2x400mL乙酸乙酯萃取且合并的有机物用3x400mL水洗涤。有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 洗脱以得到2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (32g, 81%产率), 其为棕色油状物。

[1417] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 377

[1418] 合成31-b:2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈

[1419] 向250mL圆底烧瓶填充2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (13g, 34mmol, 1当量)、THF (20mL) 和6M HCl水溶液 (100mL)。所得溶液在25℃搅拌5h, 然后用2x100mL二氯甲烷萃取。水溶液的pH用NH₃·H₂O调节至8且将其用3x100mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩以得到2-氨基-2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈 (5.3g, 72%产率), 其为棕色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1420] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 213

[1421] 合成31-c:6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈

[1422] 向50mL圆底烧瓶填充2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙腈(4.2g, 20mmol, 1当量)和原甲酸三乙酯(10mL)。所得溶液在100℃在油浴中搅拌2h然后冷却且过滤。固体干燥以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(1.2g, 27%产率), 其为黄色/棕色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1423] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 223

[1424] 合成31-d:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈

[1425] 向50mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(930mg, 4mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(2.1g, 8mmol, 2当量)、Sphos(342mg, 0.8mmol, 0.2当量)、Sphos Pd Gen.3(325mg, 0.4mmol, 0.1当量)、二噁烷(20mL)、H₂O(4mL)和K₂CO₃(1.7g, 12mmol, 3当量)。所得溶液在80℃在油浴中搅拌2h, 然后冷却且过滤。滤液用水(10ml)稀释且用DCM(3x10ml)萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩。6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(800mg, 70%产率)作为棕色固体获得, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1426] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 272

[1427] 合成31-e:2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[1428] 向50mL圆底烧瓶填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(680mg, 2.5mmol, 1当量)、MeOH(25mL)和MeONa(451mg, 2.5mmol, 1当量, 30%在MeOH)。所得溶液在50℃搅拌3h, 然后冷却至室温。相继添加2,2-二甲氧基乙胺(395mg, 3.7mmol, 1.5当量)和AcOH(301mg, 2mmol, 2当量), 且所得溶液在50℃搅拌1h。冷却至室温后, 添加HCl(6M)(2mL)和MeOH(5mL)。所得溶液在100℃搅拌5h, 然后浓缩。残余物悬浮于水(20ml), 且将pH用30%NaOH水溶液调节至8。形成的固体通过过滤收集且干燥以得到2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(660mg, 84%产率), 其为黄色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1429] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 313

[1430] 合成31-f:2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[1431] 向50mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(660mg, 2mmol, 1当量)和DMF(20mL)。分批添加在0℃ NaH(127mg, 3mmol, 1.5当量, 60%在油中)。在搅拌下在0℃向其滴加SEM-Cl(528mg, 3mmol, 1.5当量)且将混合物在冰浴中搅拌3h。反应通过添加30mL水淬灭, 且用3x30mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用水洗涤(30ml)且用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1/2)洗脱, 得到2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(400mg, 43%产率), 其为黄色固体。

[1432] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 443

[1433] 合成31-g:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1434] 向8mL小瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-

基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(200mg,0.4mmol,1当量)、DCM(4mL)、吡啶(357mg,4.5mmol,10当量)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(164mg,0.6mmol,1.5当量)。所得溶液在25℃搅拌1h,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:5-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg,44%产率)作为黄色固体分离。

[1435] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:648

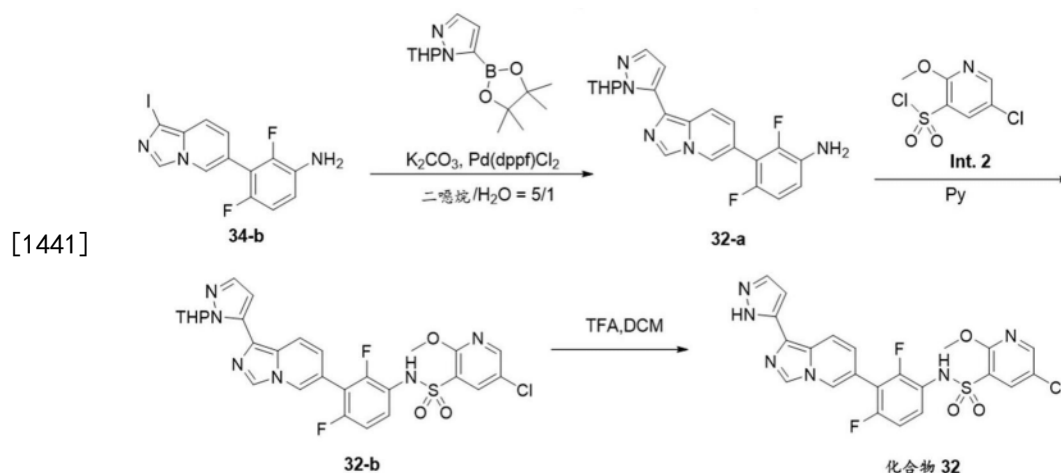
[1436] 合成化合物31:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1437] 向50mL圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(160mg,0.2mmol,1当量)、DCM(6mL)和TFA(2mL)。所得溶液在25℃搅拌1h,然后浓缩。残余物通过HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相35-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(70mg 62%产率)作为黄色固体分离。

[1438] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:518

[1439] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.72(s,1H),10.44(s,1H),9.55(d,J=1.6Hz,1H),8.66(s,1H),8.56(s,1H),8.49(d,J=2.6Hz,1H),8.09(d,J=2.6Hz,1H),7.40(td,J=8.8,5.8Hz,1H),7.22(t,J=9.0Hz,1H),7.18(s,2H),3.92(s,3H)。

[1440] 实施例47:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物32)



[1442] 合成32-a:2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1443] 在N₂气氛向2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.27mmol,1当量)和1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(150mg,0.539mmol,2当量)在二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)中的搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(20mg,0.027mmol,0.1当量)和K₂CO₃(75mg,0.539mmol,2当量)。反应然后在80℃搅拌5h。将反应冷却至室温且添加H₂O(3mL)。将混合物用EA(3x5mL)萃取,且合并的有机

层用盐水 (2x5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (1:1) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基) 吡唑-3-基] 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯胺 (90mg, 84% 产率), 其为黄色固体。

[1444] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 396

[1445] 合成32-b: 5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基) 吡唑-3-基] 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1446] 将2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基) 吡唑-3-基] 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯胺 (90mg, 0.228mmol, 1当量) 和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (166mg, 0.683mmol, 3当量) 在吡啶 (4mL) 中的溶液在室温搅拌2h。所得混合物在减压下浓缩以得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基) 吡唑-3-基] 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (60mg, 粗物质), 其为黄色油状物, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1447] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 601

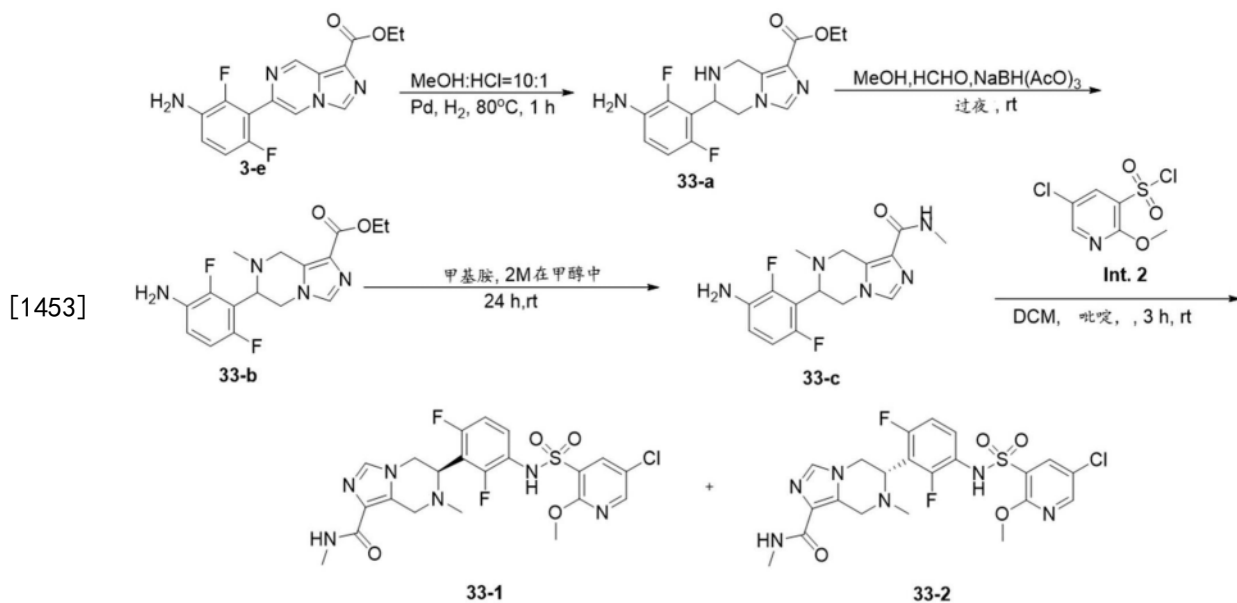
[1448] 合成化合物32: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(2H-吡唑-3-基) 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1449] 将5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基) 吡唑-3-基] 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (60mg, 0.1mmol, 1当量) 在TFA (1mL) 和DCM (3mL) 中的溶液在室温搅拌1h。反应混合物在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相30-80% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(2H-吡唑-3-基) 咪唑并[1,5-a] 吡啶-6-基] 苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (18mg, 35% 产率), 其为淡黄色固体。

[1450] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 517

[1451] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.53-8.42 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (td, J=8.8, 5.9Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 6.78 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[1452] 实施例48: 合成 (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a] 吡啶-1-甲酰胺和 (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a] 吡啶-1-甲酰胺 (化合物33-1&33-2)



[1454] 合成33-a:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[1455] 向用氮气惰性气氛吹洗和保持的50mL压力槽反应器填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(500mg)、10%Pd/C(500mg),MeOH(10mL)和HCl(1mL,12M)。在20atm向反应器填充H₂(g)且反应在油浴中在80℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温且过滤。将滤液浓缩,且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash TMC18-I,Spherical C18 20-40um,120g;流动相:20-75%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(400mg)作为白色固体分离。LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:323

[1456] 合成33-b:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[1457] 向50mL 3颈圆底烧瓶填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(400mg,1.2mmol,1当量)、MeOH(10mL)和HCHO(1.07g,12.4mmol,10当量,37%在水中)。然后在室温分批添加NaBH(AcO)₃(526mg,2.5mmol,2当量)。所得溶液搅拌过夜,然后过滤。将滤液浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash TMC18-I,Spherical C18 20-40um,120g;流动相:15-75%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(300mg,72%产率)作为白色固体分离。

[1458] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:337

[1459] 合成33-c:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[1460] 向50mL 3颈圆底烧瓶填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(300mg,0.9mmol,1当量)。然后在室温搅拌下滴加2M甲基胺的甲醇溶液(5mL)。所得溶液在室温搅拌24h,然后浓缩。反应混合物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash TMC18-I,Spherical C18 20-40um,120g;流动相:25-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑

并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(200mg,70%产率)作为白色固体获得。

[1461] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:322

[1462] 合成化合物33-1&33-2: (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺和(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[1463] 向8mL瓶填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(150mg,0.5mmol,1当量)、DCM(3.00mL)、吡啶(369mg,4.7mmol,10当量)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(135mg,0.5mmol,1.2当量)。所得溶液在室温搅拌3h,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash TMC18-I,Spherical C18 20-40um,120g;流动相:5-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。对映体通过Chiral-Prep-HPLC分离,使用以下条件:柱,CHIRALPAK IC 250*20mm;流动相,己烷+0.1%DEA和50%EtOH;检测器,254nm。其得到(6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(15mg 6%产率),其为白色固体和(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(16mg,6.5%产率),其为白色固体。

[1464] 立体化学随机指定。

[1465] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:527,对于两种异构体

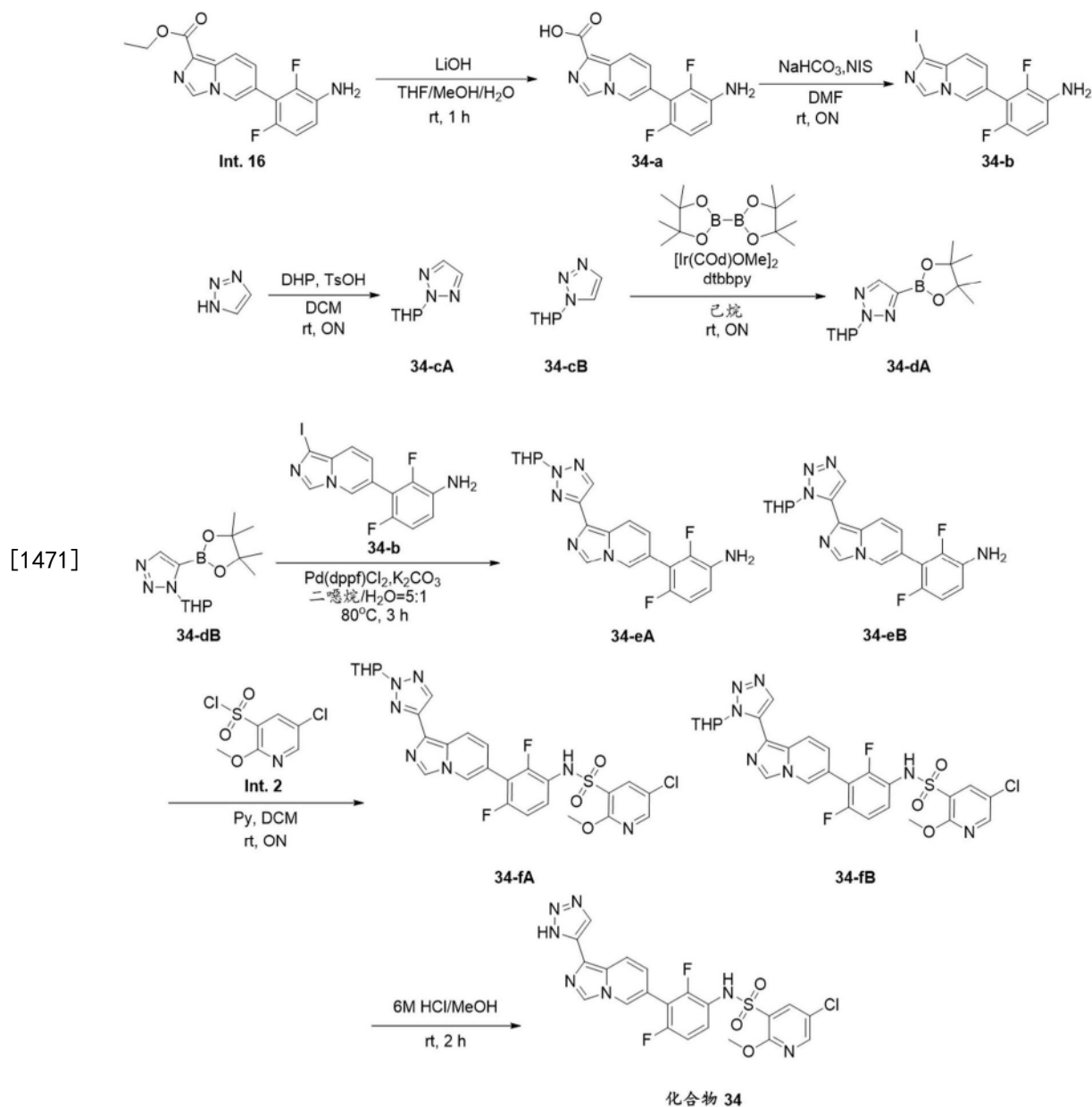
[1466] (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺:

[1467] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.36(s,1H),8.50(d,J=2.6Hz,1H),7.96(d,J=2.6Hz,1H),7.80(d,J=4.9Hz,1H),7.59(s,1H),7.42-7.34(m,1H),7.15(t,J=9.4Hz,1H),4.29(dd,J=10.9,3.1Hz,1H),4.20(d,J=16.3Hz,1H),4.17-4.00(m,2H),3.94(s,3H),3.55(d,J=16.3Hz,1H),2.72(d,J=4.7Hz,3H),1.98(s,3H)。

[1468] (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺:

[1469] ¹H NMR-OB(300MHz,DMSO-d₆) δ10.36(s,1H),8.50(d,J=2.6Hz,1H),7.96(d,J=2.6Hz,1H),7.80(d,J=4.9Hz,1H),7.59(s,1H),7.42-7.34(m,1H),7.14(t,J=9.5Hz,1H),4.29(dd,J=11.0,3.2Hz,1H),4.20(d,J=16.3Hz,1H),4.18-4.00(m,2H),3.94(s,3H),3.55(d,J=16.4Hz,1H),2.72(d,J=4.7Hz,3H),1.98(s,3H)。

[1470] 实施例49:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(3H-1,2,3-三唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物34)



[1472] 合成34-a:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[1473] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(2.1g,6.6mmol,1当量)在THF(8mL)、MeOH(8mL)和H₂O(4mL)的混合物溶液中的搅拌溶液中添加LiOH(0.5g,20mmol,3当量)且将反应在室温搅拌1h。所得溶液真空浓缩以去除THF和MeOH,且残余物用H₂O(10mL)稀释,然后用2M HCl(10mL)酸化至pH 2。沉淀的固体通过过滤收集且用洗涤H₂O(10mL)。滤饼真空干燥以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(1.8g,94%产率),其为棕色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1474] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:290

[1475] 合成34-b:2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1476] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(1.8g,6mmol,1当量)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaHCO₃(2.1g,24mmol,4当量)和NIS(1.4g,6mmol,1当量)且反应在室温搅拌过夜。将混合物用H₂O(40mL)稀释且用EA(50mL x3)萃取。合并的有机物用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(2:1)洗脱以得

到2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(1.4g,60%产率),其为灰色固体。

[1477] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 372

[1478] 合成34-cA&34-cB:2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑和1-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑

[1479] 向1,2,3-三唑(1g,14.5mmol,1当量)在DCM(48mL)中的搅拌溶液中添加DHP(2.4g,29mmol,2当量)和TsOH(25mg,0.145mmol,0.01当量),且将反应在室温搅拌过夜。添加H₂O(10mL),将混合物用DCM(30mL x3)萃取。合并的有机物用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE(5min),然后EA(10min)洗脱以得到2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑和1-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑的混合物(2g,90%产率),其为黄色油状物。

[1480] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 154

[1481] 合成34-dA&34-dB:2-(氧杂环己烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3-三唑和1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3-三唑

[1482] 在室温在N₂气氛向[Ir(COD)OMe]₂(26mg,0.04mmol,0.03当量)和dtbbpy(21mg,0.08mmol,0.06当量)在己烷(3.3mL)中的搅拌溶液中添加二(频哪醇合)二硼(365mg,1.4mmol,1.1当量),且将反应在室温搅拌15分钟。添加1-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑和2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑(200mg,1.3mmol,1当量)的混合物,和反应在室温搅拌过夜。将所得混合物过滤且滤饼用己烷(10mL)洗涤。滤液在减压下浓缩以得到2-(氧杂环己烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3-三唑和1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3-三唑的混合物(400mg,粗物质),其为红色油状物。

[1483] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 280

[1484] 合成34-eA&34-eB:2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺和2,4-二氟-3-[1-[3-(氧杂环己烷-2-基)-4,5-二氢-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1485] 向2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(170mg,0.46mmol,1当量)在二噁烷(1.5mL)和H₂O(0.3mL)中的搅拌溶液中添加1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3-三唑和2-(氧杂环己烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3-三唑(257mg,0.92mmol,2当量)的混合物。添加Pd(dppf)Cl₂(32mg,0.046mmol,0.1当量)和K₂CO₃(127mg,0.92mmol,2当量),且所得溶液用N₂脱气,然后在80℃搅拌3h。将反应冷却至室温且用H₂O(5mL)稀释,然后用EA(5mL x3)萃取。合并的有机物用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:4)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺和2,4-二氟-3-[1-[3-(氧杂环己烷-2-基)-4,5-二氢-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,55%产率)的混合物,其为黄色固体。

[1486] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 397

[1487] 合成34-fA&34-fB:5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1488] 向2,4-二氟-3-[1-[3-(氧杂环己烷-2-基)-4,5-二氢-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并

[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺)和2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺的混合物(100mg,0.25mmol,1当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(61mg,0.25mmol,1当量)和吡啶(60mg,0.75mmol,3当量)。将反应在室温搅拌过夜然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:1)洗脱以得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[3-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺的混合物(70mg,46%产率),其为黄色固体。

[1489] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:602

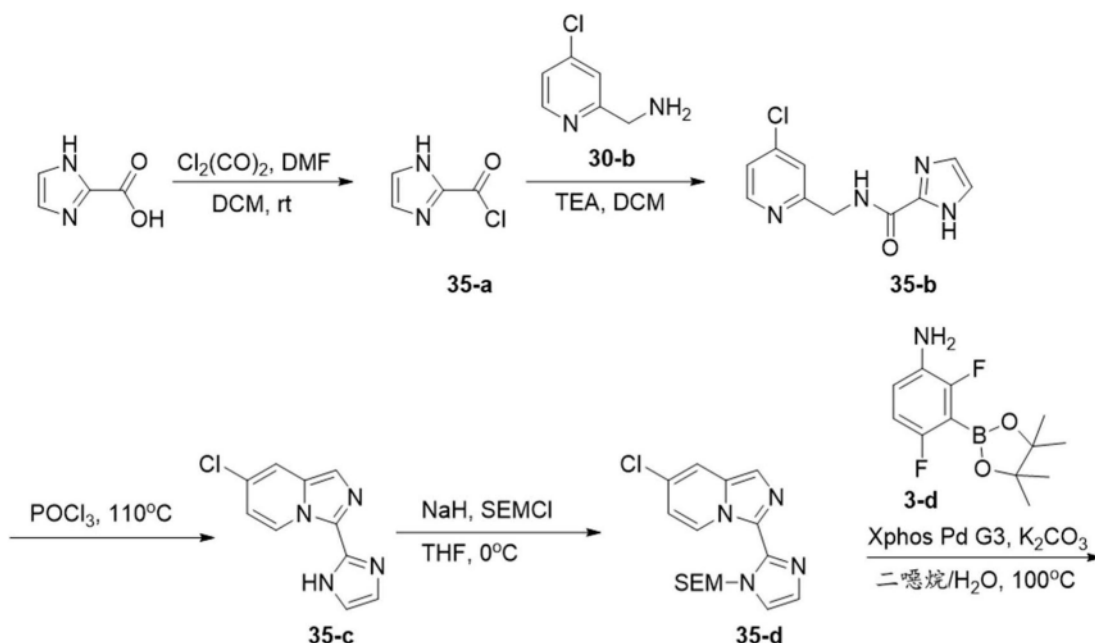
[1490] 合成化合物34:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(3H-1,2,3-三唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1491] 将5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[3-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[2-(氧杂环己烷-2-基)-1,2,3-三唑-4-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺的混合物(70mg)在6M HCl的MeOH溶液(5mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将溶液直接浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:25-65%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(3H-1,2,3-三唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(27mg,45%产率),其为淡黄色固体。

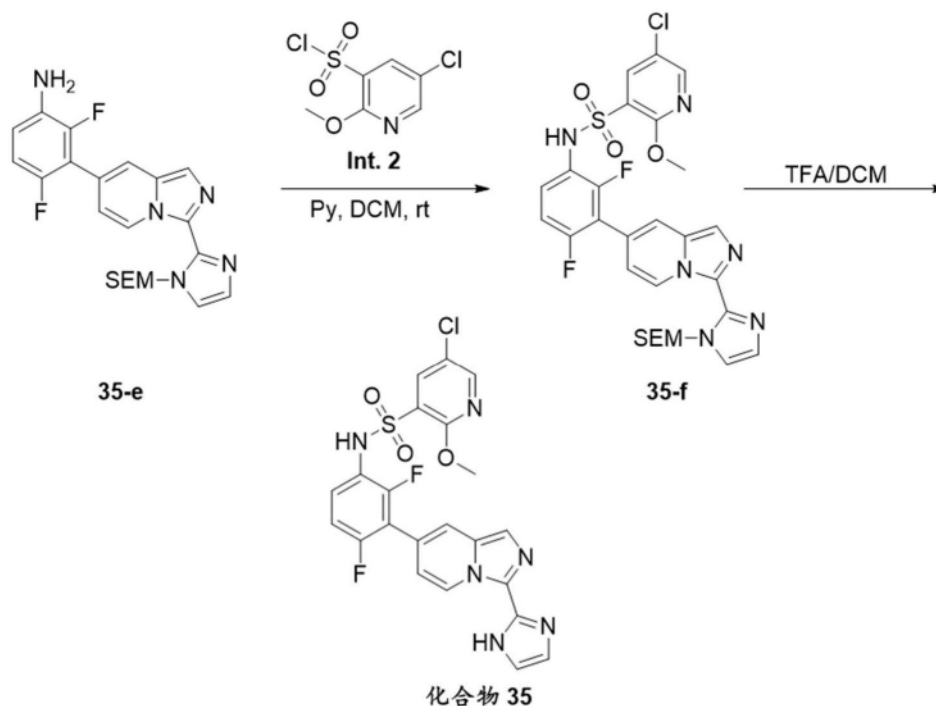
[1492] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:518。

[1493] ¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄)δ8.47(s,1H),8.38(s,1H),8.37(d,J=2.6Hz,1H),8.17(s,2H),8.10(d,J=2.6Hz,1H),7.58-7.50(m,1H),7.13(td,J=9.2,1.8Hz,1H),6.90(d,J=9.8Hz,1H),4.04(s,3H)。

[1494] 实施例50:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物35)



[1495]



[1496] 合成35-a:1H-咪唑-2-碳酰氯

[1497] 在0℃向1H-咪唑-2-甲酸(8g,71mmol,1当量)和DMF(2滴)在DCM(60mL)中的搅拌溶液中滴加草酰氯(18g,143mmol,2当量)。所得溶液在室温搅拌3h,然后在减压下浓缩以得到1H-咪唑-2-碳酰氯(8g,粗物质),其为黄色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1498] 合成35-b:N-[(4-氯吡啶-2-基)甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺

[1499] 在0℃向1-(4-氯吡啶-2-基)甲胺(6g,42mmol,1当量)和TEA(12g,126mmol,3当量)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加1H-咪唑-2-碳酰氯(6g,50mmol,1.2当量)在DCM(20mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌1h。反应混合物在减压下浓缩以得到残余物,其通过柱色谱经硅胶纯化(洗脱液:PE:EA=1:1)以得到N-[(4-氯吡啶-2-基)甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺

(6g, 60%产率), 其为白色固体。

[1500] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 237

[1501] 合成35-c: 2-[7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑

[1502] 将N-[(4-氯吡啶-2-基) 甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺 (4g, 17mmol, 1当量) 在POCl₃ (50mL) 中的混合物在110℃搅拌2h。将混合物冷却至室温, 然后浓缩且残余物通过小心添加饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 淬灭。所得混合物用EA (3x200mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (3x100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE: EA (1:5) 洗脱以得到2-[7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑 (1.7g, 46%产率), 其为棕色固体。

[1503] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 219

[1504] 合成35-d: 2-[7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1505] 在0℃在氮气氛下向2-[7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑 (1.7g, 7.7mmol, 1当量) 在THF (50mL) 中的搅拌溶液中分批添加NaH (621mg, 15.5mmol, 2当量, 60%在油中)。将反应混合物在0℃搅拌0.5h, 然后添加SEM-Cl (1.94g, 11.663mmol, 1.5当量) 且混合物在0℃搅拌1h。所得混合物用水 (100mL) 淬灭且用EA (3x100mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (3x100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE: EA (1:1) 洗脱以得到2-[7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (1.5g, 55%产率), 其为黄色固体。

[1506] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 349

[1507] 合成35-e: 2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺

[1508] 在室温在氮气氛下向2-[7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (1.5g, 4.3mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯胺 (2.19g, 9mmol, 2当量)、K₂CO₃ (1.19g, 9mmol, 2当量) 在二噁烷 (20mL) 和H₂O (4mL) 中的搅拌溶液中添加XPhos (204mg, 0.4mmol, 0.1当量) 和XPhos Pd G3 (363mg, 0.4mmol, 0.1当量)。将反应混合物在100℃搅拌3h然后冷却。所得混合物用水 (100mL) 稀释且用EA (3x50mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (3x20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE: EA (5:1) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (1.3g, 68%产率), 其为棕色固体。

[1509] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 442

[1510] 合成35-f: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1511] 在室温向2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (100mg, 0.2mmol, 1当量) 和吡啶 (53mg, 0.6mmol, 3当量) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (82mg, 0.3mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌1h然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE: EA (4:1) 洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑

并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (145mg, 98%产率), 其为黄色固体。

[1512] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 647

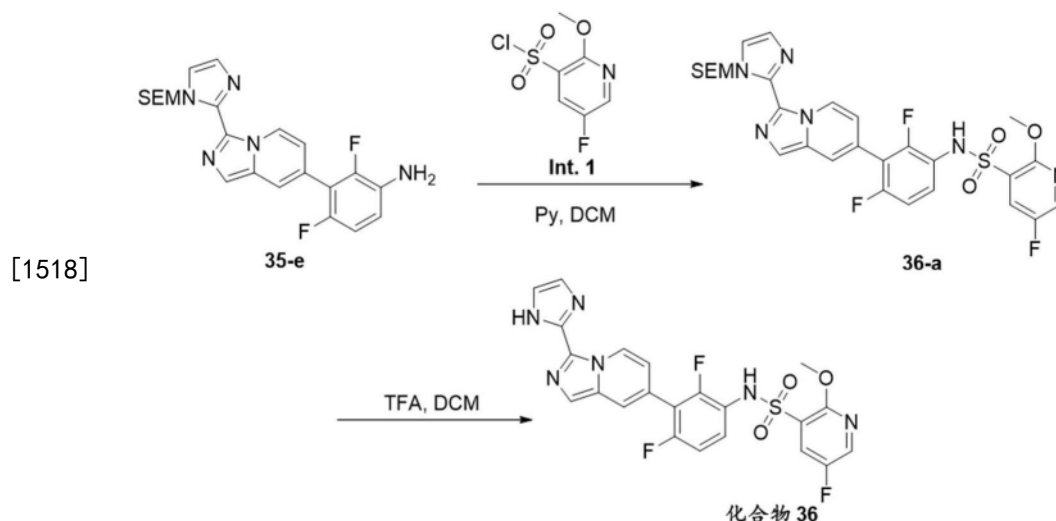
[1513] 合成化合物35: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1514] 在室温向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (150mg, 0.2mmol, 1当量) 在DCM (4mL) 中的搅拌溶液中滴加TFA (1mL)。所得混合物搅拌2h然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相36-49% MeCN/0.1% 氨水; 检测器, 220nm; 以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (26mg, 22%产率), 其为白色固体。

[1515] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 517

[1516] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.57 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[1517] 实施例51: 合成N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物36)



[1519] 合成36-a: N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1520] 在室温向2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (150mg, 0.3mmol, 1当量) 和吡啶 (80mg, 1mmol, 3当量) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (114mg, 0.5mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌1h, 然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (4:1) 洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (160mg, 74%产率), 其为黄色固体。

[1521] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 631

[1522] 合成化合物36: N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

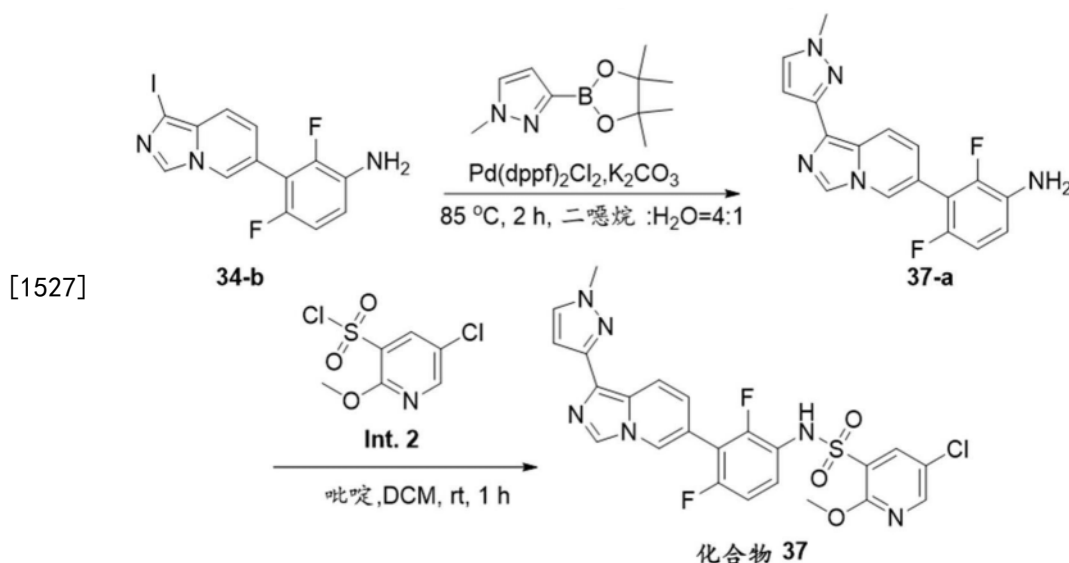
[1523] 在室温向N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-

基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg,0.1mmol,1当量)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物搅拌2h,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相32-44%MeCN/0.1%氨水;检测器,220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(36mg,45%产率),其为黄色固体。

[1524] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:501

[1525] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.96(s,1H),10.40(s,1H),9.57(d,J=7.5Hz,1H),8.45(d,J=3.0Hz,1H),8.01(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.68(d,J=0.9Hz,1H),7.39-7.28(m,2H),7.20(d,J=14.0Hz,2H),6.82(d,J=7.5Hz,1H),3.91(s,3H)。

[1526] 实施例52:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物37)



[1528] 合成37-a:2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1529] 向50mL圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg,0.5mmol,1当量)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(168mg,0.8mmol,1.5当量)、K₂CO₃(223mg,1.6mmol,3当量)、二噁烷(8mL)和H₂O(2mL,0.1mmol)。在室温在N₂气氛分批添加Pd(dppf)Cl₂(39mg,0.05mmol,0.1当量)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2h,然后冷却且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(4:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg,86%产率),其为棕色固体。

[1530] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:326

[1531] 合成化合物37:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

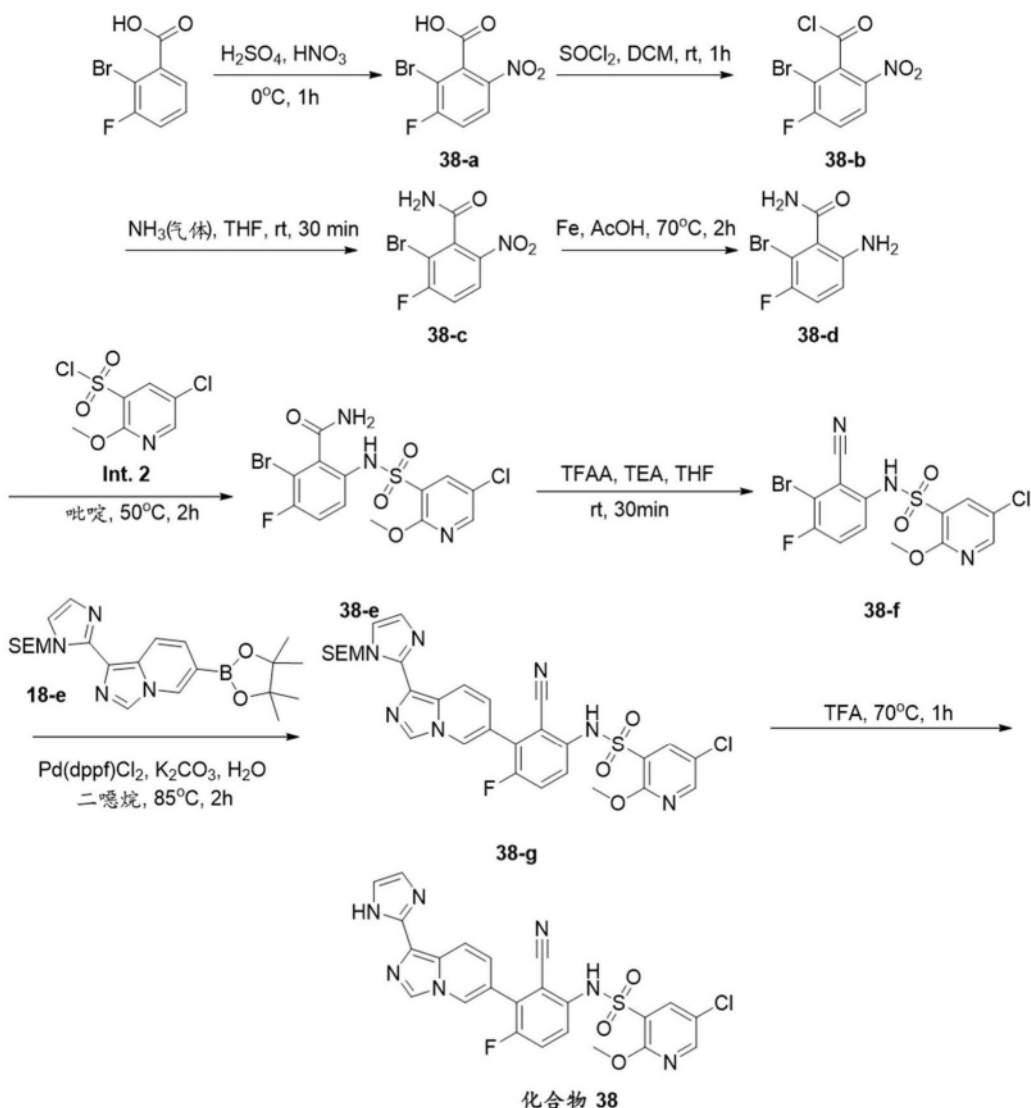
[1532] 向25mL圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(130mg,0.4mmol,1当量)、吡啶(4mL)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(145mg,0.6mmol,1.5当量)和DCM(1mL)。所得溶液在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相35-

75%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,38%产率),其为淡黄色固体。

[1533] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 531

[1534] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.54-8.42 (m, 3H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.36 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.23 (td, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 6.76 (dt, J=9.4, 1.5Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

[1535] 实施例53:合成5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物38)



[1537] 合成38-a:2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸

[1538] 向100mL 3颈圆底烧瓶填充2-溴-3-氟苯甲酸 (5g, 23mmol, 1当量) 和 H_2SO_4 (30mL), 然后在搅拌下在0℃滴加 HNO_3 (3mL)。所得溶液搅拌60分钟在0℃在冰/盐浴中。反应然后通过添加100mL水/冰淬灭, 且所得溶液用2x70mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用100mL盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸 (3g) 分离为粗黄色固体, 其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1539] 合成38-b:2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酰氯

[1540] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酸(3g, 11mmol, 1当量)在DCM(100mL)。然后在室温搅拌下滴加SOCl₂(2.7g, 23mmol, 2当量)。所得溶液在室温搅拌60分钟,然后真空浓缩。其得到2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酰氯(3g),其为黄色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1541] 合成38-c:2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酰胺

[1542] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酰氯(3g, 11mmol, 1当量)在THF(80mL)。该溶液用氨气在室温饱和,然后搅拌30分钟。所得混合物真空浓缩以得到2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酰胺(3.5g),其为白色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1543] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 263

[1544] 合成38-d:6-氨基-2-溴-3-氟苯甲酰胺

[1545] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2-溴-3-氟-6-硝基苯甲酰胺(1.5g, 5.7mmol, 1当量)、AcOH(20mL)和铁粉(955mg, 17mmol, 3当量)。所得溶液在90℃在油浴中搅拌2hr。固体通过过滤除去且将滤液真空浓缩。残余物用50mL H₂O稀释,且将pH用氨调节至10溶液。所得混合物用3x50mL二氯甲烷萃取且将有机层合并且用无水硫酸钠干燥。浓缩得到6-氨基-2-溴-3-氟苯甲酰胺(900mg),其为棕色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1546] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 233

[1547] 合成38-e:2-溴-6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-3-氟苯甲酰胺

[1548] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充6-氨基-2-溴-3-氟苯甲酰胺(800mg, 3.4mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(831mg, 3.4mmol, 1当量)和吡啶(5mL)。所得溶液在油浴中在50℃搅拌60分钟。反应通过添加50mL水淬灭且所得溶液用4x50mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩以得到2-溴-6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-3-氟苯甲酰胺(700mg),其为黄色油状物。

[1549] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 438

[1550] 合成38-f:N-(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1551] 向100mL 3颈圆底烧瓶填充2-溴-6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-3-氟苯甲酰胺(600mg, 1.4mmol, 1当量)、THF(20mL)和TEA(415mg, 4.1mmol, 3当量)。滴加TFAA(862mg, 4mmol, 3当量)且所得溶液在室温搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相50-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。N-(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(240mg, 40%产率)作为白色固体获得。

[1552] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 420

[1553] 合成38-g:5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1554] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充N-(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg, 0.24mmol, 1当量)、2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(105mg, 0.24mmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl₂(18mg, 0.024mmol, 0.1当量)、K₂CO₃(99mg, 0.7mmol, 3当量)、二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)。所得溶液在85℃在油浴中搅拌2hr,然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用THF:PE(1:1)洗脱以得到5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-

[1- (1- [[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] 咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (104mg, 83% 产率), 其为黄色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[1555] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 654

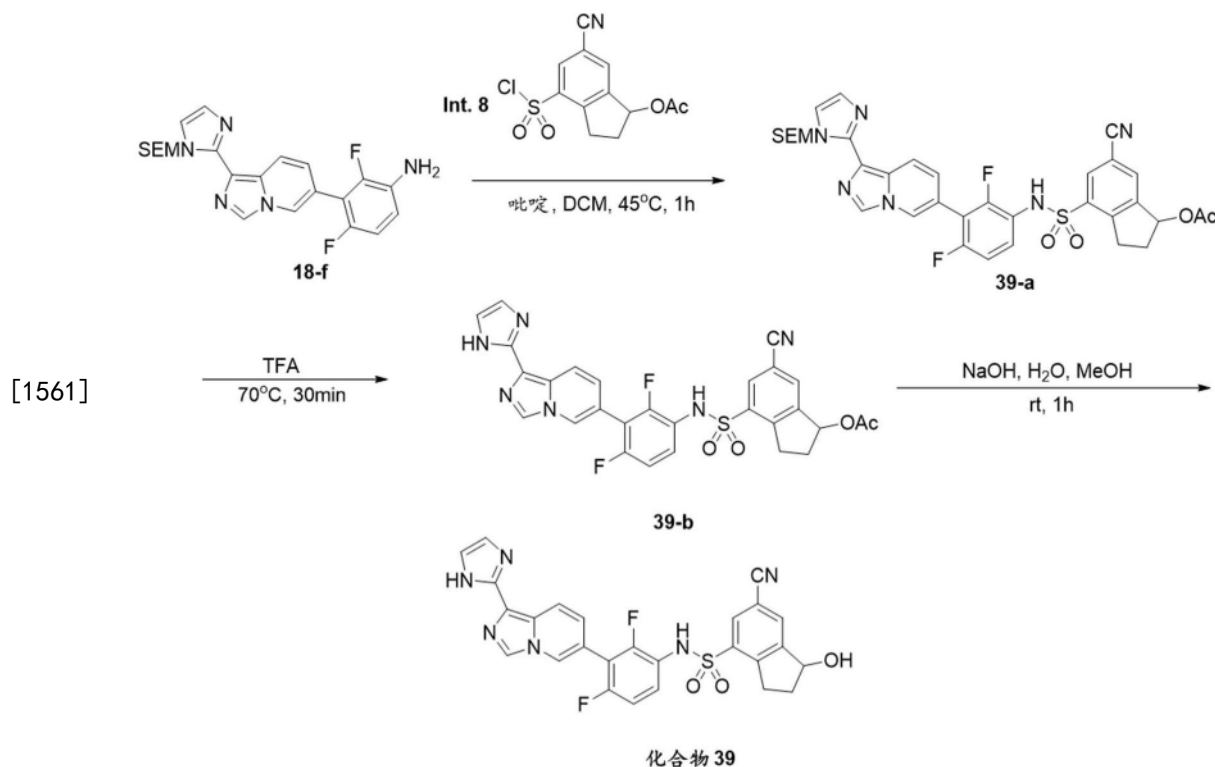
[1556] 合成化合物38: 5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1- (1H-咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1557] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1- (1- [[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] 咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (104mg, 0.16mmol, 1当量) 和TFA (2mL)。所得溶液在油浴中在70℃搅拌60分钟, 然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相10-50% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm。5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1- (1H-咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (5.2mg, 6% 产率) 作为黄色固体分离。

[1558] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 524

[1559] ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 8.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.32 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=9.1, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[1560] 实施例54: 合成6-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1- (1H-咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基]-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺 (化合物39)



[1562] 合成39-a: 6-氰基-4- ([2,4-二氟-3-[1- (1- [[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] 咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯基] 氨磺酰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基乙酸酯

[1563] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1- (1- [[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基] 咪唑-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯胺 (200mg, 0.45mmol, 1当量)、吡啶 (4mL) 和4-

(氯磺酰基)-6-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(136mg, 0.45mmol, 1当量)。所得溶液在45℃在油浴中搅拌1h, 然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用THF:PE(1:3)洗脱。得到6-氰基-4-([2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]氨磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(193mg, 80%产率), 其为黄色油状物。

[1564] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 705

[1565] 合成39-b: 6-氰基-4-([2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]氨磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯

[1566] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充6-氰基-4-([2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]氨磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(193mg, 0.3mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在油浴中在70℃搅拌30分钟, 然后真空浓缩。残余物用20mL DCM稀释, 且溶液pH值用饱和NaHCO₃溶液调节至7~8。有机物用无水硫酸钠干燥, 且真空浓缩以得到6-氰基-4-([2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]氨磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(137mg, 80%产率), 其为黄色油状物。

[1567] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 575

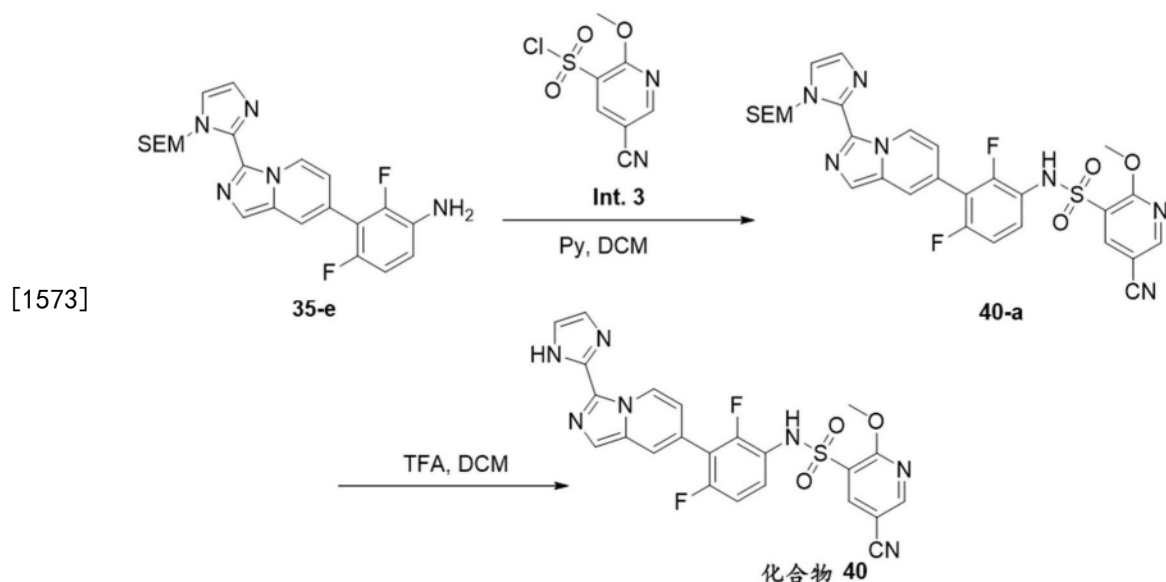
[1568] 合成化合物39: 6-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-磺酰胺

[1569] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充6-氰基-4-([2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]氨磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基乙酸酯(137mg, 0.24mmol, 1当量)在MeOH(10mL)中的溶液。在搅拌下滴加NaOH(29mg, 0.72mmol, 3当量)在H₂O(2mL)且所得溶液在室温搅拌30分钟。将pH用2M HCl/H₂O调节至5~6且所得混合物真空浓缩。残余物用15mL H₂O稀释且用3x15mL二氯甲烷萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 20-65% 1:1 ACN:MeOH/水溶液NH₄HCO₃(10mmol); 检测器, 220nm。6-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-磺酰胺(33.4mg, 25%产率)作为淡黄色固体分离。

[1570] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 533

[1571] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J=11.0Hz, 2H), 8.21 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.28 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.15 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.79 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.64 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.10 (q, J=6.5Hz, 1H), 3.21 (dd, J=8.8, 3.7Hz, 1H), 2.95 (dt, J=17.5, 8.0Hz, 1H), 2.38 (d, J=13.1Hz, 1H), 1.78 (dd, J=13.1, 6.9Hz, 1H)。

[1572] 实施例55: 合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物40)



[1574] 合成40-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1575] 向2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺(100mg,0.2mmol,1当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加吡啶(53mg,0.6mmol,3当量)和5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(79mg,0.3mmol,1.5当量)。所得溶液在室温搅拌3小时,然后浓缩以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg,83%产率),其为棕色固体。

[1576] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:638

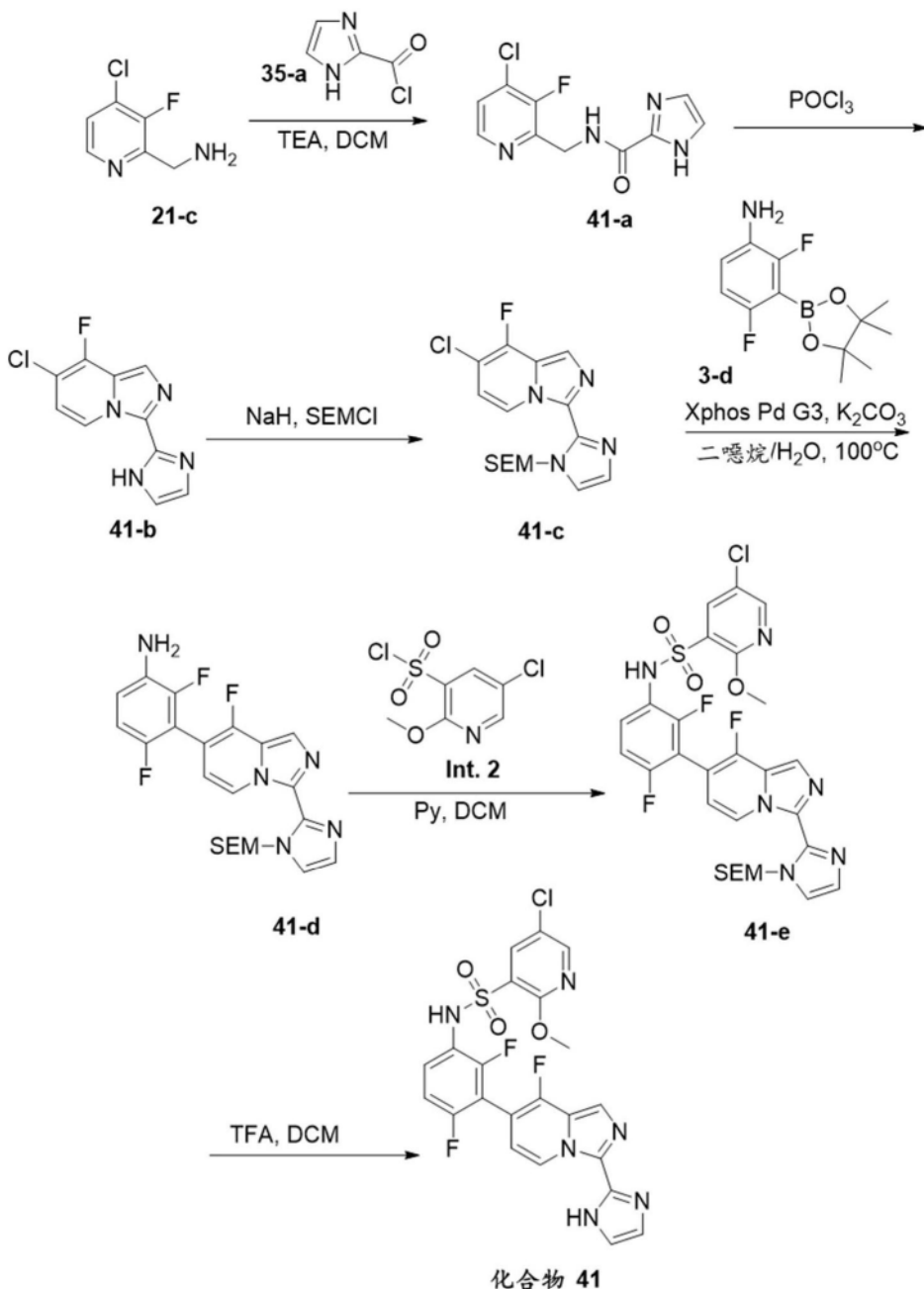
[1577] 合成化合物40:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1578] 在室温向5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(60mg,1当量)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物搅拌1h然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相36-60%MeCN/1%水溶液NH₃;检测器220nm;以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(40mg,50%产率),其为白色固体。

[1579] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:508

[1580] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ12.96(s,1H),10.51(s,1H),9.57(d,J=7.5Hz,1H),8.94(d,J=2.2Hz,1H),8.50(d,J=2.2Hz,1H),7.76(s,1H),7.69(s,1H),7.42-7.15(m,4H),6.82(dd,J=7.5,1.6Hz,1H),4.03(s,3H)

[1581] 实施例56:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物41)



[1582]

[1583] 合成41-a:N-[(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺

[1584] 在0℃向1-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺(3.5g, 21mmol, 1当量)和TEA(4.4g, 43mmol, 2当量)在DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加1H-咪唑-2-碳酰氯(3.13g, 23mmol, 1.1当量)在DCM(10mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌1h。反应混合物用水(100mL)稀释且用DCM(3x300mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩以得到N-[(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺(4g,粗物质),其为黄色固体,将其用于下一步而不用进一步纯化。

[1585] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 255

[1586] 合成41-b:2-[7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑

[1587] 将N-[(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-1H-咪唑-2-甲酰胺(3g, 12mmol, 1当量)溶于POCl₃(20mL)且在110℃搅拌5h。将混合物冷却且真空浓缩。将残余物通过添加饱和水溶液

NaHCO₃ (100mL) 小心淬灭。所得混合物用EA (3x100mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (3x50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (1:1) 洗脱以得到2-[7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑 (900mg, 32%产率), 其为黄色固体。

[1588] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 237

[1589] 合成41-c: 2-[7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1590] 在0℃向2-[7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑 (900mg, 3.8mmol, 1当量) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液中分批添加NaH (304mg, 7.6mmol, 2当量, 60%在油中)。所得混合物在0℃搅拌1h, 然后添加SEM-Cl (951mg, 5.7mmol, 1.5当量) 且混合物在冰浴中搅拌1h。该反应用水 (50mL) 在0℃淬灭, 且所得混合物用EA (3x100mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (3x20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (10:1) 洗脱以得到2-[7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (1g, 71%产率), 其为黄色固体。

[1591] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 367

[1592] 合成41-d: 2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺

[1593] 在室温在氮气氛下向2-[7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (1.4g, 3.8mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (973mg, 3.8mmol, 1当量) 和K₂CO₃ (1g, 7.6mmol, 2当量) 在二噁烷 (20mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液中添加XPhos (181mg, 0.38mmol, 0.1当量) 和XPhos Pd G3 (322mg, 0.38mmol, 0.1当量)。所得溶液在100℃在氮气氛下搅拌5h。冷却至室温后, 添加水 (100mL) 且将混合物用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (2x30mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩以得到粗产物。该通过柱色谱经硅胶纯化 (洗脱液: PE:EA=4:1) 以得到2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (800mg, 45%产率), 其为黄色油状物。

[1594] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 460

[1595] 合成41-e: 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(8-氟-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1596] 在室温向2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (150mg, 0.3mmol, 1当量) 和吡啶 (77mg, 0.9mmol, 3.00当量) 在DCM (5mL) 中的溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (94mg, 0.39mmol, 1.2当量)。所得溶液在室温搅拌1h。所得混合物在减压下浓缩且残余物通过柱色谱法经硅胶纯化 (洗脱液: PE:EA=5:1) 以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (100mg, 46%产率), 其为无色油状物。

[1597] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 665

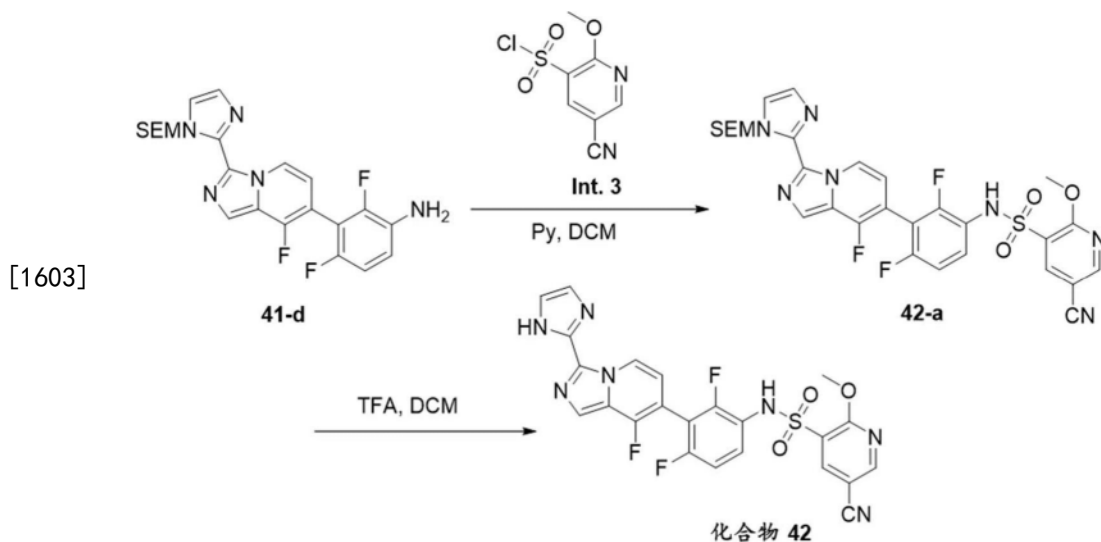
[1598] 合成化合物41: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1599] 在室温向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(70mg,0.1mmol,1当量)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:35-65%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(40mg,71%产率),其为白色固体。

[1600] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:535

[1601] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.11(s,1H),10.47(s,1H),9.44(d,J=7.4Hz,1H),8.52(d,J=2.6Hz,1H),8.08(d,J=2.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.46(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.38-7.15(m,3H),6.85(t,J=6.9Hz,1H),3.91(s,3H)。

[1602] 实施例57:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物42)



[1604] 合成42-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1605] 在室温向2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺(150mg,0.3mmol,1当量)和吡啶(77mg,0.9mmol,3当量)在DCM(5mL)中的溶液中分批添加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(91mg,0.3mmol,1.2当量)。所得溶液在室温搅拌1h。将混合物浓缩且残余物通过柱色谱法经硅胶纯化(洗脱液:PE:EA=4:1)以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg,46%产率),其为黄色固体。

[1606] 合成化合物42:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

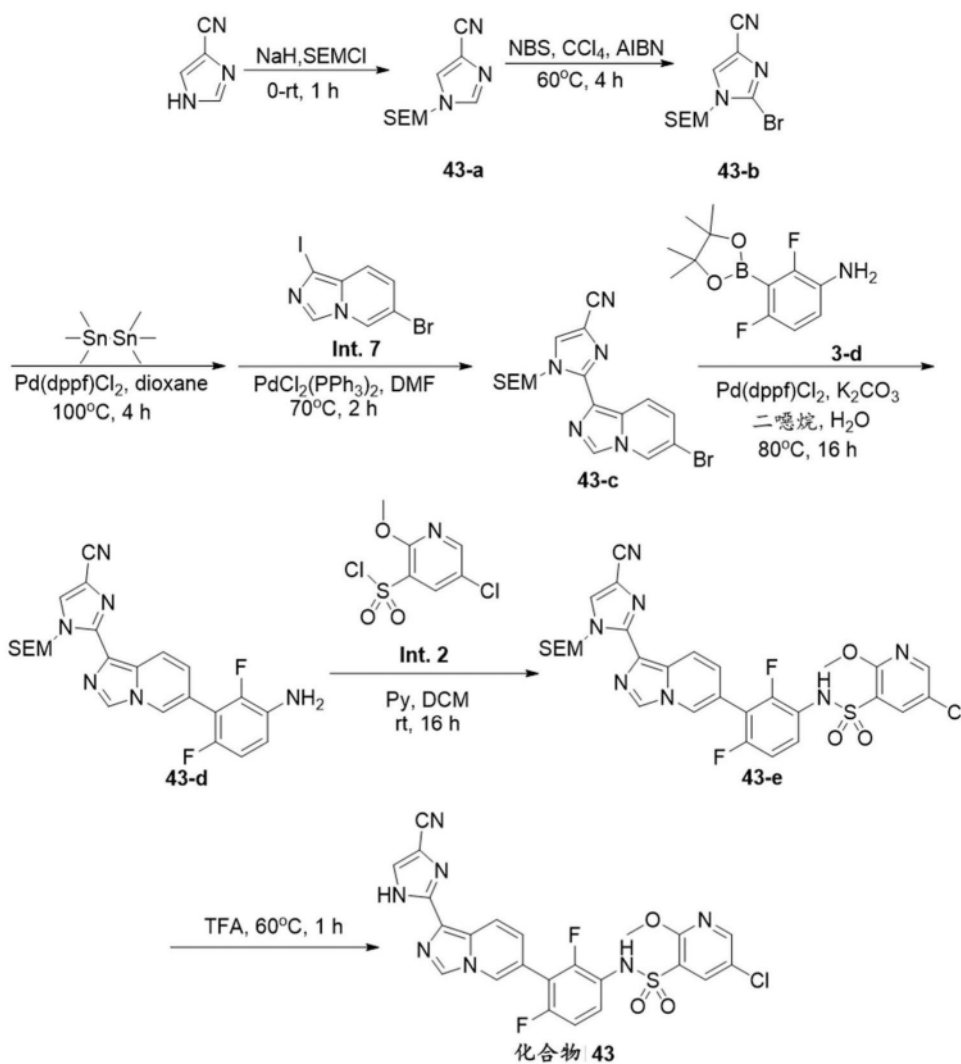
[1607] 在室温向5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌1h然后在减压下浓缩。残余物

通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相25-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器220nm;以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(30mg,46%产率),其为白色固体。

[1608] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 526

[1609] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.43 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.33-7.14 (m, 2H), 6.85 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

[1610] 实施例58:合成N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物43)



[1612] 合成43-a:1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈

[1613] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加1H-咪唑-4-甲腈(2g, 21.4mmol, 1当量)在DMF(20mL)中的溶液。在0°C向上述混合物分批添加60%NaH(1.55g, 64.4mmol, 3当量)。所得混合物在0°C搅拌30分钟,且在0°C滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(3.9g, 23.6mmol, 1.1当量)。将反应在室温搅拌1h,然后用水(100mL)淬灭。所得混合物用更多水(100mL)稀释,且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残

余物通过硅胶柱色谱法用PE/EtOAc (1:1) 纯化,以得到1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (3.2g, 67%产率), 其为无色油状物。

[1614] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 224。

[1615] 合成43-b: 2-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈

[1616] 向250mL圆底烧瓶添加1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (3.2g, 14.3mmol, 1当量)、NBS (2.8g, 15.7mmol, 1.1当量)、CCl₄ (80mL) 和AIBN (0.24g, 1.4mmol, 0.1当量)。所得混合物在60℃搅拌4h。所得混合物在减压下浓缩,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (1:1) 洗脱以得到2-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (3.7g, 85%产率), 其为无色油状物。

[1617] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 302, 304。

[1618] 合成43-c: 2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈

[1619] 向40mL小瓶添加2-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (2.8g, 9.2mmol, 1当量)、六甲基二锡烷 (3.37g, 10.3mmol, 1.1当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.68g, 0.9mmol, 0.1当量) 和二噁烷 (10mL)。所得混合物在100℃在氮气氛下搅拌4h,然后在减压下浓缩。向残余物添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.65g, 0.9mmol, 0.1当量)、6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶 (1g, 3.1mmol, 0.34当量) 和DMF (1mL)。所得混合物在100℃在氮气氛下搅拌16h。将混合物冷却至室温且用水 (100mL) 稀释。该用EtOAc (3x100mL) 萃取,且合并的有机物用盐水 (3x100mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (3:1) 洗脱以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (210mg, 5.4%产率), 其为棕色固体。

[1620] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 418, 420。

[1621] 合成43-d: 2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈

[1622] 向40mL小瓶添加2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (220mg, 0.5mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (395mg, 1.5mmol, 3.0当量)、Pd(dppf)Cl₂ (42mg, 0.06mmol, 0.11当量)、K₂CO₃ (220mg, 1.6mmol, 3当量)、二噁烷 (5mL) 和H₂O (0.5mL)。所得混合物在80℃在氮气氛下搅拌16h,然后用水 (100mL) 稀释。该用EtOAc (3x100mL) 萃取,且合并的有机物用盐水 (3x50mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (3:2) 洗脱以得到2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (125mg, 51%产率), 其为浅棕色固体。

[1623] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 467。

[1624] 合成43-e: 5-氯-N-[3-[1-(4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1625] 向8mL小瓶添加2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈 (50mg, 0.24mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (39mg, 0.16mmol, 1.5当量)、吡啶 (40mg, 0.51mmol, 4.7当量) 和DCM (2mL)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc

(3:2)洗脱以得到5-氯-N-[3-[1-(4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(52mg,33%产率),其为淡黄色固体。

[1626] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 672。

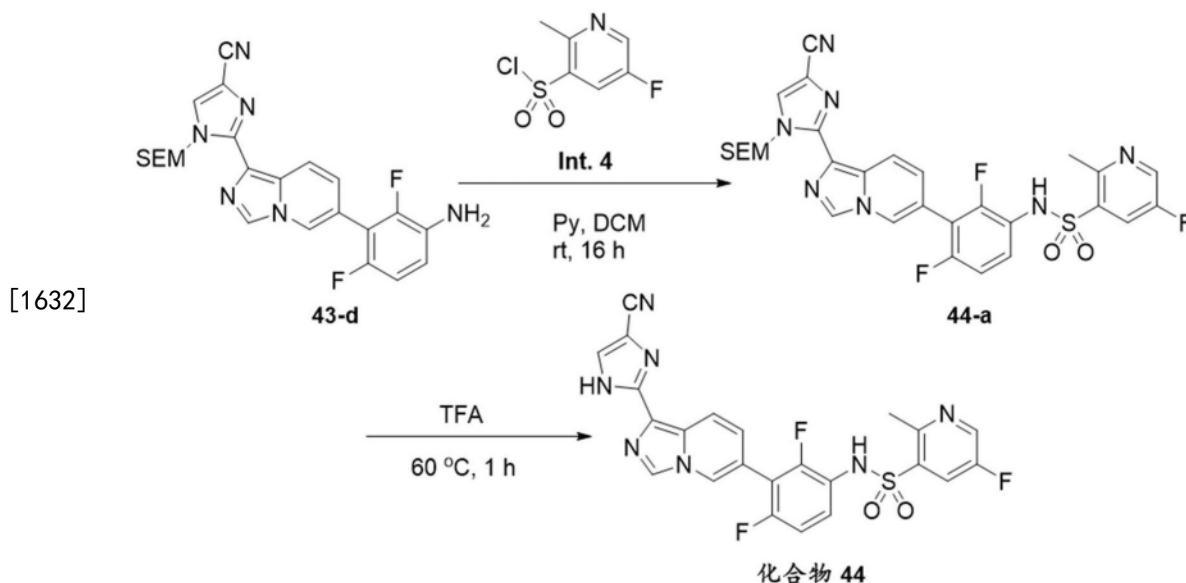
[1627] 合成化合物43:N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1628] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[3-[1-(4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(47mg, 0.07mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得混合物在60℃搅拌1h,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm;流动相:30-65%MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;以得到N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(13.5mg,42%产率),其为白色固体。

[1629] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 542。

[1630] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ13.40 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.27 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[1631] 实施例59:合成N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物44)



[1633] 合成44-a:N-[3-[1-(4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1634] 向8mL小瓶添加2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈(50mg,0.11mmol,1当量)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(67mg,0.32mmol,3当量)、吡啶(42mg,0.53mmol,5当量)和DCM(2mL)。所得混合物在室温搅拌过夜。混合物在减压下浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3:2)洗脱以得到N-[3-[1-(4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并

[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (45mg, 66% 产率), 其为淡黄色固体。

[1635] LCMS (ES, m/z) : [M-H]⁻ : 640。

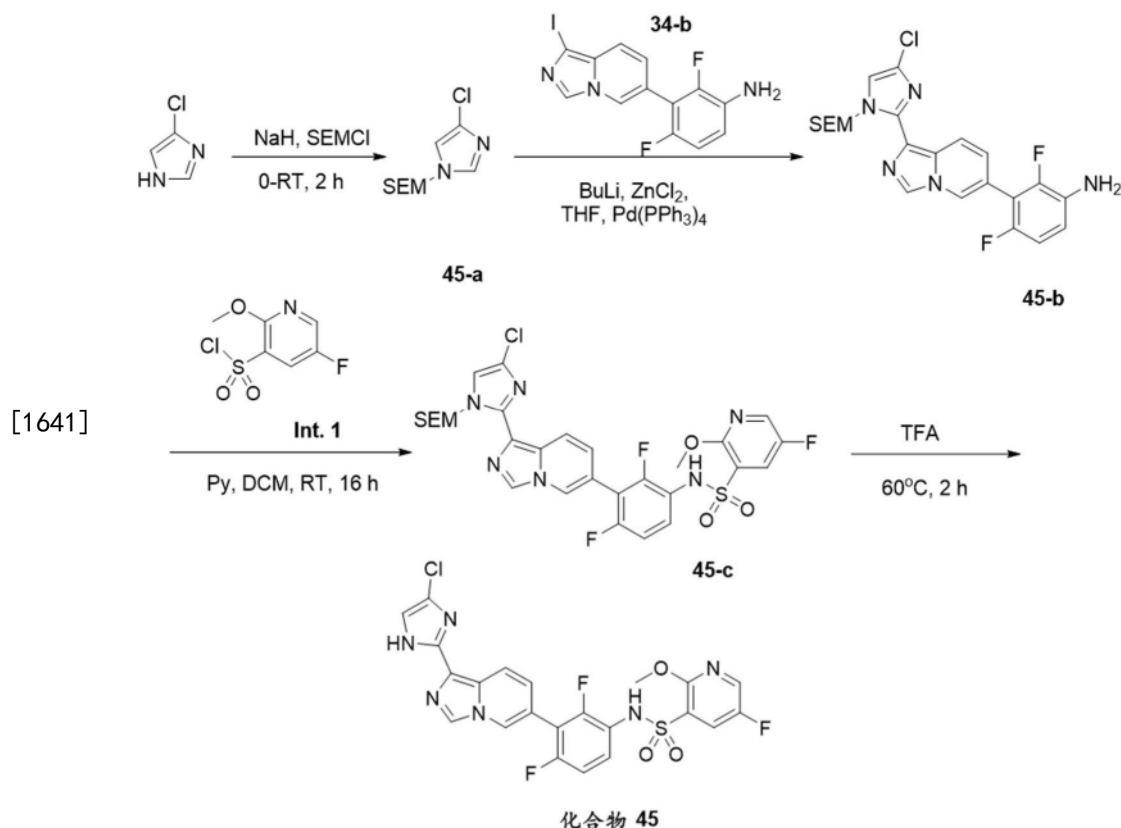
[1636] 合成化合物44:N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1637] 向8mL小瓶添加N-[3-[1-(4-氰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (40mg, 0.06mmol, 1当量) 和TFA (2mL)。所得混合物在60℃搅拌1h, 然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm; 流动相25-65% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 流速: 90mL/min; 检测器220nm; 以得到N-[3-[1-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (13.5mg, 42% 产率), 其为白色固体。

[1638] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 510。

[1639] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.19 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.2, 2.8Hz, 1H), 7.37 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.27 (dd, J=9.9, 8.5Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.78 (d, J=1.2Hz, 3H)。

[1640] 实施例60: 合成N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物45)



[1642] 合成45-a: 1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈

[1643] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加4-氯-1H-咪唑 (2g, 20mmol, 1当量) 和DMF (20mL)。在0℃

向上述混合物分批添加60%NaH(1.4g, 58.5mmol, 3当量)。所得混合物在0℃再搅拌30分钟, 然后在0℃滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(3.58g, 21.4mmol, 1.1当量)。所得混合物在室温搅拌1h, 然后用水(100mL)淬灭。所得混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲腈(3.2g, 67%产率), 其为无色油状物。

[1644] LCMS(ES, m/z): [M-H]⁻: 233

[1645] 合成45-b: 3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺

[1646] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(1.6g, 6.8mmol, 1当量)和THF(20mL)。在-78℃向其滴加2.5M n-BuLi(3.3mL, 8.2mmol, 1.2当量)。所得混合物在-78℃搅拌1h, 然后添加1M ZnCl₂在Et₂O中的溶液(8.1mL, 8.1mmol, 1.2当量)且该混合物搅拌1h, 使其温热至室温。添加2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(1g, 2.7mmol, 0.39当量)和Pd(PPh₃)₄(790mg, 0.68mmol, 0.1当量), 且将其在60℃搅拌1h。所得混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(3:2)洗脱以得到3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(1.1g, 34%产率), 其为浅棕色固体。

[1647] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 476。

[1648] 合成45-c: N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1649] 向8mL小瓶添加3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg, 0.3mmol, 1当量)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(106mg, 0.47mmol, 1.5当量)、DCM(2mL)和吡啶(124mg, 1.56mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg, 57%产率), 其为淡黄色固体。

[1650] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 665。

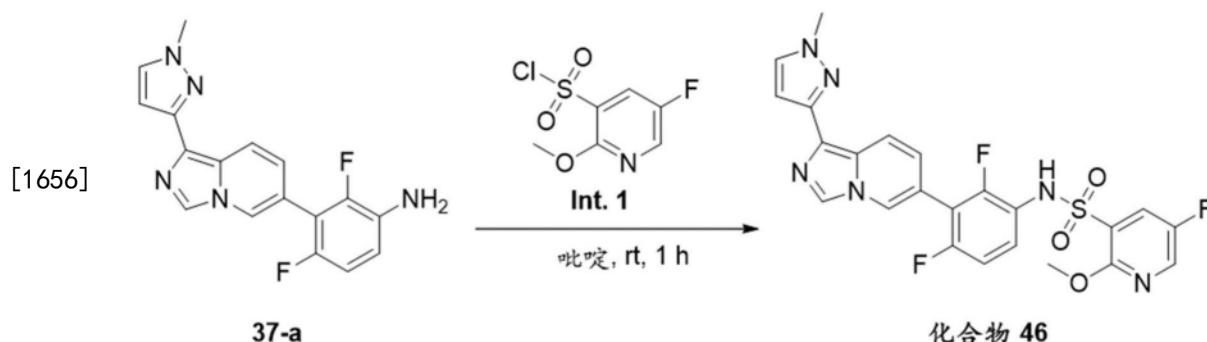
[1651] 合成化合物45: N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1652] 向8mL小瓶添加N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(110mg, 0.16mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得混合物在60℃搅拌2h, 然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5um; 流动相30-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液; 流速: 90mL/min; 以得到N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(44mg, 50%产率), 其为浅绿色固体。

[1653] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 535。

[1654] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.42 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=7.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[1655] 实施例61:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物46)



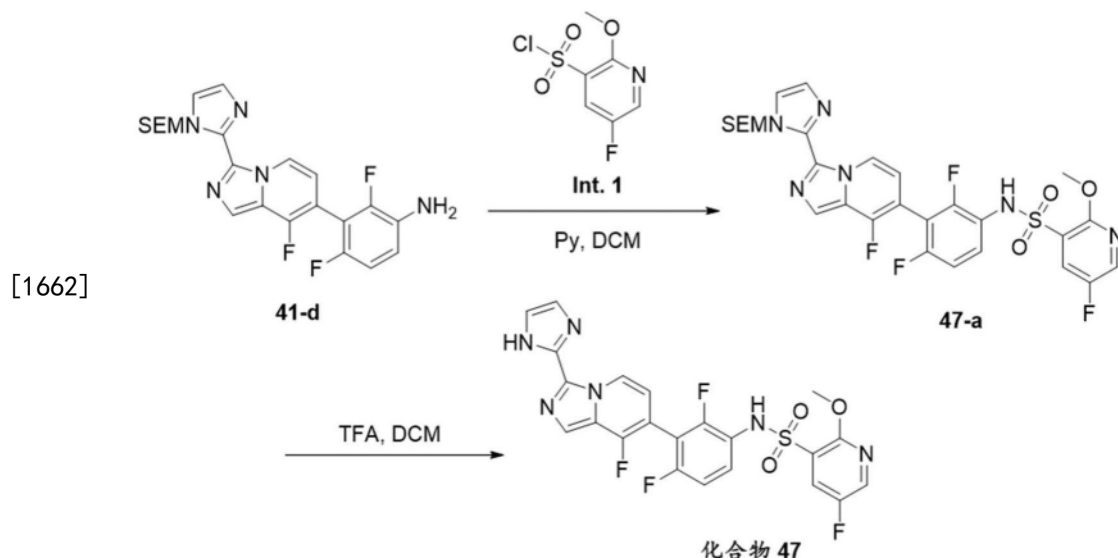
[1657] 合成化合物46:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1658] 在室温向8mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(80mg, 0.25mmol, 1当量)、吡啶(2mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(83mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得溶液在室温搅拌1h。所得混合物真空浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μm ;流动相20-55%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg, 40%产率),其为淡黄色固体。

[1659] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515

[1660] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.46 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 8.10 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=7.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.62 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 6H)。

[1661] 实施例62:合成N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物47)



[1663] 合成47-a:N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1664] 在室温向2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (150mg, 0.3mmol, 1当量) 和吡啶 (77mg, 0.9mmol, 3当量) 在DCM (5mL) 中的溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (88mg, 0.39mmol, 1.2当量)。所得溶液搅拌1h, 然后浓缩。残余物通过柱色谱经硅胶纯化 (洗脱液: PE:EA=4:1) 以得到N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (100mg, 47% 产率), 其为黄色固体。

[1665] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 649

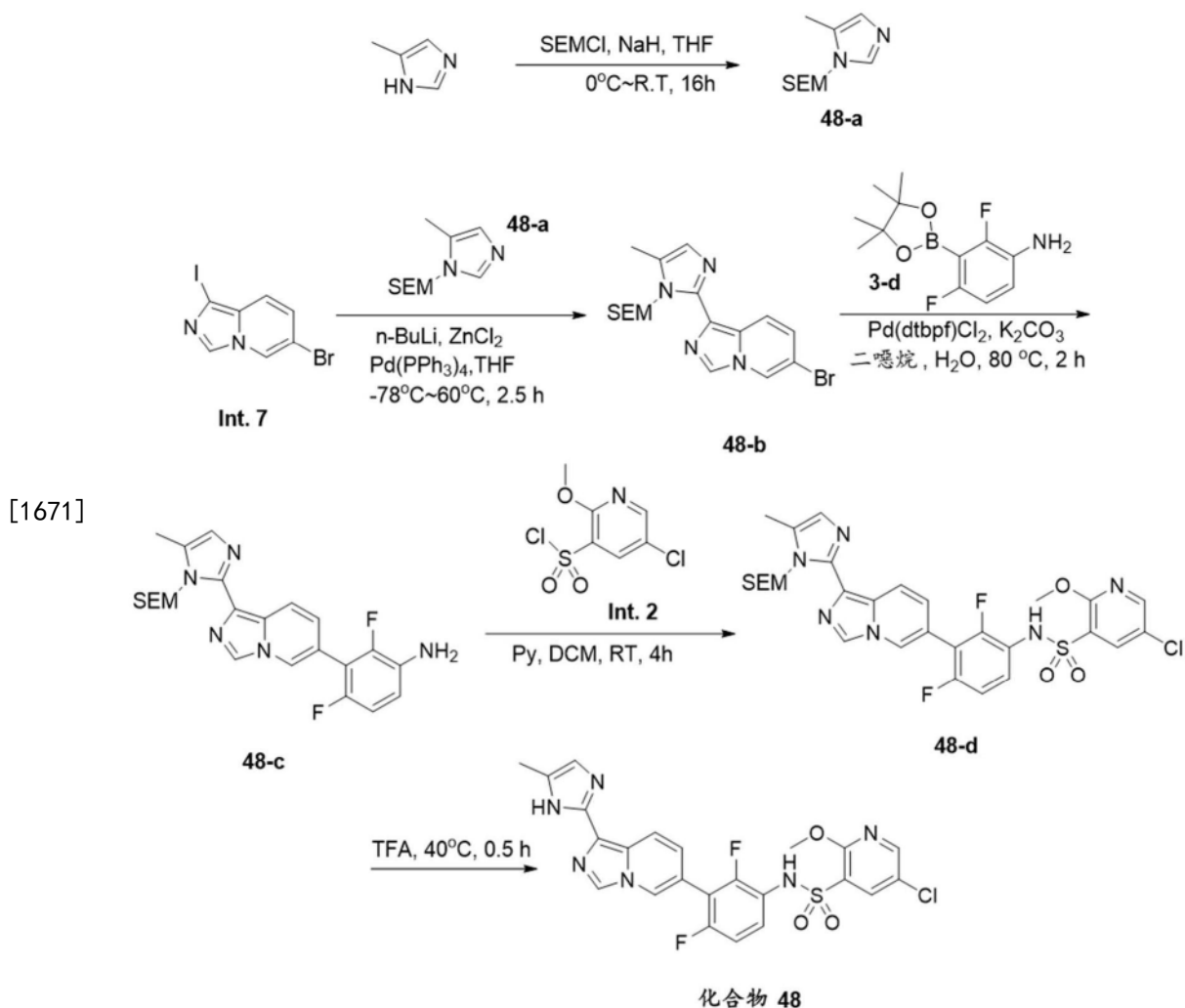
[1666] 合成化合物47:N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1667] 在室温向N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (70mg, 0.1mmol, 1当量) 在DCM (4mL) 中的搅拌溶液中滴加TFA (1mL)。所得混合物搅拌1h, 然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 30-65% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 以得到N-[2,4-二氟-3-[8-氟-3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (30mg, 53% 产率), 其为白色固体。

[1668] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 519

[1669] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.44 (dd, J=7.3, 0.9Hz, 1H), 8.45 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.01 (dd, J=7.4, 3.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.44 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 3H), 6.85 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[1670] 实施例63:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物48)



[1672] 合成48-a:5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1673] 在0°C向4-甲基咪唑 (5g, 61mmol, 1当量) 在DMF (50mL) 中的溶液中添加NaH (4.9g, 122mmol, 2当量, 60%在油中)。将混合物搅拌15分钟, 然后添加SEMCl (12.2g, 73mmol, 1.2当量) 且混合物温热至室温over16h。反应混合物通过水 (25mL) 淬灭且用DCM (3x25mL) 萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤 (50mL), 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA (10/1) 洗脱以得到5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (8g, 62%产率), 其为淡黄色油状物。

[1674] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 213。

[1675] 合成48-b:2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1676] 在50mL圆底烧瓶中, 在-78°C在N₂气氛向5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (197mg, 0.93mmol, 3当量) 在THF (2mL) 中的溶液中滴加正丁基锂溶液 (2.5M在己烷中, 0.37mL, 0.93mmol, 3当量)。将反应混合物在-78°C搅拌30mins, 然后在-78°C滴加ZnCl₂ (1M in Et₂O, 1mL, 1mmol, 3.3当量)。所得混合物在室温搅拌30mins, 然后滴加6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 和Pd(PPh₃)₄ (71mg, 0.062mmol, 0.2当量) 在0.5mL THF中的溶液。所得混合物在60°C搅拌60mins, 然后用sat. NH₄Cl溶液 (2mL) 淬灭。将混合物用EtOAc (2x30mL) 萃取且合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 和

真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA (3/1) 洗脱以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (86mg, 45%产率), 其为浅棕色固体。

[1677] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 407。

[1678] 合成48-c: 2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1679] 向2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (76mg, 0.19mmol, 1当量) 和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (72mg, 0.28mmol, 1.5当量) 在二噁烷 (2mL) 和H₂O (0.2mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (77mg, 0.56mmol, 3当量) 和Pd (dppf)Cl₂ (14mg, 0.019mmol, 0.1当量)。在80℃在氮气氛围搅拌2h后, 所得混合物在减压下浓缩。残余物通过prep-TLC纯化/硅胶柱色谱法, 用PE/EA (1/1) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (53mg, 62%产率), 其为浅棕色固体。

[1680] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 456。

[1681] 合成48-d: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1682] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (43mg, 0.09mmol, 1当量) 和吡啶 (30mg, 0.38mmol, 4当量) 在DCM (2mL) 中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (46mg, 0.19mmol, 2当量)。所得混合物搅拌4h, 然后用水 (2mL) 稀释。该用CH₂Cl₂ (3x10mL) 萃取, 且合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/PE (0-50%) 洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (52mg, 84%产率), 其为黄色固体。

[1683] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 661。

[1684] 合成化合物48: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

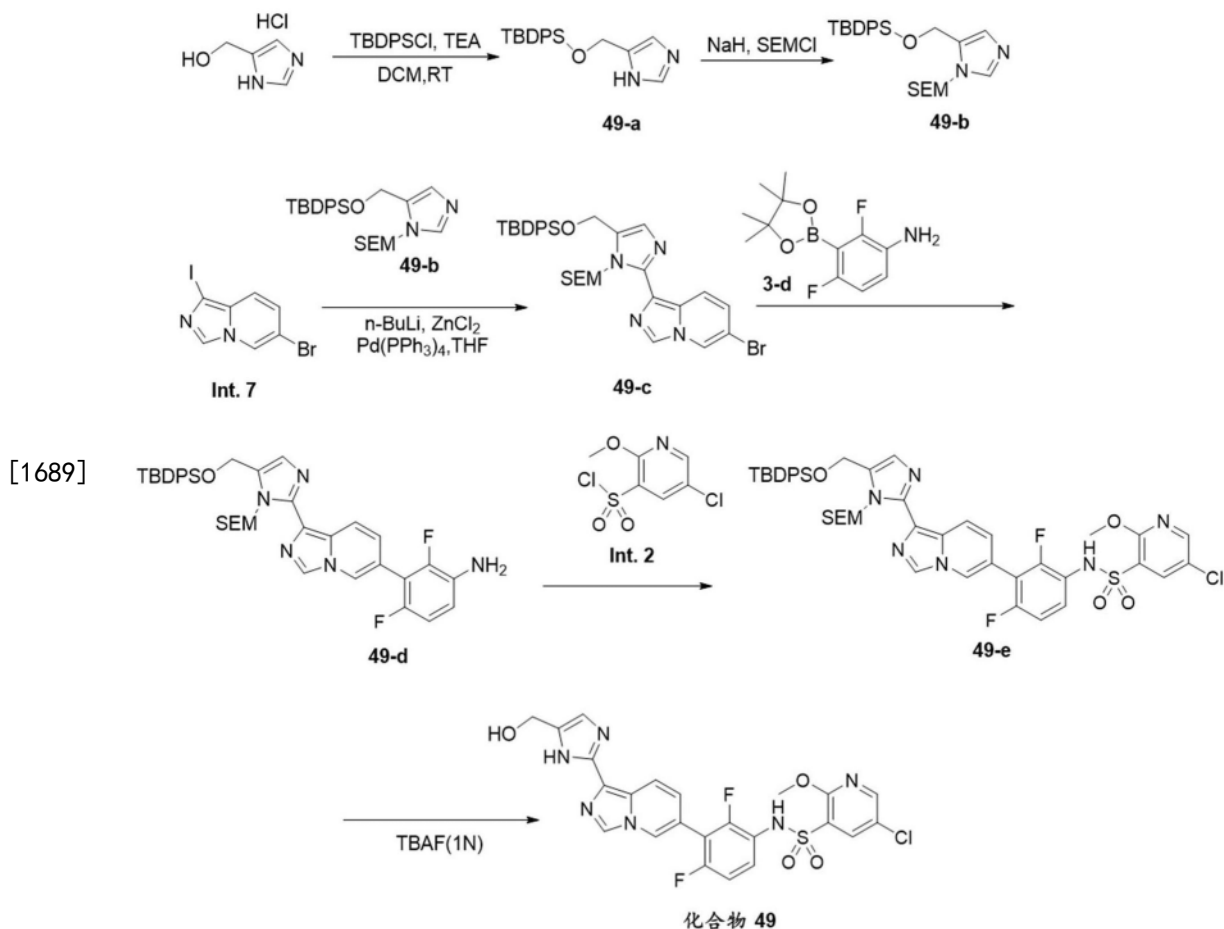
[1685] 在室温向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (55mg, 0.08mmol, 1当量) 的搅拌混合物中添加DCM (1mL) 和TFA (0.5mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟。所得混合物真空浓缩且残余物用氨中和至pH 7。其通过prep-HPLC纯化: 柱: Sunfire Prep C₁₈ OBD, 50x250mm, 5μm-10nm; 流动相: 18-45% 1:1 MeOH: MeCN/0.1% 氨水; 流速: 90mL/min; 以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (17mg, 39%产率), 其为淡黄色固体。

[1686] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 531。

[1687] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 8.50 (m, 3H), 8.20 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.36 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[1688] 实施例64: 合成5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并

[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物49)



[1690] 合成49-a: 4-[[(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基]甲基]-1H-咪唑

[1691] 在0-5℃向3H-咪唑-4-基甲醇盐酸盐(5g, 37mmol, 1当量)和Et₃N(7.5g, 74mmol, 2当量)在DCM(50mL)中的搅拌混合物中滴加叔丁基(氯)二苯基硅烷(15.3g, 55mmol, 1.5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水(100mL)稀释。所得混合物用DCM(3x100mL)萃取且合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-50%EtOAc/PE洗脱以得到4-[[(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基]甲基]-1H-咪唑(6.4g, 51%产率),其为白色固体。

[1692] 合成49-b: 5-[[(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基]甲基]-1-[[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基]甲基]咪唑

[1693] 在0-5℃向4-[[(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基]甲基]-3H-咪唑(6.5g, 19.3mmol, 1当量)在DMF(65mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(1.55g, 38.6mmol, 2当量, 60%在油中)。所得混合物搅拌10min,然后在0-5℃滴加SEM-Cl(4.83g, 28.9mmol, 1.5当量)。所得混合物在室温搅拌2h,然后用水(200mL)稀释。该用EtOAc(3x200mL)萃取且合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3:1)洗脱以得到5-[[(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基]甲基]-1-[[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基]甲基]咪唑(4g, 44%产率),其为黄色油状物。

[1694] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 467.

[1695] 合成49-c: 2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-[[(叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基]甲基]-1H-咪唑

基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[1696] 在-78℃在氮气氛下向5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(4.34g, 9.3mmol, 3当量)在THF(40mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(595mg, 9.3mmol, 3当量)且将其在-78℃搅拌30分钟。在-78℃添加ZnCl₂(1.27g, 9.3mmol, 3当量),然后将溶液温热至室温且再搅拌30分钟。添加Pd(PPh₃)₄(715mg, 0.62mmol, 0.2当量)和6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(1g, 3.1mmol, 1当量)且所得混合物在50℃搅拌1h。将混合物冷却至室温且用水(100mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(2x50mL)萃取,且合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(80:20)洗脱以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(850mg, 41%产率),其为红色油状物。

[1697] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 661, 663

[1698] 合成49-d: 3-[1-(5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺

[1699] 向40mL小瓶添加2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(870mg, 1.3mmol, 1当量)、二噁烷(9mL)和H₂O(1mL)。在室温在氮气氛下向搅拌溶液添加2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(503mg, 1.9mmol, 1.5当量)、K₂CO₃(545mg, 3.9mmol, 3当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(85mg, 0.13mmol, 0.1当量)。所得混合物在80℃在氮气氛下搅拌1h,然后冷却至室温。添加2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(503mg, 1.972mmol, 1.5当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(85mg, 0.13mmol, 0.1当量)且将混合物再在80℃搅拌1h。反应冷却且用水(40mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,且合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到3-[1-(5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(600mg, 64%产率),其为棕色油状物。

[1700] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 710。

[1701] 合成49-e: N-[3-[1-(5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1702] 向4mL小瓶添加3-[1-(5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(120mg, 0.17mmol, 1当量)和DCM(4mL)。向搅拌溶液添加吡啶(40mg, 0.5mmol, 3当量)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(61mg, 0.25mmol, 1.5当量)且所得混合物在室温搅拌过夜。该反应用水(20mL)淬灭,且用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(40:60)洗脱以得到N-[3-[1-(5-[[[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg, 78%产率),其为棕色油状物。

[1703] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 915。

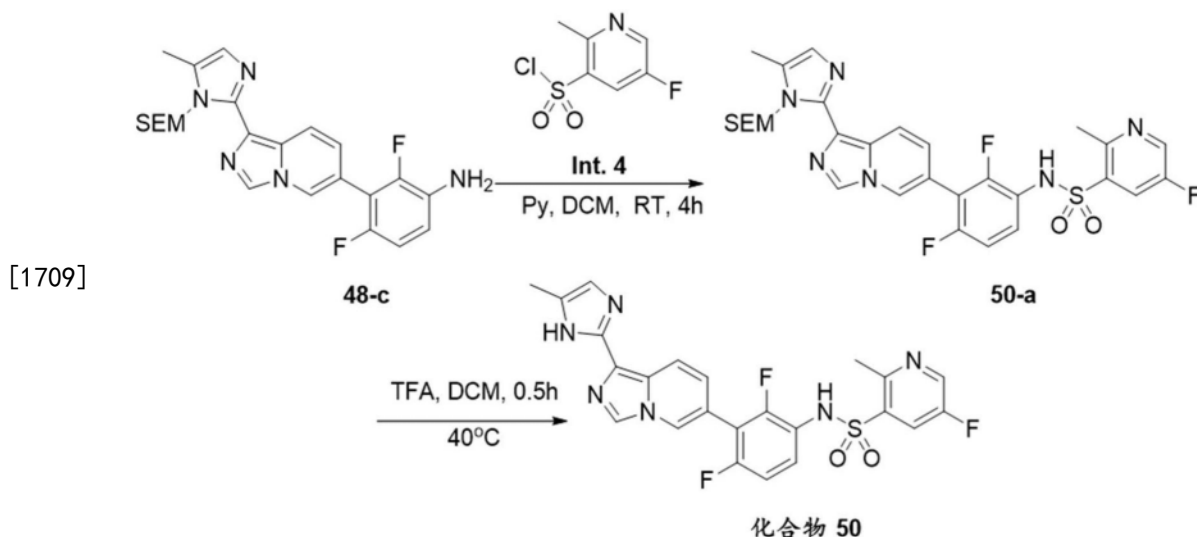
[1704] 合成化合物49: 5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1705] 向20mL小瓶添加N-[3-[1-(5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(140mg, 0.15mmol, 1当量)和1MTBAF在THF(4mL)中的溶液。所得混合物在80℃搅拌过夜,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m;流速:90mL/min;流动相:5-40% MeCN/0.05% 甲酸水溶液;以得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(25mg, 30%产率),其为淡黄色固体。

[1706] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 547

[1707] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (m, 3H), 8.23 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.37 (td, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (td, $J=9.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=9.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.45 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H)。

[1708] 实施例65: 合成N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物50)



[1710] 合成50-a: N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1711] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg, 0.44mmol, 1当量)和吡啶(139mg, 1.76mmol, 4当量)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(184mg, 0.88mmol, 2当量)。所得混合物在室温搅拌4h,然后用水(2mL)稀释且用CH₂Cl₂(3x10mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(163mg, 59%产率),其为黄色固体。

[1712] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 629。

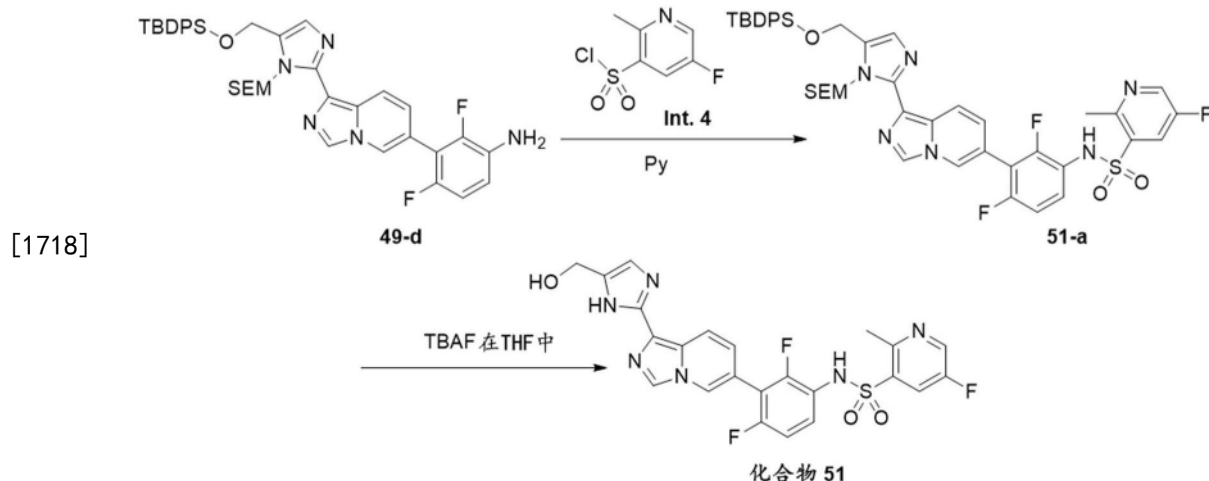
[1713] 合成化合物50:N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1714] 在室温向N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺的搅拌混合物(130mg,0.21mmol,1当量)添加DCM(1mL)和TFA(0.5mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。残余物用5%NH₃水溶液中和至pH 7,且通过prep-HPLC纯化:柱,Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm,5um-10nm;流动相9-26%1:1MeOH:MeCN/0.1%氨水;流速:90mL/min;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(10mg,10%产率),其为淡黄色固体。

[1715] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:499。

[1716] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ11.95-11.68(br,1H),8.70(d,J=2.8Hz,1H),8.51(d,J=4.8Hz,2H),8.20(d,J=9.5Hz,1H),7.95(dd,J=8.3,2.8Hz,1H),7.33(td,J=8.8,5.6Hz,1H),7.20(t,J=9.2Hz,1H),6.84(s,2H),2.78(s,3H),2.23(s,3H)。

[1717] 实施例66:合成N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物51)



[1719] 合成51-a:N-[3-[1-(5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1720] 向20mL小瓶添加3-[1-(5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg,0.21mmol,1当量)和DCM(5mL),然后添加吡啶(83mg,1.06mmol,5当量)和5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(133mg,0.63mmol,3当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到N-[3-[1-(5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(100mg,54%产率),其为棕色油状物。

[1721] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:883。

[1722] 合成化合物51:N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

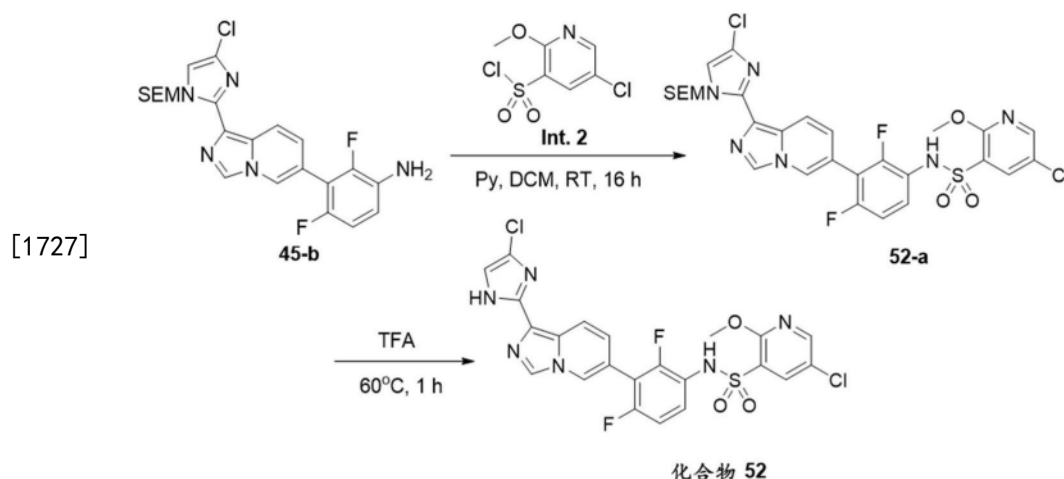
[1723] 在室温向20mL小瓶添加N-[3-[1-(5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基)-1-

[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (140mg, 0.16mmol, 1当量) 和TBAF在THF (4mL, 1M) 中的溶液。所得混合物在70℃在氮气氛下搅拌过夜。所得混合物用稀释sat. NH₄Cl (aq.) (10mL) 且用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流速90mL/min; 流动相: 5-40% MeCN/0.05% 甲酸水溶液; 以得到N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (15mg, 18% 产率), 其为淡黄色固体。

[1724] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 515。

[1725] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.8Hz, 1H), 7.34 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.21 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.78 (d, J=1.2Hz, 3H)。

[1726] 实施例67: 合成5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物52)



[1728] 合成52-a: 5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1729] 向8mL小瓶添加3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺 (150mg, 0.3mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (114mg, 0.47mmol, 1.5当量)、DCM (2mL) 和吡啶 (124mg, 1.56mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜。反应混合物真空浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (1:1) 洗脱以得到5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (140mg, 65% 产率), 其为淡黄色固体。

[1730] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 681。

[1731] 合成化合物52: 5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

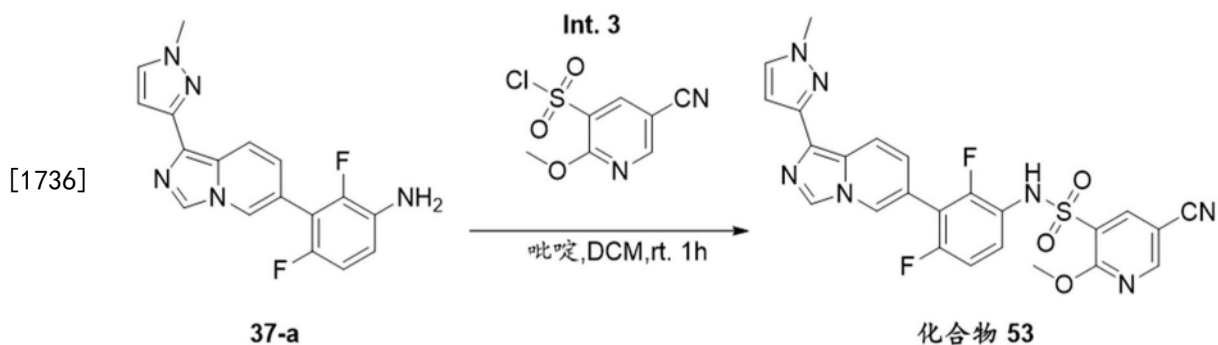
[1732] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (130mg, 0.19mmol, 1当量) 和TFA (2mL)。所得混合物在60℃搅拌2h, 然后真空浓缩。粗产物通过prep-

HPLC纯化,使用以下条件:柱,Atlantis HILIC OBD,19*150mm*5 μ m;流动相:30-65%MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;以得到5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(33mg,31%产率),其为白色固体。

[1733] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:551。

[1734] ¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 8.43-8.32(m,3H),8.16(d,J=9.5Hz,1H),8.10(d,J=2.6Hz,1H),7.54(td,J=8.9,5.7Hz,1H),7.19-7.07(m,2H),6.92(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),4.03(s,3H)。

[1735] 实施例68:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物53)



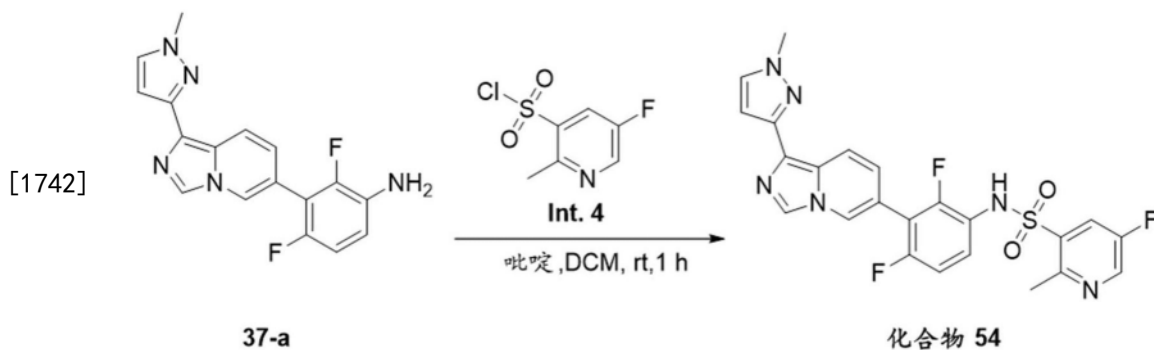
[1737] 合成化合物53:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1738] 向8mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(80mg,0.25mmol,1当量)、吡啶(2mL)、5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(172mg,0.7mmol,3当量)和DCM(0.1mL)。所得溶液在室温搅拌1h,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:10-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(34mg,27%产率),其为淡黄色固体。

[1739] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:522

[1740] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 10.52(s,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.53-8.41(m,3H),8.10(d,J=9.4Hz,1H),7.73(d,J=2.2Hz,1H),7.37(td,J=8.7,5.6Hz,1H),7.22(t,J=9.0Hz,1H),6.76(d,J=9.4Hz,1H),6.62(d,J=2.1Hz,1H),4.02(s,3H),3.92(s,3H)。

[1741] 实施例69:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物54)



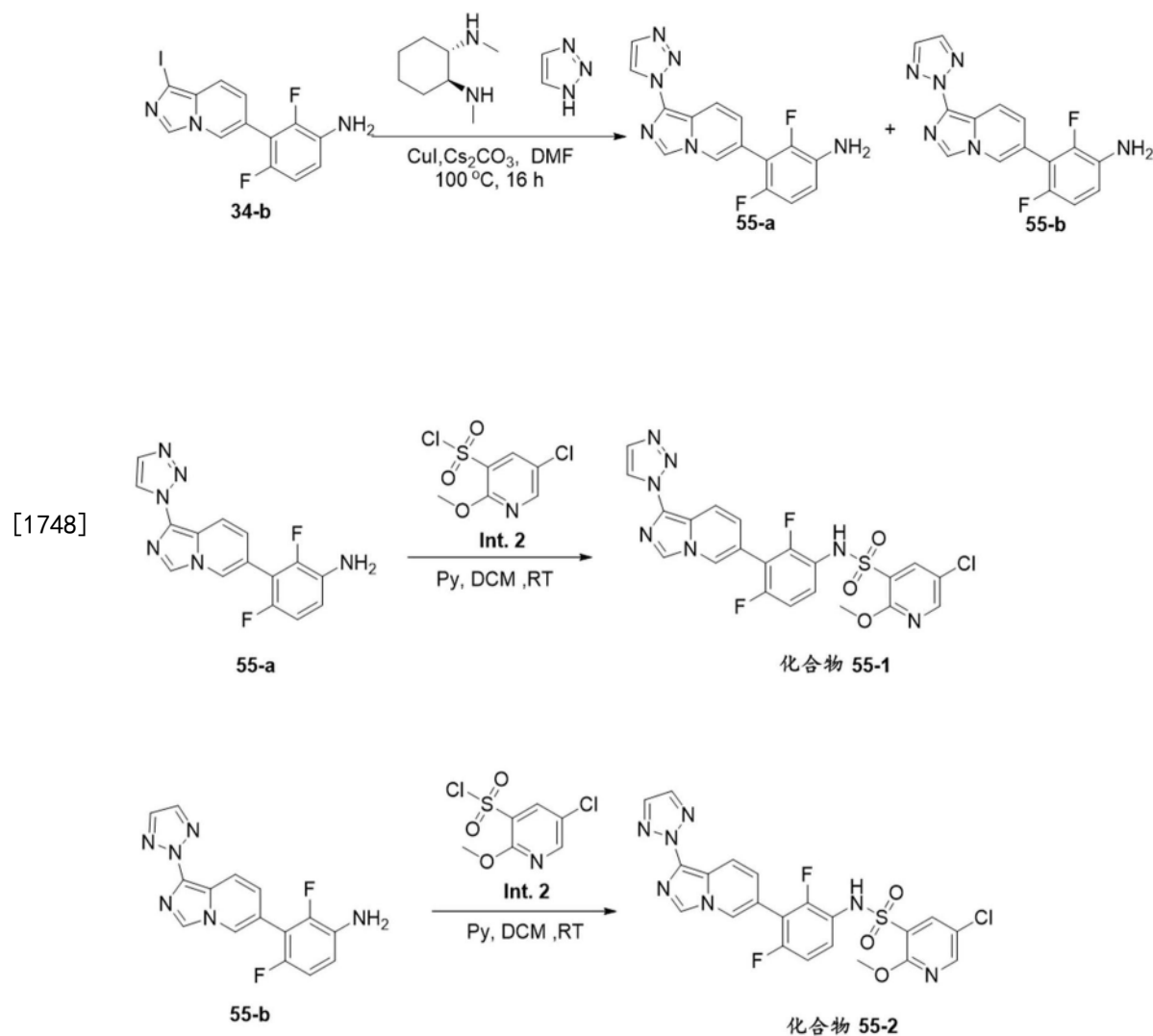
[1743] 合成化合物54:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1744] 向8mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(80mg,0.25mmol,1当量)、吡啶(2mL)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(155mg,0.7mmol,3当量)和DCM(0.1mL)。所得溶液在室温搅拌1h且真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:15-45%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(35mg,29%产率),其为淡黄色固体。

[1745] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:499

[1746] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 10.77(s,1H),8.74(dd,J=2.9,1.2Hz,1H),8.45(d,J=3.1Hz,2H),8.09(d,J=9.4Hz,1H),8.01-7.91(m,1H),7.73(t,J=1.7Hz,1H),7.35(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.24(t,J=9.2Hz,1H),6.72(dd,J=9.5,1.7Hz,1H),6.61(t,J=1.7Hz,1H),3.92(d,J=1.3Hz,3H),2.78(d,J=1.4Hz,3H)。

[1747] 实施例70:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物55-1和55-2)



[1749] 合成55-a/b:2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺&2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1750] 将2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.27mmol,1当量)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(15mg,0.1mmol,0.4当量)、1,2,3-三唑(37mg,0.54mmol,2当量)、Cs₂CO₃(351mg,1.1mmol,4当量)和CuI(10mg,0.054mmol,0.2当量)在DMF(1mL)中的混合物在100℃在氮气氛下搅拌过夜。将混合物冷却且用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取,且合并的有机物用水和盐水洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,Atlantis HILIC OBD,19*150mm*5μm;流动相:10-42%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,uv。其得到2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(13mg,15%产率),其为灰白色固体,和2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(15mg,18%产率),其为灰白色固体。

[1751] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:313&[M+H]⁺:313。

[1752] 合成化合物55-1:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1753] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(13mg,0.04mmol,1当量)和吡啶(13mg,0.16mmol,4当量)在DCM(0.2mL)中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(30mg,0.12mmol,3当量)且所得混合物搅拌2h。该反应用水(2mL)稀释,且用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,Atlantis HILIC OBD,19*150mm*5μm;流动相:25-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,uv。其得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(2.8mg,13%产率),其为灰白色固体。

[1754] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:518。

[1755] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.46(s,1H),8.68(d,J=1.2Hz,1H),8.60(d,J=4.8Hz,2H),8.50(s,1H),8.09(d,J=2.6Hz,1H),8.02-7.92(m,2H),7.37(s,1H),7.26(d,J=9.7Hz,1H),6.95(d,J=9.9Hz,1H),3.92(s,3H)。

[1756] 合成化合物55-2:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

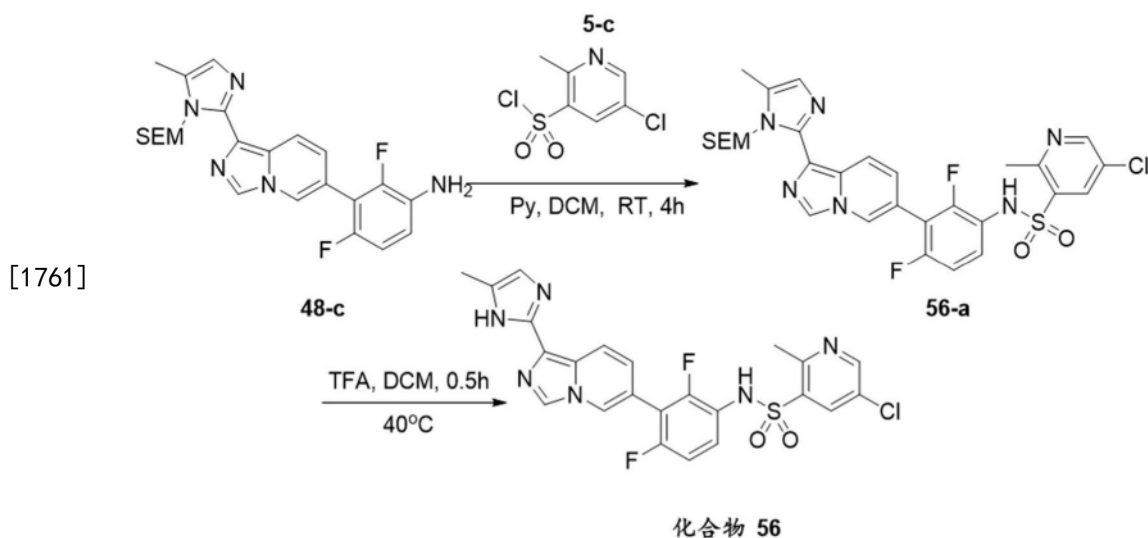
[1757] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(15mg,0.045mmol,1当量)和吡啶(15mg,0.18mmol,4当量)在DCM(0.1mL)中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(11mg,0.05mmol,1.5当量)。所得混合物搅拌2h,然后用水(2mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取且合并的有机物用水和盐水洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,Atlantis HILIC OBD,19*150mm*5μm;流动相:30-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,uv。其得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(9.1mg,55%产率),其为灰白色固体。

[1758] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:518。

[1759] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.46(s,1H),8.59(s,1H),8.55-8.47(m,2H),8.13(s,

2H), 8.10 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 1H), 7.28 (dd, J=9.1, 1.5Hz, 1H), 6.91 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[1760] 实施例71:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物56)



[1762] 合成56-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1763] 向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg, 0.44mmol, 1当量)和吡啶(139mg, 1.76mmol, 4当量)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(200mg, 0.88mmol, 2当量),且反应在室温搅拌4h。添加水(2mL)且所得混合物用CH₂Cl₂(3x10mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(190mg, 67%产率),其为黄色固体。

[1764] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 645。

[1765] 合成化合物56:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

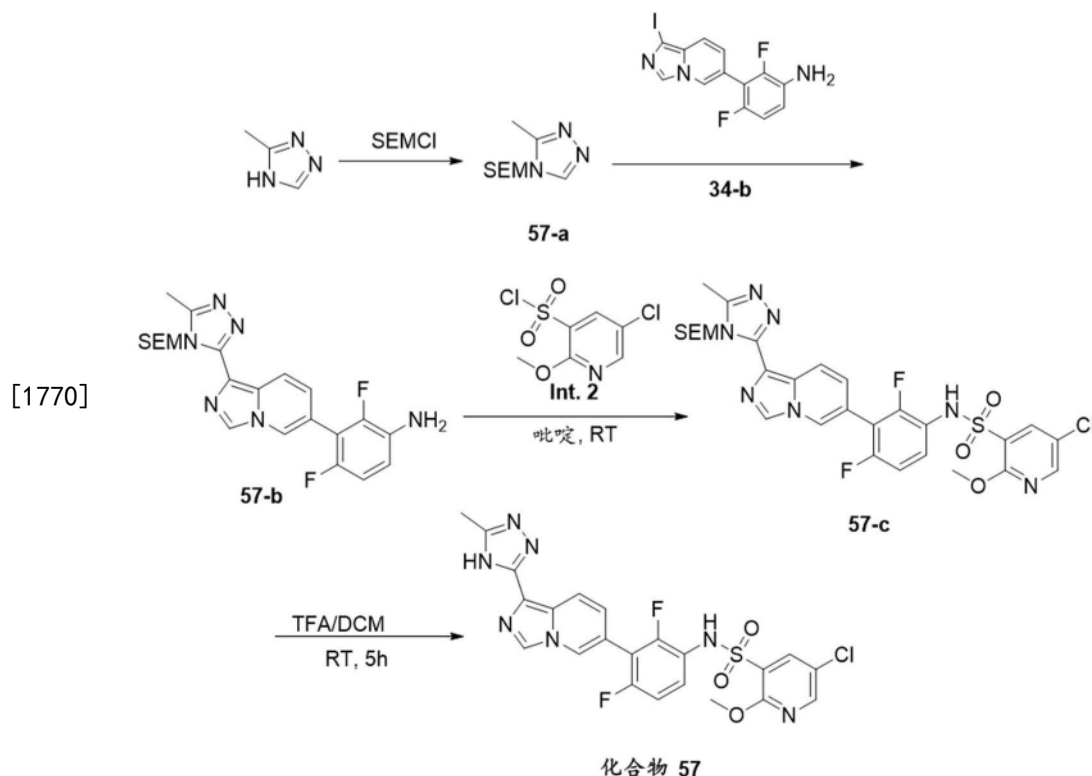
[1766] 向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺的搅拌混合物(160mg, 0.25mmol, 1当量)添加DCM(2mL)和TFA(1mL)。所得混合物在40°C搅拌30分钟,然后真空浓缩。残余物用氨中和至pH 7,且通过prep-HPLC纯化:柱,Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm;流动相:10-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-甲基-3H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(11mg, 9%产率),其为淡黄色固体。

[1767] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 515。

[1768] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.91 (br, 1H), 8.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.25-8.11 (m, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.20 (td, J=9.2,

1.6Hz, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[1769] 实施例72:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物57)



[1771] 合成57-a:3-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑

[1772] 在0℃向3-甲基-4H-1,2,4-三唑(3g, 36mmol, 1当量)在DMF(180mL)中的溶液中分批添加NaH(2.9g, 72mmol, 2当量, 60%在油中)。所得混合物在0℃搅拌0.5h,然后在0℃滴加SEM-Cl(7.2g, 43.32mmol, 1.2当量)。所得溶液在室温搅拌2h,然后用淬灭100mL水。所得溶液用3x100mL乙酸乙酯萃取且有机物用无水硫酸钠干燥,然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。其得到3-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(3g, 39%产率),其为灰白色液体。

[1773] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 214

[1774] 合成57-b:2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1775] 向100mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(1.2g, 5.7mmol, 3当量)在THF(35mL)中的溶液且将混合物冷却至-78℃。在-78℃滴加2.5M n-BuLi的己烷溶液(2.5mL, 6.2mmol, 3.3当量)达5分钟,且所得溶液在-78℃搅拌30分钟。在低温添加ZnCl₂(1M in Et₂O, 6.2mL, 6.2mmol, 3.3当量),然后将混合物温热至室温30分钟。添加Pd(PPh₃)₄(0.22g, 0.19mmol, 0.1当量)在THF(1mL)中的溶液和2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(0.7g, 1.88mmol, 1当量)在THF(2mL)中的溶液。所得溶液加热至60℃过夜。将反应冷却且通过添加100mL水淬灭。固体通过过滤除去,和滤液用3x50mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用100mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,

WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m, 120g; 流动相: 10-70% MeCN/0.1% 甲酸; 检测器, 220nm; 得到2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(0.65g, 75%产率), 其为浅棕色半固体。

[1776] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 457

[1777] 合成57-c: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1778] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg, 0.22mmol, 1当量)、吡啶(3mL)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(80mg, 0.33mmol, 1.5当量)。所得溶液在室温搅拌过夜, 然后在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m, 120g; 流动相: 10-85% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(86mg, 59%产率), 其为白色固体。

[1779] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 662

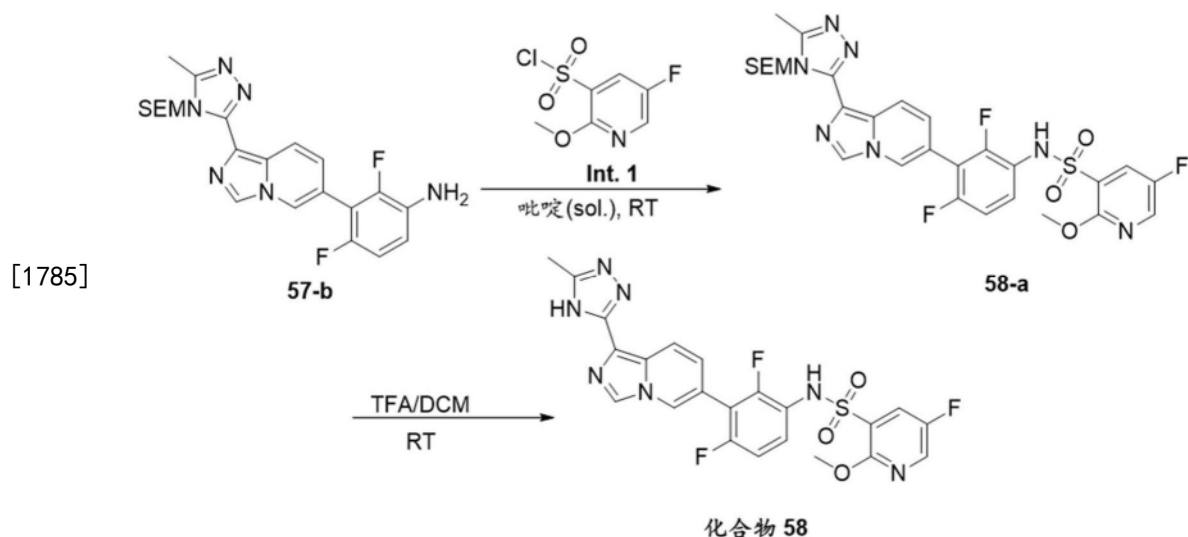
[1780] 合成化合物57: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1781] 向40mL瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(85mg, 0.13mmol, 1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液在室温搅拌5h, 然后真空浓缩。将pH用NH₃(7mol/L在MeOH, 3mL)调节至8且粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相15-55% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(48mg, 70%产率), 其为白色固体。

[1782] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 532

[1783] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 14.00-13.54 (m, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.70-8.44 (m, 3H), 8.21 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.25 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.04-6.78 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.38 (m, 3H)。

[1784] 实施例73: 合成N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物58)



[1786] 合成58-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1787] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.22mmol,1当量)、吡啶(4mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(74mg,0.33mmol,1.5当量)。所得溶液在25℃搅拌过夜且在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:5-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,57%产率),其为白色固体。

[1788] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:646

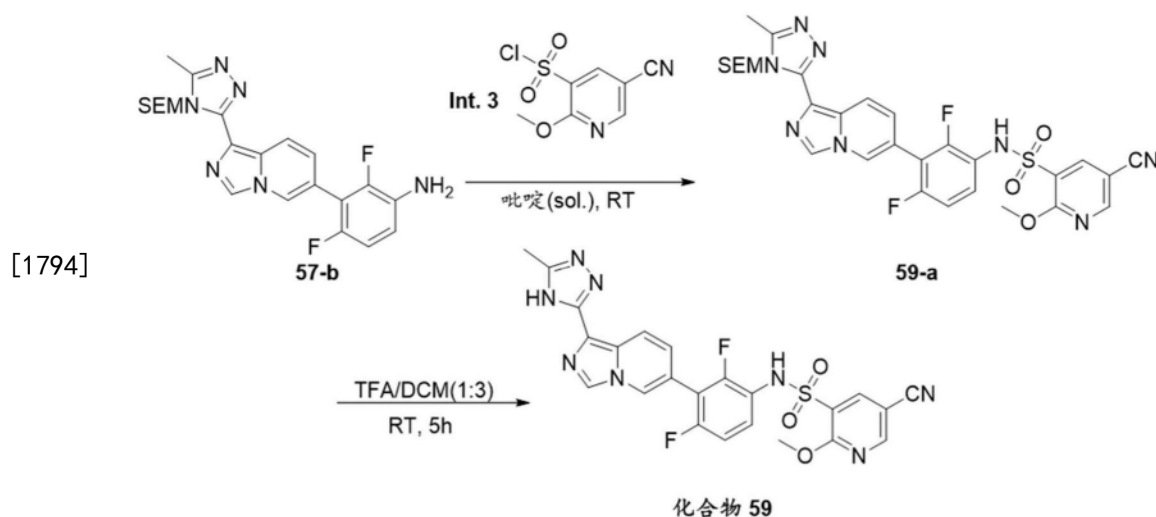
[1789] 合成化合物58:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1790] 向40mL瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液在室温搅拌5h,然后真空浓缩。将pH用NH₃(7mol/L在MeOH,3mL)调节至8且粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:13-48%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(23mg,35%产率),其为白色固体。

[1791] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:516

[1792] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ13.92-13.50(d,1H),10.45(s,1H),8.60(s,1H),8.56-8.44(m,2H),8.21(d,J=9.4Hz,1H),8.03(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.37(q,J=7.9,7.3Hz,1H),7.25(t,J=9.1Hz,1H),7.02-6.77(m,1H),3.92(s,3H),2.43-2.33(m,3H)。

[1793] 实施例74:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物59)



[1795] 合成59-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1796] 向40mL小瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.22mmol,1当量)、吡啶(4mL)和5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(76mg,0.33mmol,1.5当量)。所得溶液在室温搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相,10-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液经15mins;检测器,220nm。其得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(95mg,66%),其为白色固体。

[1797] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:653

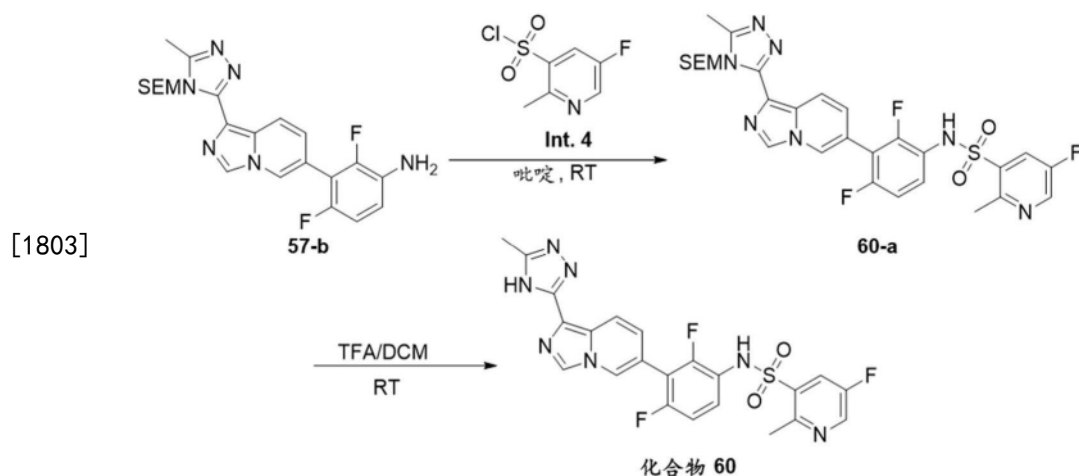
[1798] 合成化合物59:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1799] 向40mL小瓶填充5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(90mg,0.14mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液在室温搅拌5h。所得混合物真空浓缩。溶液的pH值用NH₃(7mol/L在MeOH,3mL)调节至8。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm流动相;流动相,10-47%MeCN/0.1%甲酸水溶液经15mins;检测器,220nm。其得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(21mg,29%),其为淡黄色固体。

[1800] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:523

[1801] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.95-13.50(m,1H),10.45(s,1H),8.91(d,J=2.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.48(d,J=2.2Hz,2H),8.25-8.11(m,1H),7.36(td,J=8.9,5.9Hz,1H),7.20(t,J=9.1Hz,1H),7.03-6.75(m,1H),4.01(s,3H),2.42-2.33(m,3H)。

[1802] 实施例75:合成:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物60)



[1804] 合成60-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1805] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(400mg,0.88mmol,1当量)、吡啶(10mL)和5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(367mg,1.8mmol,2当量)。所得溶液在25℃搅拌过夜。浓缩得到粗产物,其通过Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:10-89%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(370mg,67%产率),其为白色固体。

[1806] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:630

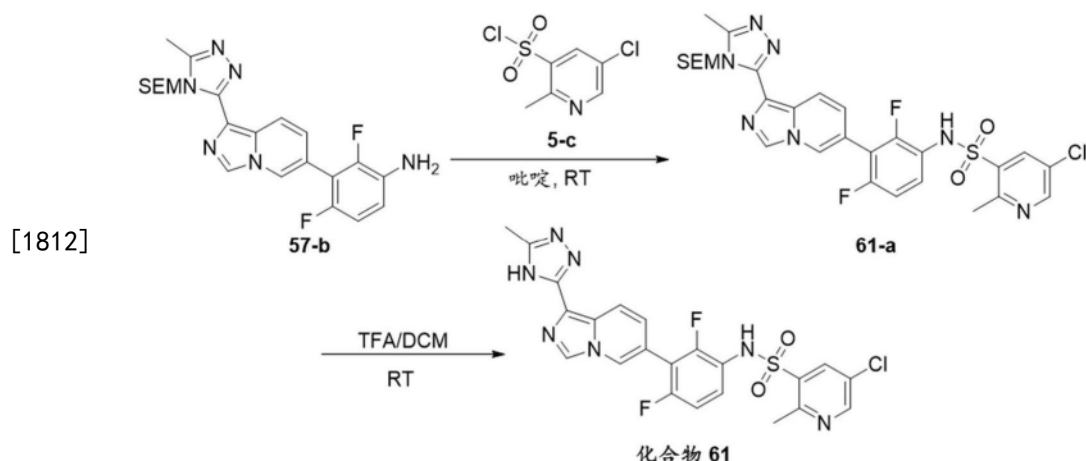
[1807] 合成化合物60:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1808] 向40mL瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(360mg,1当量)、DCM(10mL)和TFA(3mL)。所得溶液在25℃搅拌5h且真空浓缩。pH用NH₃(7mol/L在MeOH,2mL)调节至8且粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相5-37%MeCN/0.05%水溶液NH₃;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(150mg,53%产率),其为白色固体。

[1809] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:500

[1810] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.95-13.55(m,1H),10.79(br s,1H),8.74(d,J=2.8Hz,1H),8.69-8.41(m,2H),8.20(d,J=9.4Hz,1H),7.96(dd,J=8.2,2.9Hz,1H),7.46-7.21(m,2H),7.04-6.71(m,1H),2.78(d,J=1.2Hz,3H),2.50(s,3H)。

[1811] 实施例76:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物61)



[1813] 合成61-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1814] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.22mmol,1当量)、吡啶(3mL)和5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(99mg,0.44mmol,2当量)。所得溶液在25℃搅拌过夜,然后在减压下浓缩以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(93mg,66%产率),其为白色固体,将其用于下一步而不用进一步纯化。

[1815] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:646

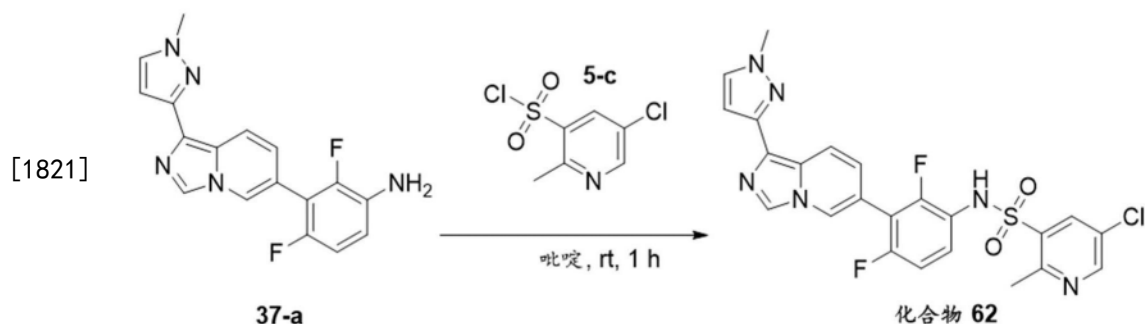
[1816] 合成化合物61:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1817] 向40mL瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(90mg,0.13mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL,13mmol)。所得溶液在25℃搅拌5h,然后真空浓缩。将pH用NH₃(7mol/L在MeOH,3mL)调节至8且粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相,10-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(37mg,51%产率),其为白色固体。

[1818] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:516

[1819] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ14.01-13.44(m,1H),10.79(s,1H),8.78(d,J=2.4Hz,1H),8.63-8.43(m,2H),8.20(d,J=9.4Hz,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.44-7.19(m,2H),6.98-6.75(m,1H),2.77(s,3H),2.38(s,3H)。

[1820] 实施例77:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物62)



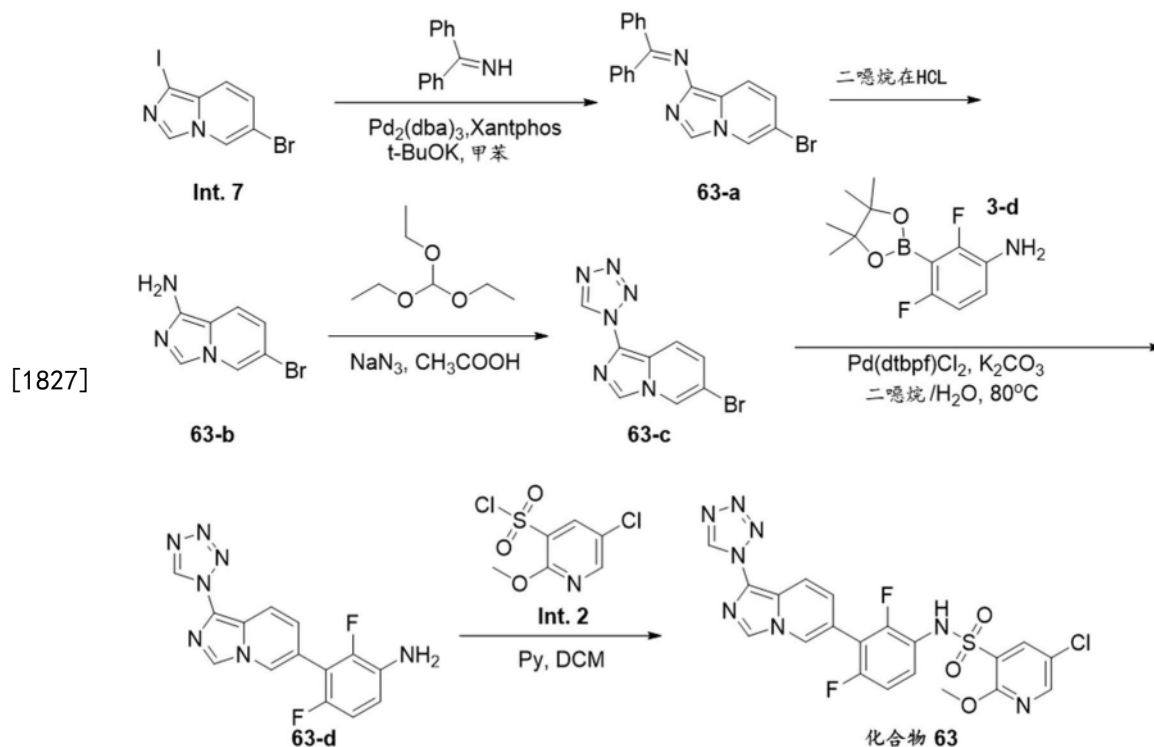
[1822] 合成化合物62:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1823] 在室温向8mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(80mg,0.25mmol,1当量)、吡啶(2mL)和5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(167mg,0.7mmol,3当量)。所得溶液搅拌1h然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相15-45%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(20mg,16%产率),其为淡黄色固体。

[1824] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 515

[1825] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.27 (q, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

[1826] 实施例78:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物63)



[1828] 合成63-a:N-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1,1-二苯基甲亚胺

[1829] 将苯基-苯甲亚胺(1.8g,9.9mmol,0.8当量)、6-溴-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶

(4g, 12mmol, 1当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.13g, 1.2mmol, 0.1当量)、XantPhos (1.43g, 2.5mmol, 0.2当量) 和 $t\text{-BuONa}$ (3.57g, 37mmol, 3当量) 在甲苯 (80mL) 中的混合物在 60°C 在氮气氛下搅拌 1h。将混合物冷却至室温且用水 (100mL) 稀释。该用 EtOAc (3x100mL) 萃取且合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 EtOAc/PE (0-50%) 洗脱以得到 $N\text{-}[6\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-}a]\text{吡啶-1-基}]\text{-1,1-二苯基甲亚胺}$ (5g, 86% 产率), 其为棕色固体。

[1830] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376, 378

[1831] 合成63-b: 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺盐酸盐

[1832] 在 0°C 向 $N\text{-}[6\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-}a]\text{吡啶-1-基}]\text{-1,1-二苯基甲亚胺}$ (800mg, 2.1mmol, 1当量) 的搅拌混合物滴加 HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (8mL, 32mmol, 15当量, 4M)。所得混合物在室温搅拌 1h, 然后在减压下浓缩。残余物通过用 PE/EA (1:1) 研磨纯化。固体通过过滤去除且干燥以得到 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺盐酸盐 (500mg, 95% 产率), 其为黄色固体。

[1833] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212, 214

[1834] 合成63-c: 1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1,2,3,4-四唑

[1835] 将 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-胺 (1g, 4.8mmol, 1当量)、原甲酸三乙酯 (1.75g, 12mmol, 2.5当量) 和叠氮化钠 (770mg, 12mmol, 2.5当量) 在 CH_3COOH (10mL) 中的溶液在 90°C 在氮气氛下搅拌过夜。将混合物冷却且在减压下浓缩。所得混合物用水 (10mL) 稀释, 然后用 EtOAc (3x30mL) 萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 EtOAc/PE (0-100%) 洗脱以得到 1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1,2,3,4-四唑 (520mg, 42% 产率), 其为黄色固体。

[1836] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265, 266

[1837] 合成63-d: 2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1838] 将 1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1,2,3,4-四唑 (520mg, 2mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯胺 (750mg, 3mmol, 1.5当量)、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (128mg, 0.2mmol, 0.1当量) 和 K_2CO_3 (813mg, 5.9mmol, 3当量) 在二噁烷 (4.5mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液在 80°C 在氮气氛下搅拌过夜。将混合物冷却至室温且用水 (10mL) 稀释。所得混合物用 EtOAc (3x30mL) 萃取, 且合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 EtOAc/PE (0-100%) 洗脱以得到 2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (400mg, 65% 产率), 其为黄色固体。

[1839] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314

[1840] 合成化合物63: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

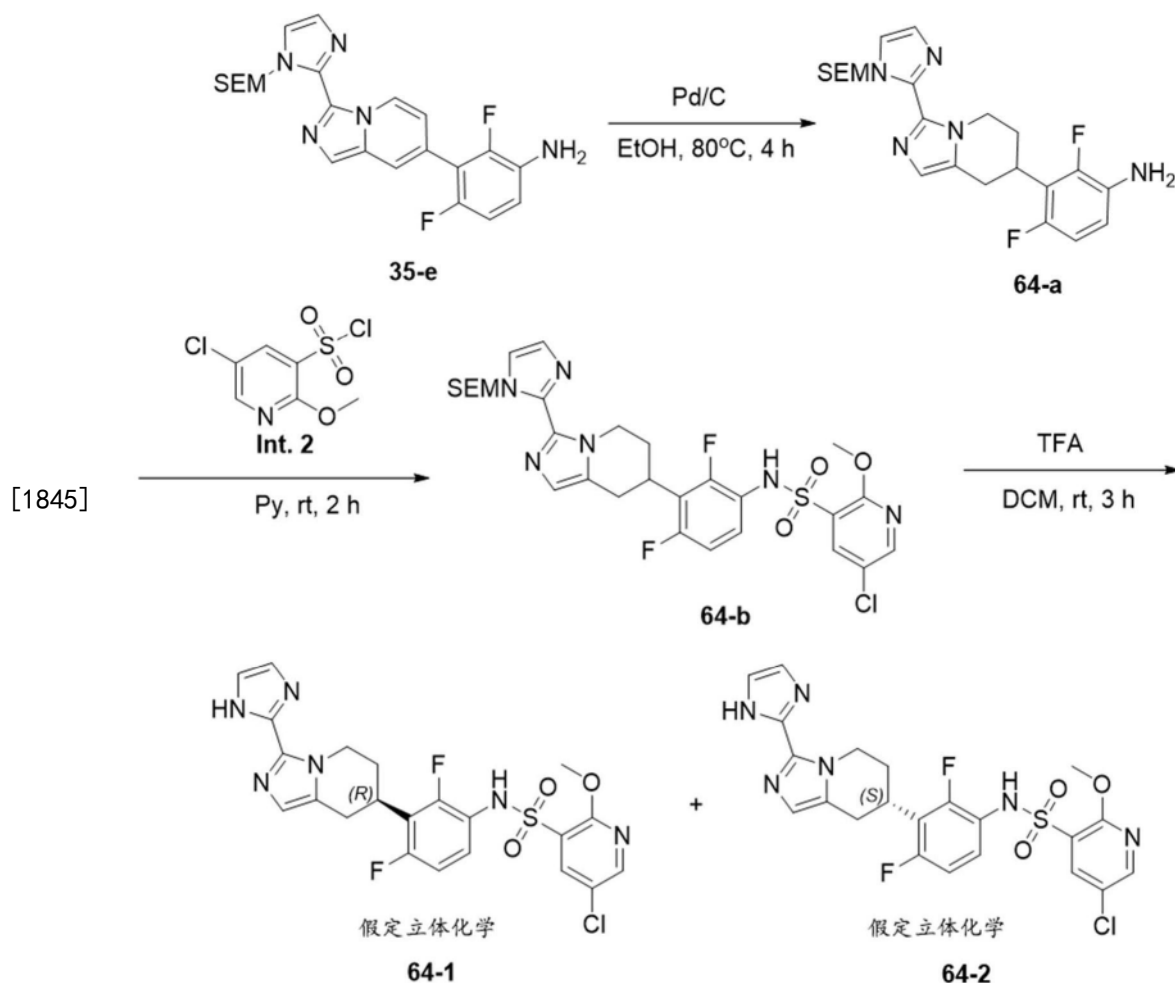
[1841] 在室温向 2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (50mg, 0.16mmol, 1当量) 和吡啶 (50mg, 0.64mmol, 4当量) 在 DCM (0.5mL) 中的搅拌溶液中滴加 5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (58mg, 0.24mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌 2h, 然后用水 (5mL) 稀释。所得混合物用 EtOAc (3x20mL) 萃取, 且合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。粗产物通过 prep-HPLC 纯化, 使用以下条件: 柱, Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm 5 μm 10nm; 流动相: 25-60% MeCN /0.1% 甲酸水溶液; 检测器, uv; 得到 5-

氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (17mg, 20%产率), 其为白色固体。

[1842] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 519。

[1843] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.50 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.39 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.03 (dd, J=9.5, 1.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[1844] 实施例79: 合成(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 & (S)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物64-1 & 64-2)



[1846] 合成64-a: 2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺

[1847] 向2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (500mg, 1.1mmol, 1当量) 在EtOH (20mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (120mg, 10%)。所得混合物在80°C在20atm氢气下氢化6h。冷却后, 混合物通过硅藻土过滤且滤液在减压下浓缩。残余物通过柱色谱经硅胶纯化 (洗脱液: PE:EA=1:1) 以得到2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺 (480mg, 95%产率), 其为棕色固体。

[1848] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 446

[1849] 合成64-b:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1850] 在室温向2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯胺(480mg, 1mmol, 1当量)和吡啶(255mg, 3.2mmol, 3当量)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(391mg, 1.6mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌3h,然后加压浓缩。残余物通过柱色谱经硅胶纯化(洗脱液:PE:EA=5:1)以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(470mg, 67%产率),其为黄色固体。

[1851] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 651

[1852] 合成化合物64-1&64-2:假设(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和假设(S)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1853] 在室温向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(450mg, 0.7mmol, 1当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相:30-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;和手性prep-HPLC,使用以下条件:柱,YMC, SC, 250x30mm, 5μm;流动相50%EtOH/己烷;以得到(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(70mg, 19%产率,假定立体化学,RT=10min),其为白色固体和(S)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg, 22%产率,假定立体化学,RT=12min),其为白色固体。

[1854] 假定-(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1855] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 521

[1856] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.57 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.31-6.95 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 5.10-4.89 (m, 1H), 4.10 (td, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.06-2.74 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.07 (d, J=13.3Hz, 1H)。

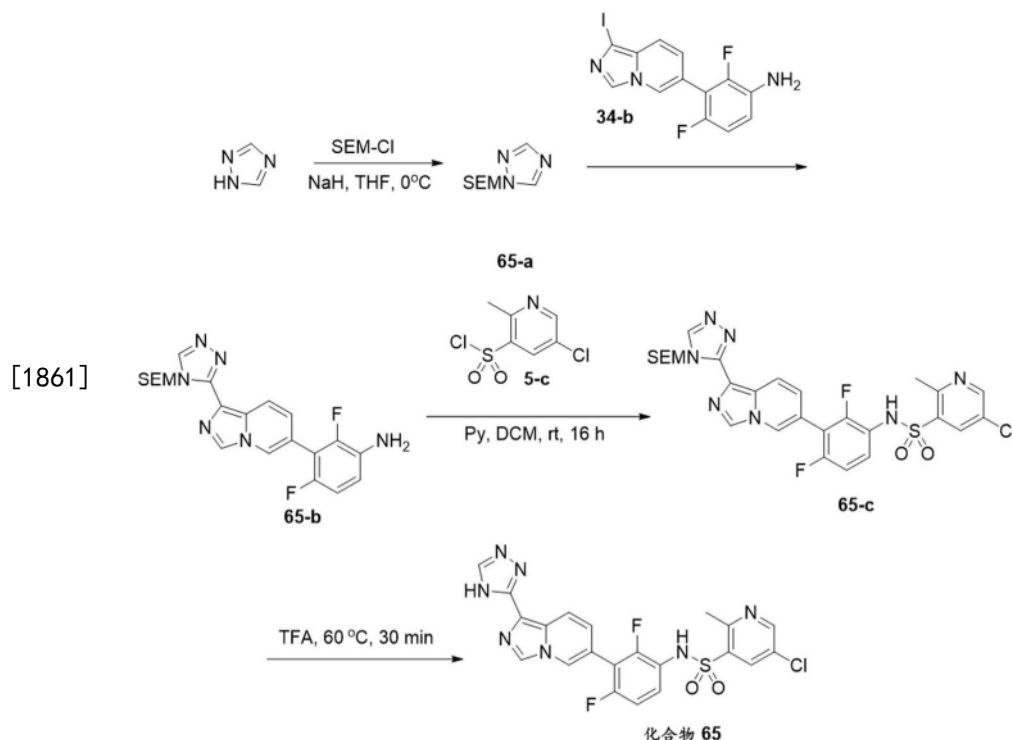
[1857] 假定-(S)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1858] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 521

[1859] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.56 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.30-6.95 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.97 (d, J=14.3Hz, 1H), 4.10 (t, J=11.1Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.07-2.77 (m, 2H), 2.27 (q, J=1.9Hz, 1H), 2.07

(d, J=12.8Hz, 1H)。

[1860] 实施例80:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物65)



[1862] 合成65-a:1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑

[1863] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加1,2,4-三唑 (2g, 29mmol, 1当量) 和DMF (20mL)。在0℃向上述混合物分批添加NaH (2.1g, 88mmol, 3当量)。所得混合物在0℃搅拌30分钟且滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷 (5.3g, 32mmol, 1.1当量)。所得混合物搅拌1h在0℃, 然后用水 (100mL) 淬灭。所得混合物进一步用水 (100mL) 稀释且用EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (3x50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (10:1) 洗脱以得到1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑 (1.5g, 26%产率), 其为无色油状物。

[1864] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 200。

[1865] 合成65-b:2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1866] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑 (900mg, 4.5mmol, 1当量) 在THF (20mL) 中的溶液。在-78℃向其滴加2.5M n-BuLi (2.7mL, 6.7mmol, 1.5当量)。所得混合物在-78℃搅拌1h, 然后添加1M ZnCl₂的Et₂O溶液 (4.5mL, 4.5mmol, 1当量)。所得混合物在-78℃至室温搅拌1小时, 然后添加2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (552mg, 1.5mmol, 0.33当量) 和Pd(PPh₃)₄ (521mg, 0.45mmol, 0.1当量)。将反应在60℃搅拌1h, 然后冷却且用水 (100mL) 稀释。该混合物用EtOAc (3x100mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (3x50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (3:2) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (700mg,

30%产率),其为浅棕色固体。

[1867] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 443

[1868] 合成65-c:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1869] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.3mmol, 1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(114mg, 0.5mmol, 1.5当量)、DCM(5mL)和吡啶(134mg, 1.7mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (1:1)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(130mg, 61%产率),其为浅棕色固体。

[1870] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 632。

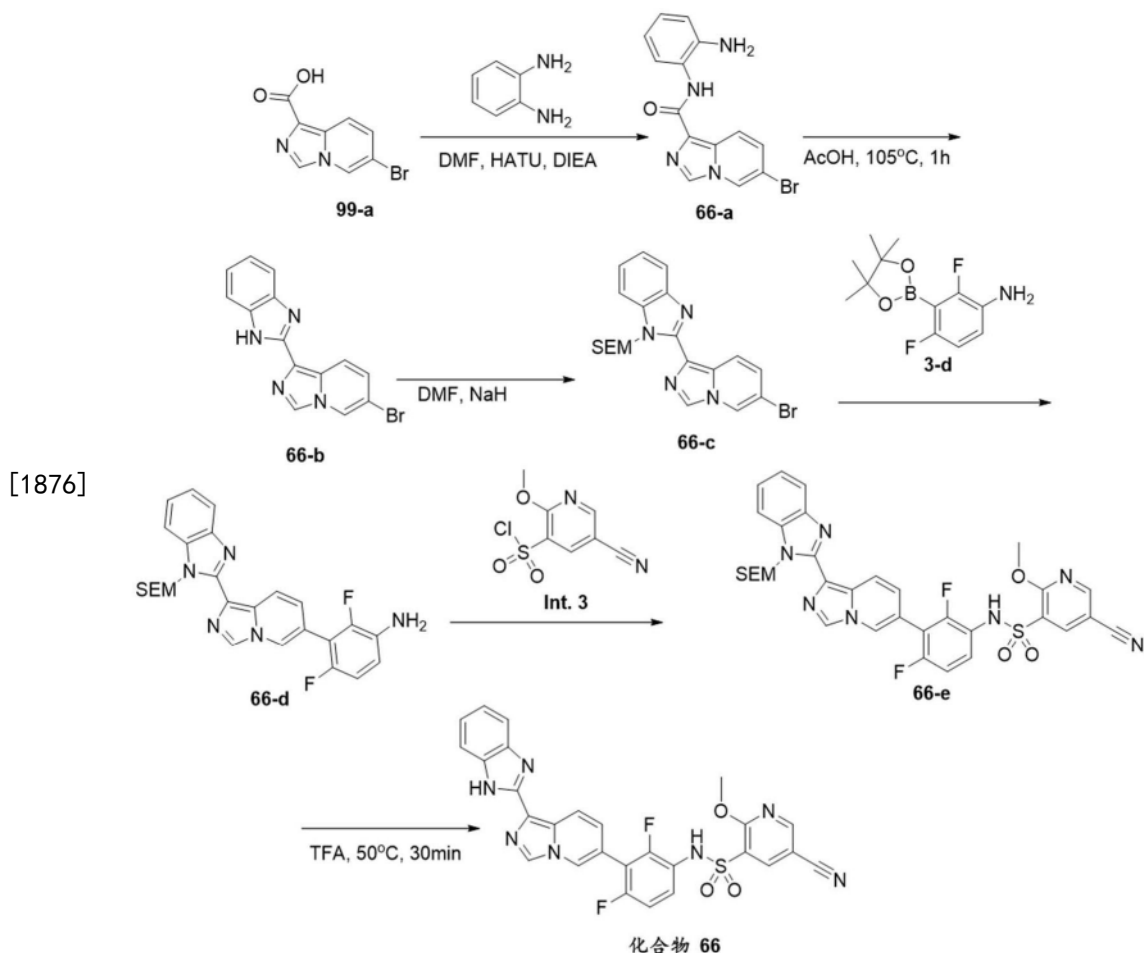
[1871] 合成化合物65:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1872] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(107mg, 0.17mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm;流动相:20-50% MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;检测器220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(22mg, 25%产率),其为白色固体。

[1873] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 502。

[1874] ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.65 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.54 (td, J=8.9, 5.7Hz, 1H), 7.17 (td, J=9.2, 1.9Hz, 1H), 6.95 (dd, J=9.4, 1.5Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)。

[1875] 实施例81:合成N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物66)



[1877] 合成66-a:N-(2-氨基苯基)-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1878] 向100mL圆底烧瓶添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(1g,4.2mmol,1当量)和DMF(30mL)。向搅拌溶液添加HATU(2.4g,6.2mmol,1.5当量)和DIEA(1.07g,8.3mmol,2当量)。所得混合物搅拌10分钟。此时添加邻苯二胺(0.54g,5mmol,1.2当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水(100mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集且用水洗涤(3x10mL)以得到N-(2-氨基苯基)-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(900mg,66%产率),其为棕色固体。

[1879] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:331,333。

[1880] 合成66-b:2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-1,3-苯并二唑

[1881] 向20mL小瓶添加N-(2-氨基苯基)-6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(800mg,2.4mmol,1当量)和AcOH(8mL)。所得混合物在105°C搅拌1h,然后冷却且在减压下浓缩。将混合物用饱和NaHCO₃(aq.)碱化至pH 8且用EtOAc(3x30mL)萃取。合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-1,3-苯并二唑(720mg,95%产率),其为黄色固体。

[1882] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:313,315

[1883] 合成66-c:2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑

[1884] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1H-1,3-苯并二唑(660mg,2.1mmol,1当量)和DMF(15mL)。在0-5°C向搅拌溶液添加60%NaH的油溶液(65mg,

2.7mmol, 1.3当量) 且该混合物在室温搅拌10分钟。滴加SEM-C1 (456mg, 2.74mmol, 1.3当量), 且将反应再在室温搅拌30分钟, 然后用水/冰 (60mL) 淬灭。所得混合物用EtOAc (3x20mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (5:1) 洗脱以得到2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑 (750mg, 80%产率), 其为黄色固体。

[1885] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 443, 445

[1886] 合成66-d: 2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[1887] 向20mL小瓶添加2-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑 (700mg, 1.6mmol, 1当量)、二噁烷 (14mL) 和H₂O (1.4mL)。向搅拌溶液添加2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (604mg, 2.4mmol, 1.5当量)、K₂CO₃ (654mg, 4.7mmol, 3当量) 和Pd (dtbpf)Cl₂ (103mg, 0.16mmol, 0.1当量)。将反应在80℃搅拌1h, 然后冷却且用水 (30mL) 稀释。所得混合物用EtOAc (3x20mL) 萃取, 且合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (3:1) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (500mg, 64%产率), 其为淡黄色固体。

[1888] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 492。

[1889] 合成66-e: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1890] 向20mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (130mg, 0.26mmol, 1当量) 和DCM (4mL)。向该搅拌溶液添加吡啶 (104mg, 1.3mmol, 5当量) 和5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (92mg, 0.39mmol, 1.5当量) 且将反应搅拌1h。所得混合物在减压下浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF (5:1) 洗脱以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (150mg, 77%产率), 其为黄色油状物。

[1891] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 688。

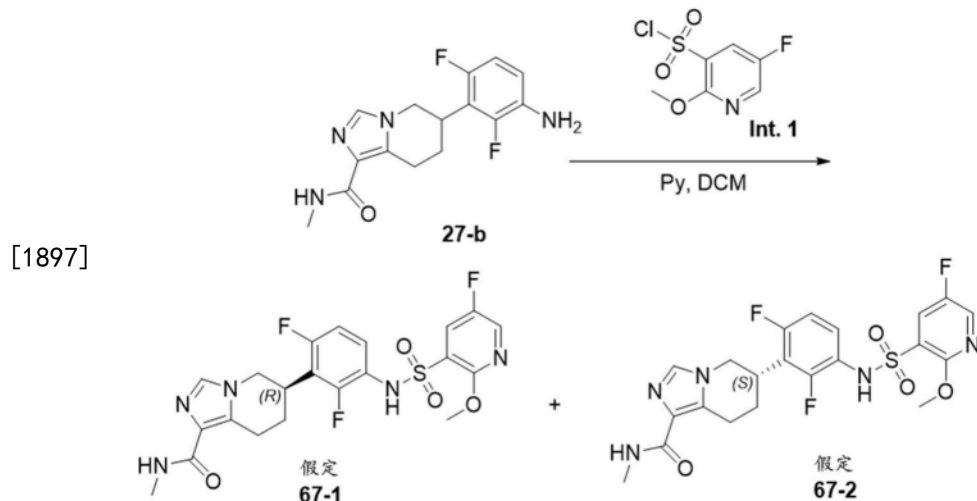
[1892] 合成化合物66: N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1893] 向2mL小瓶添加5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (130mg, 0.19mmol, 1当量) 和TFA (2mL)。所得混合物在氮气氛围下在55℃搅拌30分钟, 然后在减压下浓缩。将混合物用氨碱化至pH 8, 且粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流速: 90mL/min, 流动相: 16-51% MeCN/0.05% 氨水; 以得到N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (50mg, 48%产率), 其为白色固体。

[1894] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 558。

[1895] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 8.54-8.41 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (td, $J=8.9$, 5.9Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[1896] 实施例82:合成(R)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(S)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物67-1&67-2)



[1898] 合成化合物67-1&67-2: (R)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(S)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1899] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(200mg, 0.65mmol, 1当量)在吡啶(5mL)中的搅拌溶液中滴加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(221mg, 0.98mmol, 1.5当量)在DCM(1mL)中的溶液。溶液在室温搅拌1h,然后用水(20mL)淬灭。所得混合物用EA(3x20mL)萃取,且合并的有机物用盐水(2x10mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥和在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5 μm ;流动相20-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;和chiral-prep-HPLC,使用以下条件:柱,CHIRALPAK SB, 250*30mm, 5 μm ,流动相10%EtOH/己烷:DCM(5:1);以得到(6R)-6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(65mg, 20%产率,假定立体化学),其为白色固体和(6S)-6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(59mg, 18%产率,假定立体化学),其为白色固体。

[1900] 假定-(R)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1901] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496

[1902] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.48 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=7.4$, 3.0Hz, 1H), 7.74 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 7.09 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.26 (dd, $J=12.4$, 5.3Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.87 (ddd, $J=$

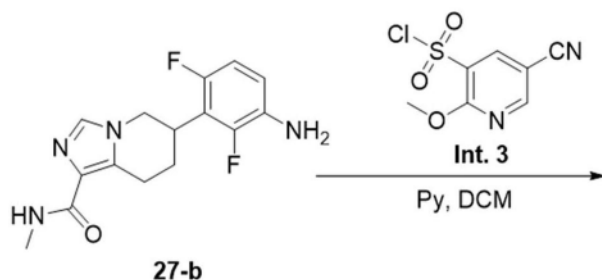
17.3, 11.6, 6.2Hz, 1H), 2.71 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.96 (s, 1H)。

[1903] 假定-(S)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

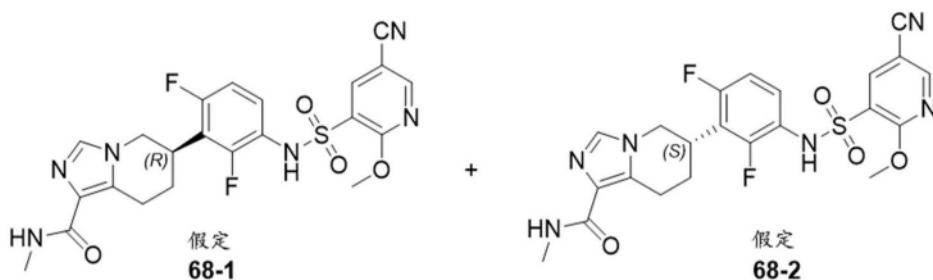
[1904] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 496

[1905] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.47 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (td, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.09 (t, J=9.7Hz, 1H), 4.26 (dd, J=12.2, 5.2Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.87 (ddd, J=18.1, 11.8, 6.5Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.96 (s, 1H)。

[1906] 实施例83: 合成(R)-6-(3-((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(S)-6-(3-((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物68-1&68-2)



[1907]



[1908] 合成化合物68-1&68-2: (R)-6-(3-((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(S)-6-(3-((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1909] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(200mg, 0.65mmol, 1当量)在吡啶(5mL)中的搅拌溶液中滴加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(227mg, 0.98mmol, 1.5当量)在DCM(1mL)中的溶液。所得溶液在室温搅拌1h, 然后用水(20mL)淬灭。所得混合物用EA(3x20mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(2x10mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm; 流动相20-50% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 流速: 90mL/min; 检测器220nm; 和chiral-prep-HPLC, 使用以下条件: 柱: CHIRALPAK IG, 250*30mm, 5μm; 流动相30% EtOH/3:1 己烷: DCM; 以得到 (6R)-6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(56mg, 17% 产率, 立体化学随机指定), 其为白色固体和 (6S)-6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(48mg, 15% 产率, 立体化

学随机指定), 其为白色固体。

[1910] 假定- (R) -6- (3- ((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1911] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 503

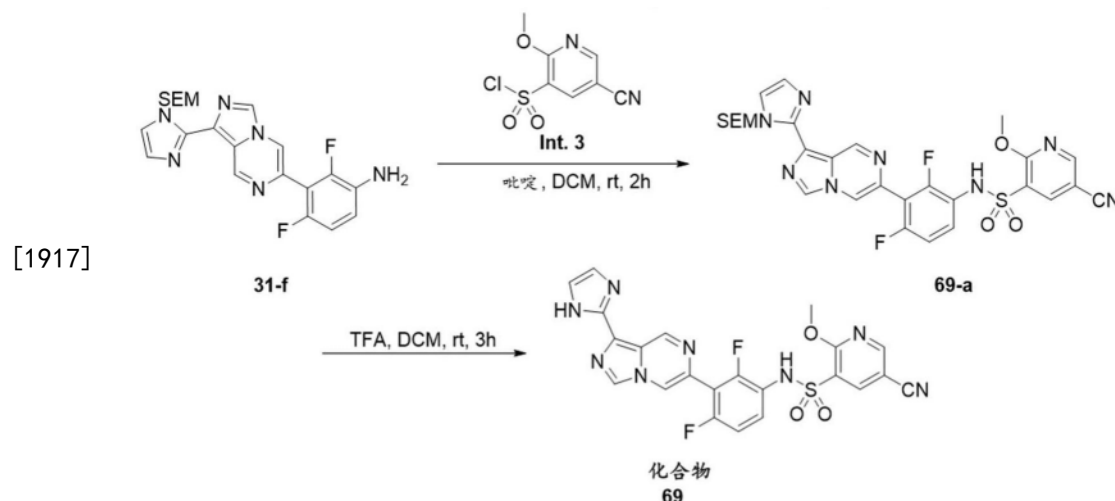
[1912] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (dt, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 7.08 (t, J=9.5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=12.3, 5.3Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.72 (t, J=4.1Hz, 3H), 2.15-1.88 (m, 2H)。

[1913] 假定- (S) -6- (3- ((5-氰基-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[1914] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 503

[1915] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.32-4.15 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.97-2.78 (m, 1H), 2.72 (t, J=4.1Hz, 3H), 2.14-1.89 (m, 2H)。

[1916] 实施例84: 合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物69)



[1918] 合成69-a: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1919] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(140mg, 0.3mmol, 1当量)在吡啶(3mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(95mg, 0.4mmol, 1.3当量)。所得混合物在室温搅拌2h, 然后在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlashTM C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 5-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(109mg, 54%产率), 其为黄色固体。

[1920] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 639

[1921] 合成化合物69:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

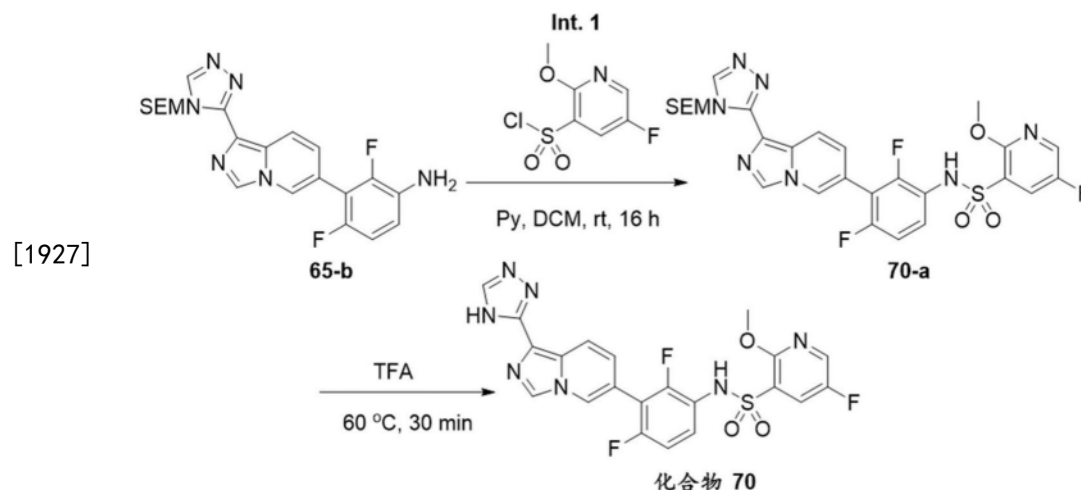
[1922] 向8mL小瓶填充5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg, 0.2mmol, 1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液在25℃搅拌3h,然后浓缩,且残余物用3mL MeOH稀释。将pH用NH₃(7M在MeOH)调节至8,且将其通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相:5-45%MeCN/

[1923] 0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(62mg, 78%产率),其为黄色固体。

[1924] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 509

[1925] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61-8.39 (m, 2H), 7.42 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.31-6.97 (m, 3H), 4.03 (s, 3H)。

[1926] 实施例85:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物70)



[1928] 合成70-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1929] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.34mmol, 1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(114mg, 0.5mmol, 1.5当量)、DCM(5mL)和吡啶(134mg, 1.7mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (1:1)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg, 61%产率),其为浅棕色固体。

[1930] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 632

[1931] 合成化合物70:N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

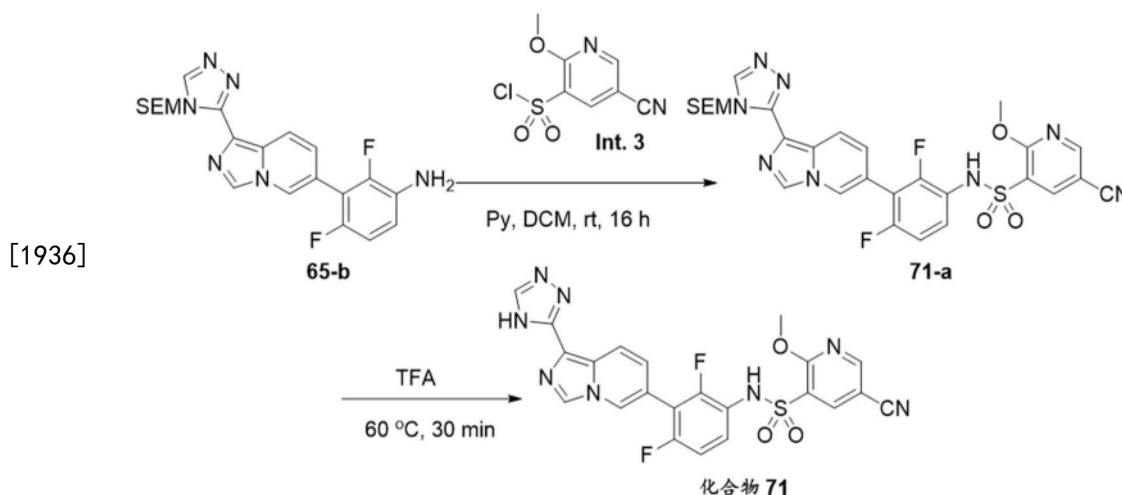
[1932] 向8mL小瓶添加N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,

2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg, 0.19mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm;流动相:20-50% MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;检测器220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(37mg, 39%产率),其为白色固体。

[1933] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 502

[1934] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ14.34(s, 1H), 10.44(s, 1H), 8.64-8.58(m, 2H), 8.48(d, J=3.0Hz, 1H), 8.23(d, J=9.5Hz, 1H), 8.04(dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.38(td, J=8.8, 5.9Hz, 1H), 7.32-7.20(m, 1H), 7.01-6.95(m, 1H), 3.92(s, 3H)。

[1935] 实施例86:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物71)



[1937] 合成71-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1938] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.34mmol, 1当量)、5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(118mg, 0.5mmol, 1.5当量)、DCM(5.00mL)和吡啶(134mg, 1.7mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(115mg, 53%产率),其为浅棕色固体。

[1939] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 639

[1940] 合成化合物71:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

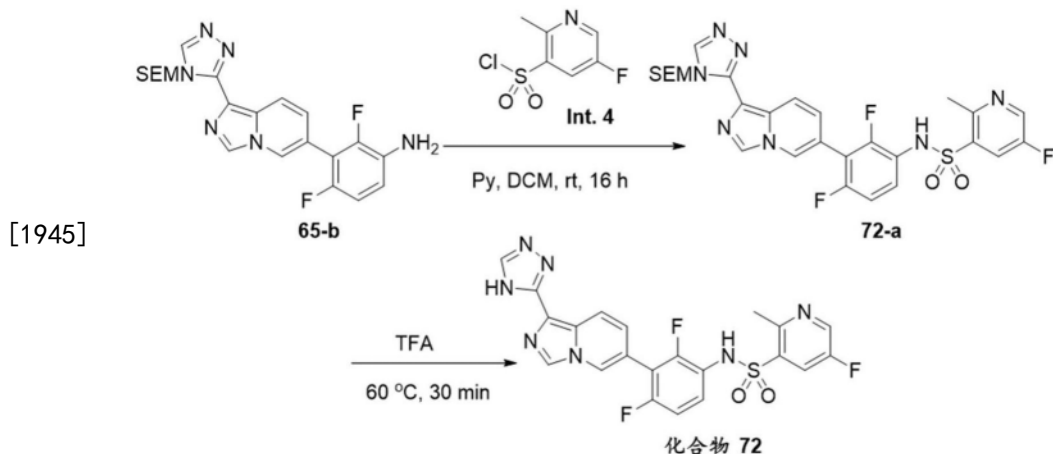
[1941] 向8mL小瓶添加5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(105mg, 0.16mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5μm;流动相20-50%

MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;检测器220nm;以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(43mg, 52%产率),其为白色固体。

[1942] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 509.

[1943] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 14.34 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[1944] 实施例87:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物72)



[1946] 合成72-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1947] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.34mmol, 1当量)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(213mg, 1mmol, 3当量)、DCM(5mL)和吡啶(134mg, 1.7mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (1:1)洗脱以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(115mg, 53%产率),其为浅棕色固体。

[1948] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 616

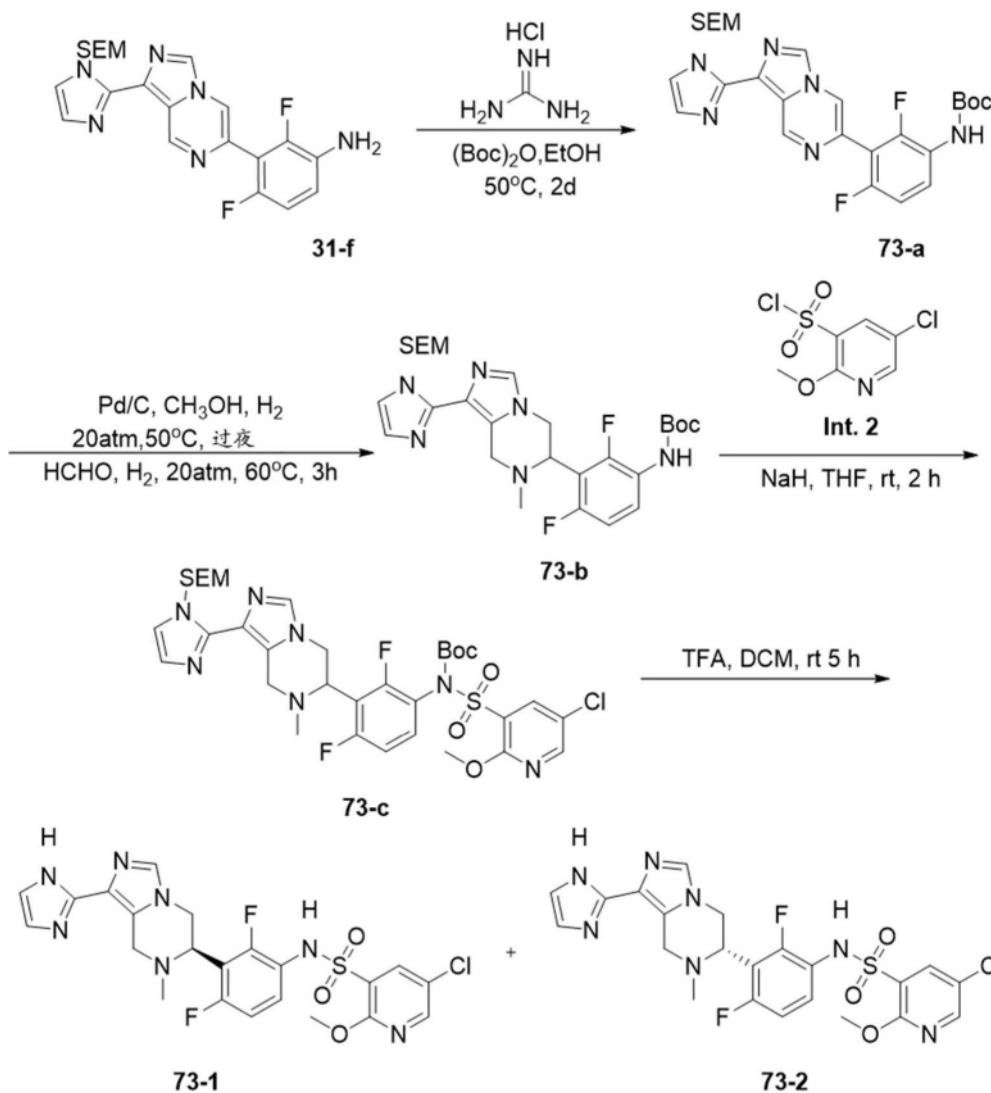
[1949] 合成化合物72:N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1950] 向8mL小瓶添加N-[2,4-二氟-3-[1-(4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(92mg, 0.15mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5 μ m;流动相:20-50% MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;检测器220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(27mg, 37%产率),其为白色固体。

[1951] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 486

[1952] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 14.32 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.76 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.63-8.56 (m, 2H), 8.22 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=8.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.21 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 1H), 2.78 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H)。

[1953] 实施例88:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物73-1&73-2)



[1955] 合成73-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[1956] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(560mg, 1.2mmol, 1当量)、EtOH(6mL)、(Boc) $_2$ O(552mg, 2.5mmol, 2当量)和胍盐酸盐(24mg, 0.2mmol, 0.2当量)。所得溶液在50°C搅拌2天,然后冷却且浓缩。残余物通过prep-HPLC Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WellFlashTM C18-I, Spherical C18 20-40 μm , 120g;流动相:5-60% MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(490mg, 71%产率),其为黄色固体。

[1957] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 543

[1958] 合成73-b: N-[2,4-二氟-3-[7-甲基-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯在50mL封闭管中将N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(510mg, 0.9mmol, 1当量)、10%Pd/C(510mg, 4.8mmol, 5当量)和MeOH(10mL)在20atm在50℃氢化过夜。添加HCHO(233mg, 1.9mmol, 2当量, 37%在水中)且所得混合物在60℃在20atm氢气下再搅拌3小时。将反应冷却, 过滤且在减压下浓缩以得到N-[2,4-二氟-3-[7-甲基-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(410mg, 78%产率), 其为黄色固体。

[1959] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 561

[1960] 合成73-c: N-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基磺酰基)-N-[2,4-二氟-3-[7-甲基-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯

[1961] 在0℃向N-[2,4-二氟-3-[7-甲基-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.5mmol, 1当量)在THF(7mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(43mg, 1mmol, 2当量, 60%在油中)。在0℃将5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(155mg, 0.6mmol, 1.2当量)分批添加至所得溶液, 然后将反应搅拌至室温达2小时。反应倒入100mL水/冰中且用EA(2x100mL)萃取。萃取物用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩以得到N-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基磺酰基)-N-[2,4-二氟-3-[7-甲基-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(400mg, 98%产率), 其为黄色固体。

[1962] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 766

[1963] 合成化合物73-1&73-2: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1964] 向50mL圆底烧瓶填充N-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基磺酰基)-N-[2,4-二氟-3-[7-甲基-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.5mmol, 1当量)、DCM(6mL)和TFA(2mL)。所得溶液在室温搅拌5h, 然后浓缩。将残余物溶于3mL MeOH且将pH用NH₃(7M在MeOH)调节至8。其通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 5-35%MeCN/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 且对映体通过chiral-Prep-HPLC分离, 使用以下条件: 柱, CHIRALPAK IC-3, 4.6*50mm, 3μm; 流动相: 50%EtOH(包含0.1%二乙基胺)/DCM; 得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(46mg, 16%产率, 立体化学随机指定), 其为灰白色固体和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(48mg, 17%产率, 立体化学随机指定), 其为灰白色固体。

[1965] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 536, 对于两种异构体.

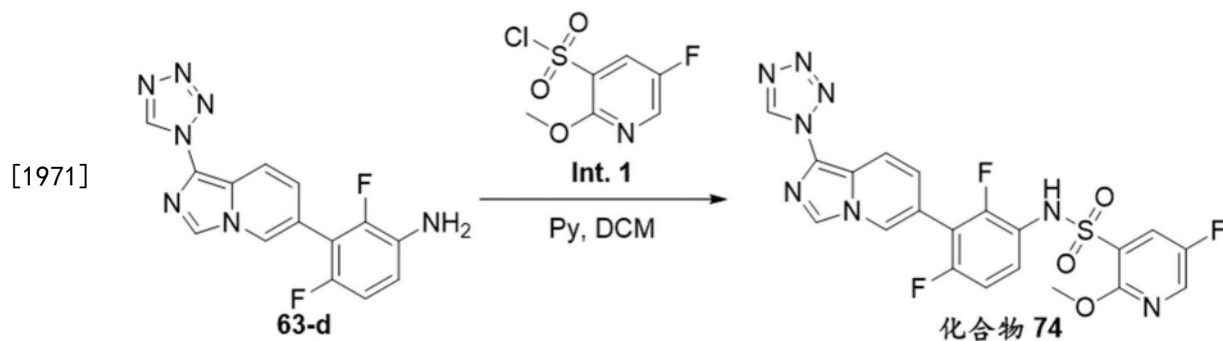
[1966] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R) -1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[1967] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (td, $J=8.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.15 (td, $J=9.5, 9.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.40-4.22 (m, 2H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 2.01 (s, 3H).

[1968] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S) -1-(1H-咪唑-2-基)-7-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[1969] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (td, $J=8.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.09 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.40-4.23 (m, 2H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 2.01 (s, 3H).

[1970] 实施例89:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物74)



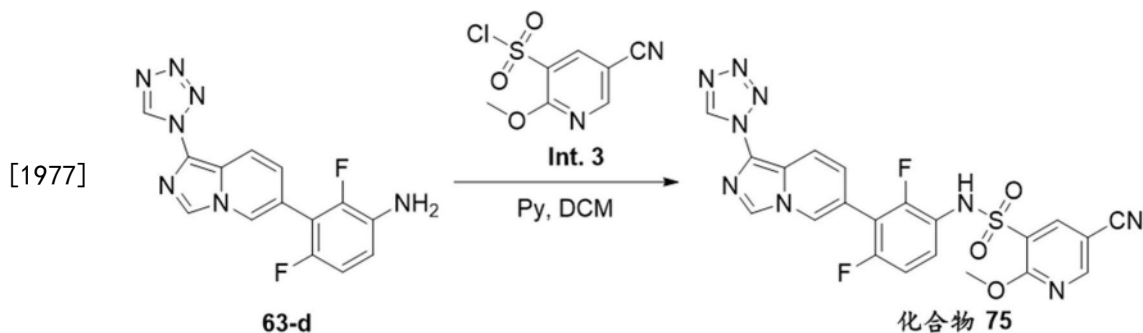
[1972] 合成化合物74:N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1973] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(70mg, 0.22mmol, 1当量)和吡啶(71mg, 0.9mmol, 4当量)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中滴加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(75mg, 0.34mmol, 1.5当量)。所得混合物在室温搅拌2h,然后用水(2mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取,和萃取物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,XSelect CSH Prep C18 OBD, $5\mu\text{m}$, $19*150\text{mm}$;流动相:34-55%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器UV;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(22mg, 69%产率),其为灰白色固体。

[1974] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 503.

[1975] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.43 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=7.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.21 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=9.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H).

[1976] 实施例90:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物75)



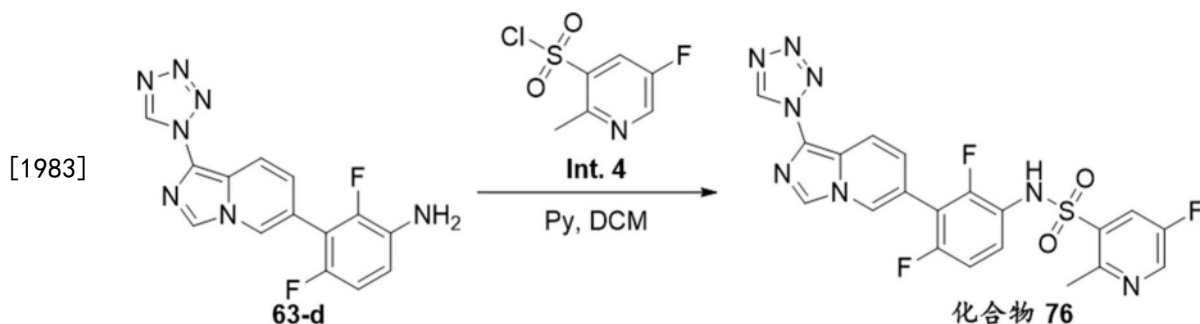
[1978] 合成化合物75:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1979] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(70mg,0.23mmol,1当量)和吡啶(71mg,0.9mmol,4当量)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中滴加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(78mg,0.34mmol,1.5当量)。所得混合物在室温搅拌2h,然后用水(2mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取,和萃取物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,XSelect CSH Prep C18 OBD,5 μm ,19*150mm;流动相:34-52%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,UV;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(37mg,46%产率),其为灰白色固体。

[1980] LCMS(ES,m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$:510。

[1981] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 10.59(s,1H),10.04(s,1H),8.93(d,J=2.2Hz,1H),8.65(s,2H),8.50(d,J=2.2Hz,1H),7.90(d,J=9.5Hz,1H),7.39(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.25(td,J=9.2,1.6Hz,1H),7.07-6.97(m,1H),4.02(s,3H)。

[1982] 实施例91:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物76)



[1984] 合成化合物76:N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

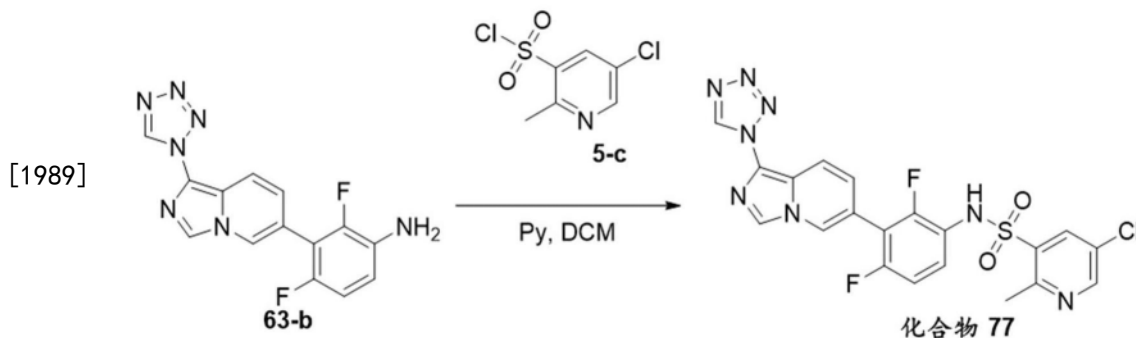
[1985] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(70mg,0.22mmol,1当量)和吡啶(71mg,0.89mmol,4当量)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中滴加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(70mg,0.34mmol,1.5当量)。将反应在室温搅拌2h,然后用水(2mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取和萃取物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,XSelect CSH Prep C18 OBD,5 μm ,19*150mm;流动相:32-51%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,UV;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺

酰胺 (21mg, 27% 产率), 其为灰白色固体。

[1986] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 487。

[1987] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H), 8.01-7.85 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=9.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 2.77 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H)。

[1988] 实施例92: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (化合物77)



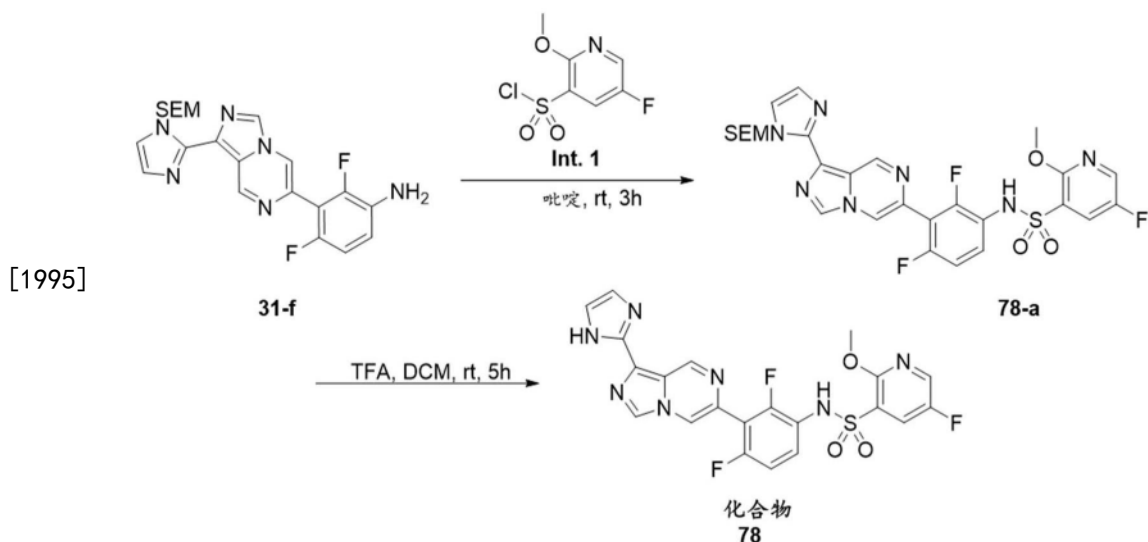
[1990] 合成化合物77: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[1991] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (70mg, 0.23mmol, 1当量) 和吡啶 (71mg, 0.89mmol, 4当量) 在DCM (1mL) 中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (71mg, 0.34mmol, 1.5当量)。所得混合物在室温搅拌2h, 然后用水 (2mL) 稀释。所得混合物用EtOAc (3x10mL) 萃取, 和萃取物用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm , 19*150mm; 流动相: 37-54% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, UV; 得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (30mg, 27% 黄色), 其为灰白色固体。

[1992] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 503。

[1993] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.76 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (td, $J=9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=9.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 2.77 (s, 3H)。

[1994] 实施例93: 合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物78)



[1996] 合成78-a: N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[1997] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(130mg, 0.3mmol, 1当量)在吡啶(3mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(99mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌3h, 然后在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相, 5-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg, 54%产率), 其为黄色固体。

[1998] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 632

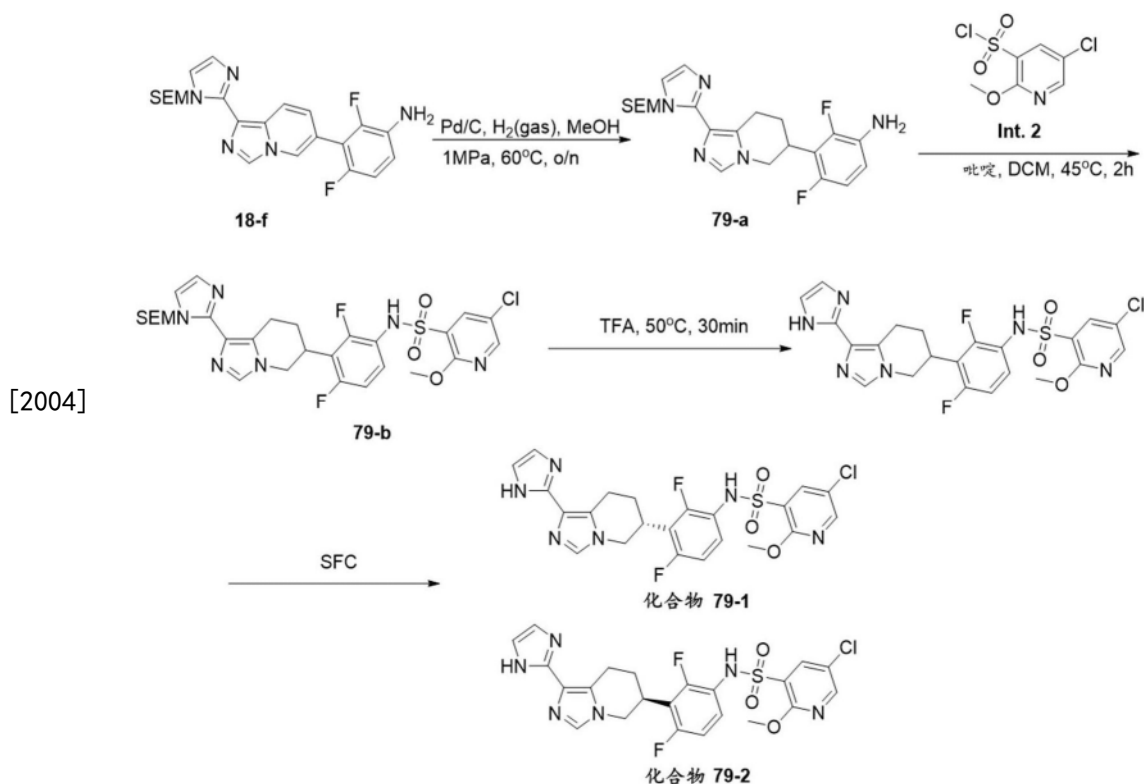
[1999] 合成化合物78: N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2000] 向8mL小瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg, 0.2mmol, 1当量)、DCM(1mL)和TFA(3mL)。所得溶液在25℃搅拌5h, 然后浓缩。残余物用3mL MeOH稀释且将pH用NH₃(7M在MeOH)调节至8。该通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 5-40% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(45mg, 57%产率), 其为黄色固体。

[2001] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 502

[2002] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.73(br s, 1H), 10.44(br s, 1H), 9.55(d, J=1.6Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 8.56(t, J=1.3Hz, 1H), 8.47(d, J=2.9Hz, 1H), 8.03(dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.40(td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.31-7.04(m, 3H), 3.92(s, 3H)。

[2003] 实施例94: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物79-1&79-2)



[2005] 合成79-a: 2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2006] 向30mL压力槽反应器填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(2.1g, 5mmol, 1当量)、10%Pd/C(1g)和MeOH(20mL), 然后施加氢气气氛。该在60°C搅拌过夜, 然后冷却且过滤。将滤液浓缩以得到2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(2.0g, 85%产率), 其为棕色固体。

[2007] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 446

[2008] 合成79-b: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2009] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(400mg, 0.9mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(217mg, 0.9mmol, 1当量)和吡啶(213mg, 2.7mmol, 3当量)在DCM(10mL)。所得溶液在45°C搅拌2h, 然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm; 流动相: 5-40%MeCN/0.1%甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(190mg, 29%产率), 其为白色固体。

[2010] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 651

[2011] 合成化合物79-1&79-2: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-

3-磺酰胺

[2012] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(190mg,0.3mmol,1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在50℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。pH用氨调节至10且粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,5μm;流动相:5-35%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(83mg,49%产率),其为白色固体。

[2013] 对映体通过SFC分离,使用以下条件:柱,CHIRALPAK IC,20*250mm,5μm;流动相:50%1:1MeOH/EtOH/己烷,包含0.1%二乙基胺;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(19mg,23%产率,立体化学随机指定),其为白色固体,和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(20mg,23%产率,立体化学随机指定),其为白色固体。

[2014] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[2015] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:521

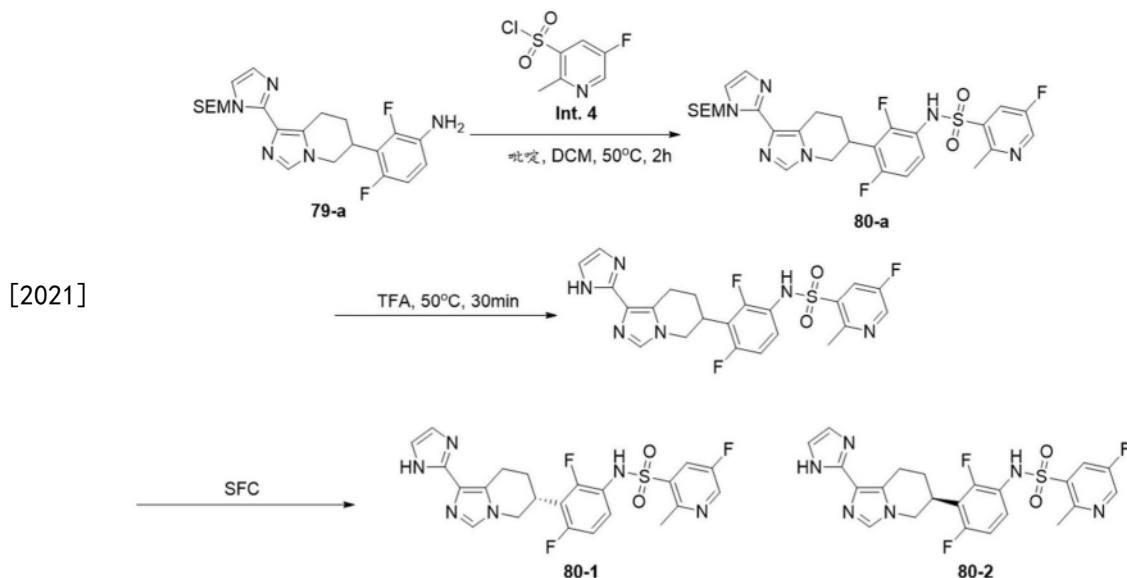
[2016] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.49(d,J=2.6Hz,1H),8.02(d,J=2.5Hz,1H),7.59(s,1H),7.25(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.15-7.02(m,1H),6.95(s,2H),4.29(dd,J=12.3,5.1Hz,1H),4.00(t,J=11.9Hz,1H),3.92(s,3H),3.60-3.35(m,2H),2.97-2.81(m,1H),2.12(d,J=10.3Hz,1H),2.05-1.90(m,1H)。

[2017] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[2018] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:521

[2019] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.49(d,J=2.6Hz,1H),8.02(d,J=2.6Hz,1H),7.59(s,1H),7.32-7.18(m,1H),7.08(t,J=9.5Hz,1H),6.95(s,2H),4.29(dd,J=12.3,5.2Hz,1H),4.00(t,J=11.9Hz,1H),3.92(s,3H),3.60-3.35(m,2H),2.96-2.86(m,1H),2.13(d,J=13.2Hz,1H),1.90-2.20(m,1H)。

[2020] 实施例95:合成N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物80-1&80-2)



[2022] 合成80-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2023] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(400mg,0.9mmol,1当量)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(188mg,0.9mmol,1当量)和吡啶(213mg,2.7mmol,3当量)在DCM(10mL)中的溶液。所得溶液在45°C搅拌2h,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:20-65%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(132mg,25%产率),其为白色固体。

[2024] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:619

[2025] 合成化合物80-1&80-2:N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2026] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(132mg,0.2mmol,1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在50°C搅拌30分钟,然后真空浓缩。将pH用NH₃·H₂O调节至10且将其通过Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:5-30%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(72mg,62%产率),其为白色固体。

[2027] 对映体通过SFC分离,使用以下条件:柱、CHIRALPAK IC,20*250mm,5 μ m;流动相:50%1:1MeOH/EtOH/3:1己烷/DCM,包含0.1%二乙基胺;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(20mg,立体化学随机指定),其为白色固体和N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

(19mg, 立体化学随机指定)。

[2028] N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺:

[2029] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 489

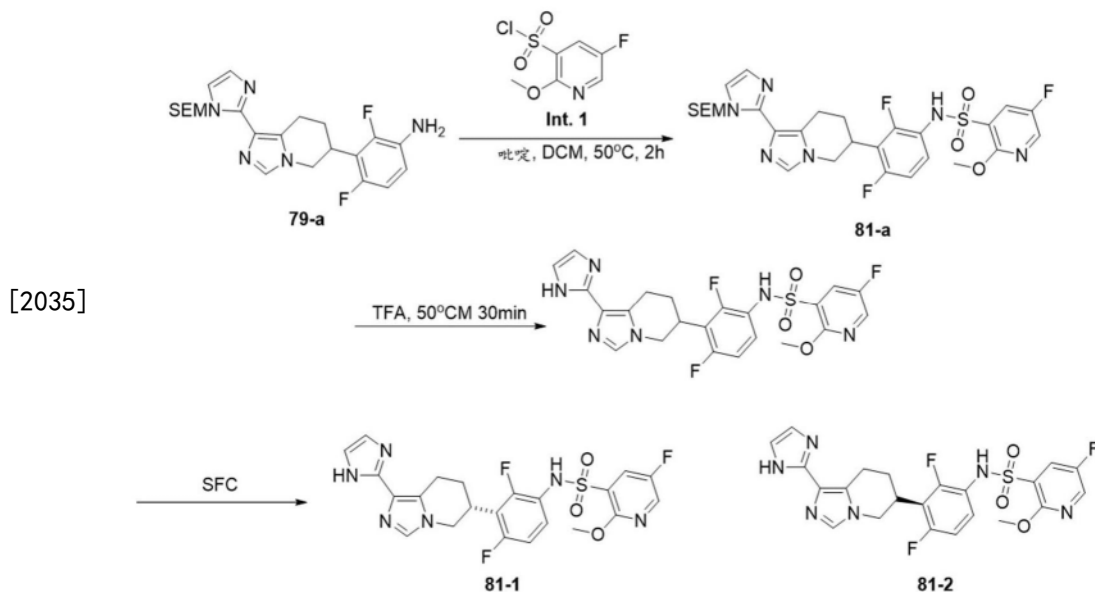
[2030] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 2.9Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (td, J=9.0, 5.8Hz, 1H), 7.07 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.26 (dd, J=12.2, 5.1Hz, 1H), 3.97 (t, J=11.8Hz, 1H), 3.45 (d, J=28.1Hz, 2H), 2.91 (q, J=11.0, 9.6Hz, 1H), 2.74 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.11-1.92 (m, 2H)。

[2031] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺:

[2032] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 489

[2033] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 2.8Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.08 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.26 (dd, J=12.3, 5.1Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.90 (td, J=11.4, 5.9Hz, 1H), 2.74 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 1.99 (s, 1H)。

[2034] 实施例96:合成N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物81-1&81-2)



[2036] 合成81-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2037] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(400mg, 0.9mmol, 1当量)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(202mg, 0.9mmol, 1当量)和吡啶(213mg, 2.7mmol, 3当量)在DCM(10mL)中的溶液。所得溶液在45℃搅拌2h, 然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱, Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm, 5μm; 流动相: 10-50% MeCN/0.1%

甲酸水溶液;检测器220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(230mg,36%产率),其为白色固体。

[2038] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 635

[2039] 合成化合物81-1&81-2:N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2040] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(230mg,0.36mmol,1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在50℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。pH用氨调节至10,且将其通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,welch xtimate C18,50*250mm,5μm;流动相:5-30%MeCN/0.05%氨水;检测器220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg,62%产率),其为白色固体。

[2041] 对映体通过SFC分离,使用以下条件:柱,CHIRALPAK IC,20*250mm,5μm,流动相:1:1MeOH/EtOH/50%己烷,包含0.1%二乙基胺;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(27mg,22%产率,立体化学随机指定),其为白色固体和N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(27mg,22%产率,立体化学随机指定)。

[2042] N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[2043] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 505

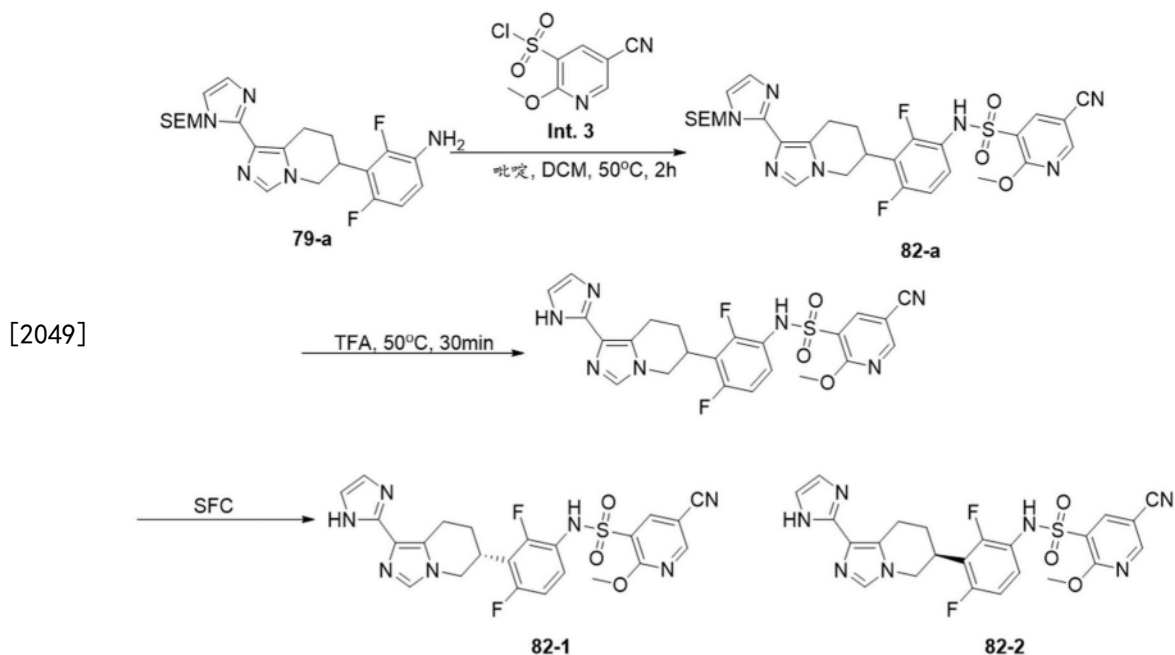
[2044] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.29 (dd, J=12.2, 5.2Hz, 1H), 4.00 (t, J=11.9Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.30 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=17.5, 12.0, 6.2Hz, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H)。

[2045] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[2046] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 505

[2047] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.46 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (td, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.29 (dd, J=12.3, 5.2Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.30 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=17.8, 11.7, 6.2Hz, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H)。

[2048] 实施例97:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物82-1&82-2)



[2050] 合成82-a: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2051] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(400mg, 0.9mmol, 1当量)、DCM(10mL)、5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(209mg, 0.9mmol, 1当量)和吡啶(213mg, 2.7mmol, 3当量)。所得溶液在45°C搅拌2h,然后通过添加2mL CH_3OH 淬灭。所得混合物真空浓缩,且粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,C18硅胶;流动相,10-50% MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(237mg, 39%产率),其为白色固体。

[2052] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 642

[2053] 合成化合物82-1&82-2: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2054] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(237mg, 0.37mmol, 1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在50°C搅拌30分钟,然后真空浓缩。pH用氨调节至10,且将其通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,C18;流动相:5-35% MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg, 57%产率),其为白色固体。

[2055] 对映体通过SFC分离,使用以下条件:柱,CHIRALPAK IC, 20*250mm, 5 μm ;流动相: 50% 1:1 MeOH: EtOH/3:1 己烷: DCM, 包含0.1%二乙基胺;检测器,220nm;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲

氧基吡啶-3-磺酰胺 (20mg, 立体化学随机指定), 其为白色固体和5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (20mg, 立体化学随机指定), 其为白色固体。

[2056] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[2057] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 512

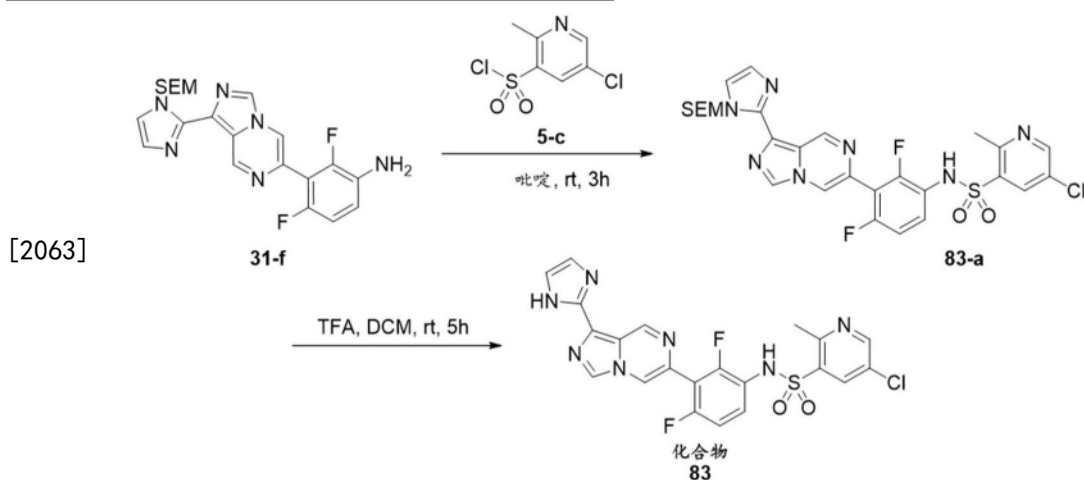
[2058] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.09 (t, J=9.4Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.29 (dd, J=12.1, 5.1Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.46 (d, J=30.2Hz, 2H), 2.92 (d, J=10.3Hz, 1H), 2.06 (d, J=26.6Hz, 2H)。

[2059] 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺:

[2060] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 512

[2061] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.27 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.11 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.29 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.93 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.01 (s, 1H)。

[2062] 实施例98: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (化合物83)



[2064] 合成83-a: N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2065] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (120mg, 0.3mmol, 1当量) 在吡啶 (3mL) 中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (92mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得溶液在室温搅拌3h, 然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 5-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (85mg, 49%产率), 其为黄色固体。

[2066] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 632

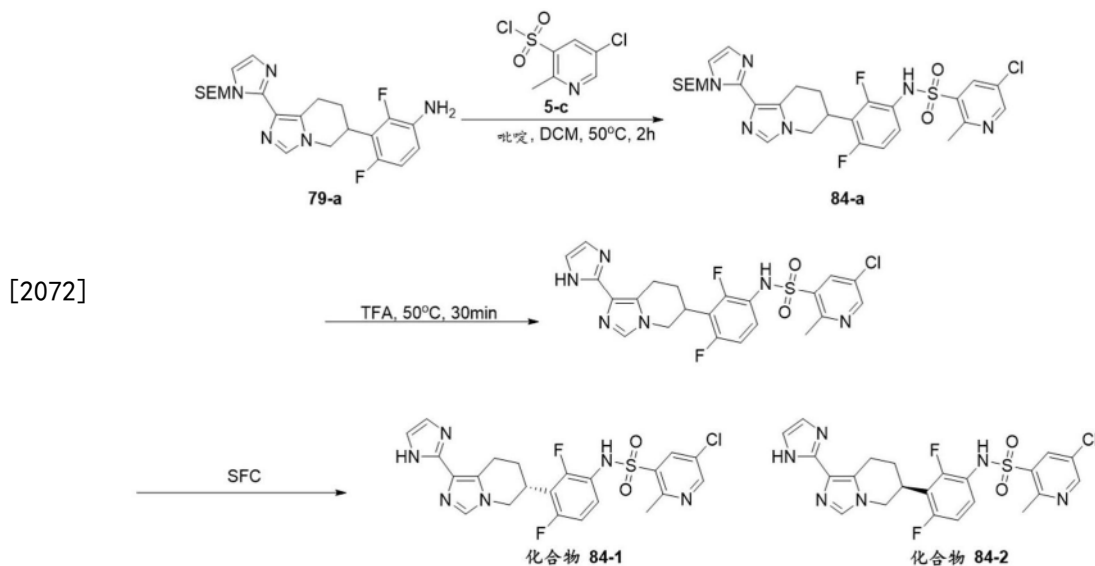
[2067] 合成化合物83: 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2068] 向50mL圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(85mg)、DCM(6mL)和TFA(2mL)。所得溶液搅拌5h然后浓缩。将残余物溶于3mL MeOH且将pH用NH₃(7M在MeOH)调节至8。其通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm,10 μ m;流动相:10-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(25mg,37%产率),其为黄色固体。

[2069] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:502

[2070] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.54(d,J=1.6Hz,1H),8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.67(s,1H),8.55(d,J=1.5Hz,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.40(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.31-7.11(m,3H),2.77(s,3H)。

[2071] 实施例99:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物84-1&84-2)



[2073] 合成84-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2074] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(400mg,0.9mmol,1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(203mg,0.9mmol,1当量)和吡啶(213mg,2.7mmol,3当量)在DCM(10mL)中的溶液。所得溶液在45℃搅拌2h,然后冷却和通过添加2mL CH₃OH淬灭。所得混合物真空浓缩且粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm,5 μ m;流动相:10-55%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(200mg,32%产率),其为黄色固体。

[2075] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:635

[2076] 合成化合物84-1&84-2:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,

7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2077] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(200mg,0.3mmol,1当量)和TFA(2mL)。所得溶液在50℃搅拌30分钟然后冷却且真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm,5μm;流动相:10-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(110mg,66%产率),其为白色固体。

[2078] 对映体通过SFC分离,使用以下条件:柱,YMC-SC,30*250mm,5μm,流动相:50%1:1MeOH:EtOH/3:1己烷:DCM,包含0.1%二乙基胺;检测器,220nm。其得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(17mg,15%产率,立体化学随机指定),其为白色固体和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(18mg,16%产率,立体化学随机指定),其为白色固体。

[2079] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺:

[2080] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:505

[2081] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.75(d,J=2.4Hz,1H),7.99(d,J=2.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.24(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.09(t,J=9.7Hz,1H),7.02(s,2H),4.27(dd,J=12.3,5.1Hz,1H),3.97(t,J=11.9Hz,1H),3.54-3.15(m,2H),2.90(ddd,J=17.5,11.9,6.4Hz,1H),2.74(s,3H),2.10-1.90(m,2H)。

[2082] 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺:

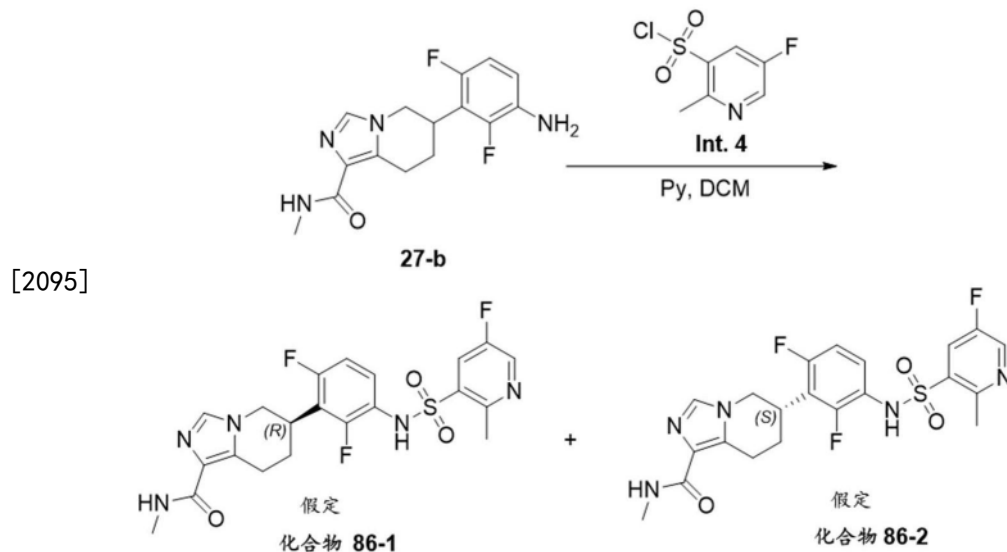
[2083] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:505

[2084] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.75(d,J=2.4Hz,1H),7.99(d,J=2.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.24(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.16-7.04(m,1H),7.02(s,2H),4.27(dd,J=12.2,5.2Hz,1H),3.97(t,J=11.9Hz,1H),3.60-3.20(2H,m),2.90(ddd,J=17.5,11.5,6.4Hz,1H),2.74(s,3H),2.15-1.90(m,2H)。

[2085] 实施例100:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物85)



86-1&86-2)



[2096] 合成化合物86-1&86-2: (R) -6- (2,6-二氟-3- ((5-氟-2-甲基吡啶) -3-磺酰胺基) 苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(S) -6- (2,6-二氟-3- ((5-氟-2-甲基吡啶) -3-磺酰胺基) 苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2097] 在室温向6- (3-氨基-2,6-二氟苯基) -N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (200mg, 0.65mmol, 1当量) 在吡啶 (10mL) 中的搅拌溶液中滴加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (205mg, 0.98mmol, 1.5当量) 在DCM (2mL) 中的溶液。所得溶液搅拌1h然后用水 (20mL) 淬灭。该用EA (3x20mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (2x10mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm 5μm 10nm; 流动相: 10-40% MeCN/0.1% 甲酸水溶液, 流速: 90mL/min; 检测器 220nm; 得到外消旋6- (2,6-二氟-3- ((5-氟-2-甲基吡啶) -3-磺酰胺基) 苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺。对映体通过chiral-prep-HPLC分离, 使用以下条件: 柱, CHIRALPAK IE 250*30mm, 5μm; 流动相10% EtOH/5:1 己烷:DCM; 以得到 (6R) -6- [2,6-二氟-3- (5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基) 苯基] -N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (52mg, 17% 产率, 立体化学随机指定), 其为白色固体和 (6S) -6- [2,6-二氟-3- (5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基) 苯基] -N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (61mg, 19% 产率, 立体化学随机指定), 其为白色固体。

[2098] (R) -6- (2,6-二氟-3- ((5-氟-2-甲基吡啶) -3-磺酰胺基) 苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺:

[2099] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 480

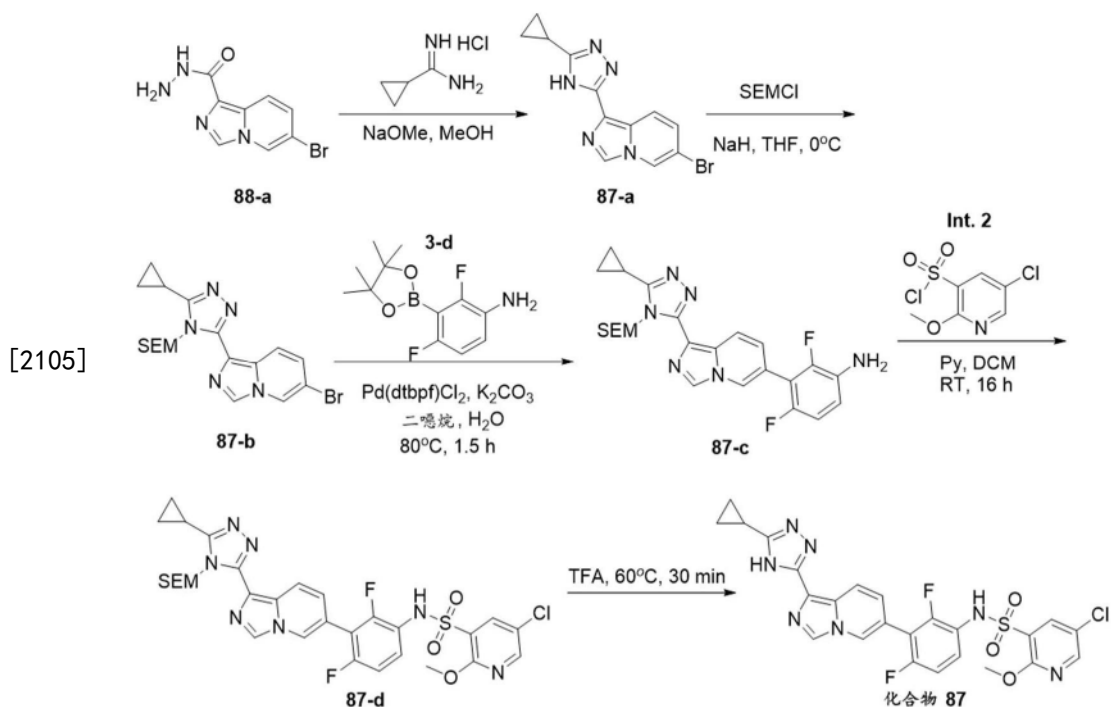
[2100] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.2, 2.9Hz, 1H), 7.73 (q, J=4.7Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (td, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.09 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.23 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 3.93 (t, J=11.9Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 1H), 2.88 (d, J=11.8Hz, 1H), 2.74 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.71 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.98 (d, J=28.3Hz, 2H)。

[2101] (S) -6- (2,6-二氟-3- ((5-氟-2-甲基吡啶) -3-磺酰胺基) 苯基) -N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2102] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 480

[2103] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.3$, 2.8Hz, 1H), 7.73 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (td, $J=8.9$, 5.7Hz, 1H), 7.06 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=12.3$, 5.2Hz, 1H), 3.94 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.85 (ddd, $J=17.8$, 11.7, 6.3Hz, 1H), 2.74 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.71 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 1.97 (d, $J=17.4$ Hz, 2H)。

[2104] 实施例102:合成5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物87)



[2106] 合成87-a:3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-环丙基-4H-1,2,4-三唑

[2107] 向40mL小瓶添加环丙烷脒盐酸盐(1.4g, 11.6mmol, 6当量)、MeOH(20mL)和30% NaOMe在MeOH(2.1g, 11.7mmol, 6当量)中的溶液。所得混合物在室温搅拌1h。将混合物过滤, 且向滤液添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-碳酰肼(500mg, 2mmol, 1当量)。所得混合物在80℃搅拌48h, 然后冷却且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-环丙基-4H-1,2,4-三唑(410mg, 69%产率), 其为淡黄色固体。

[2108] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 304, 306

[2109] 合成87-b:3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑

[2110] 向40mL小瓶添加3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-环丙基-4H-1,2,4-三唑(340mg, 1.1mmol, 1当量)和THF(5mL)。在0℃向其分批添加60%NaH的油溶液(78mg, 3.2mmol, 2.9当量)。所得混合物在0℃搅拌30分钟, 然后在0℃滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(203mg, 1.2mmol, 1.1当量)。在0℃再过30分钟后, 该反应用水(100mL)淬灭且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡

啉-1-基]-5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(370mg,77%产率),其为灰白色固体。

[2111] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:434,436

[2112] 合成87-c:3-[1-(5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺

[2113] 向40mL小瓶添加3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(360mg,0.8mmol,1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(422mg,1.6mmol,2当量)、Pd(dtbpf)Cl₂(54mg,0.08mmol,0.1当量)、K₂CO₃(343mg,2.5mmol,3当量)、二噁烷(7.00mL)和H₂O(1.4mL)。所得混合物在80℃在氮气氛下搅拌16h。将混合物冷却且用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到3-[1-(5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(350mg,88%产率),其为淡黄色固体。

[2114] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:483

[2115] 合成87-d:5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2116] 向8mL小瓶添加3-[1-(5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg,0.3mmol,1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(105mg,0.43mmol,1.4当量)、DCM(3mL)和吡啶(120mg,1.5mmol,4.9当量)。所得混合物搅拌过夜然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(10:7)洗脱以得到5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(160mg,75%产率),其为淡黄色固体。

[2117] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:688。

[2118] 合成化合物87:5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

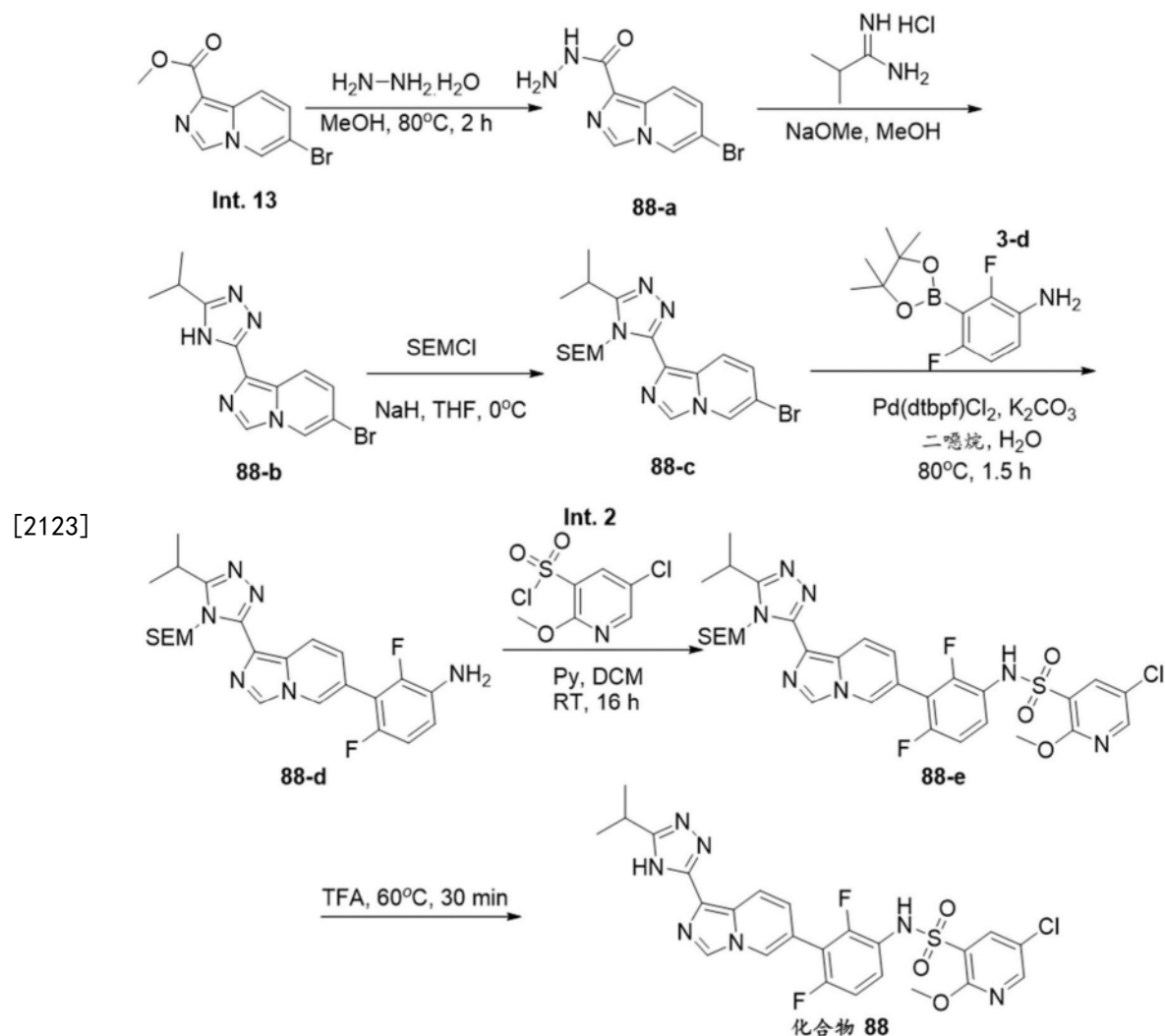
[2119] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(150mg,0.2mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD,19*150mm*5μm;流动相:5-30%MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;检测器220nm;以得到5-氯-N-[3-[1-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(56mg,46%产率),其为淡黄色固体。

[2120] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:558。

[2121] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.88-13.47(m,1H),10.45(s,1H),8.71-8.45(m,2H),8.17(d,J=9.5Hz,1H),8.09(d,J=2.6Hz,1H),7.40(dd,J=9.0,5.8Hz,1H),7.33-7.18(m,1H),7.09-6.77(m,1H),3.93(s,3H),2.19-1.99(m,1H),1.20-0.74(m,3H)。

[2122] 实施例103:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑

并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物88)



[2124] 合成88-a: 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-碳酰肼

[2125] 向100mL圆底烧瓶添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(3g, 11mmol, 1当量)、水合肼(30mL)和EtOH(30mL)。所得混合物在80℃搅拌2h, 然后冷却且用水(200mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集, 用水洗涤(2x10mL)且干燥以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-碳酰肼(320mg, 68%产率), 其为灰白色固体。

[2126] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 255, 257

[2127] 合成88-b: 3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-异丙基-4H-1,2,4-三唑

[2128] 向40mL小瓶添加2-甲基丙脒盐酸盐(1.4g, 11.7mmol, 6当量)、MeOH(20mL)和30% NaOMe在MeOH(2.1g, 11.7mmol, 6当量)中的溶液。所得混合物搅拌1h, 然后过滤。向滤液添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-碳酰肼(500mg, 2mmol, 1当量)且所得混合物在80℃搅拌48h。冷却后, 反应在减压下浓缩, 且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-异丙基-4H-1,2,4-三唑(390mg, 65%产率), 其为淡黄色固体。

[2129] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 306, 308。

[2130] 合成88-c: 3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷

基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑

[2131] 向40mL小瓶添加3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-异丙基-4H-1,2,4-三唑(320mg,1mmol,1当量)和THF(5mL)。在0℃向上述混合物分批添加60%NaH(74mg,3mmol,3当量)。所得混合物在0℃搅拌30分钟,然后滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(191mg,1.1mmol,1.1当量)。将反应在0℃搅拌30分钟,然后用水淬灭。所得混合物进一步用水(100mL)稀释,且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(340mg,74%产率),其为灰白色固体。

[2132] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:436,438。

[2133] 合成88-d:2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2134] 向40mL小瓶添加3-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(330mg,0.7mmol,1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(385mg,1.5mmol,2当量)、Pd(dtbpf)Cl₂(50mg,0.08mmol,0.1当量)、K₂CO₃(313mg,2.3mmol,3当量)、二噁烷(7mL)和H₂O(1.4mL)。所得混合物在80℃在氮气氛下搅拌16h。将混合物冷却且用水(100mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(330mg,90%产率),其为淡黄色固体。

[2135] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:485。

[2136] 合成88-e:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2137] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg,0.3mmol,1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(112mg,0.5mmol,1.5当量)、DCM(3mL)和吡啶(122mg,1.5mmol,5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(10:7)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(170mg,80%产率),其为淡黄色固体。

[2138] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:690。

[2139] 合成化合物88:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2140] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-异丙基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(160mg,0.23mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Atlantis HILIC OBD,19*150mm*5μm;流动相:5-30%MeCN/0.1%甲酸水溶液;流速:90mL/min;检测器220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-

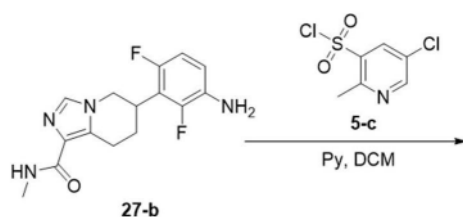
[1-(5-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (82mg, 63% 产率), 其为淡黄色固体。

[2141] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 560。

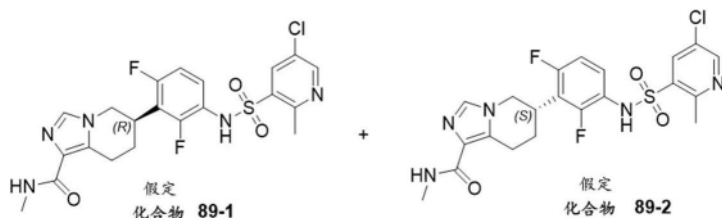
[2142] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.93-13.46 (m, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.65-8.41 (m, 3H), 8.22 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (td, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (td, $J=9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.09-6.85 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.20-2.93 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[2143] 实施例104: 合成 (R)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2144] & (S)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (化合物89-1&89-2)



[2145]



[2146] 合成化合物89-1&89-2: (R)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和 (S)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2147] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (200mg, 0.65mmol, 1当量) 在吡啶 (6mL) 中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (221mg, 0.98mmol, 1.5当量) 在DCM (1mL) 中的溶液。所得溶液搅拌1h然后用水 (20mL) 淬灭。所得混合物用EA (3x20mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (2x10mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm 5 μm 10nm; 流动相: 15-30% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 得到标题化合物的外消旋化合物。对映体通过手性prep-HPLC分离, 使用以下条件: 柱, CHIRALPAK IE 250*30mm, 5 μm , 流动相: 30% EtOH/5:1 己烷:DCM; 以得到 (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (50mg, 15% 产率, 立体化学随机指定), 其为白色固体, 和 (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (49mg, 15% 产率, 立体化学随机指定), 其为白色固体。

[2148] (R)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2149] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 496

[2150] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 8.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=$

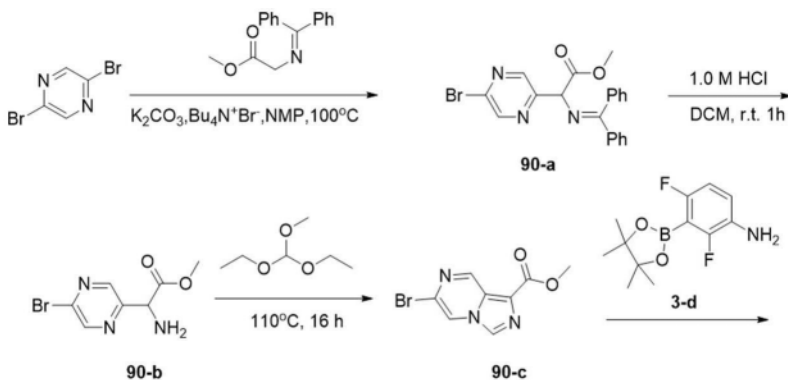
2.4Hz, 1H), 7.74 (q, J=4.7Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.13 (td, J=9.5, 9.0, 1.5Hz, 1H), 4.23 (dd, J=12.3, 5.2Hz, 1H), 3.93 (t, J=11.9Hz, 1H), 3.46 (t, J=11.7Hz, 1H), 3.28 (dd, J=4.7, 2.2Hz, 1H), 2.86 (ddd, J=17.7, 11.4, 6.5Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 6H), 1.97 (dd, J=21.9, 7.8Hz, 2H)。

[2151] (S)-6-(3-((5-氯-2-甲基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

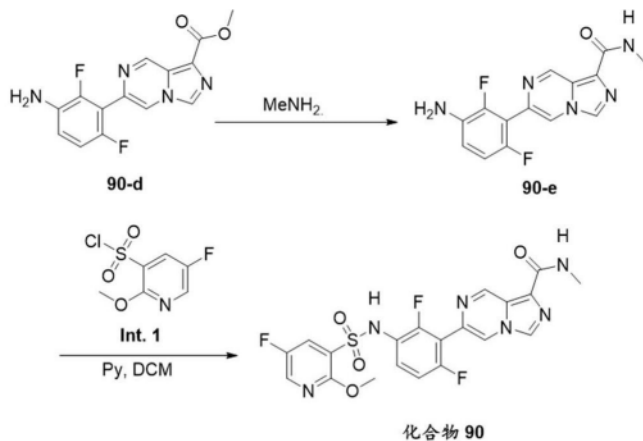
[2152] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 496

[2153] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.73 (q, J=4.7Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 4.23 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 3.94 (t, J=11.9Hz, 1H), 3.46 (t, J=11.5Hz, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 2.86 (ddd, J=17.8, 11.5, 6.3Hz, 1H), 2.77-2.67 (m, 6H), 1.98 (dd, J=25.8, 9.4Hz, 2H)。

[2154] 实施例105: 合成6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物90)



[2155]



[2156] 合成90-a: 2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸甲酯

[2157] 在室温在氮气氛下向2,5-二溴吡啶(10g, 42mmol, 1当量)和K₂CO₃(17.4g, 126mmol, 3当量)在NMP(100mL)中的搅拌混合物中分批添加2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸甲酯(12.8g, 50mmol, 1.2当量)和四丁基溴化铵(13.6g, 42mmol, 1当量)。将反应在100℃在氮气氛下搅拌过夜。所得混合物用水(1L)稀释且用CH₂Cl₂(3x200mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x200mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(5:1)洗脱以得到2-(5-溴吡啶-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸甲酯(12g, 70%)

产率), 其为棕色固体。

[2158] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 410, 412

[2159] 合成90-b:2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸甲酯

[2160] 在室温向2-(5-溴吡嗪-2-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸甲酯(12g, 29mmol, 1当量)在DCM(300mL)中的搅拌溶液中滴加6M HCl(20mL)。所得混合物搅拌1h然后用水(100mL)稀释。将混合物碱化至pH 10用氨, 然后用CH₂Cl₂(3x20mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x20mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)且真空浓缩。残余物用乙醚(3x5mL)洗涤且风干以得到2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸甲酯(6g, 83%产率), 其为棕色固体。

[2161] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 246, 248

[2162] 合成90-c:6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸酯

[2163] 在室温向50mL圆底烧瓶添加2-氨基-2-(5-溴吡嗪-2-基)乙酸甲酯(6g, 25mmol, 1当量)和二乙氧基(甲氧基)甲烷(10mL)。所得混合物在110℃搅拌16h, 然后冷却且用乙醚(10mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集且用乙醚(3x5mL)洗涤。干燥得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(3g, 48%产率), 其为红色固体。

[2164] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 256, 258

[2165] 合成90-d:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸酯

[2166] 在室温在氮气氛下向6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(500mg, 2mmol, 1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(747mg, 3mmol, 1.5当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌混合物中分批添加K₃PO₄(828mg, 4mmol, 2当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(127mg, 0.2mmol, 0.1当量)。所得混合物在90℃搅拌3h然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(10:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(500mg), 其为黄色固体。

[2167] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 305

[2168] 合成90-e:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2169] 将6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(500mg, 0.25mmol, 1当量)和40%甲基胺水溶液(5mL)在THF(10mL)中的混合物在室温搅拌1天, 然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:10)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(460mg), 其为白色固体。

[2170] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 304

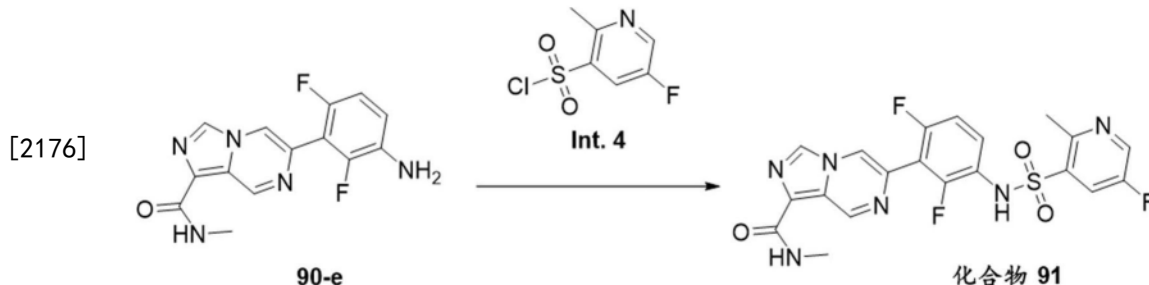
[2171] 合成化合物90:6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2172] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(75mg, 0.25mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(67mg, 0.3mmol, 1.2当量)。所得混合物在室温搅拌1h, 然后用MeOH(2mL)稀释且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 10-50% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(94mg, 77%产率), 其为白色固体。

[2173] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 493

[2174] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.51 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.67-8.65 (m, 2H), 8.46 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.03 (dd, $J=7.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.84 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H)。

[2175] 实施例106:合成6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物91)



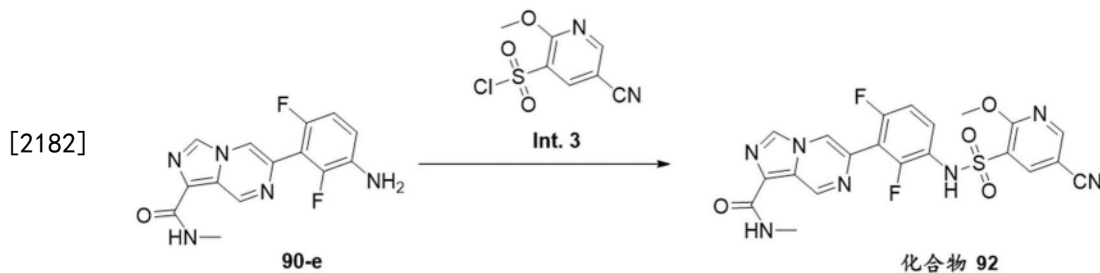
[2177] 合成化合物91:6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2178] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(115mg, 0.38mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中滴加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(238mg, 1.1mmol, 3当量)。所得混合物搅拌1h然后浓缩,且残余物通过反相快速色谱法纯化,使用以下条件:柱,C18硅胶;流动相:10-50%MeOH的水溶液;检测器,UV 220nm;得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(99mg, 55%产率),其为白色固体。

[2179] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 477

[2180] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.50 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 8.42 (q, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=8.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (td, $J=8.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (td, $J=9.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.78 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H)。

[2181] 实施例107:合成6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物92)



[2183] 合成化合物92:6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

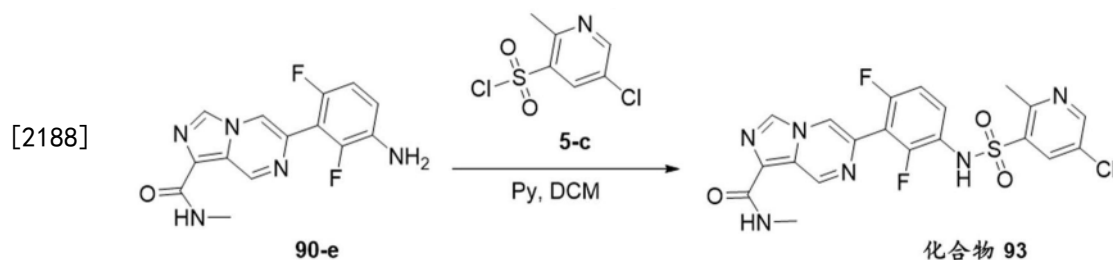
[2184] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(75mg, 0.25mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(69mg, 0.3mmol, 1.2当量)。所得混合物搅拌3h,然后用MeOH(2mL)稀释,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μm ;流动相:10-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡

啉-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (78mg, 63% 产率), 其为白色固体。

[2185] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 500

[2186] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.8Hz, 2H), 8.51 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.43 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.24 (td, J=9.0, 1.6Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.8Hz, 3H)。

[2187] 实施例108: 合成6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (化合物93)



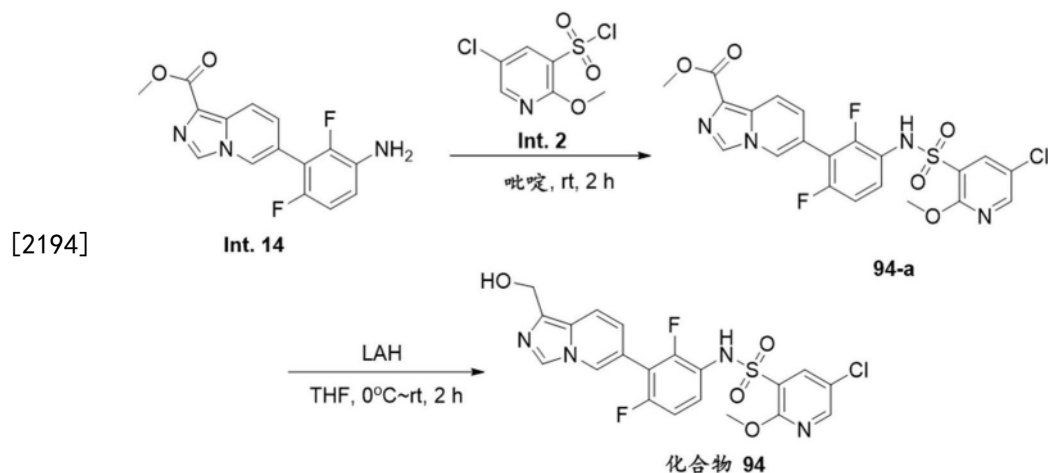
[2189] 合成化合物93: 6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2190] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (120mg, 0.4mmol, 1当量) 在吡啶 (2mL) 中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (134mg, 0.6mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌3h, 然后用MeOH (2mL) 稀释且浓缩。残余物通过 prep-HPLC 纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 18-48% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 以得到6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (79mg, 40% 产率), 其为白色固体。

[2191] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺: 493

[2192] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.50 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.41 (t, J=4.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.26 (t, J=9.1Hz, 1H), 2.84 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.77 (s, 3H)。

[2193] 实施例109: 合成5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(羟基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物94)



[2195] 合成94-a:6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2196] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(800mg, 2.64mmol, 1当量)在吡啶(10mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(958mg, 4mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌2h,然后在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:30-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(810mg,60%产率),其为棕色油状物。

[2197] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 509

[2198] 合成化合物94:5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(羟基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

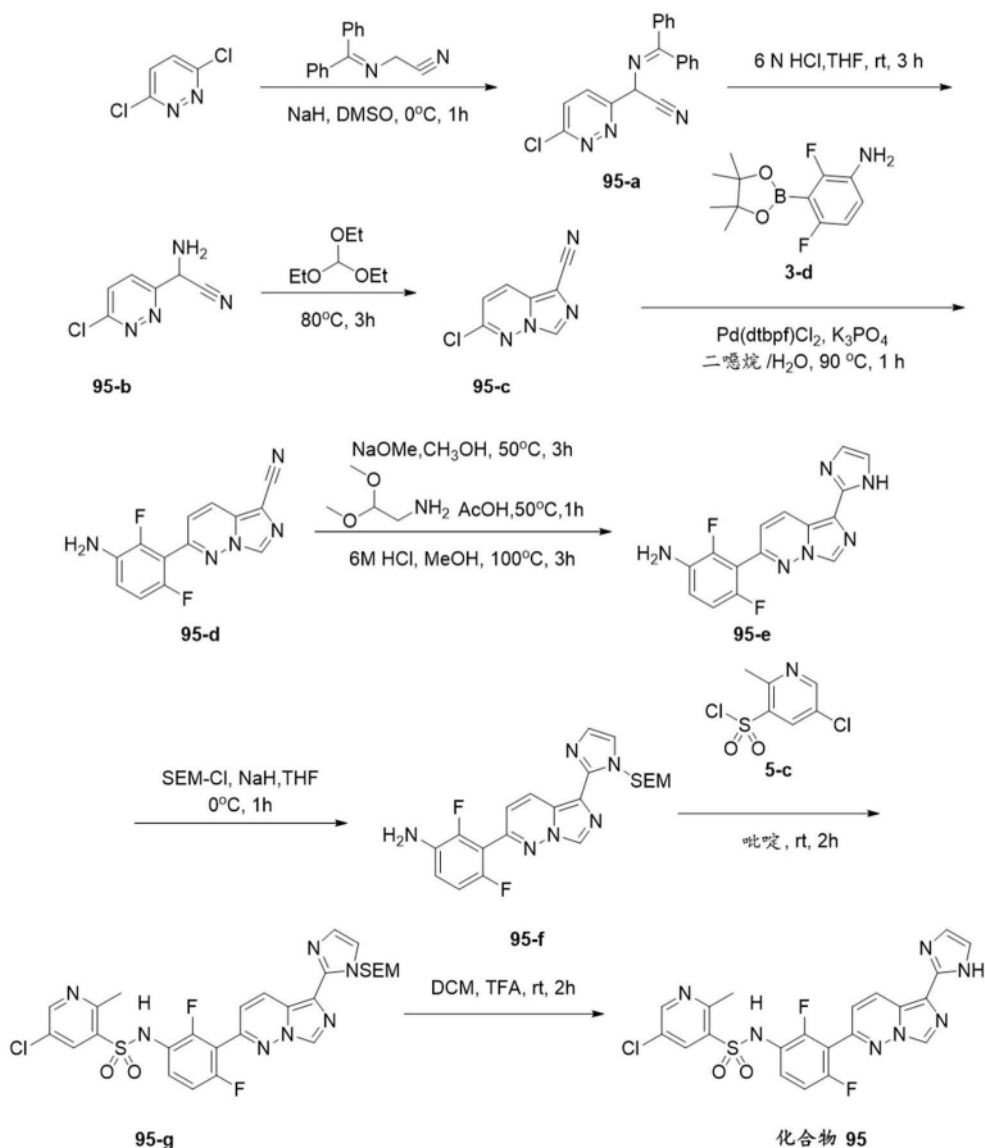
[2199] 在0℃向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(200mg, 0.39mmol, 1当量)在THF(4mL)中的搅拌溶液中分批添加LAH(23mg, 0.59mmol, 1.5当量)。所得混合物在室温搅拌2h。该反应用H₂O淬灭且真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:35-75%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(羟基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg,26%产率),其为白色固体。

[2200] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 481

[2201] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.38 (d, J=14.1Hz, 2H), 8.08 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.35 (td, J=9.1, 5.8Hz, 1H), 7.22 (t, J=9.5Hz, 1H), 6.62 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.00 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.71 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[2202] 实施例110:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物95)

[2203]



[2204] 合成95-a:2-(6-氯吡嗪-3-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈

[2205] 在 0°C 向 DMSO (340mL) 分批添加 NaH (5.4g, 134mmol, 2当量, 60%在油中)。在 0°C 向其滴加2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (17.7g, 80mmol, 1.2当量) 在 DMSO (20mL) 中的溶液。20分钟后, 在 0°C 添加3,6-二氯吡嗪 (10g, 67mmol, 1当量) 在 DMSO (20mL) 中的溶液且所得混合物在冰浴中搅拌1小时。该反应用水/冰 (500mL) 淬灭且用 EA (3x500mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (500mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。粗产物2-(6-氯吡嗪-3-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2206] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333

[2207] 合成95-b:2-氨基-2-(6-氯吡嗪-3-基)乙腈

[2208] 向2-(6-氯吡嗪-3-基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙腈 (20g, 粗物质) 在 THF (100mL) 中的搅拌溶液中添加 6 M HCl (100mL)。所得混合物搅拌3h, 然后用水 (100mL) 稀释。所得混合物用 DCM (3x200mL) 萃取且水层用氨碱化至 $\text{pH } 8$ 。所得混合物用 DCM (3x200mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (200mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。其得到2-氨基-2-(6-氯吡嗪-3-基)乙腈 (8.2g, 71%产率, 经2步), 其为棕色固体, 且其直接用于下一步而

不用进一步纯化。

[2209] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 169

[2210] 合成95-c:2-氯咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈

[2211] 将2-氨基-2-(6-氯哒嗪-3-基)乙腈(8.2g, 49mmol, 1当量)在原甲酸三乙酯(20mL)中的溶液在80℃搅拌3h。将混合物冷却且过滤,滤饼用Et₂O(2x10mL)洗涤。滤液在减压下浓缩以得到2-氯咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈(5.8g, 67%产率),其为棕色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2212] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 179

[2213] 合成95-d:2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈

[2214] 在室温在N₂气氛向2-氯咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈(1g, 5.6mmol, 1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(2g, 8.4mmol, 1.5当量)在二噁烷(50mL)和H₂O(10mL)中的搅拌混合物中添加Pd(dtbpf)Cl₂(0.4g, 0.6mmol, 0.1当量)和K₃PO₄(2.4g, 11mmol, 2当量)。所得溶液在90℃在油浴中搅拌1h然后冷却且真空浓缩。粗产物从PE/EA(5/1, 20mL)重结晶以得到2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈(1.5g, 98%),其为黄色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2215] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 272

[2216] 合成95-e:2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺

[2217] 向50mL圆底烧瓶填充2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈(1.5g, 5.5mmol, 1当量)、MeOH(110mL)和30%MeONa在MeOH中的溶液(2.5g, 13.8mmol, 2.5当量)。所得溶液在50℃搅拌3h,然后冷却至室温和添加2,2-二甲氧基乙胺(0.9g, 8.3mmol, 1.5当量)和AcOH(1.2g, 19mmol, 3.5当量)。所得溶液在50℃搅拌1h,然后冷却至室温。添加6M HCl(10mL)和MeOH(10mL)且混合物在100℃搅拌3h,然后浓缩。所得溶液用100mL水稀释,且将pH用30%NaOH调节至8。形成的固体通过过滤收集且干燥以得到2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺(1.2g, 69%产率),其为棕色固体,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2218] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 313

[2219] 合成95-f:2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺

[2220] 在0℃向2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺(170mg, 0.5mmol, 1当量)在THF(6mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(0.3g, 8.3mmol, 2当量, 60%)。在低温滴加SEMCl(1g, 6mmol, 1.5当量),且所得混合物在冰浴中搅拌1h。该反应用水(100mL)淬灭,然后用EA(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/2)洗脱以得到2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺(1.2g, 65%产率),其为黄色固体。

[2221] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 443

[2222] 合成95-g:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2223] 在0℃向2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪

唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺(120mg,0.3mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(230mg,0.8mmol,3当量,80%)。所得混合物搅拌2h且在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:5-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm。其得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(100mg,58%产率),其为黄色固体。

[2224] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:632

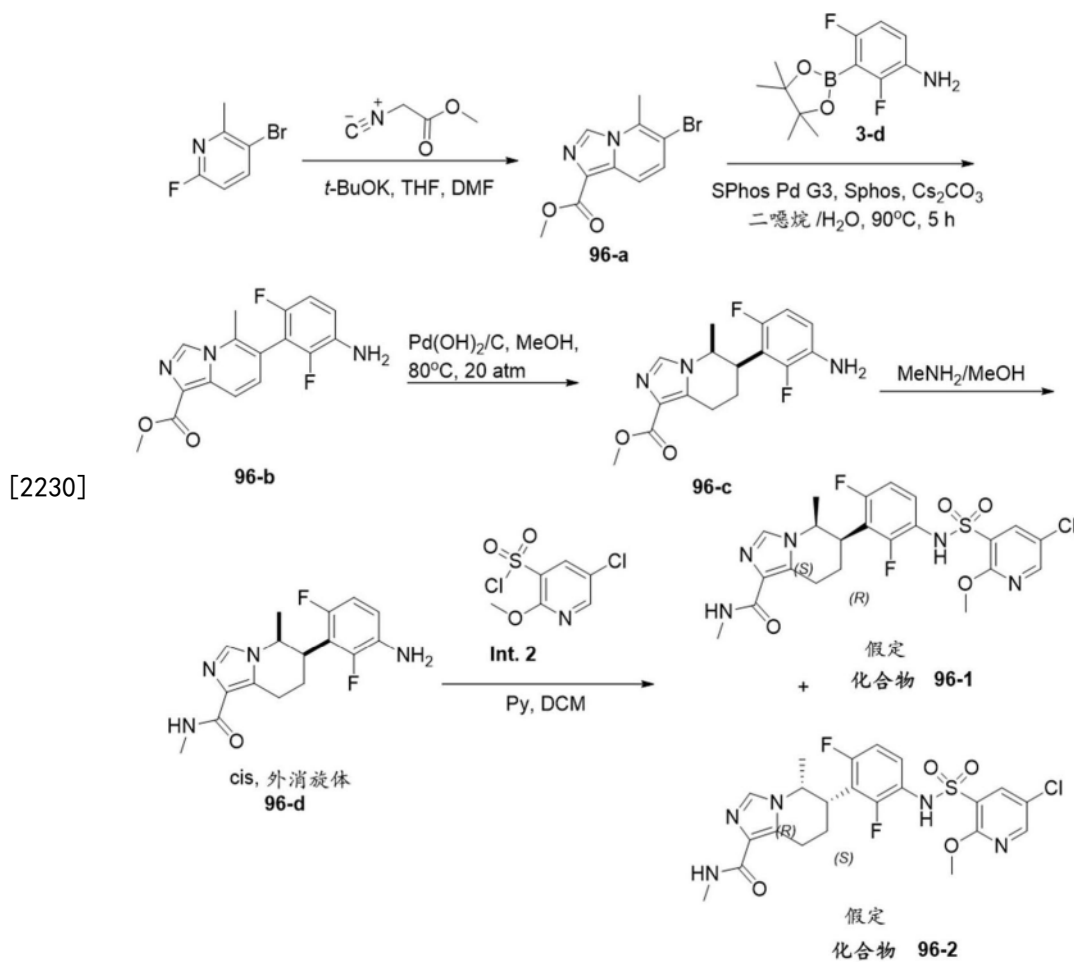
[2225] 合成化合物95:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2226] 向50mL圆底烧瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(95mg,0.15mmol,1当量)、DCM(6mL)和TFA(2mL)。所得溶液搅拌2h且浓缩。将残余物溶于3mL MeOH且将pH用NH₃在MeOH(7mol/L)调节至6。浓缩后,残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:5-35%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(50mg,66%产率),其为黄色固体。

[2227] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:502

[2228] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.88(br s,1H),8.87(s,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.69-8.55(m,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.46(td,J=9.0,5.9Hz,1H),7.25(td,J=9.1,1.6Hz,1H),7.12(s,2H),6.92(dt,J=9.4,1.3Hz,1H),2.78(s,3H)。

[2229] 实施例111:合成(5S,6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(5R,6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物96-1&96-2)



[2231] 合成96-a: 6-溴-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸酯

[2232] 在室温向3-溴-6-氟-2-甲基吡啶 (10g, 52mmol, 1当量) 和2-异氰基乙酸甲酯 (6.3g, 63mmol, 1.2当量) 在DMF (100mL) 中的搅拌溶液中滴加t-BuOK (105mL, 63mmol, 1.2当量, 1M溶液在THF中)。所得混合物搅拌1h, 然后添加水 (300mL)。将混合物用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (2x50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱经硅胶纯化 (洗脱液: PE:EA=4:1) 以得到6-溴-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (5g, 35%产率), 其为白色固体。

[2233] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 269, 271

[2234] 合成96-b: 6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸酯

[2235] 在室温在氮气氛下向6-溴-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (5g, 18mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯胺 (9.48g, 37mmol, 2当量) 和Cs₂CO₃ (12.1g, 37mmol, 2当量) 在二噁烷 (50mL) 和H₂O (10mL) 中的溶液中添加SPhos (762mg, 1.8mmol, 0.1当量) 和SPhos Pd G3 (1.4g, 1.8mmol, 0.1当量)。在90°C搅拌5h后, 所得混合物冷却至室温且用水 (50mL) 稀释, 然后用EA (3x100mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (3x50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (2:1) 洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (1.8g, 31%产率), 其为黄色固体。

[2236] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 318

[2237] 合成96-c:顺-6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2238] 在压力罐中向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(1g,3.1mmol,1当量)在MeOH(50mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂/C(335mg,20%)。将混合物在80℃在30atm氢气压下氢化16h,然后通过硅藻土垫过滤且在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化以得到顺-6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(150mg,15%产率),其为黄色固体。

[2239] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:322

[2240] 合成96-d:顺-6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,5-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2241] 将顺-6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(200mg)和CH₃NH₂溶液在MeOH(5mL,2M)中的混合物在100℃搅拌5h。冷却至室温后,所得溶液在减压下浓缩以得到顺-6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(160mg,80%产率),其为棕色固体。

[2242] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:321

[2243] 合成化合物96-1&96-2:(5S,6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(5R,6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2244] 在室温向顺-6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(150mg,0.46mmol,1当量)和吡啶(111mg,1.4mmol,3当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(170mg,0.7mmol,1.5当量)。将反应混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩以得到残余物,其通过柱色谱经硅胶纯化(洗脱液:PE:EA=1:1)和手性prep-HPLC,使用以下条件:柱:CHIRALART,SB,250x30mm,5μm;流动相:30%EtOH/己烷以得到(5S,6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(Rt=11分钟,60mg,24%产率,顺式立体化学随机指定),其为白色固体和(5R,6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(Rt=15mins,60mg,24%产率,指定相对的顺式立体化学),其为白色固体。

[2245] (5S,6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺:

[2246] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:526

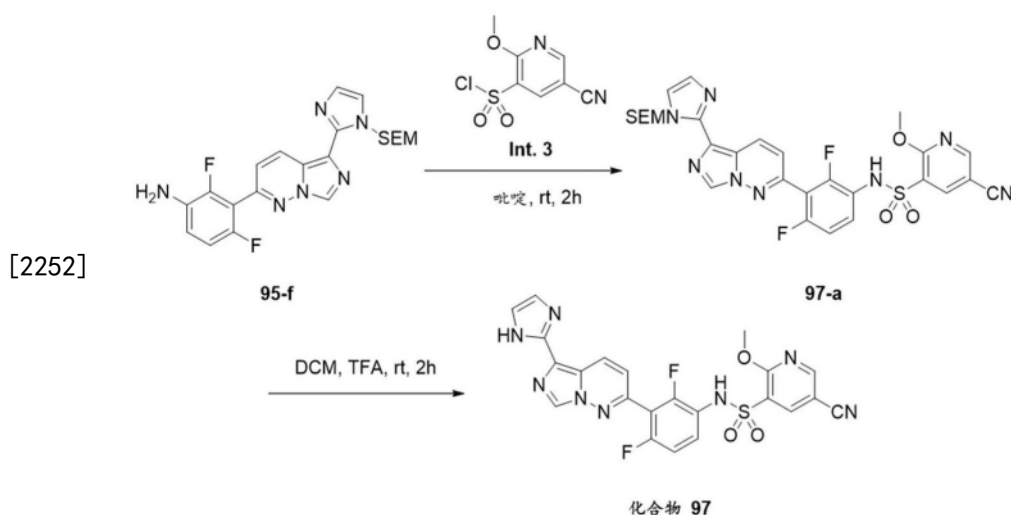
[2247] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.32(s,1H),8.51(d,J=2.6Hz,1H),7.95(d,J=2.6Hz,1H),7.72(d,J=4.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.31(td,J=8.8,5.8Hz,1H),7.16-7.04(m,1H),4.48-4.34(m,1H),3.96(s,3H),3.68-3.56(m,1H),3.26(s,1H),2.83(ddd,J=17.6,11.6,6.1Hz,1H),2.71(d,J=4.7Hz,3H),2.41-2.24(m,1H),1.92(d,J=13.4Hz,1H),1.00(d,J=6.6Hz,3H)。

[2248] (5R,6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺:

[2249] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 526

[2250] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.51 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (td, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.83 (ddd, $J=17.6, 11.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 2.44-2.26 (m, 1H), 1.92 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[2251] 实施例112:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物97)



[2253] 合成97-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2254] 在室温向2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺(120mg, 0.3mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(94mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌2h然后在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱, WelFlashTM C18-I, Spherical C18 20-40 μ m, 120g;流动相:5-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(105mg, 61%产率), 其为黄色固体。

[2255] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 639

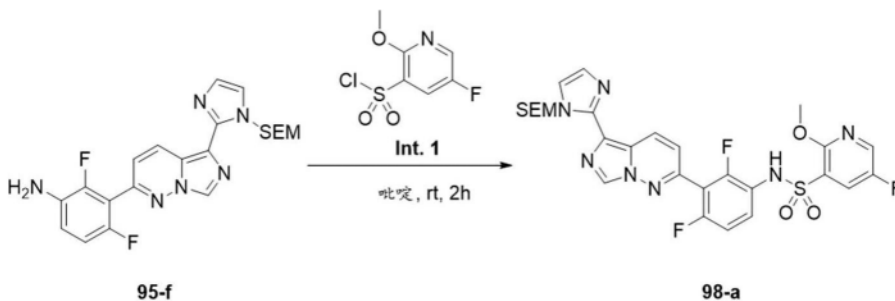
[2256] 合成化合物97:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2257] 向50mL圆底烧瓶填充5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg, 0.16mmol, 1当量)、DCM(6mL)和TFA(2mL)。所得溶液搅拌2h, 然后浓缩。将残余物溶于3mL MeOH且将pH用氨(7M在MeOH)调节至8。浓缩后, 残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m;流动相:5-35%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg, 63%产率), 其为黄色固体。

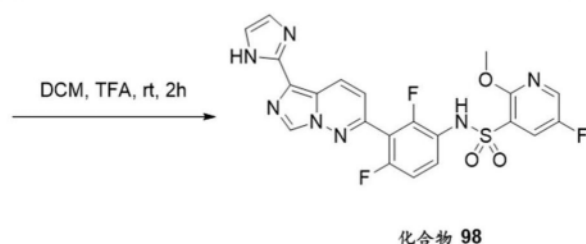
[2258] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 509

[2259] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 8.64 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.46 (td, $J=9.1, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.94 (dt, $J=9.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[2260] 实施例113:合成N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物98)



[2261]



化合物 98

[2262] 合成98-a:N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2263] 在室温向2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯胺(120mg, 0.3mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(92mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌2h然后在减压下浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlashTM C18-I, Spherical C18 20-40 μm , 120g;流动相:5-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg, 76%产率), 其为黄色固体。

[2264] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 632

[2265] 合成化合物98:N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

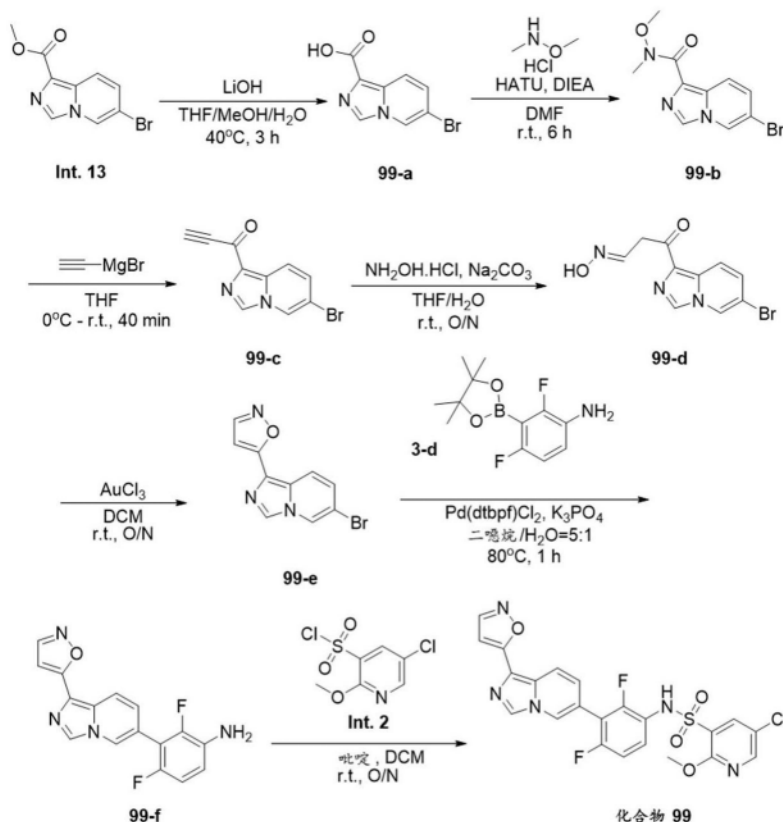
[2266] 向50mL圆底烧瓶填充N-[2,4-二氟-3-[5-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(125mg, 0.2mmol, 1当量)、DCM(6mL)和TFA(2mL)。所得溶液搅拌2h, 然后浓缩。将残余物溶于3mL MeOH且将pH用氨在MeOH(7M)调节至8, 然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件:柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μm ;流动相:5-35%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[5-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-2-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg, 50%产率), 其为黄色固体。

[2267] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 502

[2268] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 8.72-8.55 (m, 1H), 8.45 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=7.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (td, $J=9.0, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s,

2H), 6.94 (dt, $J=9.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[2269] 实施例114:合成5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(异噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物99)



[2271] 合成99-a:6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[2272] 向6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(5g, 19.6mmol, 1当量)在THF(33mL)、MeOH(33mL)和 H_2O (33mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(2.5g, 59mmol, 3当量)且反应在 40°C 搅拌3h。所得溶液真空浓缩以去除MeOH和THF,且将水溶液用3M HCl(20mL)酸化至pH 3。沉淀通过过滤收集以得到6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(4.5g, 95%产率),其为灰色固体。

[2273] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241, 243

[2274] 合成99-b:6-溴-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2275] 向6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(3.5g, 14.5mmol, 1当量)和甲氧基(甲基)胺盐酸盐(2.8g, 29mmol, 2当量)在DMF(70mL)中的搅拌溶液中添加HATU(6.6g, 17.4mmol, 1.2当量)和DIEA(5.6g, 43.5mmol, 3当量)。将反应在室温搅拌6h,然后用 H_2O (150mL)稀释。该用EA(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x30mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物用 H_2O (20mL)研磨纯化且干燥以得到纯的6-溴-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(3.5g, 85%产率),其为白色固体。

[2276] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284, 286

[2277] 合成99-c:1-(6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

[2278] 在 0°C 在 N_2 气氛向6-溴-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(600mg, 2.1mmol, 1当量)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加溴代(乙炔基)镁(12.6mL, 6.3mmol, 3当量)。将反应在室温搅拌40分钟,然后通过添加 H_2O (10mL)淬灭。该用EA(3x10mL)萃取,且合

并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩, 得到粗1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]丙-2-炔-1-酮 (500mg, 粗物质), 其为红色固体。

[2279] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249, 251

[2280] 合成99-d: 3-(6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-3-氧代丙醛肟

[2281] 向1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]丙-2-炔-1-酮 (500mg, 2mmol, 1当量) 在THF (10mL) 和 H_2O (10mL) 中的搅拌溶液中添加 Na_2CO_3 (638mg, 6mmol, 3当量) 和 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (279mg, 4mmol, 2当量)。将反应在室温搅拌过夜。所得混合物用EA (3x10mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩以得到粗1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-3-(N-羟基氨基) 丙-2-烯-1-酮 (600mg, 粗物质), 其为红色固体。

[2282] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282, 284

[2283] 合成99-e: 5-(6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 异噁唑

[2284] 向1-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-3-(N-羟基氨基) 丙-2-烯-1-酮 (350mg, 1.2mmol, 1当量) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加三氯化金 (III) (19mg, 0.062mmol, 0.05当量)。将反应在室温搅拌过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (1:1) 洗脱以得到5-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1,2-噁唑 (250mg, 76%产率), 其为黄色固体。

[2285] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264, 266

[2286] 合成99-f: 2,4-二氟-3-(1-(异噁唑-5-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 苯胺

[2287] 向5-[6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1,2-噁唑 (500mg, 1.9mmol, 1当量) 和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯胺 (724mg, 2.8mmol, 1.5当量) 在二噁烷 (15mL) 和 H_2O (3mL) 中的搅拌溶液中添加 K_3PO_4 (804mg, 3.8mmol, 2当量) 和Pd (dtbpf) Cl_2 (123mg, 0.19mmol, 0.1当量)。将反应在80℃在氮气氛围搅拌1h, 然后冷却至室温且用 H_2O (5mL) 稀释。将混合物用EA (3x10mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (1:1) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯胺 (400mg, 67%产率), 其为黄色固体。

[2288] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313

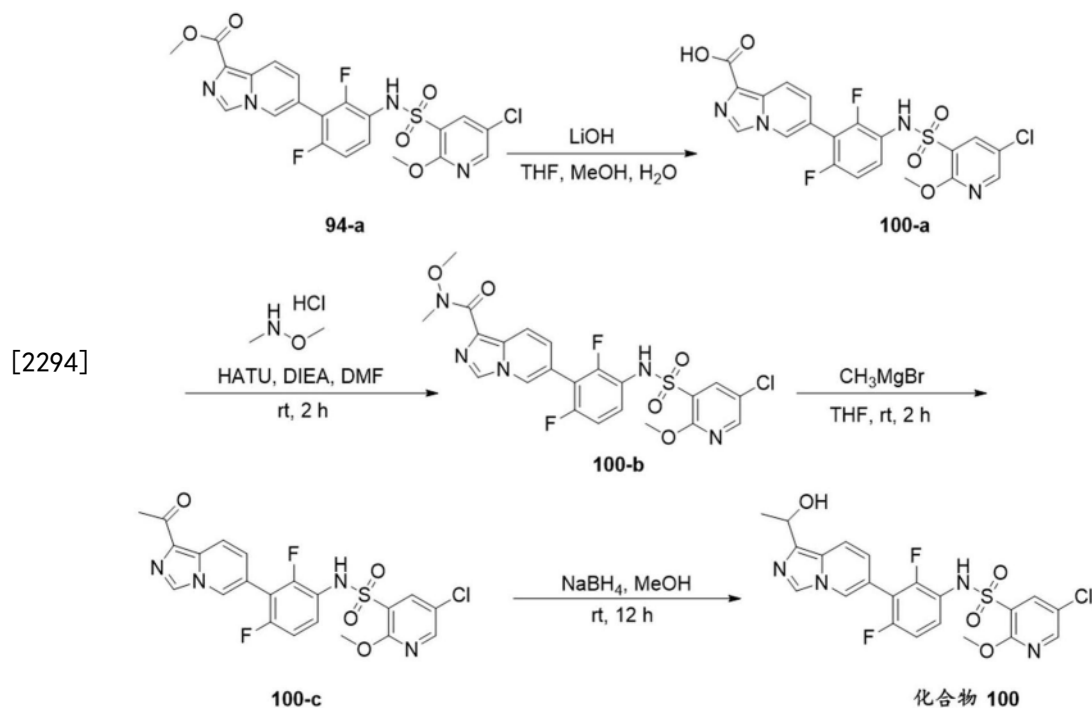
[2289] 合成化合物99: 5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(异噁唑-5-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2290] 向2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基] 苯胺 (50mg, 0.16mmol, 1当量) 和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (46mg, 0.19mmol, 1.2当量) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加吡啶 (38mg, 0.48mmol, 3当量)。将反应在室温搅拌过夜, 然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μm ; 流动相: 30-65% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 以得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(异噁唑-5-基) 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基) 苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (20mg, 24%产率), 其为白色固体。

[2291] LCMS (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518

[2292] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.70-8.61 (m, 3H), 8.49 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.02 (m, 2H), 7.38 (td, $J=8.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.06 (dd, $J=9.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[2293] 实施例115:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物100)



[2295] 合成100-a:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸

[2296] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(100mg, 0.2mmol, 1当量)在THF(2mL)和MeOH(2mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(24mg, 1mmol, 5当量)在H₂O(1mL)中的溶液。所得混合物搅拌2h,然后用水(10mL)稀释且用1M HCl水溶液酸化至pH 3。所得混合物用EA(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(80mg,粗物质),其为黄色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化

[2297] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 495

[2298] 合成100-b:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2299] 在室温向50mL圆底烧瓶填充6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(1g, 2mmol, 1当量)、DMF(15mL)、甲氧基(甲基)胺盐酸盐(394mg, 4mmol, 2当量)、HATU(1.15g, 3mmol, 1.5当量)和DIEA(522mg, 4mmol, 2当量)。所得溶液在室温搅拌2h,然后用60mL H₂O稀释且用3x20mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用10mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,和真空浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相:30-80% MeCN/0.1% 甲酸水溶液以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(730mg, 67%产率),其为白色固体。

[2300] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 538

[2301] 合成100-c:N-(3-[1-乙酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-

甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2302] 在0℃向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(500mg,0.9mmol,1当量)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加溴化甲基镁(9mL,2.7mmol,3当量,3M在THF中)。所得溶液在室温搅拌2h,然后用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭且用3x20mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用10mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:30-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到N-(3-[1-乙酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(300mg,65%产率),其为黄色固体。

[2303] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:493

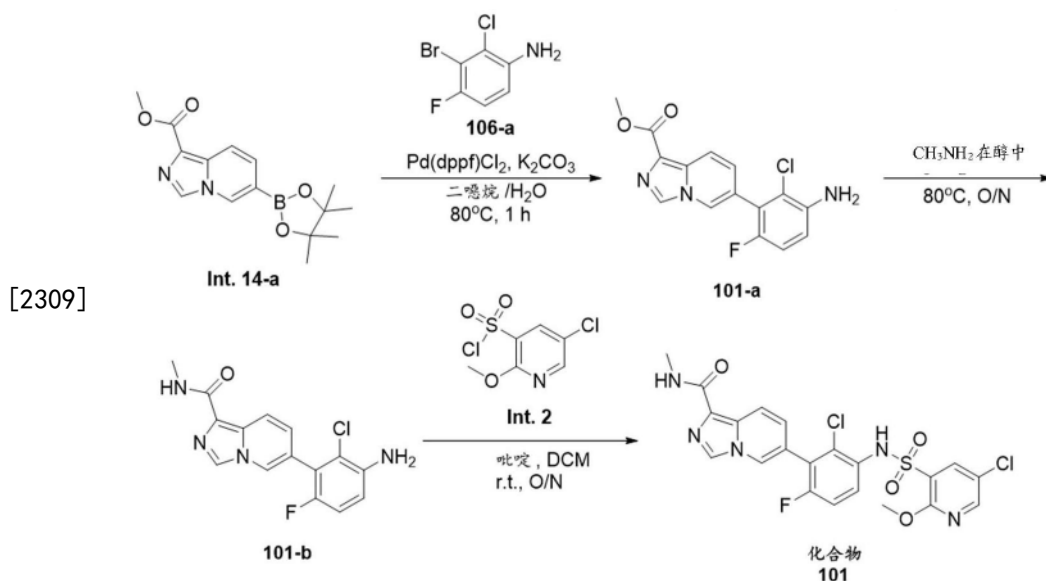
[2304] 合成化合物100:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2305] 在室温向N-(3-[1-乙酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,0.2mmol,1当量)在MeOH(4mL)中的搅拌溶液中分批添加NaBH₄(37mg,1mmol,6当量)。所得溶液搅拌6h,然后通过添加5mL饱和NH₄Cl水溶液淬灭,且用4x5mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用10mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:15-45%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(9.4mg,12%产率),其为白色固体。

[2306] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:495

[2307] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.42(s,1H),8.50(d,J=2.6Hz,1H),8.35(d,J=15.8Hz,2H),8.07(d,J=2.6Hz,1H),7.76(d,J=9.5Hz,1H),7.34(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.21(td,J=9.1,1.6Hz,1H),6.62-6.52(m,1H),5.14-5.01(m,2H),3.92(s,3H),1.49(d,J=6.1Hz,3H)。

[2308] 实施例116:合成6-(2-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物101)



[2310] 合成101-a:6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2311] 向3-溴-2-氯-4-氟苯胺(0.4g, 1.8mmol, 1当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(1g, 3.2mmol, 1.8当量)在二噁烷(16mL)和H₂O(4mL)中的溶液中添加K₂CO₃(0.5g, 3.6mmol, 2当量)和Pd(dppf)Cl₂(0.13g, 0.18mmol, 0.1当量)。将反应在80℃在氮气氛围搅拌1h,然后所得混合物冷却,用H₂O(10mL)稀释且用EA(3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(450mg, 79%产率),其为灰色固体。

[2312] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 320

[2313] 合成101-b: 6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2314] 将6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(400mg, 1.2mmol, 1当量)溶于甲基胺溶液(30%在乙醇中, 20mL)且在80℃搅拌过夜。所得溶液直接浓缩以得到粗6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(380mg, 粗物质), 其为红色固体将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2315] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 319

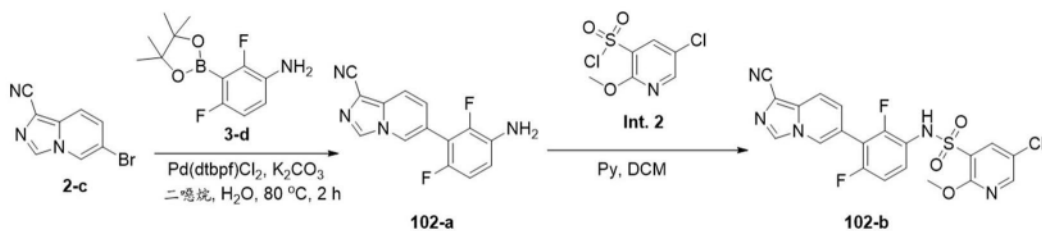
[2316] 合成化合物101: 6-(2-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2317] 向6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 0.3mmol, 1当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(91mg, 0.37mmol, 1.2当量)和吡啶(74mg, 0.9mmol, 3当量)。将反应在室温搅拌过夜。所得溶液浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相:20-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 61%产率),其为白色固体。

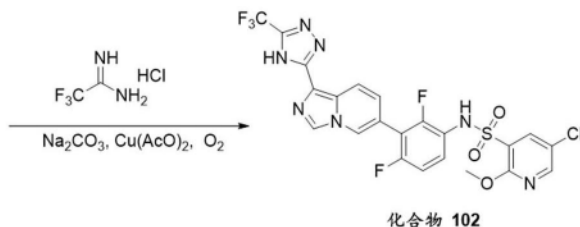
[2318] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 524

[2319] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.42(s, 1H), 8.55(d, J=1.3Hz, 1H), 8.50(d, J=2.6Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.14(d, J=9.4Hz, 1H), 8.10(d, J=4.9Hz, 1H), 8.07(d, J=2.6Hz, 1H), 7.52-7.35(m, 2H), 6.96(dt, J=9.5, 1.0Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.81(d, J=4.7Hz, 3H)。

[2320] 实施例117: 合成5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物102)



[2321]



[2322] 合成102-a: 6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈

[2323] 向40mL小瓶添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(600mg, 2.7mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.3g, 5mmol, 1.9当量)、Pd(dtbpf)Cl₂(158mg, 0.24mmol, 0.1当量)、K₂CO₃(1.1g, 8mmol, 3当量)、二噁烷(12mL)和H₂O(2.4mL)。所得混合物在80℃在氮气氛围下搅拌2h, 然后冷却且用水(100mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA(1:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(570mg, 78%产率), 其为浅棕色固体。

[2324] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 271

[2325] 合成102-b: N-(3-[1-氰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2326] 向40mL小瓶添加6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈(250mg, 0.9mmol, 1当量)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(310mg, 1.4mmol, 1.5当量)、DCM(5mL)和吡啶(365mg, 4.6mmol, 5当量)。所得混合物在室温搅拌过夜, 然后真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF(2:1)洗脱以得到N-(3-[1-氰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(290mg, 68%产率), 其为棕色固体。

[2327] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 476

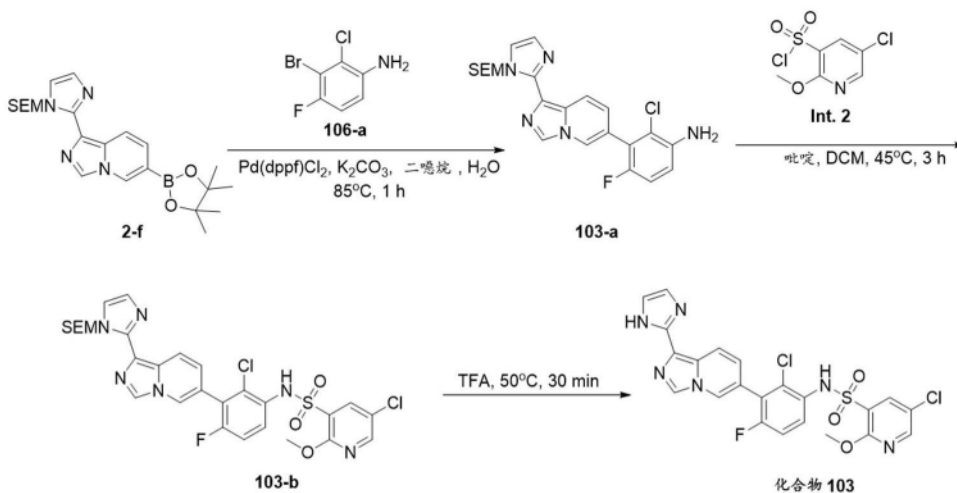
[2328] 合成化合物102: 5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2329] 向50mL圆底烧瓶添加5-氯-N-(3-[1-氰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(200mg, 0.42mmol, 1当量)、三氟乙脒盐酸盐(312mg, 2.1mmol, 5当量)、Cu(OAc)₂(8mg, 0.04mmol, 0.1当量)、Na₂CO₃(133mg, 1.3mmol, 3当量)和DMSO(4mL)。所得混合物在120℃在O₂气氛搅拌4h。将混合物冷却且用水(100mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF(1:1)洗脱以得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(28mg, 11%产率), 其为白色固体。

[2330] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 586

[2331] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 15.21 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.52 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (td, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H)。

[2332] 实施例118:合成5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物103)



[2334] 合成103-a:2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2335] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充2-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (200mg, 0.45mmol, 1当量)、3-溴-2-氯-4-氟苯胺 (102mg, 0.45mmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl₂ (33mg, 0.045mmol, 0.1当量)、K₂CO₃ (188mg, 1.36mmol, 3当量)、二噁烷 (10mL) 和H₂O (3mL)。所得溶液在85℃搅拌2h, 然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱用THF:PE(1:1)洗脱以得到2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (131mg, 50%产率), 其为黄色油状物。

[2336] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 458

[2337] 合成103-b:5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2338] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (131mg, 0.29mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (69mg, 0.29mmol, 1当量) 和吡啶 (68mg, 0.86mmol, 3当量) 在DCM (10mL)。所得溶液在45℃搅拌2h, 然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用THF:PE(1:1)洗脱以得到5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (200mg, 74%产率), 其为黄色油状物。

[2339] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 663

[2340] 合成化合物103:5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

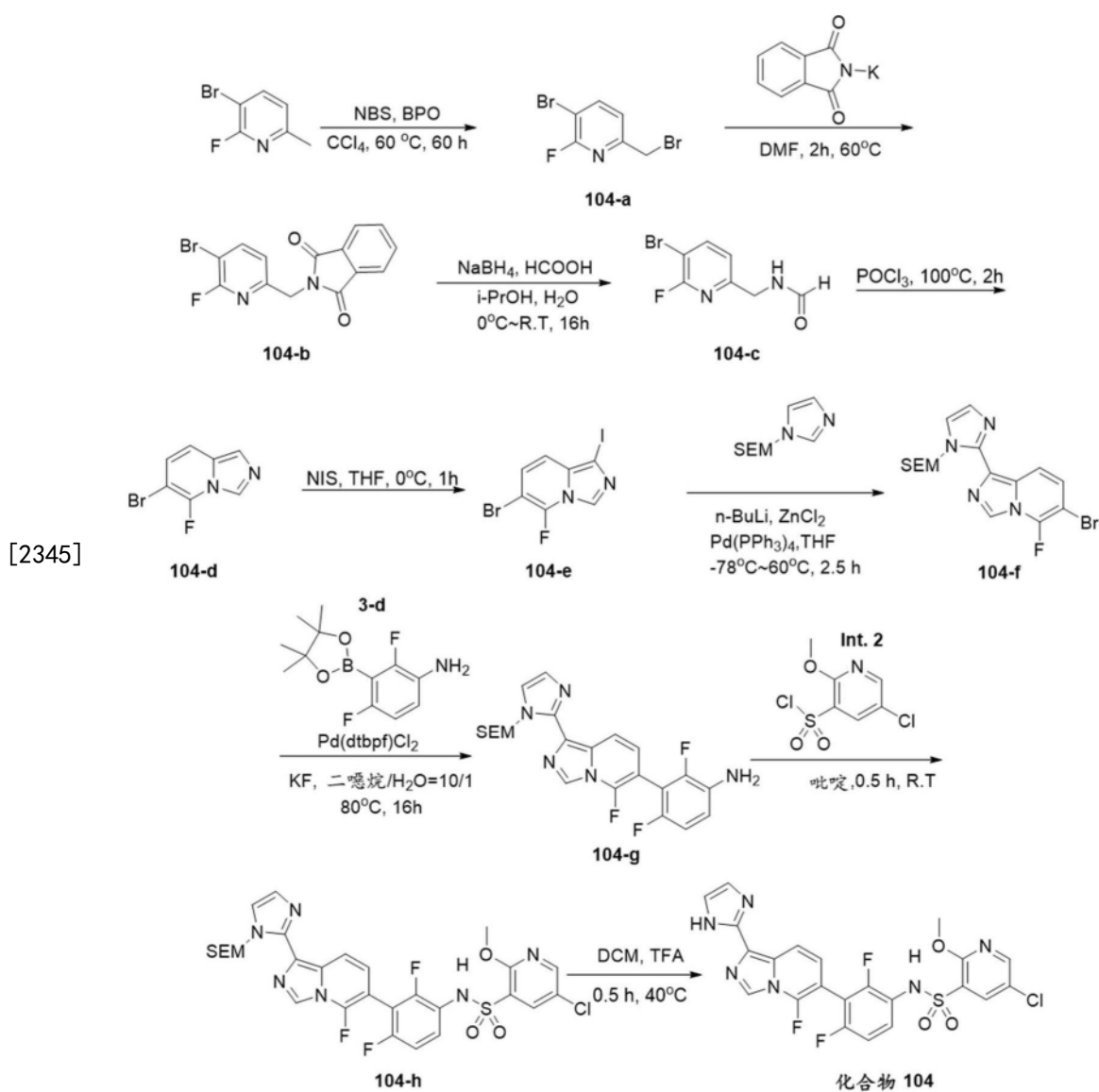
[2341] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)

乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (200mg, 0.3mmol, 1当量) 和TFA(3mL)。所得溶液在50℃搅拌30分钟, 然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 35-60% MeCN/0.05% 氨水; 检测器, 220nm; 得到5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (30mg, 19% 产率), 其为黄色固体。

[2342] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 533

[2343] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (dd, J=6.3, 3.7Hz, 3H), 8.22 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.79 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[2344] 实施例119: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物104)



[2346] 合成104-a: 3-溴-6-(溴甲基)-2-氟吡啶

[2347] 在室温向250mL圆底烧瓶添加3-溴-2-氟-6-甲基吡啶 (5g, 26mmol, 1当量) 和CCl₄

(100mL)。添加过氧化苯甲酰(0.67g, 2.631mmol, 0.1当量)和NBS(5.15g, 29mmol, 1.1当量)且所得混合物在60℃在氮气氛下搅拌60h。将混合物冷却, 过滤且滤液通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(2:1)洗脱以得到3-溴-6-(溴甲基)-2-氟吡啶(7.1g, 粗物质), 其为浅橙色油状物。

[2348] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 268, 270, 272

[2349] 合成104-b: 2-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基) 甲基] 异吲哚-1,3-二酮

[2350] 在室温向250mL圆底烧瓶添加3-溴-6-(溴甲基)-2-氟吡啶(13g, 29mmol, 1当量)和DMF(150mL)。添加邻苯二甲酰亚胺钾(8.29g, 45mmol, 1.5当量)且所得混合物在60℃搅拌2h。将反应冷却且用水(1000mL)稀释, 然后用EA(3x300mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA(2/1)洗脱以得到2-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基) 甲基] 异吲哚-1,3-二酮(7.5g, 75%产率), 其为黄色固体。

[2351] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 335, 337。

[2352] 合成104-c: N-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基) 甲基] 甲酰胺

[2353] 在0℃向2-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基) 甲基] 异吲哚-1,3-二酮(7.5g, 22mmol, 1当量)在i-PrOH(270mL)和H₂O(45mL)中的搅拌溶液中分批添加NaBH₄(4.2g, 112mmol, 5当量)。所得混合物搅拌16h, 然后在室温滴加HCOOH(63mL)。所得混合物在80℃搅拌24h。冷却后, 将反应过滤和滤液在减压下浓缩以得到N-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基) 甲基] 甲酰胺(12.6g, 粗物质), 其为浅棕色油状物。

[2354] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 233, 235。

[2355] 合成104-d: 6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶

[2356] 向N-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基) 甲基] 甲酰胺(6g, 14mmol, 1当量)在甲苯(240mL)中的溶液中添加POCl₃(10.7g, 70mmol, 5当量)且反应在100℃搅拌2h。将混合物冷却且在减压下浓缩。残余物用EA(100mL)稀释且用30mL NaHCO₃水溶液洗涤。有机物用水和盐水洗涤(1x50mL), 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA(1/1)洗脱以得到6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶(1.1g, 37%产率), 其为浅棕色固体。

[2357] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 215, 217。

[2358] 合成104-e: 6-溴-5-氟-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶

[2359] 向100mL 3颈圆底烧瓶填充6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶(2.1g, 9.8mmol, 1当量)在DMF(20mL)中的溶液。在0℃添加NIS(2.2g, 9.766mmol, 1当量), 且溶液在0℃在冰/盐浴中搅拌60分钟。该反应用200mL Na₂S₂O₃水溶液淬灭, 且固体通过过滤收集。干燥得到6-溴-5-氟-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(2.4g, 72%产率), 其为棕色固体。

[2360] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 341, 343。

[2361] 合成104-f: 2-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[2362] 在-78℃在N₂气氛向1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(1.4g, 7mmol, 3当量)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi(2.8mL, 7mmol, 3当量, 2.5M在己烷中)。所得混合物搅拌30min, 然后在-78℃添加ZnCl₂(960mg, 7.04mmol, 3当量)。所得混合物在室温搅拌30分钟, 然后在室温滴加6-溴-5-氟-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(800mg, 2.347mmol, 1当

量)和Pd(PPh₃)₄(542mg,0.469mmol,0.2当量)在THF(5mL)中的溶液。所得混合物在60℃搅拌30分钟,然后冷却和通过添加水(30mL)淬灭。该用EA(3x30mL)萃取,且合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(3/1)洗脱以得到2-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(843mg,87%产率),其为浅棕色固体。

[2363] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:411,413

[2364] 合成104-g:2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2365] 向2-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(800mg,1.9mmol,1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(992mg,3.9mmol,2当量)在二噁烷(2mL)和H₂O(0.2mL)中的溶液中添加KF(3.4g,5.8mmol,3当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(254mg,0.39mmol,0.2当量)。在80℃在氮气氛搅拌16h后,所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(50-100%)洗脱以得到2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(460mg,51%产率),其为浅棕色固体。

[2366] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:460

[2367] 合成104-h:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2368] 在室温向2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.218mmol,1当量)在吡啶(1mL)中的搅拌混合物中添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(105mg,0.435mmol,2当量)。所得混合物搅拌30min,然后用水(20mL)稀释。该用EA(3x20mL)萃取,且合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/1)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg,69%产率),其为淡黄色固体。

[2369] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:665。

[2370] 合成化合物104:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

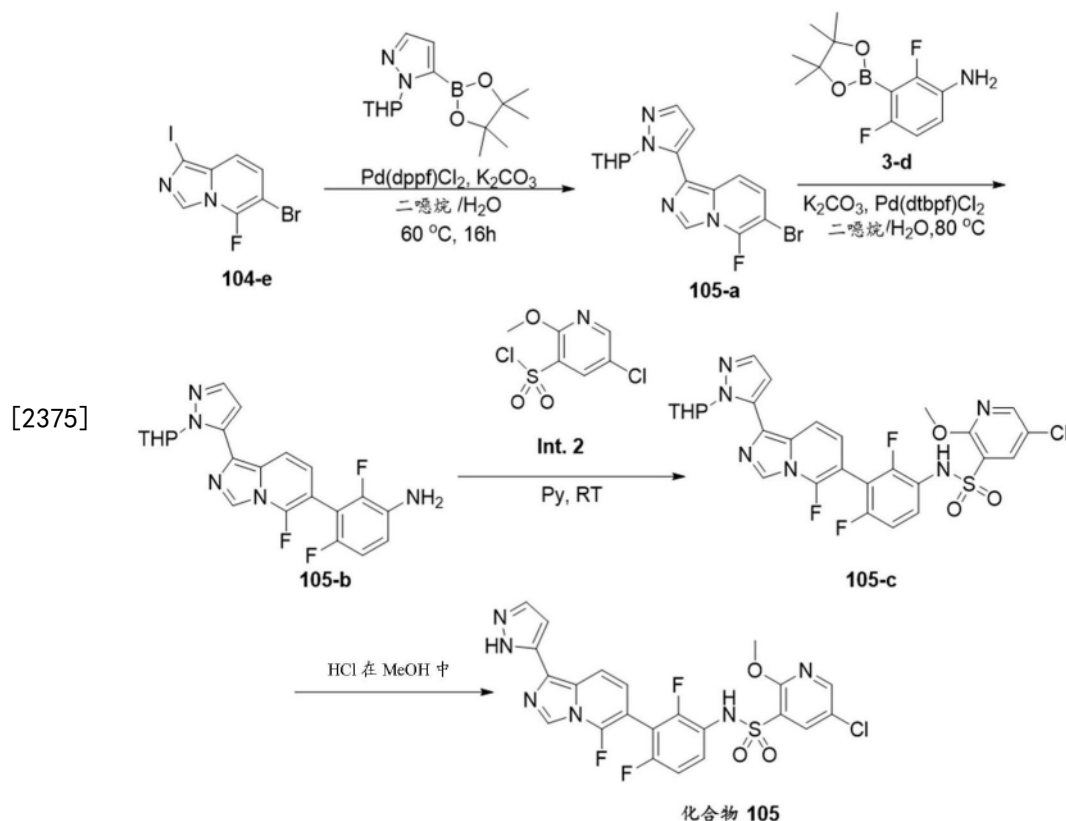
[2371] 将5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(90mg,0.135mmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在40℃搅拌30分钟。将混合物冷却且真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm 5μm 10nm;流动相:5-45%1:1MeOH:ACN/0.05%氨水;流速:90mL/min;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(21mg,29%产率),其为淡黄色固体。

[2372] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:535。

[2373] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.53(br,1H),10.52(br,1H),8.69(s,1H),8.50(d,J=2.6Hz,1H),8.17-8.04(m,2H),7.53-7.39(m,1H),7.27(t,J=9.1Hz,1H),7.11(s,2H),

7.01-6.89(m, 1H), 3.91(s, 3H)。

[2374] 实施例120:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物105)



[2376] 合成105-a:5-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)吡唑

[2377] 将6-溴-5-氟-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(200mg, 0.6mmol, 1当量)、1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(163mg, 0.6mmol, 1当量)、 K_2CO_3 (162mg, 1.2mmol, 2当量)和Pd(dppf) Cl_2 (43mg, 0.06mmol, 0.1当量)在二噁烷(2mL)和 H_2O (0.4mL)中的溶液在60°C在氮气氛下搅拌过夜。将混合物冷却且用水(20mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x50mL)萃取,且合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱以得到5-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)吡唑(170mg, 79%产率),其为黄色油状物。

[2378] LCMS(ES, m/z): $[M+H]^+$: 365, 367。

[2379] 合成105-b:2,4-二氟-3-[5-氟-1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2380] 将5-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-1-(氧杂环己烷-2-基)吡唑(150mg, 0.41mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(198mg, 0.82mmol, 2当量)、KF(72mg, 1.24mmol, 3当量)和Pd(dtbpf) Cl_2 (81mg, 0.12mmol, 0.3当量)在二噁烷(1.5mL)和 H_2O (0.3mL)中的溶液在80°C在氮气氛下搅拌6h。将混合物冷却且用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,且合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗

脱以得到2,4-二氟-3-[5-氟-1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,59%产率),其为黄色固体。

[2381] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 414。

[2382] 合成105-c:5-氯-N-(2,4-二氟-3-[5-氟-1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2383] 在室温向2,4-二氟-3-[5-氟-1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(80mg,0.19mmol,1当量)在吡啶(1mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(70mg,0.29mmol,1.5当量)。将反应搅拌2h,然后用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,且合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-70%)洗脱以得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-[5-氟-1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,67%产率),其为黄色固体。

[2384] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 619。

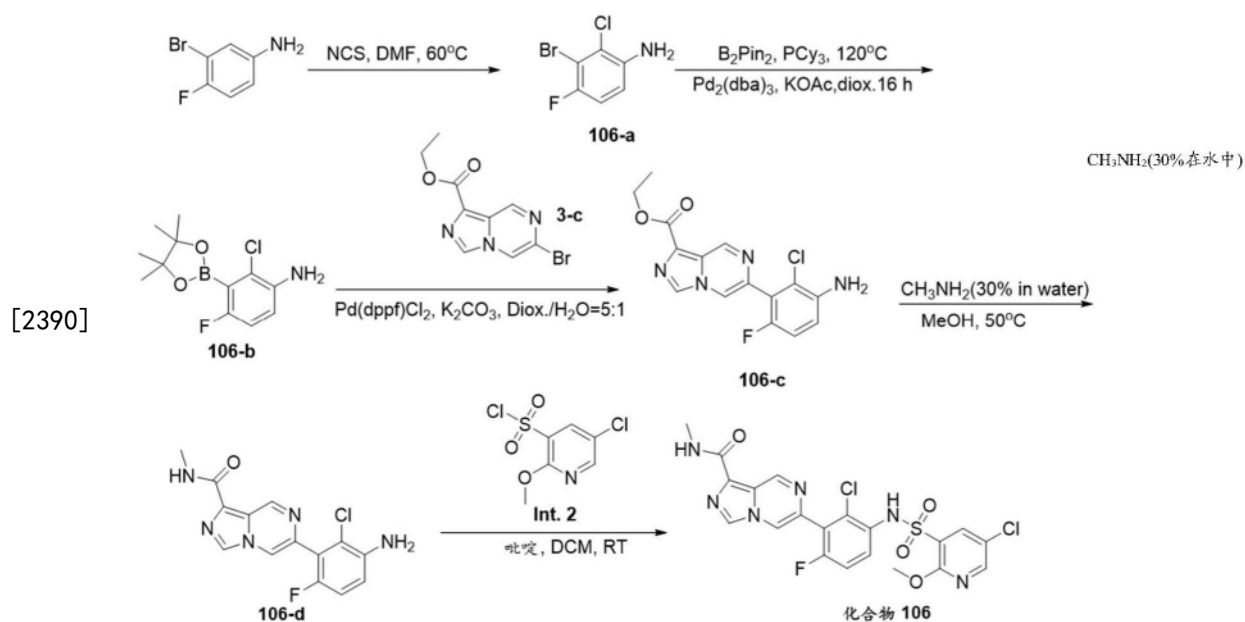
[2385] 合成化合物105:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2386] 在室温向搅拌的5-氯-N-(2,4-二氟-3-[5-氟-1-[2-(氧杂环己烷-2-基)吡唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,1当量)滴加HCl在MeOH(1mL,4M)中的溶液。将反应在室温搅拌2h且真空浓缩。残余物用饱和NaHCO₃(aq.)溶液碱化至pH 8。所得混合物用EtOAc(3x50mL)萃取,且合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm,5μm,10nm;流动相:15-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,UV;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(42mg,60%产率),其为白色固体。

[2387] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 535。

[2388] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.93 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 1H), 7.29 (td, J=9.1, 1.6Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[2389] 实施例121:合成:6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物106)



[2391] 合成106-a: 3-溴-2-氯-4-氟苯胺

[2392] 向250mL圆底烧瓶填充3-溴-4-氟苯胺(8g, 42mmol, 1当量)、DMF(100mL)和NCS(5.6g, 42mmol, 1当量)。所得溶液在60℃在油浴中搅拌过夜。将反应混合物冷却且用200mL水稀释, 然后用3x100mL乙酸乙酯萃取。有机物用200mL水和200mL盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱以得到3-溴-2-氯-4-氟苯胺(4.9g, 52%产率), 其为浅棕色固体。

[2393] 合成106-b: 2-氯-4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2394] 向100mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的圆底烧瓶中添加3-溴-2-氯-4-氟苯胺(1g, 4.5mmol, 1当量)、二噁烷(40mL)、二(频哪醇合)二硼(1.36g, 5.3mmol, 1.2当量)、K₂OAc(0.87g, 8.9mmol, 2当量)、PCy₃(0.25g, 0.9mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃(0.41g, 0.44mmol, 0.1当量)。所得溶液在120℃在氮气气氛下搅拌16h。将反应混合物冷却且真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到2-氯-4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1g), 其为粗物质, 浅棕色油状物。

[2395] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 272

[2396] 合成106-c: 6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[2397] 向40mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(280mg, 1.0mmol, 1当量)、二噁烷(10mL)、H₂O(2mL)、2-氯-4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(338mg, 1.24mmol, 1.2当量)、K₂CO₃(287mg, 2.07mmol, 2当量)和Pd(dppf)Cl₂(76mg, 0.1mmol, 0.1当量)。将反应在80℃在氮气气氛下搅拌3h。所得混合物真空浓缩且残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 10-80% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(100mg, 29%产率), 其为白色固体。

[2398] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 335

[2399] 合成106-d: 6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2400] 向40mL小瓶填充6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(100mg, 0.3mmol, 1当量)、MeOH(3mL)和甲基胺溶液(30%的水溶液, 0.5mL)。将反应在油浴中在50℃搅拌8h, 然后真空浓缩以得到6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(80mg, 粗物质), 其为白色固体, 将其用于下一步而不用进一步纯化。

[2401] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 320

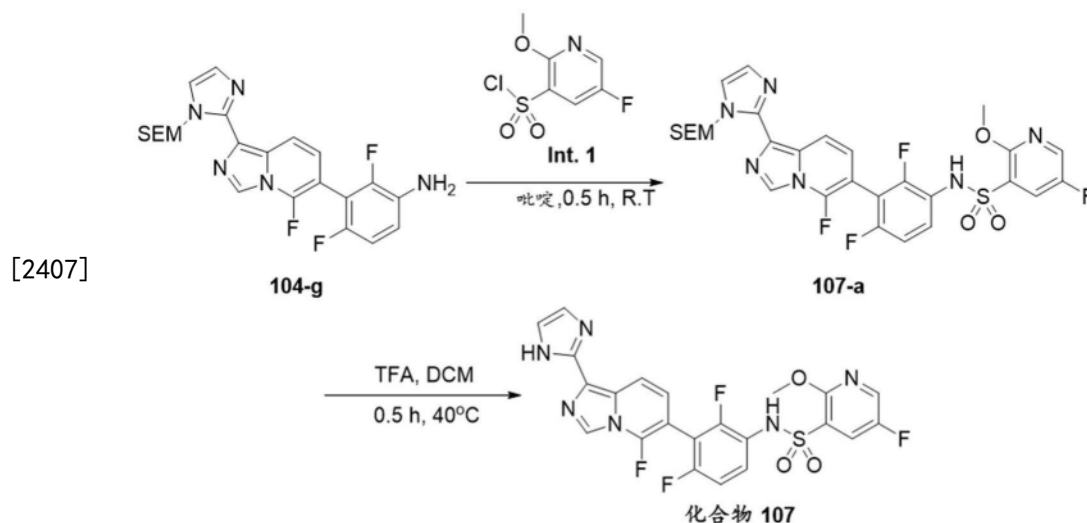
[2402] 合成化合物106: 6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2403] 向40mL小瓶填充6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(50mg, 0.15mmol, 1当量)、吡啶(3mL)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(56mg, 0.23mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌过夜且在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 20-60% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(24mg, 29%产率), 其为白色固体。

[2404] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 525

[2405] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.63 (d, J=1.7Hz, 2H), 8.45 (dd, J=19.7, 3.8Hz, 2H), 8.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.50 (dd, J=9.0, 5.6Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.84 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[2406] 实施例122: 合成N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物107)



[2408] 合成107-a: N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2409] 在室温向2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg, 0.435mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌混合物中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(196mg, 0.87mmol, 2当量)。将反应搅拌30min, 然后用水(20mL)稀释。所得混合物用EA(3x20mL)萃取, 且合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA(1/1)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(124mg, 44%产率),

其为淡黄色固体。

[2410] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 649.

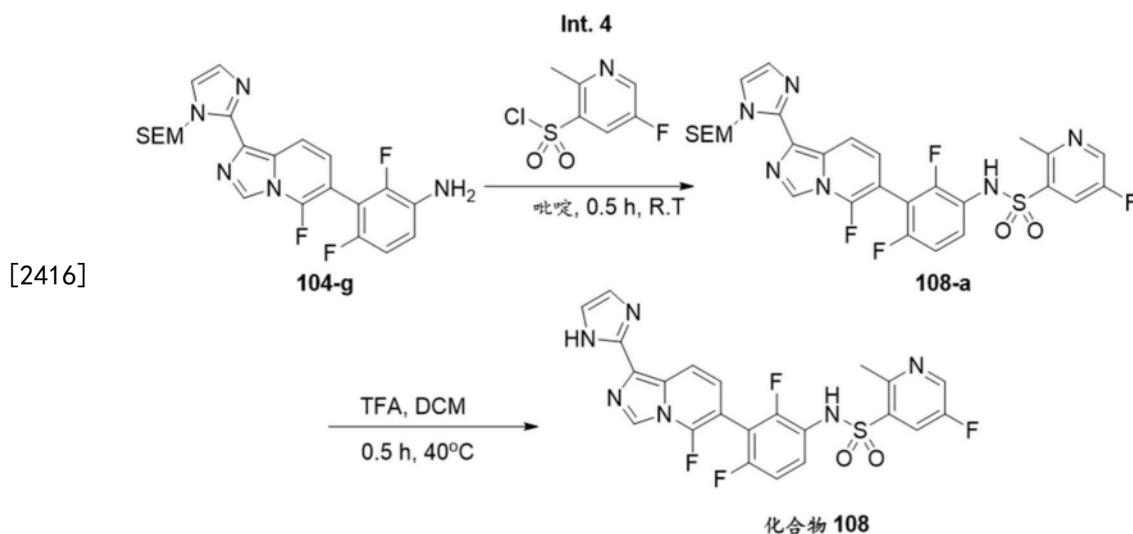
[2411] 合成化合物107: N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2412] 将N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg, 0.15mmol, 1当量)在DCM(1mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在40℃搅拌30分钟。将混合物冷却且真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm, 5 μ m, 10nm;流动相:5-45%1:1MeOH:MeCN/0.05%氨水;流速:90mL/min;以得到N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(47mg, 59%产率),其为白色固体。

[2413] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 519.

[2414] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 12.51 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=7.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.24 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.95 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[2415] 实施例123:合成N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物108)



[2417] 合成108-a: N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2418] 在室温向2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg, 0.44mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌混合物中添加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(182mg, 0.87mmol, 2当量)。将反应在室温搅拌30分钟,然后用水(20mL)稀释。所得混合物用EA(3x20mL)萃取,且合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/1)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(109mg, 40%产率),其为淡黄色固体。

[2419] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 633。

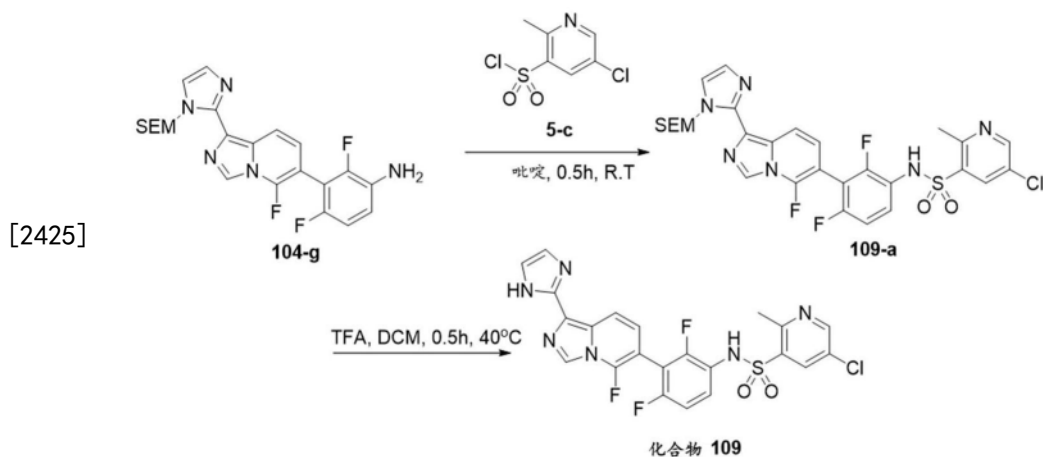
[2420] 合成化合物108:N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2421] 将N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(85mg, 0.13mmol, 1当量)在DCM(1mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在40℃搅拌30分钟。将混合物冷却且真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm, 5 μ m, 10nm;流动相:5-45%1:1MeOH:ACN/0.05%氨水;流速:90mL/min;以得到N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(48mg, 71%产率),其为白色固体。

[2422] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 503。

[2423] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (br, 1H), 8.74-8.69 (m, 2H), 8.11 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dt, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.93 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.78 (s, 3H)。

[2424] 实施例124:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物109)



[2426] 合成109-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2427] 在室温向2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg, 0.44mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌混合物中添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(197mg, 0.87mmol, 2当量)。将反应在室温搅拌30分钟,然后用水(20mL)稀释。所得混合物用EA(3x20mL)萃取,且合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(1/1)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(113mg, 40%产率),其为淡黄色固体。

[2428] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 649。

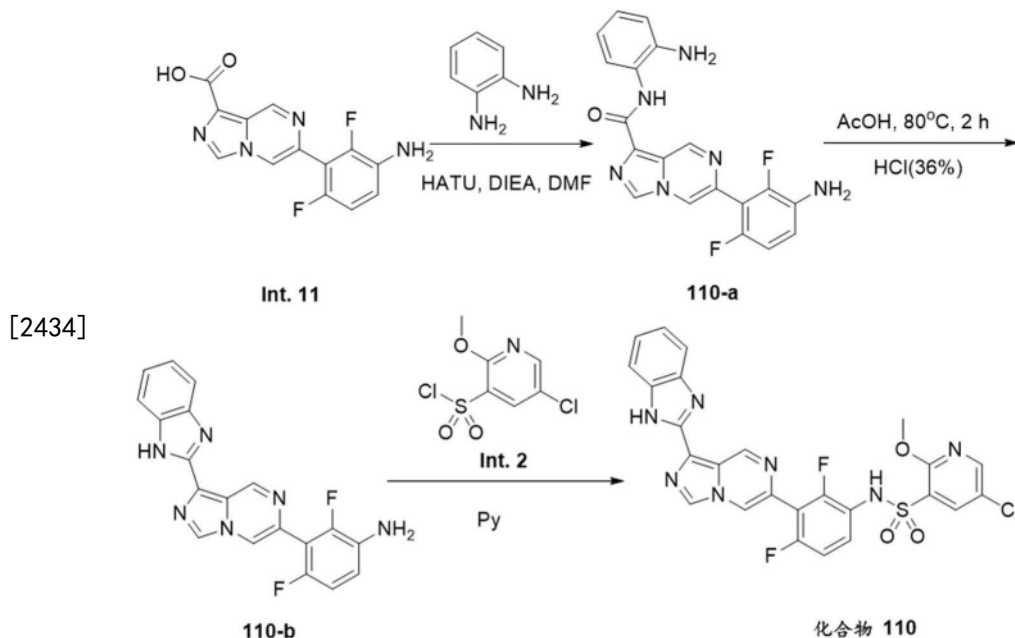
[2429] 合成化合物109:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2430] 将5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(90mg,0.139mmol,1当量)在DCM(1mL)和TFA(0.5mL)中的溶液在40℃搅拌30分钟。将混合物冷却且真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm,5 μ m,10nm;流动相:5-45%1:1MeOH:MeCN/0.05%氨水;流速:90mL/min;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(58mg,81%产率),其为白色固体。

[2431] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:519。

[2432] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 11.87(s,1H),8.75-8.74(m,1H),8.69(s,1H),8.13-8.06(m,2H),7.44(td,J=9.0,5.9Hz,1H),7.33-7.20(m,1H),7.12(s,2H),6.93(t,J=8.2Hz,1H),2.77(s,3H)。

[2433] 实施例125:合成N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物110)



[2435] 合成110-a:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-(2-氨基苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2436] 向40mL小瓶添加6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸(1.2g,4.1mmol,1当量)、HATU(1.73g,4.6mmol,1.1当量)、DIEA(1.66g,13mmol,3当量)和DMF(12mL)。所得混合物在室温搅拌30分钟。向邻苯二胺(0.46g,0.45mmol,1当量)在DMF(12mL)中的搅拌溶液中滴加活化的酸溶液。将反应搅拌2h,然后用水(100mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-(2-氨基苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(840mg,53%产率),其为灰白色固体。

[2437] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:381。

[2438] 合成110-b:3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺

[2439] 向40mL小瓶添加6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-(2-氨基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(830mg, 2.2mmol, 1当量)和AcOH(8mL)。所得混合物在80℃搅拌2h, 然后冷却且用水(200mL)稀释。沉淀的固体通过过滤收集且用水洗涤(3x10mL), 然后干燥。其得到3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺和N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]乙酰胺的混合物(710mg), 其为灰白色固体。其用36% HCl水溶液(7mL)处理, 在100℃搅拌2h。所得混合物真空浓缩且用水(100mL)稀释。混合物用饱和NaHCO₃(aq.)调节至pH 7且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x100mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF(1:1)洗脱以得到3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(590mg, 75%产率), 其为淡黄色固体。

[2440] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 363。

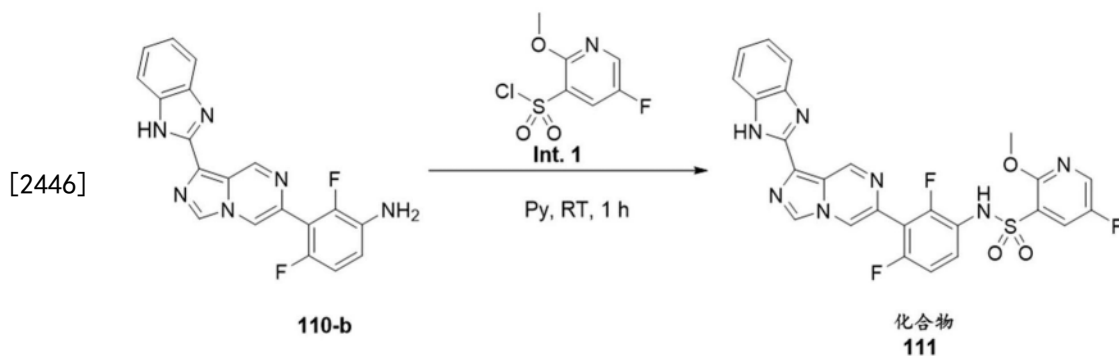
[2441] 合成化合物110: N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2442] 向8mL小瓶添加3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(50mg, 0.14mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(66mg, 0.27mmol, 2当量)和吡啶(1mL)。将反应在室温搅拌2h, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF(1:1)洗脱以得到N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(24mg, 31%产率), 其为黄色固体。

[2443] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 568。

[2444] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.77 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 1H), 7.61-7.35 (m, 2H), 7.33-7.14 (m, 3H), 3.94 (s, 3H)。

[2445] 实施例126: 合成N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物111)



[2447] 合成化合物111: N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

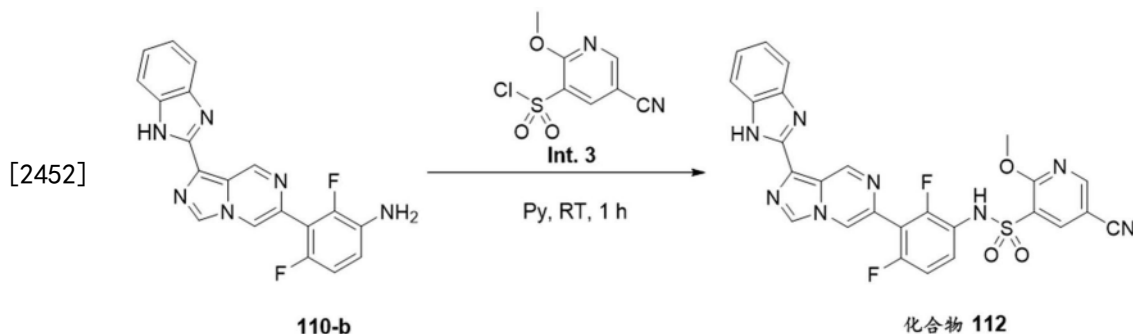
[2448] 向8mL小瓶添加3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(60mg, 0.17mmol, 1当量)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(74mg, 0.33mmol, 2当量)和吡啶(1mL)。所得混合物在室温搅拌2h且在减压下浓缩。将固体用DCM(5mL)洗涤, 且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF(1:1)洗脱。其得到N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(31mg, 34%产率)

率), 其为黄色固体。

[2449] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 552.

[2450] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.74 (d, $J=32.8$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.13-7.95 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.63-7.34 (m, 2H), 7.31-7.16 (m, 3H), 3.93 (s, 3H)。

[2451] 实施例127: 合成N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物112)



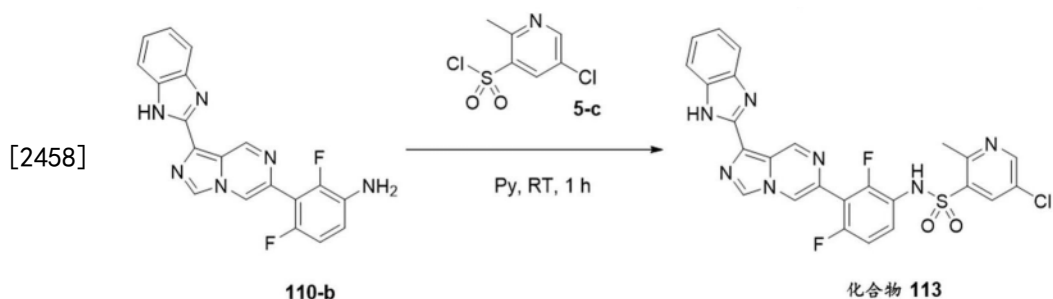
[2453] 合成化合物112: N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2454] 向8mL小瓶添加3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(60mg, 0.17mmol, 1当量)、5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(74mg, 0.33mmol, 2当量)和吡啶(1mL)。所得混合物在室温搅拌2h, 然后在减压下浓缩。将固体用DCM(5mL)洗涤, 且残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF(1:1)洗脱。其得到N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(38mg, 41%产率), 其为黄色固体。

[2455] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 559.

[2456] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.77 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.60-7.36 (m, 2H), 7.35-7.13 (m, 3H), 4.04 (s, 3H)。

[2457] 实施例128: 合成N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物113)



[2459] 合成化合物113: N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

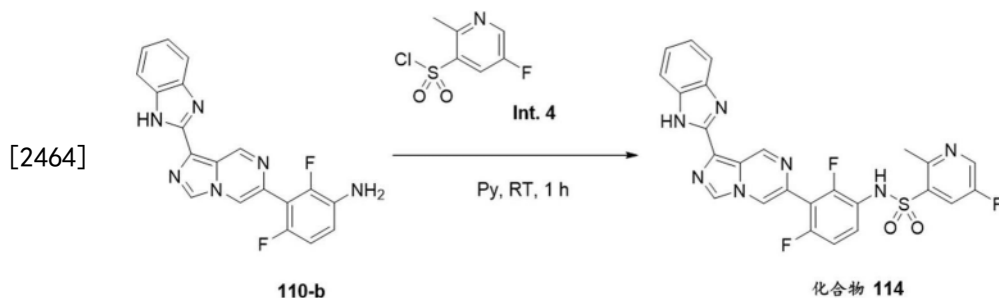
[2460] 向8mL小瓶添加3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(60mg, 0.17mmol, 1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(74mg, 0.33mmol, 2当量)和

吡啶 (1mL)。所得混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。将固体用DCM (5mL) 洗涤且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF (1:1) 洗脱以得到N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (51mg, 56%产率), 其为黄色固体。

[2461] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 552。

[2462] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (1H, s), 10.82 (1H, s), 9.76 (1H, m), 8.81 (2H, m), 8.69 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.35-7.80 (3H, m), 7.16-7.34 (3H, m), 2.80 (3H, s)。

[2463] 实施例129:合成N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (化合物114)



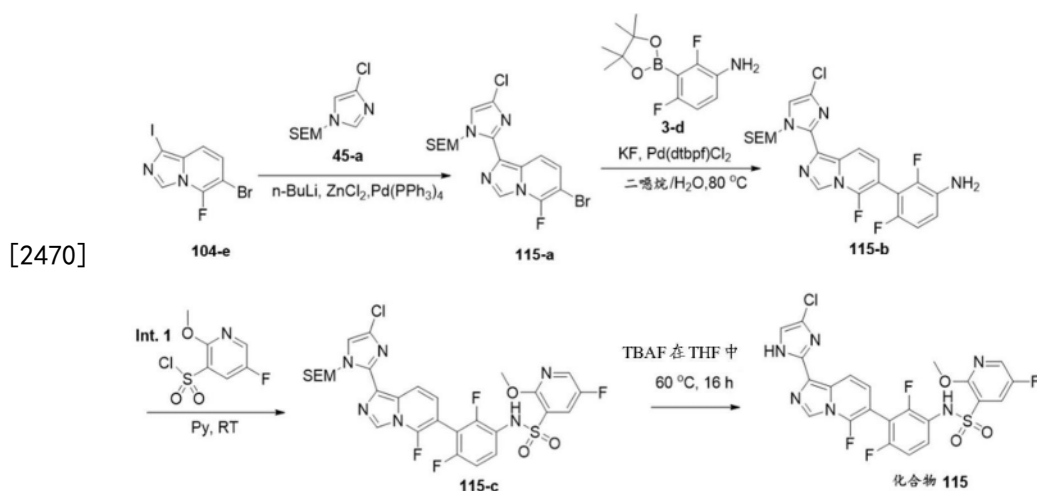
[2465] 合成化合物114:N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2466] 向8mL小瓶添加3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺 (60mg, 0.17mmol, 1当量)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (69mg, 0.33mmol, 2当量) 和吡啶 (1mL)。所得混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。将固体用DCM (5mL) 洗涤,且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF (1:1) 洗脱以得到N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (45mg, 51%产率), 其为黄色固体。

[2467] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 536。

[2468] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.2, 2.9Hz, 1H), 7.78-7.64 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.42 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 2.80 (d, J=1.2Hz, 3H)。

[2469] 实施例130:合成N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物115)



[2471] 合成115-a:2-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[2472] 在-78℃在N₂气氛向4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(2.05g, 8.8mmol, 6当量)在THF(6mL)中的搅拌溶液中滴加2.5M n-BuLi in 己烷(3.5mL, 8.8mmol, 6当量)。所得混合物在低温搅拌30分钟,然后在-78℃滴加1M ZnCl₂ in Et₂O(8.8mL, 8.8mmol, 6当量)。溶液在室温搅拌30分钟,然后滴加6-溴-5-氟-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶(500mg, 1.46mmol, 1当量)和Pd(PPh₃)₄(339mg, 0.29mmol, 0.2当量)在THF(4mL)中的溶液。将反应在60℃搅拌30分钟,然后冷却和通过添加水(30mL)淬灭。所得混合物用EA(3x30mL)萃取,且合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EA/PE(0-30%)洗脱以得到2-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(200mg, 31%产率),其为黄色固体。

[2473] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 445, 447。

[2474] 合成115-b:3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺

[2475] 将2-[6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(220mg, 0.49mmol, 1当量)、2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(315mg, 1.3mmol, 2.5当量)、KF(86mg, 1.5mmol, 3当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(97mg, 0.15mmol, 0.3当量)在二噁烷(2.2mL)和H₂O(0.2mL)中的溶液在80℃在氮气气氛下搅拌6h。将混合物冷却且用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,且合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱以得到3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(190mg, 78%产率),其为黄色固体。

[2476] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 494。

[2477] 合成115-c:N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2478] 在室温向3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(80mg, 0.16mmol, 1当量)在吡啶(1mL)中的搅拌

溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(73mg, 0.32mmol, 2当量)。将反应在室温搅拌2h, 然后用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/PE(0-50%)洗脱以得到N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg, 72%产率), 其为黄色固体。

[2479] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 683。

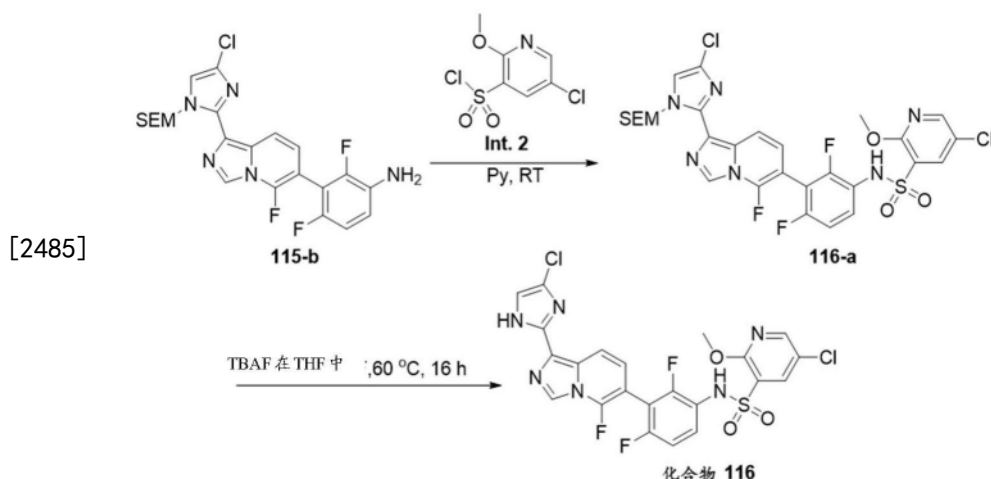
[2480] 合成化合物115: N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2481] 将N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg, 0.12mmol, 1当量)在1M TBAF的THF溶液(0.8mL, 0.8mmol, 6.8当量)中的溶液在60℃搅拌过夜。将混合物冷却且用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机物用sat. NH₄Cl(aq.)洗涤和盐水, 用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, XBridge Prep C18 OBD, 5μm, 19*150mm; 流动相: 16-39% MeCN/0.05% 氨水; 检测器, uv; 以得到N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(16mg, 25%产率), 其为灰色固体。

[2482] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 553。

[2483] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.89(s, 1H), 10.48(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.45(d, J=3.0Hz, 1H), 8.08-7.96(m, 2H), 7.52-7.38(m, 1H), 7.25(d, J=6.8Hz, 2H), 7.06-6.95(m, 1H), 3.90(s, 3H)。

[2484] 实施例131: 合成5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物116)



[2486] 合成116-a: 5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2487] 在室温向3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(80mg, 0.16mmol, 1当量)在吡啶(1mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(79mg, 0.32mmol, 2当量)。将反应搅拌2h, 然后用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤, 用无水

Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE (0-50%)洗脱以得到5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(75mg,66%产率),其为黄色固体。

[2488] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 699。

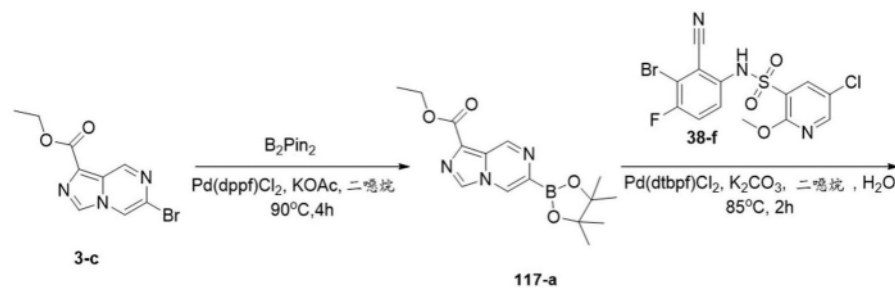
[2489] 合成化合物116:5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2490] 将5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(80mg,0.11mmol,1当量)在TBAF (0.8mL,0.8mmol,7当量)中的溶液在60℃搅拌过夜,然后冷却且用水(5mL)稀释。所得混合物用EtOAc (3x20mL)萃取。合并的有机物用sat. NH₄Cl (aq.)和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,XBridge Prep C18 OBD,5μm,19*150mm;流动相:19-40%MeCN/0.05%氨水;检测器,uv;得到5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(7.6mg,12%产率),其为灰白色固体。

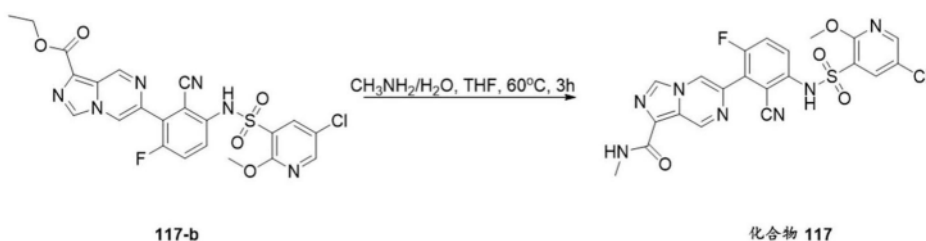
[2491] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 569。

[2492] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.90 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[2493] 实施例132:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物117)



[2494]



[2495] 合成117-a:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯

[2496] 向25mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸乙酯(300mg,1mmol,1当量)、二噁烷(10mL)、二(频哪醇合)二硼(423mg,1.7mmol,1.5当量)、Pd(dppf)Cl₂(81.3mg,0.1mmol,0.1当量)和KOAc(327mg,3.3mmol,3当量)。所得溶液在油浴中在90℃搅拌4h。该溶液直接用于下一步。

[2497] 合成117-b:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯

[2498] 向步骤1的溶液添加N-(3-溴-2-氰基-4-氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(300mg, 0.72mmol, 1当量)、Pd(dtbpf)Cl₂(47mg, 0.07mmol, 0.1当量)、K₂CO₃(296mg, 2.16mmol, 3当量)和H₂O(3mL)。所得溶液在85℃搅拌4h,然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(150mg),其为白色固体。

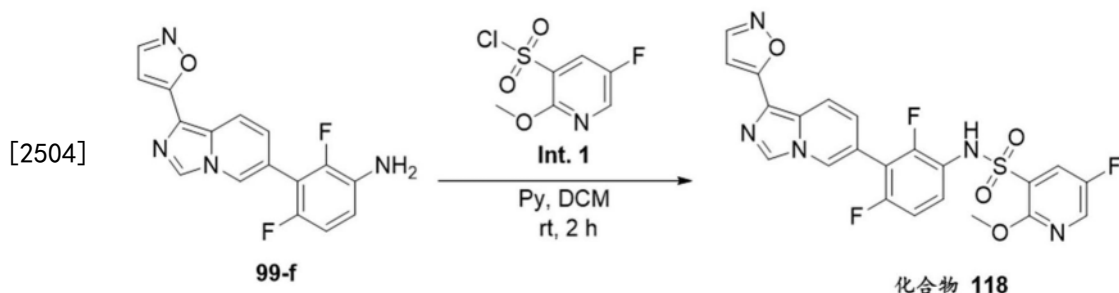
[2499] 合成化合物117:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2500] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充30%CH₃NH₂/H₂O(2mL)、THF(5mL)和6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(150mg, 0.28mmol, 1当量)。所得溶液在50℃搅拌2h,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm 5μm 10nm,流动相:5-30%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氰基-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(2mg),其为白色固体。

[2501] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:516

[2502] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.87(br s,1H),9.53(d,J=1.7Hz,1H),8.71(d,J=16.3Hz,1H),8.44(d,J=4.9Hz,1H),8.36-8.20(m,1H),8.18-8.08(m,1H),8.05(d,J=2.6Hz,1H),7.52-7.30(m,2H),3.86(s,3H),2.82(d,J=4.8Hz,3H)。

[2503] 实施例133:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物118)



[2505] 合成化合物118:N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

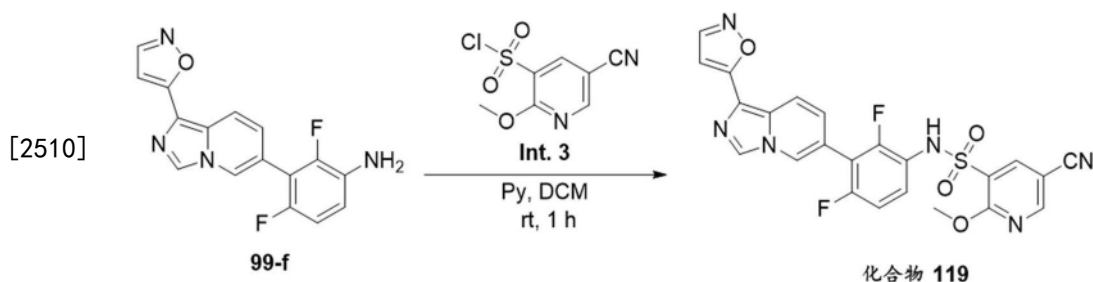
[2506] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)和吡啶(76mg, 0.96mmol, 3当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(108mg, 0.48mmol, 1.5当量)。将反应在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相:10-40%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(30mg, 19%产率),其为白色固体。

[2507] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:502

[2508] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.46(s,1H),8.69-8.62(m,3H),8.48(d,J=3.0Hz,

1H), 8.12-7.97 (m, 2H), 7.38 (td, J=8.9, 6.0Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J=9.5, 1.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[2509] 实施例134:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物119)



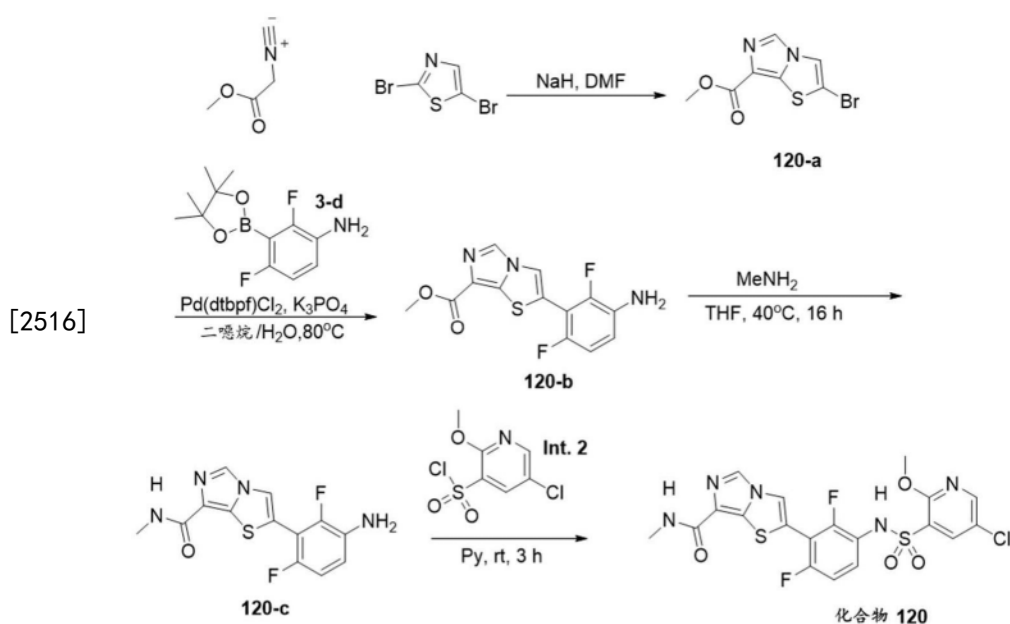
[2511] 合成化合物119:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2512] 向2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)和吡啶(76mg, 0.96mmol, 3当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(111mg, 0.48mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,Welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:5-40%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(30mg, 18%产率),其为白色固体。

[2513] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 509

[2514] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.70-8.58 (m, 3H), 8.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.40 (td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.27 (td, J=9.2, 1.5Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.78 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[2515] 实施例135:合成2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺(化合物120)



[2517] 合成120-a:2-溴咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酸甲酯

[2518] 在-20℃向2-异氰基乙酸甲酯(0.82g, 8mmol, 2当量)在DMF中的溶液中添加氢化钠(0.2g, 8mmol, 2当量)。将混合物搅拌15分钟。添加2,5-二溴噻唑(1g, 4mmol, 1当量)且混合物温热至室温且搅拌3h。反应通过在0℃添加水/冰(50mL)淬灭,然后用EtOAc(3x25mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到2-溴咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酸甲酯(500mg, 47%产率),其为黄色固体。

[2519] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 261, 263

[2520] 合成120-b:2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酸甲酯

[2521] 向2-溴咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酸甲酯(580mg, 2.2mmol, 1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(850mg, 3mmol, 1.5当量)在二噁烷(50mL)和H₂O(10mL)中的溶液中添加K₃PO₄(943mg, 4.4mmol, 2当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(145mg, 0.2mmol, 0.1当量)。在90℃搅拌1h在氮气氛后,所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱以得到2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酸甲酯(550mg, 80%产率),其为黄色固体。

[2522] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 310

[2523] 合成120-c:2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺

[2524] 将2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酸甲酯(550mg, 1.8mmol, 1当量)和40%甲基胺水溶液(5mL)在THF(5mL)中的溶液在40℃搅拌16h。所得混合物真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相:20-85%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;得到2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺(300mg, 55%产率),其为黄色固体。

[2525] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 309

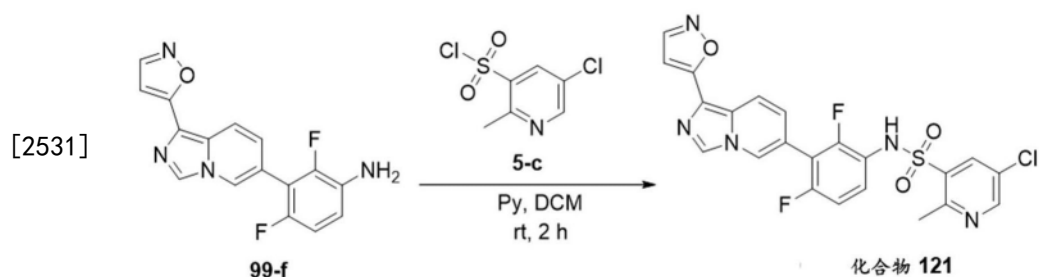
[2526] 合成化合物120:2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺

[2527] 向2-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺(150mg, 0.49mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(141mg, 0.59mmol, 1.2当量)。所得混合物搅拌3h,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相:20-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器, 220nm;得到2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺(150mg),其为黄色固体。

[2528] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 514

[2529] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.54(s, 1H), 8.52(d, J=2.6Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.07(dd, J=9.8, 3.7Hz, 2H), 7.42(td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.31(ddd, J=10.5, 9.0, 1.5Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.77(d, J=4.7Hz, 3H)。

[2530] 实施例136:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物121)



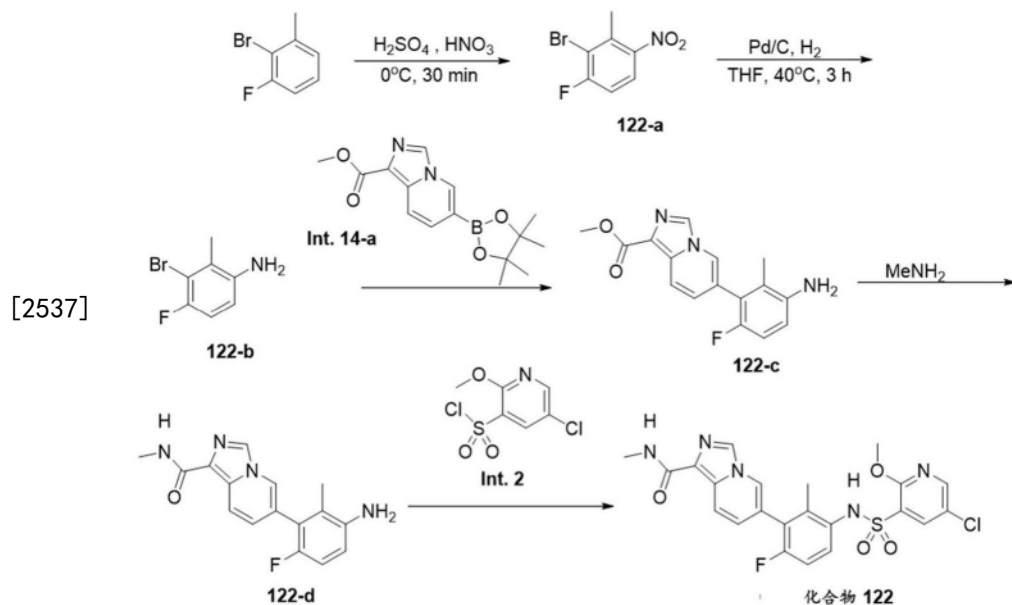
[2532] 合成化合物121:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2533] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.32mmol,1当量)和吡啶(76mg,0.96mmol,3当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(109mg,0.48mmol,1.5当量)。所得混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:2-47%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(20mg,13%产率),其为白色固体。

[2534] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 502

[2535] ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (dd, J=4.9, 1.7Hz, 2H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.53 (td, J=9.0, 5.7Hz, 1H), 7.15 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 2.85 (s, 3H)。

[2536] 实施例137:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟-2-甲基苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物122)



[2538] 合成122-a:2-溴-1-氟-3-甲基-4-硝基苯

[2539] 在0°C在氮气氛下向2-溴-1-氟-3-甲基苯(5g,26.4mmol,1当量)在H₂SO₄(66mL)中的搅拌溶液中滴加HNO₃(3.3g,52mmol,2当量)。将反应搅拌30分钟,然后用水(100mL)稀释。所得混合物用EtOAc(2x50mL)萃取,且合并的有机物用盐水(1x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(50:1)洗脱以得到2-

溴-1-氟-3-甲基-4-硝基苯 (2g, 32% 产率), 其为灰白色固体。

[2540] 合成122-b: 3-溴-4-氟-2-甲基苯胺

[2541] 在压力罐中向2-溴-1-氟-3-甲基-4-硝基苯 (1g, 4.3mmol, 1当量) 在10mL THF中的溶液中添加Pd/C (10%, 200mg)。将混合物在40℃在2atm氢气压下氢化3h, 通过硅藻土垫过滤且在减压下浓缩以得到3-溴-4-氟-2-甲基苯胺 (500mg, 57% 产率), 其为白色固体。

[2542] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 204, 206

[2543] 合成122-c: 6-(3-氨基-6-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸酯

[2544] 向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (550mg, 1.8mmol, 1当量) 和3-溴-4-氟-2-甲基苯胺 (557mg, 2.7mmol, 1.5当量) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加K₃PO₄ (772mg, 3.6mmol, 2当量) 和Pd (dtbpf) Cl₂ (118mg, 0.18mmol, 0.1当量)。在90℃在氮气氛围搅拌3h后, 所得混合物在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (1:8) 洗脱以得到6-(3-氨基-6-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (400mg, 73% 产率), 其为棕色固体。

[2545] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 300

[2546] 合成122-d: 6-(3-氨基-6-氟-2-甲基苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2547] 在室温向6-(3-氨基-6-氟-2-甲基苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (200mg, 0.67mmol, 1当量) 在THF (5mL) 中的搅拌混合物滴加40% 甲基胺水溶液 (5mL)。所得混合物在室温搅拌16h, 然后在减压下浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化, 使用以下条件: 柱, C18 硅胶; 流动相: 15-75% MeOH/水; 检测器, UV 254nm 以得到6-(3-氨基-6-氟-2-甲基苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (180mg, 90% 产率), 其为白色固体。

[2548] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 299

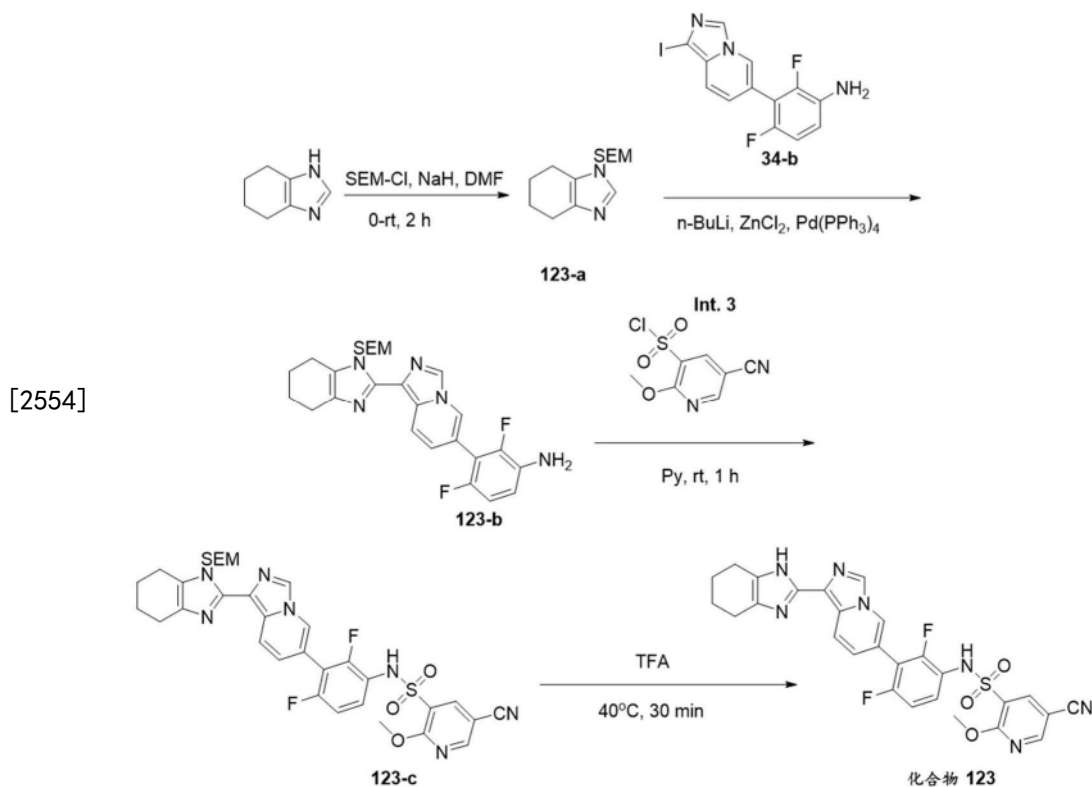
[2549] 合成化合物122: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟-2-甲基苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2550] 在室温向6-(3-氨基-6-氟-2-甲基苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (80mg, 0.3mmol, 1当量) 在吡啶 (2mL) 中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (78mg, 0.36mmol, 1.2当量) 在DCM (2mL) 中的溶液。将反应搅拌2h, 然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 25-65% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟-2-甲基苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (30mg, 22% 产率), 其为白色固体

[2551] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 504

[2552] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.49-8.39 (m, 2H), 8.13 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.06 (dd, J=13.6, 3.7Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.9, 5.5Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.06 (d, J=10.5Hz, 3H)。

[2553] 实施例138: 合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物123)



[2555] 合成123-a:1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑

[2556] 向100mL 3颈圆底烧瓶添加4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑(500mg,4.1mmol,1当量)在DMF(5mL)中的溶液。在0℃分批添加60%NaH的油溶液(294mg,12.2mmol,3当量),且所得混合物在冰浴中搅拌30分钟。在0℃向其滴加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(682mg,4.1mmol,1当量)。将反应在室温搅拌2h,然后用水(100mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑(800mg,77%产率),其为无色油状物。

[2557] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:253。

[2558] 合成123-b:2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2559] 向40mL瓶添加1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑(408mg,1.6mmol,3当量)在THF(5mL)中的溶液。在-78℃向其滴加2.5M n-BuLi的己烷溶液(0.7mL,1.6mmol,3当量)。所得混合物在-78℃搅拌1h,然后添加1M ZnCl₂的醚溶液(1.6mL,1.6mmol,1当量)。将其搅拌1h至室温,然后添加2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg,0.54mmol,1当量)、Pd(PPh₃)₄(62mg,0.054mmol,0.1当量)。将反应在60℃搅拌1h,然后冷却且用水(100mL)稀释。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5a]吡啶-6-基]苯胺(120mg,33%产率),其为浅棕色固体。

[2560] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 496。

[2561] 合成123-c: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2562] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (200mg, 0.4mmol, 1当量)、5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (188mg, 0.81mmol, 2当量) 和吡啶 (1mL)。所得混合物在室温搅拌2h, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF (1:1) 洗脱以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (210mg, 58% 产率), 其为棕色固体。

[2563] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 692。

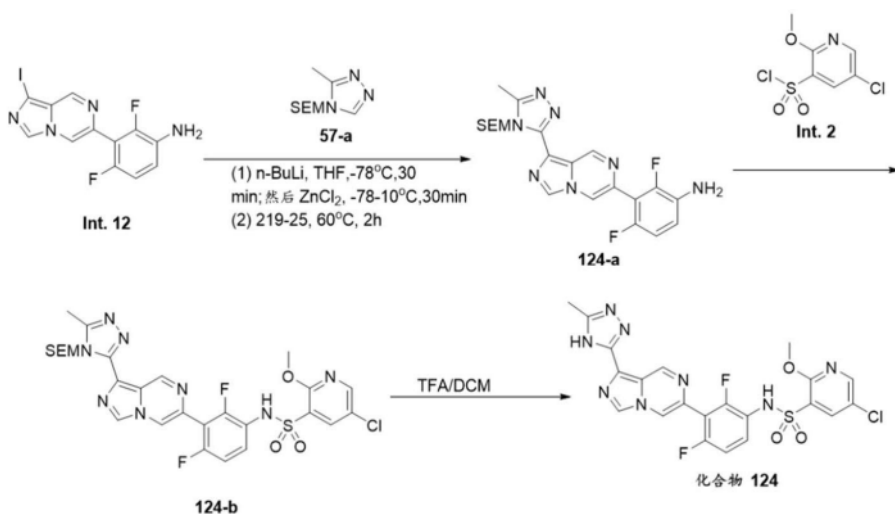
[2564] 合成化合物123: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2565] 向8mL小瓶添加5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (190mg, 0.28mmol, 1当量) 和TFA (5mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟, 然后冷却且真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm 5 μ m 10nm; 流动相: 18-48% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 流速: 90mL/min; 检测器220nm; 以得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (24mg, 16% 产率), 其为黄色固体。

[2566] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 562。

[2567] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (1H, s), 8.48-8.60 (3H, m), 8.21 (1H, d), 7.20-7.45 (2H, m), 6.88 (1H, d), 4.04 (3H, s), 2.57 (4H, m), 1.80 (4H, m)。

[2568] 实施例139: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物124)



[2570] 合成124-a: 2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2571] 在-78℃在N₂气氛向3-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑(2g,9.4mmol,5当量)在THF(20mL)中的溶液中滴加正丁基锂溶液(2.5M在THF,3.75mL,9.4mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟,然后滴加ZnCl₂溶液(1.0M在Et₂O中,9.4mL,9.4mmol)且将混合物在室温搅拌30分钟。然后滴加Pd(PPh₃)₄(434mg,0.38mmol,0.2当量)和2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(700mg,1.88mmol,1当量)在THF(2mL)中的溶液,且将混合物在60℃在氮气氛下搅拌1h。将反应冷却且用水/sat.NH₄Cl(50mL)淬灭。其用1:1醚/EtOAc(2x50mL)萃取。合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(350mg,41%产率),其为黄色固体。

[2572] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:458

[2573] 合成124-b:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2574] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(75mg,0.16mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(48mg,0.2mmol,1.2当量)。将反应在室温搅拌3h,然后用MeOH(2mL)稀释且浓缩。残余物通过反相快速色谱法纯化,使用以下条件:柱,C18硅胶;流动相:25-75%MeOH/水;检测器,UV 254nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg,46%产率),其为白色固体。

[2575] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:663

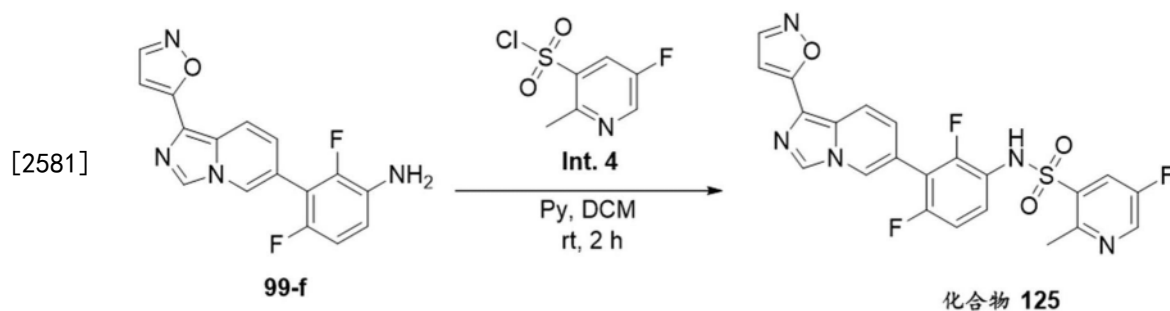
[2576] 合成化合物124:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2577] 向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg,0.075mmol,1当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌2h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:17-53%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(25mg,62%产率),其为白色固体。

[2578] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:533

[2579] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.79(s,1H),10.45(s,1H),9.55(d,J=1.8Hz,1H),8.69-8.56(m,2H),8.51(d,J=2.6Hz,1H),8.09(d,J=2.6Hz,1H),7.46-7.37(m,1H),7.24(t,J=9.1Hz,1H),3.93(s,3H),2.47(s,3H)。

[2580] 实施例140:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物125)



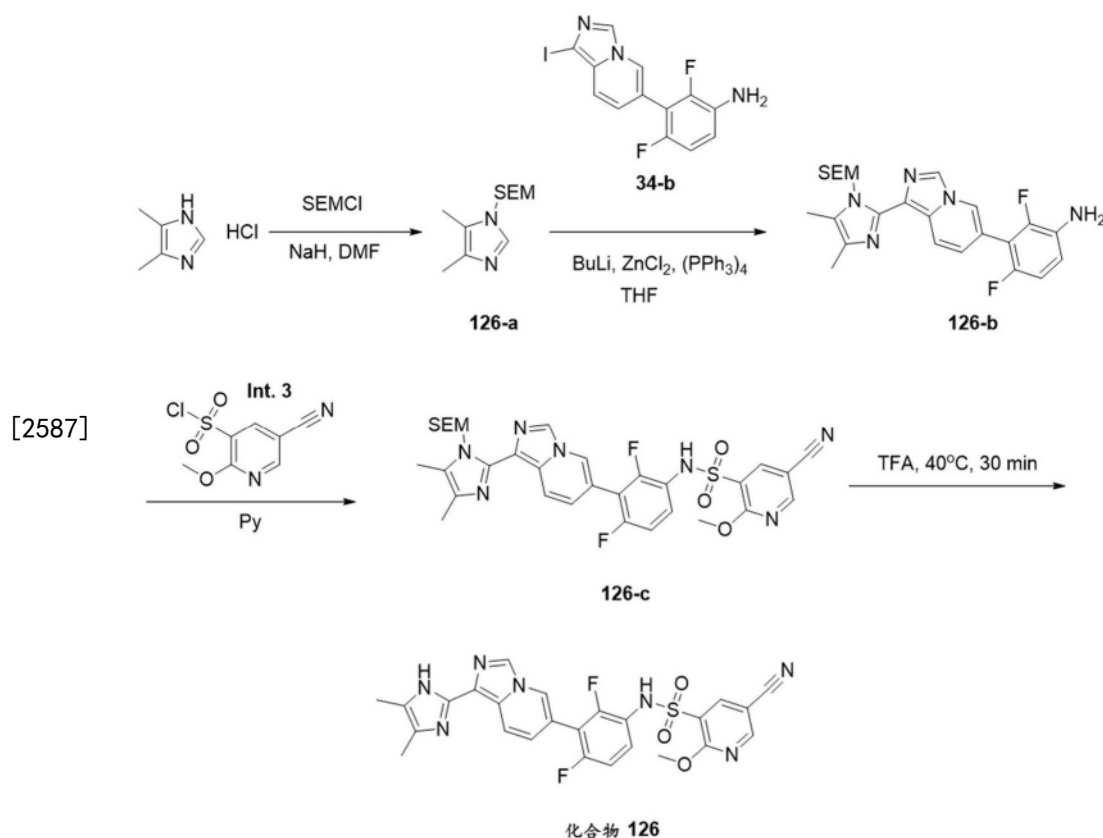
[2582] 合成化合物125:N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2583] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(100mg,0.3mmol,1当量)和吡啶(76mg,0.96mmol,3当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(100mg,0.6mmol,1.5当量)。所得混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:5-40%MeCN/0.05%氨水;检测器220nm;以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(20mg,13%产率),其为白色固体。

[2584] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 486

[2585] ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 8.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 8.50-8.43 (m, 2H), 8.11 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (td, $J=9.0, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.02 (m, 2H), 6.75 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H)。

[2586] 实施例141:合成5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物126)



[2588] 合成126-a:4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[2589] 向40mL小瓶添加4,5-二甲基-1H-咪唑盐酸盐(500mg,3.8mmol,1当量)和DMF(10mL)。将混合物冷却至-30℃且分批添加60%NaH(180mg,7.5mmol,2当量)。所得混合物搅拌30分钟在-30℃,然后滴加2-(氯甲氧基)乙基三甲基硅烷(628mg,3.8mmol,1当量)。将混合物经2hrs搅拌至0℃,然后用水(100mL)淬灭。其用EtOAc(3x100mL)萃取且合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(800mg,94%产率),其为无色油状物。

[2590] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:227。

[2591] 合成126-b:3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺

[2592] 向40mL小瓶添加4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(367mg,1.6mmol,3当量)和THF(5mL)。在-78℃滴加n-BuLi(0.65mL,1.6mmol,3当量)。所得混合物在-78℃搅拌1h,然后添加1MZnCl₂溶液(1.6mL,1.6mmol,3当量)。将混合物经1小时搅拌至室温。向所得混合物添加2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(200mg,0.54mmol,1当量)和Pd(PPh₃)₄(62mg,0.054mmol,0.1当量)。其在60℃在N₂气氛搅拌30分钟。所得混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/THF(1:1)洗脱以得到3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(230mg,81%产率),其为棕色固体。

[2593] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:470。

[2594] 合成126-c:5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2595] 向8mL小瓶添加3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(180mg, 0.38mmol, 1当量)、5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(180mg, 0.77mmol, 2当量)和吡啶(4mL)。所得混合物在室温搅拌2h, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/THF (1:1) 洗脱以得到5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(190mg, 55%产率), 其为棕色固体。

[2596] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 666。

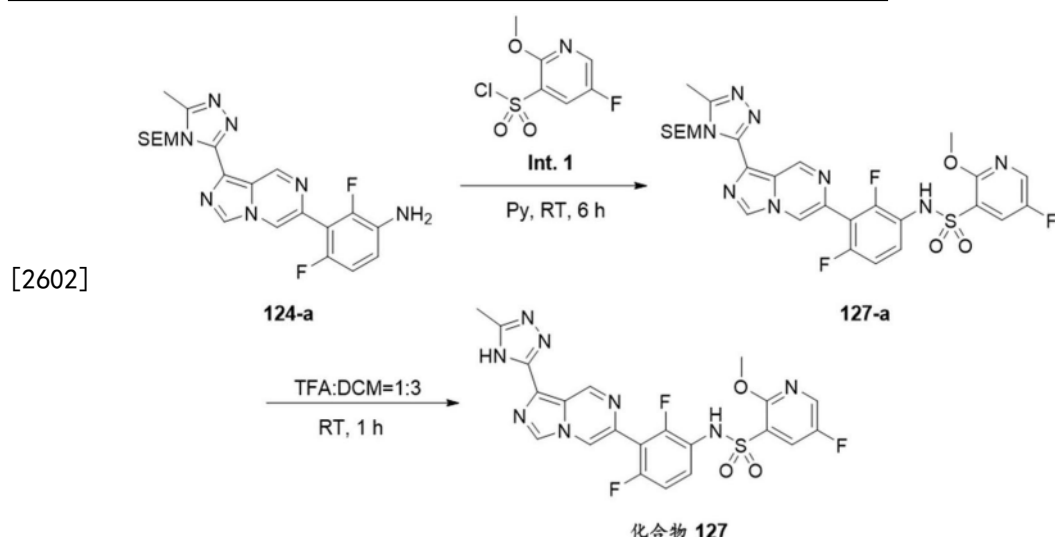
[2597] 合成化合物126:5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2598] 向8mL小瓶添加5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(180mg, 0.27mmol, 1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟, 然后真空浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: XBridge Prep C18 OBD, 5μm, 19*150mm; 流动相: 3-33% MeCN/0.05% 氨水; 流速: 20mL/min; 得到5-氰基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(31mg, 22%产率), 其为黄色固体。

[2599] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 536。

[2600] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.58-11.52 (m, 2H), 8.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.52-8.43 (m, 3H), 8.19 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.35 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.14 (s, 6H)。

[2601] 实施例142: 合成N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物127)



[2603] 合成127-a: N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2604] 向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三

唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(65mg,0.14mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯。将混合物搅拌3h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化Flash-Prep-HPLC,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:35-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(60mg,65%产率),其为白色固体。

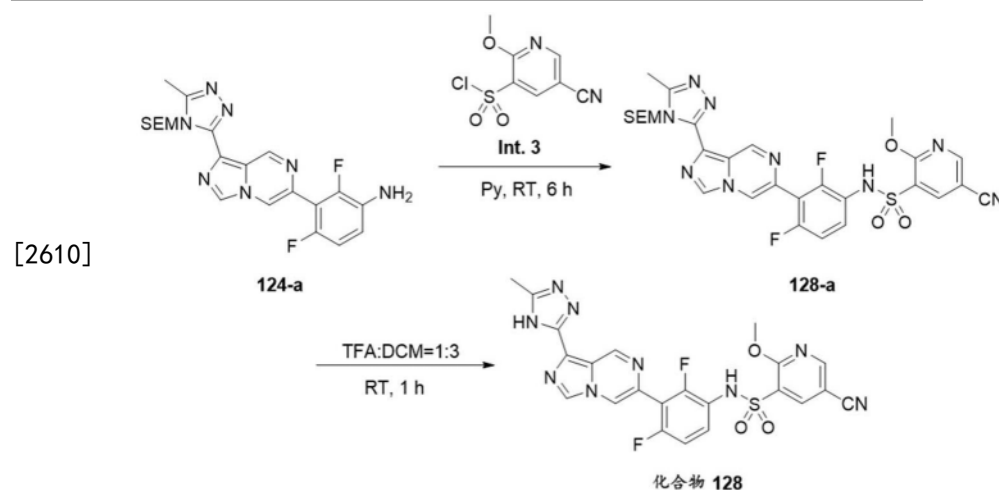
[2605] 合成化合物127:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2606] 在0℃向N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(55mg,0.08mmol,1当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌3h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:5-40%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(35mg,80%产率),其为白色固体。

[2607] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:517

[2608] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 14.03(d,J=144.2Hz,1H),10.43(s,1H),9.55(d,J=1.8Hz,1H),8.61(d,J=17.6Hz,1H),8.46(d,J=3.0Hz,1H),8.03(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.41(s,1H),7.23(t,J=9.2Hz,1H),3.92(s,3H),2.41(d,J=30.1Hz,3H)。

[2609] 实施例143:合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物128)



[2611] 合成128-a:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2612] 向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(65mg,0.14mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(66mg,0.28mmol,2当量)且混合物搅拌6h。所得混合物浓缩且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:25-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得

到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(65mg,70%产率),其为白色固体。

[2613] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 654

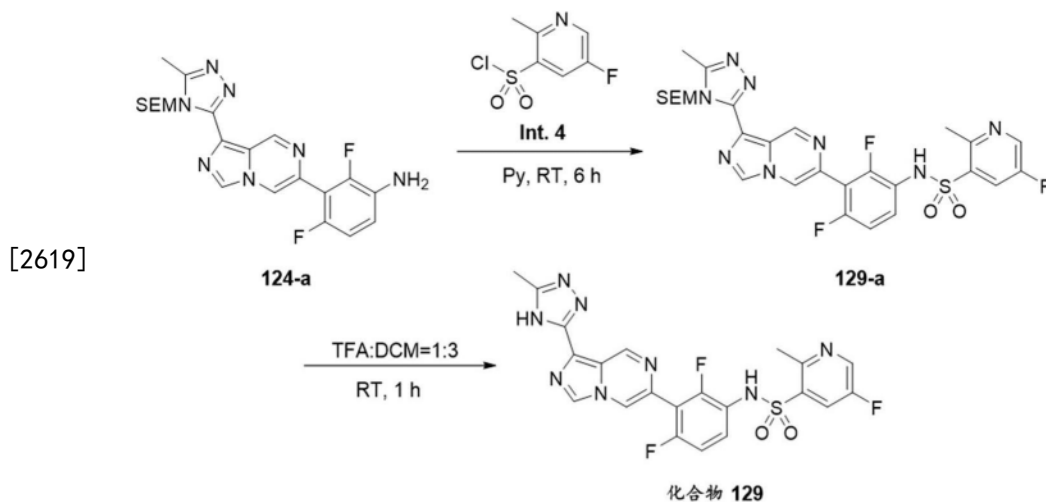
[2614] 合成化合物128:5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2615] 在0℃向5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(60mg)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:3-29%MeCN/0.05%氨水;检测器,220nm;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(25mg),其为白色固体。

[2616] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 524

[2617] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 14.04 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.90-8.40 (m, 3H), 7.42 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[2618] 实施例144:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物129)



[2620] 合成129-a:N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2621] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(100mg,0.22mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(137mg,0.66mmol,3当量)。所得混合物搅拌6h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlashTM C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:25-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(100mg,73%产

率), 其为白色固体。

[2622] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 631

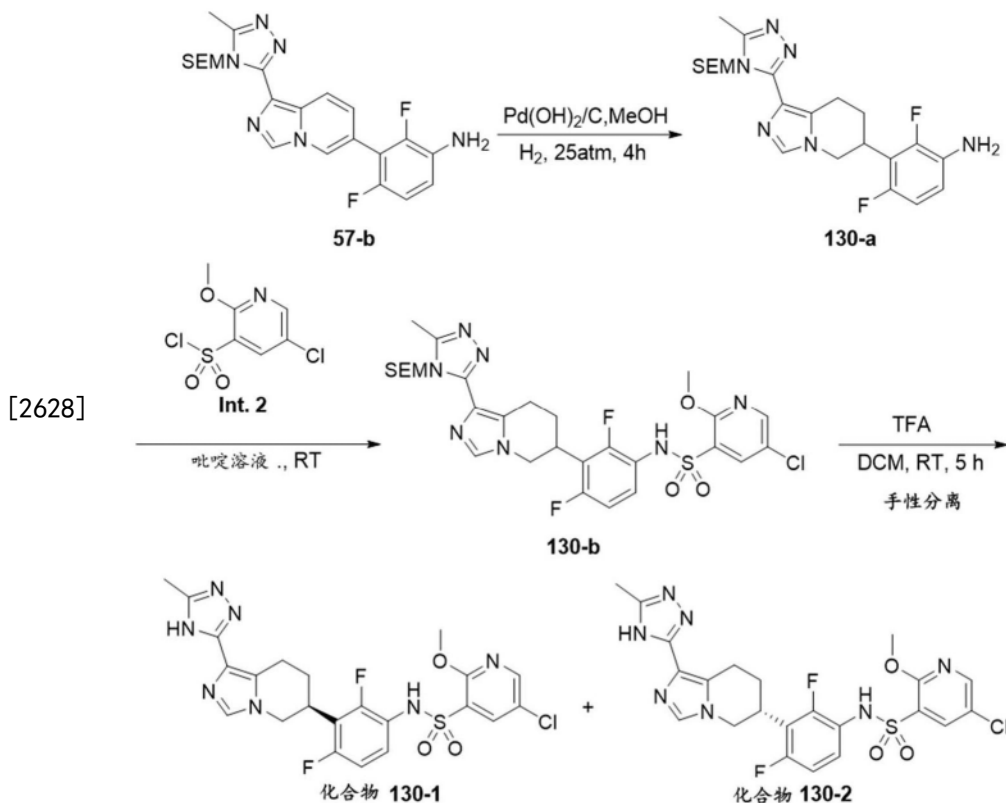
[2623] 合成化合物129: N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2624] 向N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (95mg, 0.15mmol, 1当量) 在DCM(3mL) 在冰浴中中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌1h, 然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 10-45% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 检测器, 220nm; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 (44mg, 58%产率), 其为白色固体。

[2625] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 501

[2626] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 14.02 (d, $J=143.3\text{Hz}$, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.54 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.78-8.68 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=8.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 2.78 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.41 (d, $J=29.6\text{Hz}$, 3H)。

[2627] 实施例145: 合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物130-1&130-2)



[2629] 合成130-a: 2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[2630] 向50mL压力槽反应器填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙

氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(500mg,1.1mmol,1当量)和MeOH(20mL)。添加20%Pd(OH)₂/C(500mg)且混合物在70℃在25atm氢气下搅拌4h。将反应混合物冷却且过滤。将滤液浓缩以得到2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(600mg,92%产率),其为灰白色固体。

[2631] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:461

[2632] 合成130-b:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2633] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(120mg,0.26mmol,1当量)、吡啶(4mL)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(95mg,0.39mmol,1.5当量)。所得溶液搅拌过夜,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:10-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg,58%产率),其为白色固体。

[2634] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:666

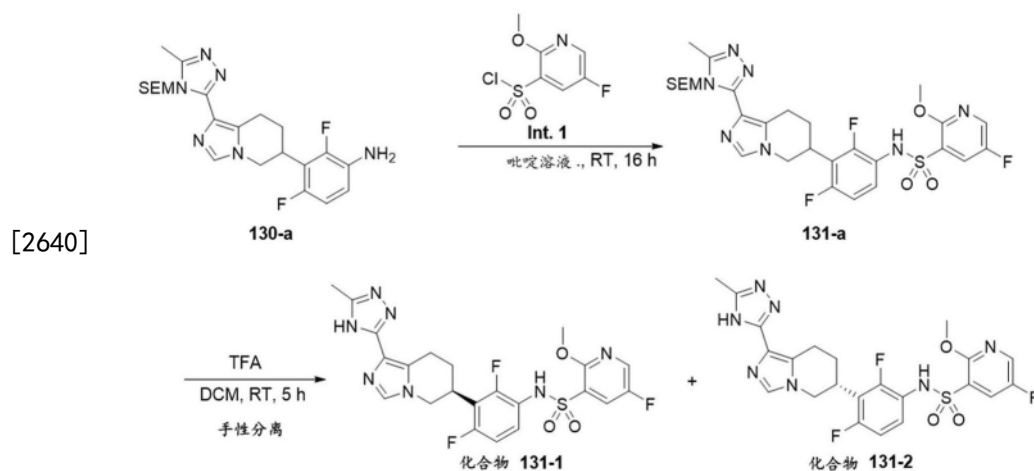
[2635] 合成化合物130-1&130-2:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺向40mL瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(100mg,0.15mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液搅拌5h,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:10-85%MeCN/0.1%甲酸水溶液;检测器,220nm以得到外消旋产物。对映体使用Chiral-Prep-HPLC分离,使用以下条件:柱:手性ART纤维素-SB,3*25cm,5μm;流动相:25%EtOH/己烷,包含0.1%2MNH₃在MeOH;流速:55mL/min;以得到单一对映体5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(RT 13.80mins,10mg,12%产率,立体化学随机指定),其为白色固体和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(RT 15.80mins,10mg 12%产率,立体化学与随机指定的异构体相反),其为白色固体。

[2636] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:536,对于两种异构体

[2637] 130-1:¹NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ13.56(s,1H),10.34(s,1H),8.50(q,J=2.5Hz,1H),8.02(q,J=2.5Hz,1H),7.65(s,1H),7.25(s,1H),7.10(t,J=9.6Hz,1H),4.35-4.23(m,1H),4.07-3.93(m,1H),3.90(s,3H),3.61-3.43(m,1H),3.41-3.32(m,1H),3.01-2.79(m,1H),2.26(s,3H),2.17-1.89(m,2H)。

[2638] 130-2: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.56 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.49 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38-7.18 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17-1.91 (m, 2H)。

[2639] 实施例146: 合成N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物131-1&131-2)



[2641] 合成131-a: N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2642] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (120mg, 0.26mmol, 1当量)、吡啶 (4mL) 和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (88mg, 0.39mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌过夜, 然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μm ; 流动相: 20-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (93mg, 55% 产率), 其为白色固体。

[2643] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 650

[2644] 合成化合物131-1&131-2:

[2645] N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2646] 向40mL瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (90mg, 0.14mmol, 1当量)、DCM (3mL) 和TFA (1mL)。所得溶液搅拌5h, 然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm,

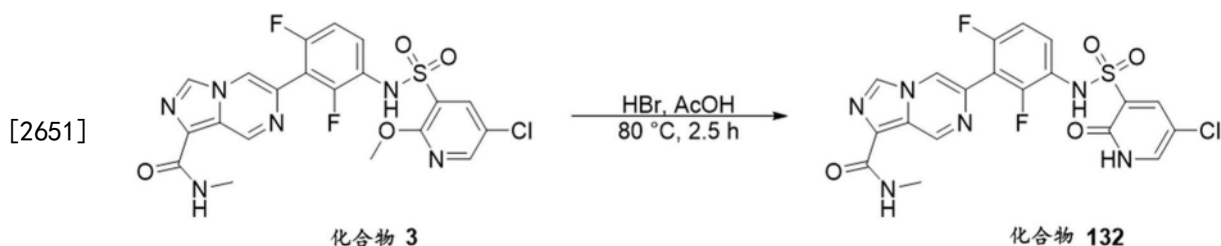
10 μ m;流动相:15-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到外消旋产物。对映体使用Chiral-Prep-HPLC分离,使用以下条件:柱:手性ART纤维素-SB,3*25cm,5 μ m;流动相:25%EtOH/己烷,包含0.1%2M NH₃在MeOH;流速:55mL/min;得到N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(RT 13mins,25mg,35%产率,立体化学随机指定),其为白色固体和N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(RT 16mins,10mg 14%产率,立体化学opposite of随机指定异构体),其为白色固体。

[2647] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:520,对于两种异构体

[2648] 131-1:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.56(br s,1H),10.33(br s,1H),8.47(d,J=3.0Hz,1H),7.97(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.66(br s,1H),7.25(td,J=8.9,5.7Hz,1H),7.15-7.05(m,1H),4.30(dd,J=12.3,5.2Hz,1H),4.00(t,J=11.9Hz,1H),3.92(s,3H),3.60-3.45(m,1H),3.44-3.30(m,1H),2.97-2.83(m,1H),2.25(br s,3H),2.30-1.92(m,2H)。

[2649] 131-2:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.55(br s,1H),8.47(d,J=3.0Hz,1H),7.98(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.66(br s,1H),7.24(td,J=8.9,5.7Hz,1H),7.15-7.05(m,1H),4.30(dd,J=12.3,5.2Hz,1H),4.00(t,J=11.9Hz,1H),3.91(s,3H),3.62-3.47(m,1H),3.40-3.30(m,1H),2.95-2.80(m,1H),2.25(br s,3H),2.30-1.92(m,2H)。

[2650] 实施例147:合成6-(3-((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物132)



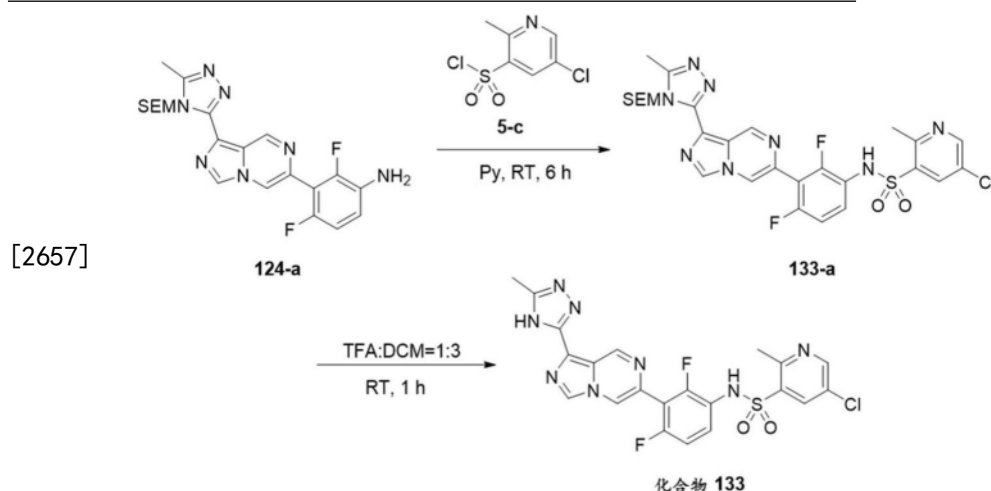
[2652] 合成化合物132:6-(3-((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2653] 将HBr(50%水溶液,48 μ L,0.29mmol,3当量)添加至6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(50mg,0.098mmol,1当量)在AcOH(1.0mL)中的悬浮液中且将混合物加热至80°C保持2.5小时,然后在减压下浓缩。粗残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,RediSep Prep C18,100 Å,5 μ m,150×20mm;流动相:5-40%MeCN/0.1%氢氧化铵水溶液;检测器,254nm;以得到6-(3-((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(15mg,31%产率),其为白色固体。

[2654] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:495。

[2655] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.83(br s,1H),9.52(dd,J=1.7,0.6Hz,1H),8.71-8.68(m,1H),8.66(d,J=0.6Hz,1H),8.43(q,J=4.7Hz,1H),8.05(d,J=2.9Hz,1H),7.41(td,J=8.9,5.8Hz,1H),7.23(td,J=9.1,1.6Hz,1H),2.84(d,J=4.8Hz,3H)。

[2656] 实施例148:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物133)



[2658] 合成133-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2659] 在室温向2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(100mg,0.22mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(74mg,0.33mmol,1.5当量)。所得混合物搅拌6h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash TM C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:25-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(70mg,49%产率),其为白色固体。

[2660] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 647

[2661] 合成化合物133:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

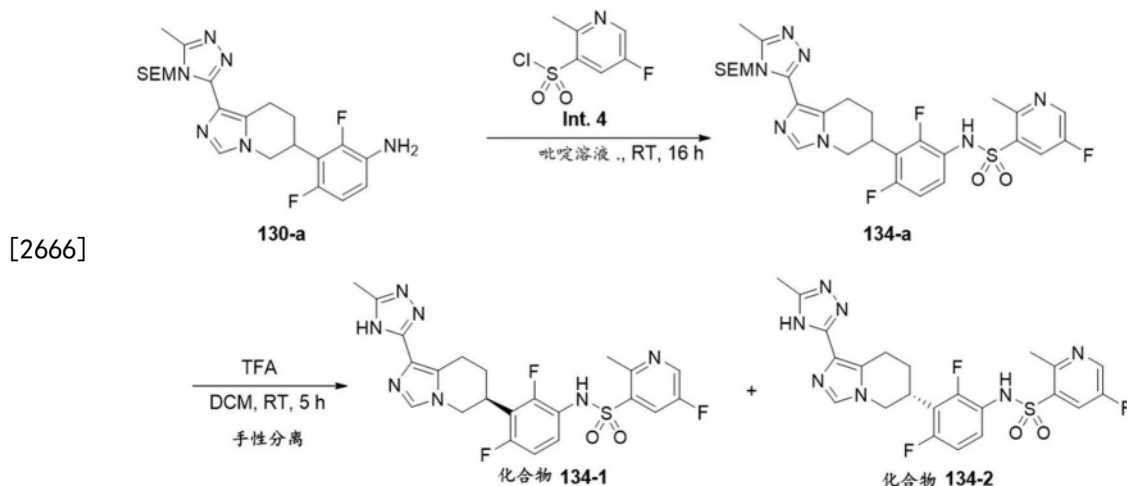
[2662] 向5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(65mg)在DCM(3mL)在冰浴中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌1h,然后在减压下浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:10-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(32mg),其为白色固体。

[2663] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 517

[2664] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 14.03 (d, J=143.1Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.54 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 1H), 8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40 (td, J=8.8, 5.7Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42 (d, J=27.7Hz, 3H)。

[2665] 实施例149:合成N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺&N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-

5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物134-1&134-2)



[2667] 合成134-a: N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2668] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(120mg, 0.26mmol, 1当量)、吡啶(4mL)和5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(82mg, 0.39mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌过夜,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相:30-85% MeCN/0.1% 甲酸水溶液;得到N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(88mg, 53%产率),其为白色固体。

[2669] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 634

[2670] 合成化合物134-1&134-2: N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺&N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

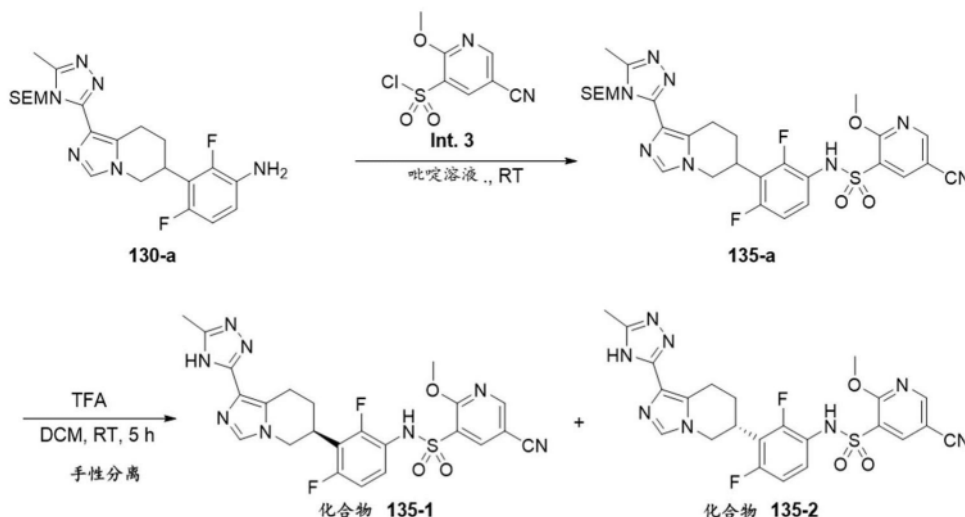
[2671] 向40mL瓶填充N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(90mg, 0.14mmol, 1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液搅拌5h,然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm;流动相:15-75% MeCN/0.1% 甲酸水溶液以得到外消旋产物。对映体使用Chiral-Prep-HPLC分离;柱:CHIRALPAK IE, 3*25cm, 5μm;流动相:18% MeOH/MTBE, 包含0.2% 二乙基胺;流速:35mL/min;得到N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(RT 17mins, 25mg, 35%产率, 立体化学随机指定),其为白色固体,和N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(RT 19mins, 10mg 14%产率, 立体化学指定为与其它对映体相反),其为白色固体。

[2672] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 504, 对于两种异构体

[2673] 134-1: 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.56 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 8.70 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.22 (td, $J=8.9, 5.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=12.3, 5.2$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.61-3.43 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.74 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17-1.90 (m, 2H)。

[2674] 134-2: 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.56 (br s, 1H), 10.69 (br s, 1H), 8.74 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (td, $J=8.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 1H), 4.27 (dd, $J=12.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.89 (ddd, $J=17.6, 11.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17-1.87 (m, 2H)。

[2675] 实施例150: 合成5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物135-1&135-2)



[2677] 合成135-a: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2678] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺 (120mg, 0.26mmol, 1当量)、吡啶 (4mL) 和5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (91mg, 0.4mmol, 1.5当量)。所得溶液搅拌16h, 然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m, 120g; 流动相: 20-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (90mg, 53%产率), 其为白色固体。

[2679] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 657

[2680] 合成化合物135-1&135-2: 5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-

三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺&5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

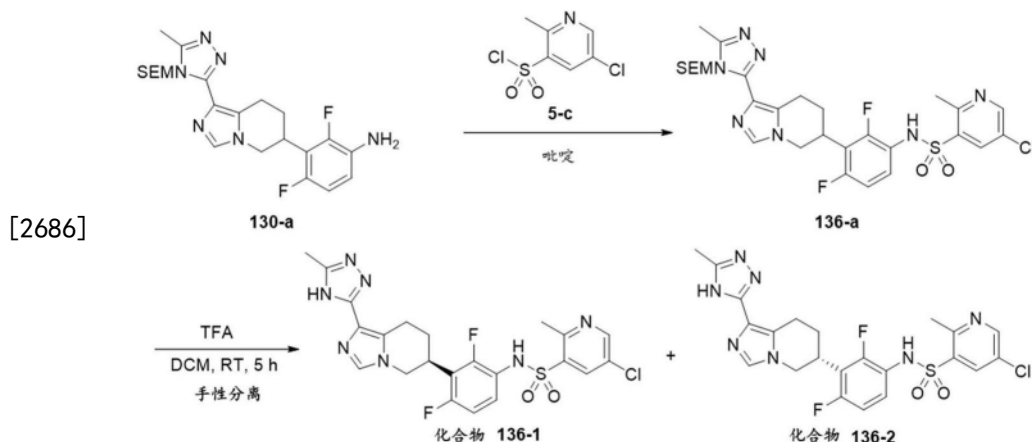
[2681] 向8mL瓶填充5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(90mg,0.14mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液搅拌5h,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:20-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到外消旋产物。对映体通过Chiral-Prep-HPLC分离,使用以下条件:柱:CHIRALPAK IE,2*25cm,5 μ m;流动相:18%MeOH/MTBE(包含0.1%DEA;流速:35mL/min;得到5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(RT 19mins,10mg,14%产率,立体化学随机指定)和5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(RT 21mins,15mg,21%产率,立体化学指定为与其它对映体相反),为白色固体。

[2682] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:527,对于两种异构体

[2683] 135-1:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.56(br s,1H),8.83(d,J=2.3Hz,1H),8.36(d,J=2.3Hz,1H),7.66(s,1H),7.23-7.12(m,1H),6.96(t,J=9.5Hz,1H),4.35-4.25(m,1H),4.05(d,J=11.4Hz,1H),3.97(s,3H),3.60-3.37(m,2H),3.00-2.83(m,1H),2.26(s,3H),2.18-1.96(m,2H)。

[2684] 135-2:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.57(br s,1H),10.44(br s,1H),8.91(s,1H),8.42(d,J=2.2Hz,1H),7.66(s,1H),7.28-7.21(m,1H),7.07(t,J=9.5Hz,1H),4.29(s,1H),4.09-3.91(m,4H),3.62-3.44(m,1H),3.43-3.35(m,1H),2.94-2.88(m,1H),2.25(s,3H),2.18-1.98(m,2H)。

[2685] 实施例151:合成5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺&5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物136-1&136-2)



[2687] 合成136-a:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]

甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2688] 向40mL瓶填充2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(120mg,0.26mmol,1当量)、吡啶(4mL)和5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(77mg,0.34mmol,1.3当量)。所得溶液搅拌过夜,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:20-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(88mg,52%产率),其为白色固体。

[2689] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:650

[2690] 合成化合物136-1&136-2:5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺&5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2691] 向40mL瓶填充5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(100mg,0.15mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液搅拌5h,然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:20-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到外消旋产物。对映体通过Chiral-Prep-HPLC分离,使用以下条件:柱:CHIRALPAK IE,3*25cm,5 μ m;流动相15% MeOH/MTBE,包含0.1%DEA;流速:35mL/min;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(RT 23mins,10mg,13%产率,立体化学随机指定)的白色固体,和5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(RT 27mins,10mg,13%产率,立体化学与随机指定的异构体相反)的白色固体。

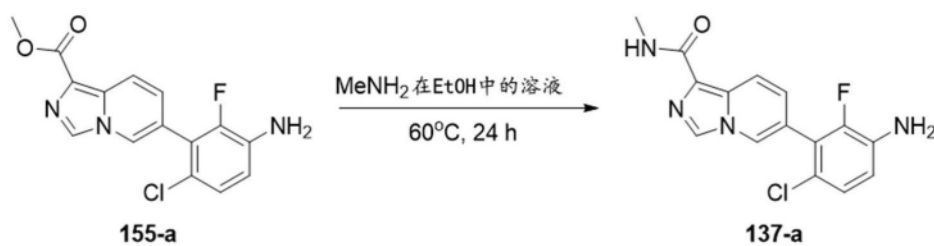
[2692] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:520,对于两种异构体

[2693] 136-1:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.57(br s,1H),10.69(br s,1H),8.77(d,J=2.4Hz,1H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.26(td,J=8.8,5.7Hz,1H),7.12(t,J=9.3Hz,1H),4.27(dd,J=12.4,5.1Hz,1H),3.96(t,J=11.9Hz,1H),3.78(s,3H),3.60-3.43(m,1H),3.43-3.33(m,1H),3.02-2.81(m,1H),2.27(br s,3H),2.19-1.87(m,2H)。

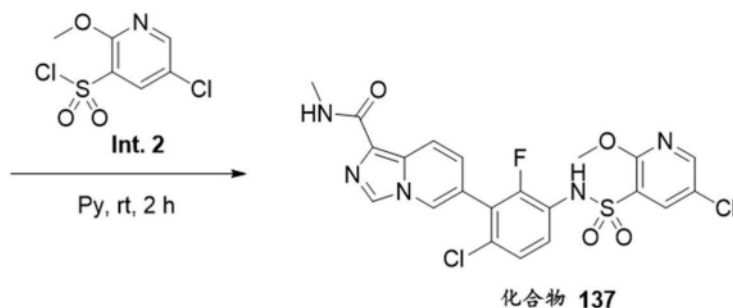
[2694] 136-2:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.56(br s,1H),10.68(br s,1H),8.77(d,J=2.4Hz,1H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.26(td,J=8.8,5.7Hz,1H),7.19-7.04(m,1H),4.27(dd,J=

12.3,5.2Hz,1H),3.96(t,J=11.9Hz,1H),3.59-3.41(m,1H),3.43-3.30(m,1H),2.98-2.78(m,1H),2.75(s,3H),2.28(s,3H),2.20-1.87(m,2H)。

[2696] 实施例152:合成6-[6-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物137)



[2697]



[2698] 合成137-a: 6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2699] 向8mL瓶填充6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(130mg, 0.4mmol, 1当量)和33%甲基胺的乙醇溶液(3mL)。所得溶液在60℃搅拌24h, 然后在减压下浓缩以得到粗6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg), 其为棕色固体其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2700] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 319

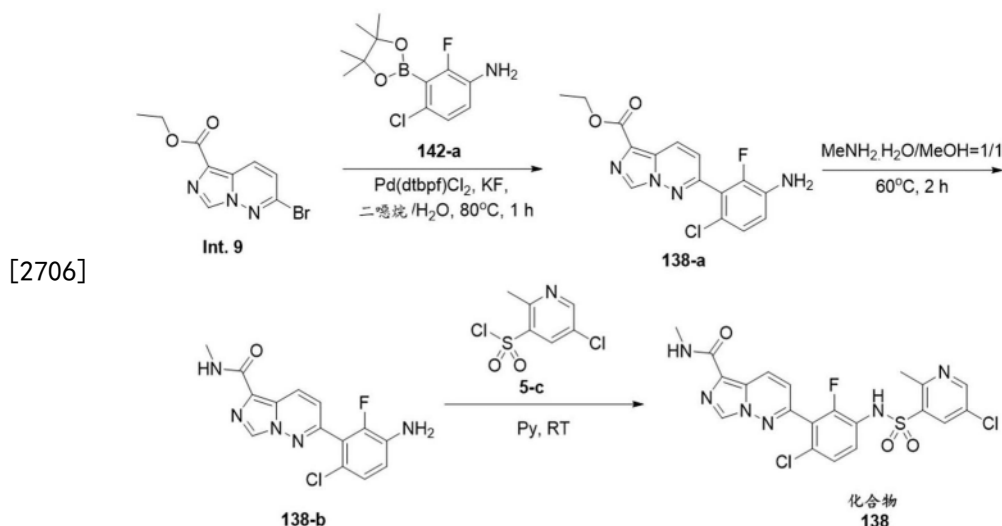
[2701] 合成化合物137: 6-[6-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2702] 向8mL瓶填充6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(100mg, 0.3mmol, 1当量)、吡啶(3mL)和5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(92mg, 0.4mmol, 1.2当量)。所得溶液搅拌2h, 然后真空浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 40-80% MeCN/0.1% 甲酸水溶液以得到6-[6-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(45mg, 27%产率), 其为白色固体。

[2703] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 524

[2704] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.57-8.45 (m, 3H), 8.20-8.07 (m, 3H), 7.47 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 6.96 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[2705] 实施例153: 合成2-[6-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(化合物138)



[2707] 合成138-a:6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2708] 向8mL小瓶添加2-溴咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯(200mg,0.74mmol,1当量)、4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(301mg,1.1mmol,1.5当量)、Pd(dtbpf)Cl₂(48mg,0.07mmol,0.1当量)、KF(129mg,2.2mmol,3当量)、二噁烷(4mL)和H₂O(0.8mL)。所得混合物在80°C在氮气氛下搅拌1h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用(PE:EA=1:5)洗脱以得到2-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯(17mg,69%产率),其为淡黄色固体。

[2709] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:335

[2710] 合成138-b:6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2711] 向40mL小瓶添加2-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酸乙酯(160mg,0.48mmol,1当量)、MeOH(3mL)和30%甲基胺的水溶液(3mL)。所得混合物在60°C搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH₂Cl₂/MeOH(10:1)洗脱以得到2-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酰胺(125mg,82%产率),其为灰白色固体。

[2712] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:320

[2713] 合成化合物138:2-[6-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酰胺

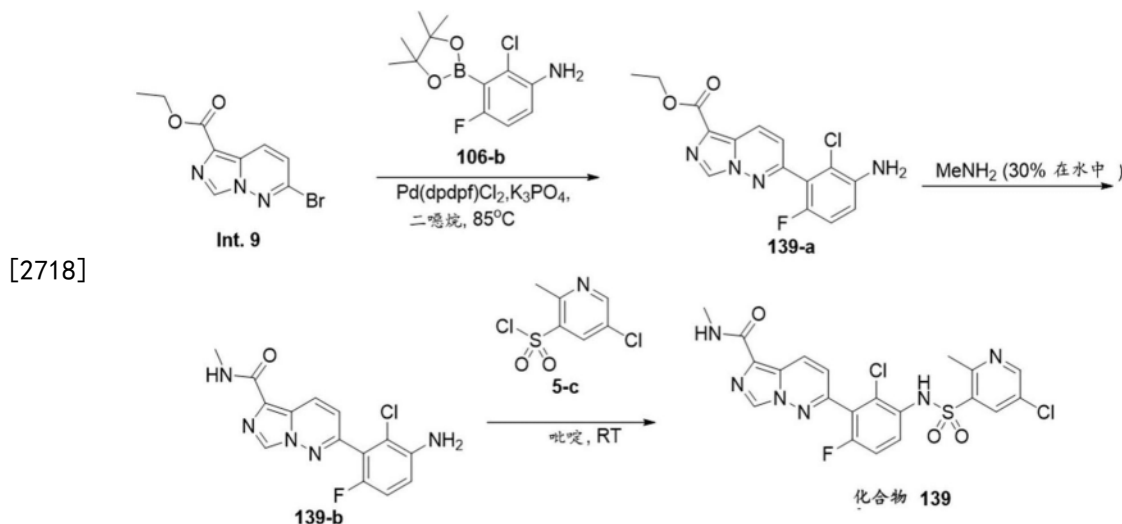
[2714] 向8mL小瓶添加2-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酰胺(115mg,0.36mmol,1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(161mg,0.7mmol,2当量)和吡啶(5mL)。所得混合物搅拌2h,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:XBridge Prep C180BD,5μm,19*150mm;流动相:10-35%MeCN/0.05%氨水;以得到2-[6-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酰胺(32mg,18%产率),其为淡黄色固体。

[2715] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:509。

[2716] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.04(s,1H),8.86(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.58(d,J=9.4Hz,1H),8.32(q,J=4.7Hz,1H),8.13(d,J=2.4Hz,1H),7.51-7.36(m,2H),7.08(d,J=9.4Hz,1H),2.82(d,J=4.7Hz,3H),2.77(s,3H)。

[2717] 实施例154:合成2-[2-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基

咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(化合物139)



[2719] 合成139-a:2-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯

[2720] 向40mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的瓶填充2-溴咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(180mg,0.67mmol,1当量)、二噁烷(10mL)、H₂O(2mL)、2-氯-4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(217mg,0.8mmol,1.2当量)、K₃PO₄(283mg,1.3mmol,2当量)和Pd(dppf)Cl₂(49mg,0.067mmol,0.1当量)。所得溶液在90℃搅拌2h,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:10-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到2-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(120mg,54%产率),其为白色固体。

[2721] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:335

[2722] 合成139-b:2-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺

[2723] 向40mL瓶填充2-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酸乙酯(180mg,0.54mmol,1当量)、MeOH(10mL)和30%甲基胺水溶液(3mL)。所得溶液在45℃搅拌过夜,然后浓缩以得到2-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(120mg,70%产率),其为白色固体。

[2724] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:320

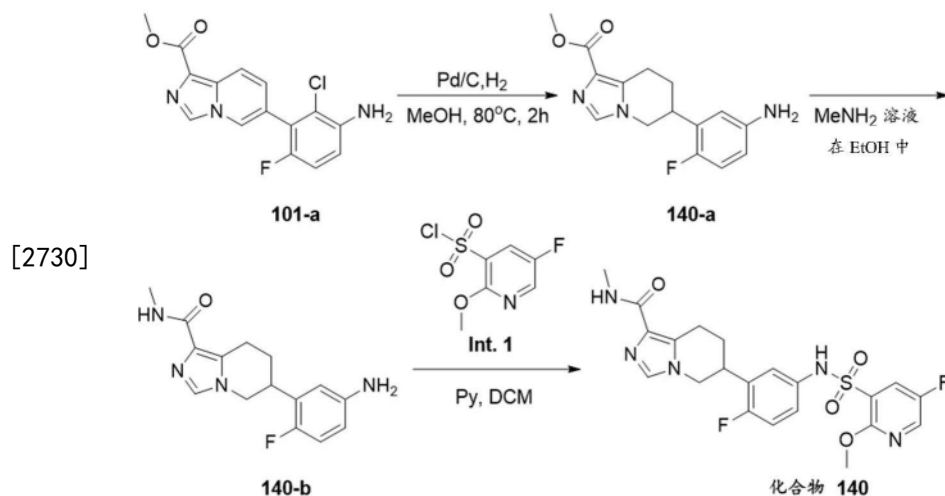
[2725] 合成化合物139:2-[2-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺

[2726] 向40mL瓶填充2-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(120mg,0.38mmol,1当量)、吡啶(5mL)和5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(127mg,0.56mmol,1.5当量)。所得溶液搅拌2天,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:10-65%MeCN/0.1%氨水;得到2-[2-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺(40mg,21%产率),其为淡黄色固体。

[2727] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:509

[2728] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.84(br s,1H),8.86(s,1H),8.75(d,J=2.4Hz,1H),8.58(d,J=9.4Hz,1H),8.32(q,J=4.7Hz,1H),8.04(d,J=2.4Hz,1H),7.51(dd,J=9.1,5.7Hz,1H),7.44(t,J=8.8Hz,1H),7.06(d,J=9.4Hz,1H),2.86(d,3H),2.74(s,3H)。

[2729] 实施例155:合成6-(2-氟-5-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物140)



[2731] 合成140-a:6-(5-氨基-2-氟苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2732] 在压力罐中向6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(100mg,0.3mmol,1当量)在10mL MeOH中的溶液中添加Pd/C(10%,66mg)。将混合物在室温在20atm氢气压力在80℃氢化2h,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩且残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:1)洗脱以得到6-(5-氨基-2-氟苯基)-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(60mg,66%产率),其为黄色油状物。

[2733] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:290

[2734] 合成140-b:6-(5-氨基-2-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2735] 向6-(5-氨基-2-氟苯基)-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(60mg)和CH₃NH₂溶液在MeOH(5mL,2M)中的溶液在80℃搅拌20h。将混合物冷却且浓缩以得到粗6-(5-氨基-2-氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(60mg)。

[2736] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:289

[2737] 合成化合物140:6-(2-氟-5-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

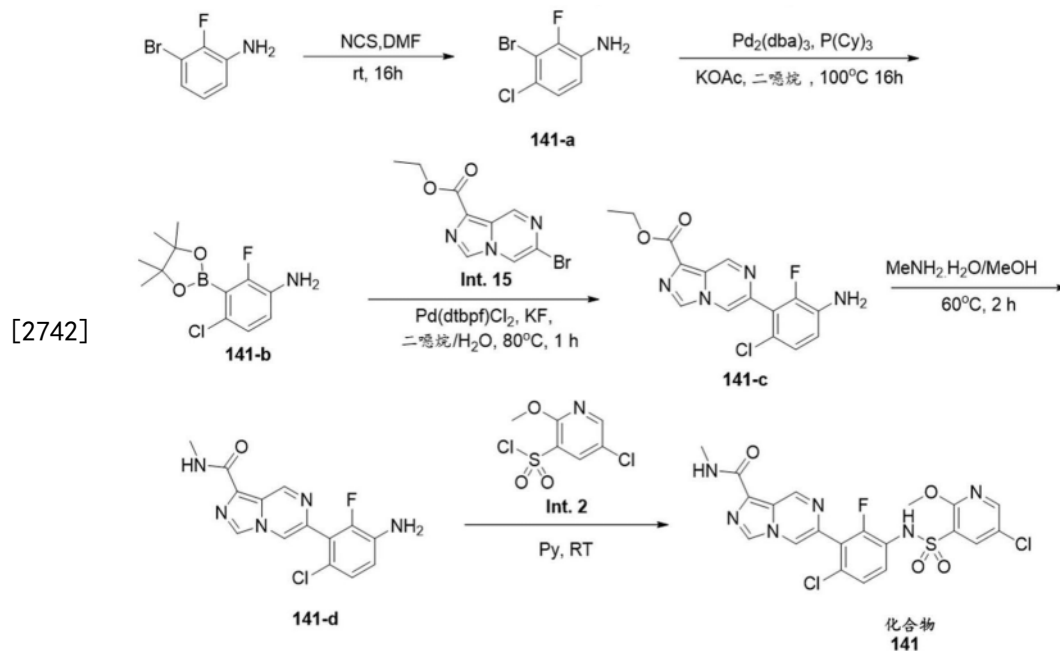
[2738] 向6-(5-氨基-2-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(60mg,0.2mmol,1当量)和吡啶(49mg,0.6mmol,3当量)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(70mg,0.3mmol,1.5当量)。将反应搅拌1h,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:15-55% MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-(2-氟-5-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(60mg,60%产率),其为白色固体。

[2739] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:478

[2740] ¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.19(d,J=3.0Hz,1H),7.83(dd,J=6.8,3.0Hz,1H),7.34(s,1H),7.26(s,1H),7.10-7.01(m,2H),6.98(d,J=7.8Hz,2H),4.28(dd,J=12.2,5.0Hz,1H),4.16(s,3H),3.86(q,J=11.8Hz,1H),3.64-3.51(m,1H),3.46(d,J=11.4Hz,

1H), 3.07 (td, J=11.4, 5.6Hz, 1H), 2.98 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.20-1.97 (m, 2H)。

[2741] 实施例156:合成6-(6-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物141)



[2743] 合成141-a:3-溴-4-氯-2-氟苯胺

[2744] 在0°C向3-溴-2-氟苯胺(5g, 26mmol, 1当量)在DMF(25mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(3.69g, 28mmol, 1.05当量)。反应搅拌过夜,然后通过添加水/冰(25mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取且合并的有机物用水和盐水洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱以得到3-溴-4-氯-2-氟苯胺(3g, 51%产率),其为黄色固体。

[2745] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224, 226

[2746] 合成141-b:4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2747] 将3-溴-4-氯-2-氟苯胺(200mg, 0.89mmol, 1当量)、二(频哪醇合)二硼(339mg, 1.3mmol, 1.5当量)、三环己基膦(50mg, 0.18mmol, 0.2当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81mg, 0.09mmol, 0.1当量)和KOAc(175mg, 1.8mmol, 2当量)在二噁烷(2mL)中的溶液在100°C在氮气氛下搅拌16h。将混合物冷却且用水(10mL)稀释,然后用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱以得到4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(150mg, 62%产率),其为黄色固体。

[2748] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272。

[2749] 合成141-c:6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2750] 向8mL小瓶添加6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(200mg, 0.74mmol, 1当量)、4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(295mg, 1.1mmol, 1.5当量)、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (53mg, 0.08mmol, 0.1当量)、KF(126mg, 2.2mmol, 3当量)、二噁烷(4mL)和 H_2O (0.8mL)。所得混合物在80°C在氮气氛下搅拌1h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱

色谱法纯化,用(PE:EA=1:5)洗脱以得到6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(160mg,67%产率),其为淡黄色固体。

[2751] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 335。

[2752] 合成141-d: 6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2753] 向40mL小瓶添加6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(160mg, 0.5mmol, 1当量)、MeOH (3mL) 和30%甲基胺水溶液(3mL)。所得混合物在60℃搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH₂Cl₂/MeOH(10:1)洗脱以得到6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(110mg, 69%产率),其为灰白色固体。

[2754] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 320。

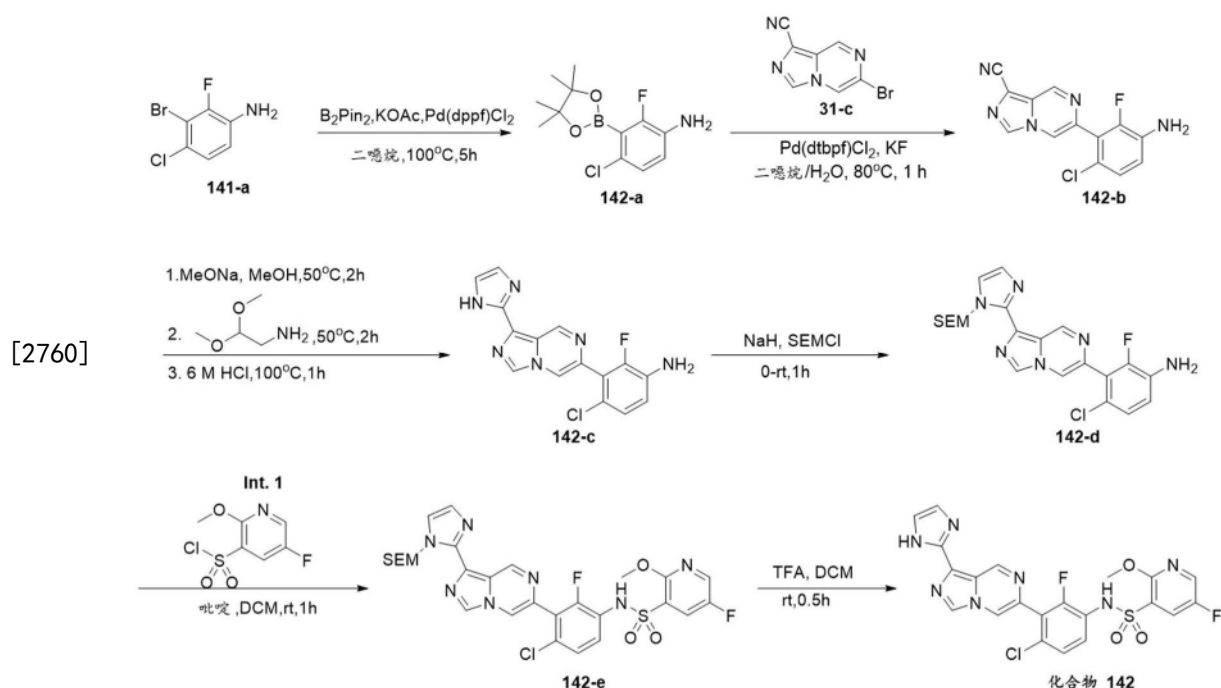
[2755] 合成化合物141: 6-(6-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2756] 向8mL小瓶添加6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(100mg, 0.31mmol, 1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(150mg, 0.62mmol, 2当量)和吡啶(5mL)。所得混合物搅拌2h,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱: XBridge Prep C180BD, 5 μ m, 19*150mm;流动相: 10-35% MeCN/0.05% 氨水;流速: 20mL/min;得到6-[6-氯-3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(61mg, 37%产率),其为灰白色固体。

[2757] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 525。

[2758] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.52 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.69-8.60 (m, 2H), 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=3.9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (d, $J=4.7$ Hz, 3H)。

[2759] 实施例157: 合成N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物142)



[2761] 合成142-a:4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2762] 将3-溴-4-氯-2-氟苯胺(200mg,0.89mmol,1当量)、二(频哪醇合)二硼(340mg,1.34mmol,1.5当量)、三环己基膦(50mg,0.18mmol,0.2当量)、Pd₂(dba)₃(82mg,0.09mmol,0.1当量)和KOAc(175mg,1.78mmol,2当量)在二噁烷(2mL)中的溶液在100℃在氮气氛下搅拌5h。将混合物冷却且用水(10mL)稀释,然后用EtOAc(3x50mL)萃取。合并的有机物用H₂O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(2/1)洗脱以得到4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(150mg,62%产率),其为黄色固体。

[2763] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:272

[2764] 合成142-b:6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈

[2765] 在室温在氮气氛下向6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(510mg,2.3mmol,1当量)和4-氯-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(930mg,3.4mmol,1.5当量)在二噁烷(5mL)和H₂O(0.5mL)中的搅拌溶液中分批添加KF(399mg,6.9mmol,3当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(149mg,0.23mmol,0.1当量)。所得混合物在80℃搅拌1h,然后用H₂O(20mL)淬灭且用EA(3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:30-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(607mg,92%产率),其为淡黄色固体。

[2766] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:288

[2767] 合成142-c:4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[2768] 向6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(300mg,1mmol,1当量)在MeOH(5mL)在冰浴中中的搅拌溶液中分批添加MeONa(225mg,4.2mmol,4当量)。所得混合物在50℃搅拌2h,然后冷却至室温。经2min滴加2,2-二甲氧基乙胺(132mg,1.3mmol,1.2当量),然后将其在50℃搅拌2h。将混合物冷却且经2分钟滴加6M HCl水溶液(8.8mL)。所得混合物在100℃搅拌1h。添加H₂O(10mL)且将混合物用EA(3x5mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:20-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(66mg,19%产率),其为黄色固体。

[2769] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:329

[2770] 合成142-d:4-氯-2-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[2771] 在0℃向4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(75mg,0.23mmol,1当量)在THF(4mL)中的搅拌溶液中分批添加60%NaH的油溶液(16mg,0.68mmol,3当量)。所得混合物在室温搅拌0.5h,然后在0℃滴加SEMCl(57mg,0.34mmol,1.5当量)。所得混合物在室温搅拌1h,然后添加H₂O(5mL)。将其用EA(3x3mL)萃取,且合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:20-70%MeCN/0.1%甲

酸水溶液;以得到4-氯-2-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(54mg,52%产率),其为棕色油状物。

[2772] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:459

[2773] 合成142-e:N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2774] 向4-氯-2-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(50mg,0.11mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中滴加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(49mg,0.22mmol,2当量)在DCM(0.5mL)中的溶液。所得混合物搅拌1h,然后浓缩以得到粗N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺,为黄色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

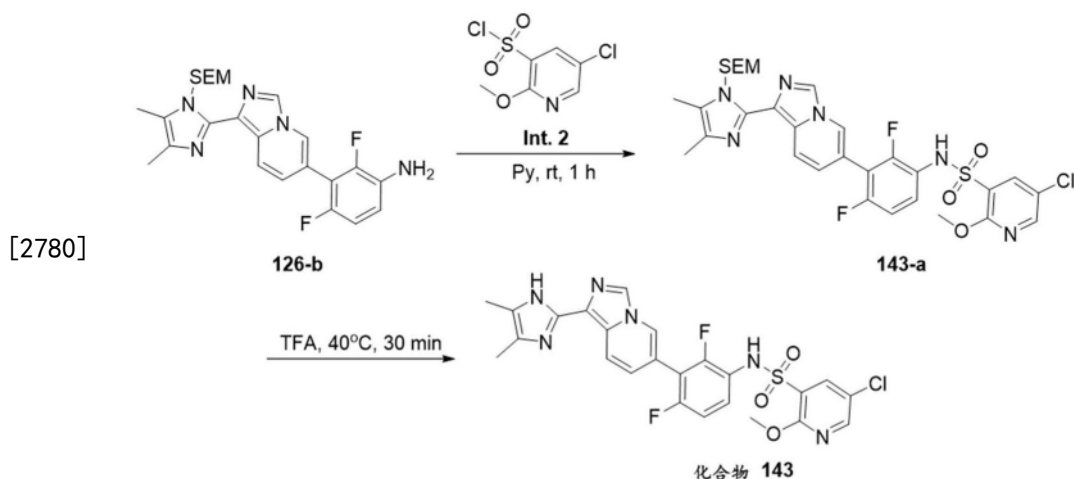
[2775] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:648

[2776] 合成化合物142:N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2777] 向40mL瓶填充N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg,0.08mmol,1当量)、DCM(1.5mL)和TFA(0.5mL)。所得溶液搅拌0.5h,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:20-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(20mg,50%产率),其为黄色固体。

[2778] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:518

[2779] 实施例158:合成5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物143)



[2781] 合成143-a:5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2782] 向8mL小瓶添加3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg,0.32mmol,1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(155mg,0.64mmol,2当量)和吡啶(3mL)。所得混合物搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:7)洗脱以得到5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-

[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(140mg,65%产率),其为淡黄色固体。

[2783] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:675。

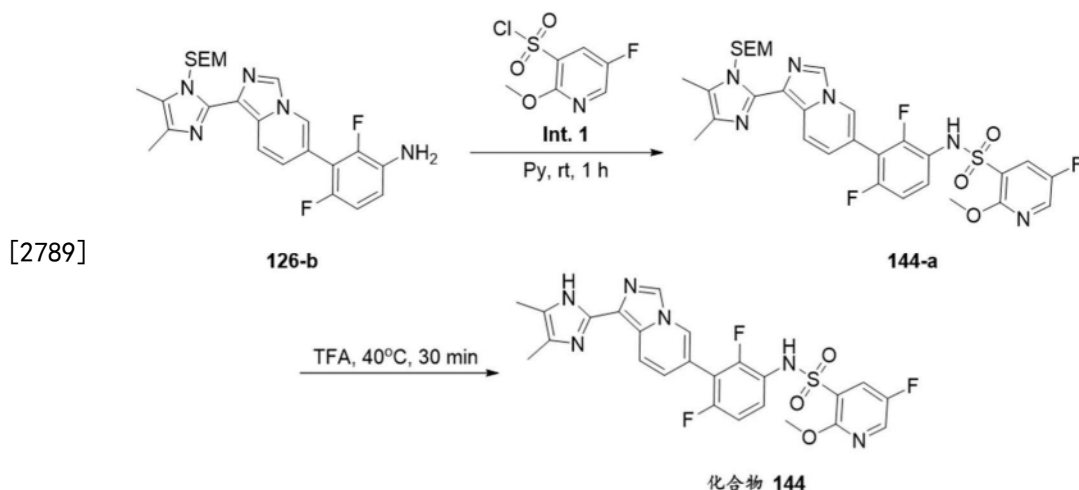
[2784] 合成化合物143:5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2785] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg,0.19mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相:24-41%MeCN/0.05%氨水;得到5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(17mg,17%产率),其为黄色固体。

[2786] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:545。

[2787] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.33(s,1H),8.51-8.44(m,3H),8.19(d,J=9.4Hz,1H),8.07(d,J=2.6Hz,1H),7.35(td,J=8.9,5.9Hz,1H),7.19(td,J=9.0,1.5Hz,1H),6.81(d,J=9.4Hz,1H),3.91(s,3H),2.14(s,6H)。

[2788] 实施例159:合成N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物144)



[2790] 合成144-a:N-(3-(1-(4,5-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2791] 向8mL小瓶添加3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg,0.32mmol,1当量)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(144mg,0.64mmol,2当量)和吡啶(3mL)。所得混合物搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:7)洗脱以得到N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg,62%产率),其为淡黄色固体。

[2792] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:659。

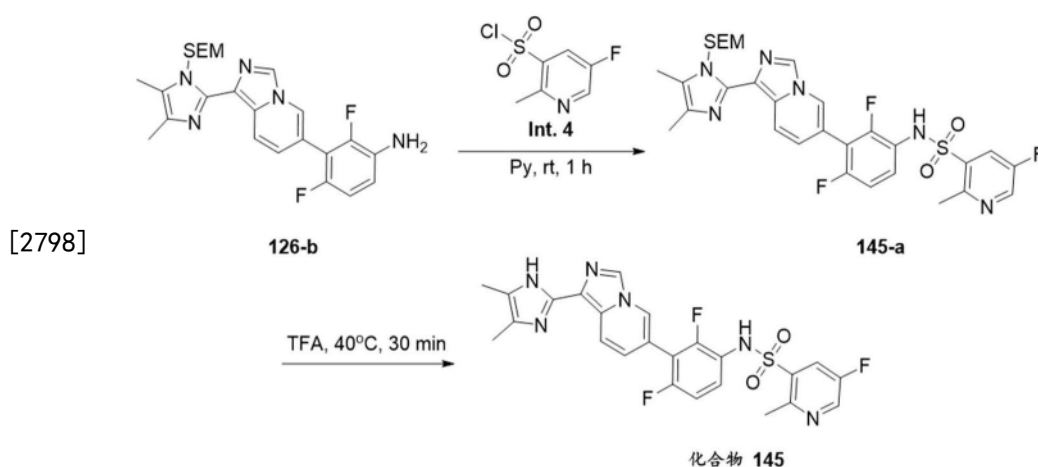
[2793] 合成化合物144:N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2794] 向8mL小瓶添加N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg,0.18mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:XBridge Prep C18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;流动相:24-41%MeCN/0.05%氨水;得到N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(32mg,33%产率),其为黄色固体。

[2795] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:529。

[2796] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 11.41-11.35(m,2H),8.51-8.41(m,3H),8.19(d,J=9.4Hz,1H),8.02(dd,J=7.4,3.0Hz,1H),7.35(td,J=8.9,5.9Hz,1H),7.20(td,J=9.1,1.5Hz,1H),6.80(d,J=9.4Hz,1H),3.91(s,3H),2.14(s,6H)。

[2797] 实施例160:合成N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物145)



[2799] 合成145-a:N-(3-(1-(4,5-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2800] 向8mL小瓶添加3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg,0.32mmol,1当量)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(134mg,0.64mmol,2当量)和吡啶(3mL)。所得混合物搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:7)洗脱以得到N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(150mg,73%产率),其为淡黄色固体。

[2801] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:643。

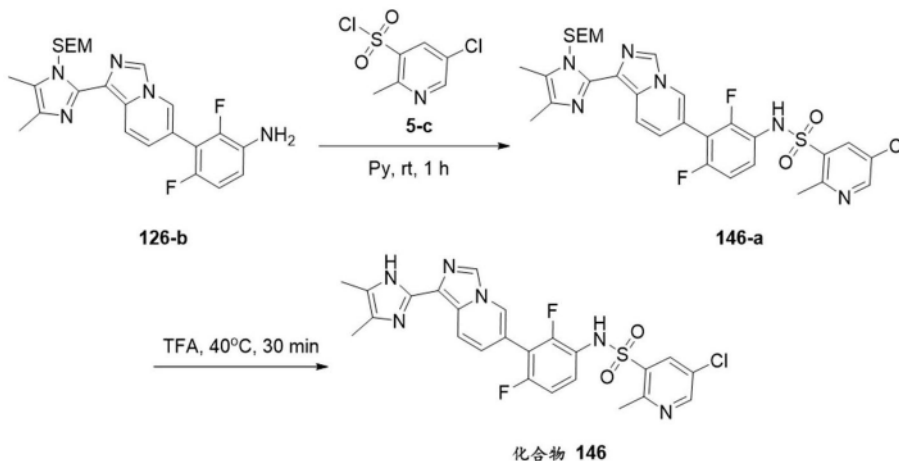
[2802] 合成化合物145:N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2803] 向8mL小瓶添加N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(140mg,0.22mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40℃搅拌30分钟,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:XBridge Prep C18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;流动相:24-41%MeCN/0.05%氨水;流速:20mL/min;得到N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(41mg,37%产率),其为黄色固体。

[2804] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 513.

[2805] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.18 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=8.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (td, $J=9.1, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (td, $J=9.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.78 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, 6H)。

[2806] 实施例161:合成5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物146)



[2808] 合成146-a:5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2809] 向8mL小瓶添加3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯胺(150mg, 0.32mmol, 1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(144mg, 0.64mmol, 2当量)和吡啶(3mL)。所得混合物搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (10:7)洗脱以得到5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(160mg, 76%产率),其为淡黄色固体。

[2810] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 659.

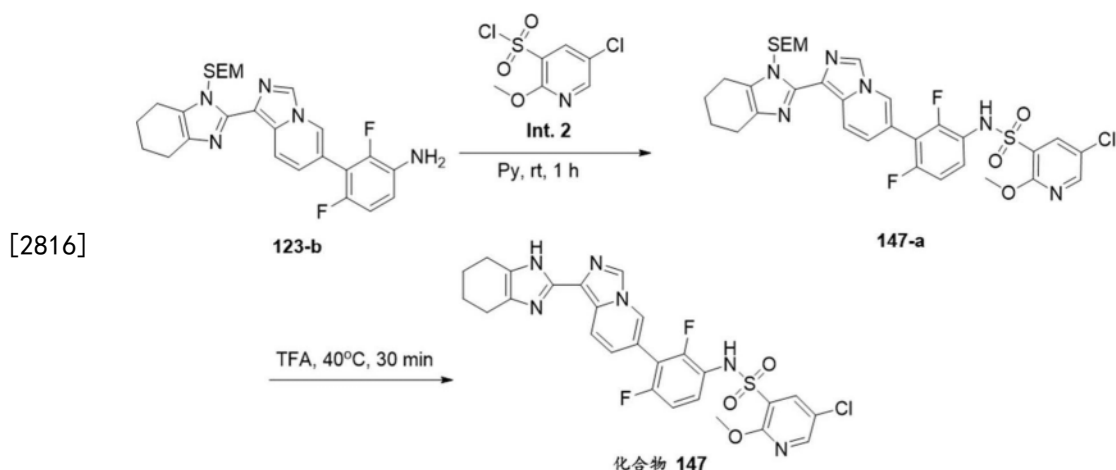
[2811] 合成化合物146:5-氯-N-(3-(1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2812] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(160mg, 0.24mmol, 1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40°C搅拌30分钟,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:XBridge Prep C18 OBD柱, $5\mu\text{m}$, 19*150mm;流动相:24-41% MeCN/0.05%氨水;流速:20mL/min;得到5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(34mg, 26%产率),其为黄色固体。

[2813] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 529.

[2814] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 8.17 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 7.05 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。

[2815] 实施例162:合成5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物147)



[2817] 合成147-a:5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2818] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg,0.3mmol,1当量)、5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(146mg,0.6mmol,2当量)和吡啶(3mL)。将反应混合物搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:7)洗脱以得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg,57%产率),其为淡黄色固体。

[2819] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:701。

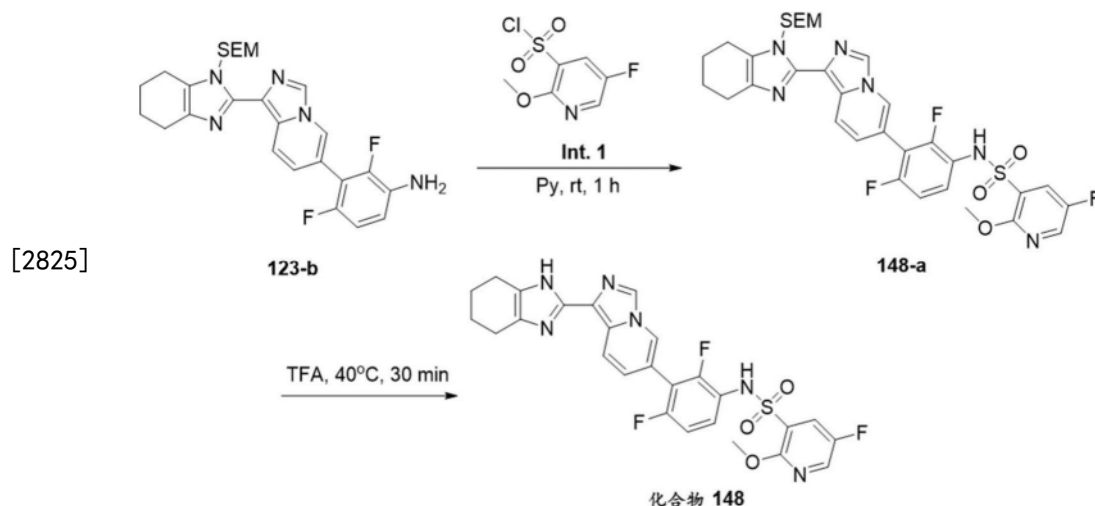
[2820] 合成化合物147:5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2821] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(110mg,0.16mmol,1当量)和TFA(3mL)。将混合物在40°C搅拌30分钟,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相:24-41%MeCN/0.05%氨水;流速:20mL/min;得到5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(37mg,41%产率),其为黄色固体。

[2822] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:571。

[2823] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.38(s,1H),8.45(s,2H),8.37(d,J=2.5Hz,1H),8.18(d,J=9.4Hz,1H),8.03(d,J=2.6Hz,1H),7.35-7.21(m,1H),7.06(t,J=9.3Hz,1H),6.80(d,J=9.4Hz,1H),3.87(s,3H),2.57-2.51(m,4H),1.79-1.73(m,4H)。

[2824] 实施例163:合成N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物148)



[2826] 合成148-a: N-(2,4-二氟-3-(1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2827] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.3mmol, 1当量)、5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(136mg, 0.6mmol, 2当量)和吡啶(3mL)。所得混合物在室温搅拌2h, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(10:7)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg, 63%产率), 其为淡黄色固体。

[2828] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 685。

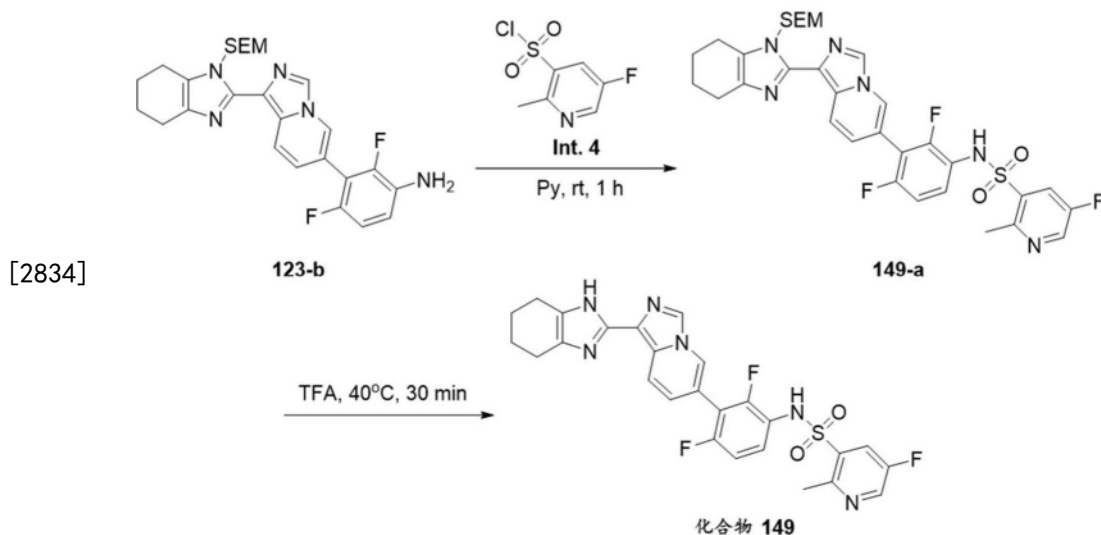
[2829] 合成化合物148: N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2830] 向8mL小瓶添加N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(120mg, 0.18mmol, 1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40°C搅拌30分钟, 然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: XBridge Prep C18 OBD柱, 5μm, 19*150mm; 流动相: 24-41% MeCN/0.05% 氨水; 流速: 20mL/min; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(12mg, 12%产率), 其为黄色固体。

[2831] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 555。

[2832] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.52-10.49(m, 1H), 8.45(s, 2H), 8.38-8.32(m, 1H), 8.18(d, J=9.5Hz, 1H), 7.96(dd, J=7.6, 3.0Hz, 1H), 7.37-7.22(m, 1H), 7.15-7.06(m, 1H), 6.84-6.74(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.57-2.51(m, 4H), 1.79-1.72(m, 4H)。

[2833] 实施例164: 合成N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物149)



[2835] 合成149-a: N-(2,4-二氟-3-(1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2836] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.3mmol, 1当量)、5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(136mg, 0.6mmol, 2当量)和吡啶(3mL)。将反应在室温搅拌2h, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (10:7) 洗脱以得到N-(2,4-二氟-3-(1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(160mg, 68%产率), 其为淡黄色固体。

[2837] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 669。

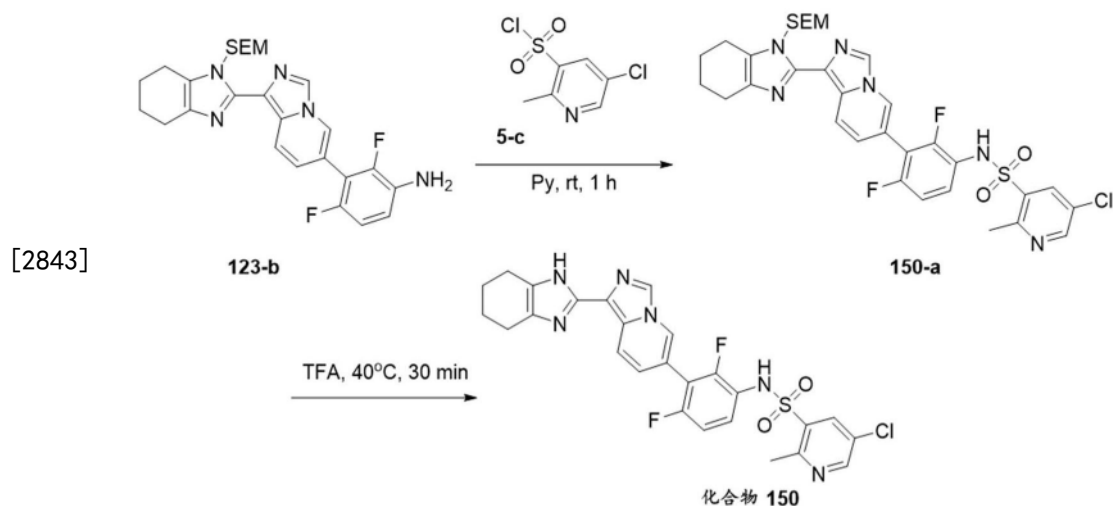
[2838] 合成化合物159: N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2839] 向8mL小瓶添加N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(150mg, 0.22mmol, 1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40°C搅拌30分钟, 然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: XBridge Prep C18 OBD柱, 5μm, 19*150mm; 流动相: 24-41% MeCN/0.05% 氨水; 流速: 20mL/min; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(47mg, 39%产率), 其为黄色固体。

[2840] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 539。

[2841] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.52-8.45 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.3, 2.9Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.83 (d, J=9.3Hz, 1H), 2.77 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 4H)。

[2842] 实施例165: 合成5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(化合物150)



[2844] 合成150-a:5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2845] 向8mL小瓶添加2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg,0.3mmol,1当量)、5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(136mg,0.6mmol,2当量)和吡啶(3mL)。所得混合物在室温搅拌2h,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:7)洗脱以得到N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(160mg,68%产率),其为淡黄色固体。

[2846] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:685。

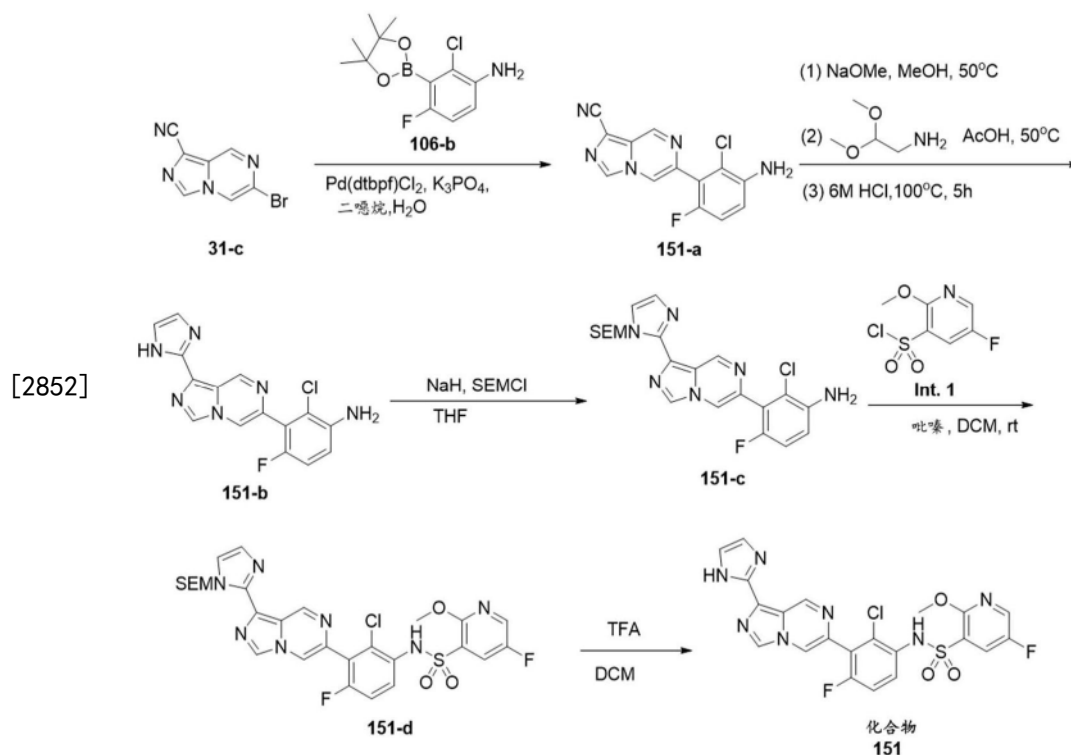
[2847] 合成化合物150:5-氯-N-(2,4-二氟-3-(1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯基)-2-甲基吡啶-3-磺酰胺

[2848] 向8mL小瓶添加5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(140mg,0.2mmol,1当量)和TFA(3mL)。所得混合物在40°C搅拌30分钟,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:XBridge Prep C18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相:24-41%MeCN/0.05%氨水;流速:20mL/min;得到5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺(39mg,34%产率),其为黄色固体。

[2849] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:555。

[2850] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ11.84(s,1H),8.56(d,J=2.5Hz,1H),8.49-8.42(m,2H),8.16(d,J=9.4Hz,1H),8.06(d,J=2.5Hz,1H),7.21(td,J=9.2,5.9Hz,1H),7.03-6.91(m,1H),6.88-6.78(m,1H),2.77(s,3H),2.58-2.52(m,4H),1.80-1.72(m,4H)。

[2851] 实施例166:合成N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物151)



[2853] 合成151-a:6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈

[2854] 在室温在氮气氛下向6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(350mg,1.57mmol,1当量)和2-氯-4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(639mg,2.35mmol,1.5当量)在二噁烷(4mL)和 H_2O (0.4mL)中的搅拌溶液中分批添加 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (102mg,0.16mmol,0.1当量)和 K_3PO_4 (999mg,4.7mmol,3当量)。所得混合物在 80°C 搅拌5h,然后冷却且用 H_2O (20mL)淬灭。用EA(3x10mL)萃取后,合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μm ,120g;流动相:10-55%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(190mg,42%产率),其为棕色油状物。

[2855] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$:288

[2856] 合成151-b:2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[2857] 在 0°C 向6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲腈(180mg,0.63mmol,1当量)在MeOH(4mL)中的搅拌溶液中分批添加甲醇钠(452mg,8.37mmol,13.4当量)。将反应在 50°C 搅拌2h。将混合物冷却且添加2,2-二甲氧基乙胺(66mg,0.63mmol,1.2当量),然后滴加AcOH(0.15mL,2.51mmol,5当量)。所得混合物在 50°C 搅拌4h,然后冷却。添加6M HCl水溶液(2.7mL),然后将混合物在 100°C 加热5h。冷却后,添加 H_2O (10mL),且混合物用30%NaOH水溶液碱化至pH 8。用EA(3x5mL)萃取后,合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μm ,120g;流动相:30-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(160mg,92%产率),其为棕色油状物。

[2858] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$:329

[2859] 合成151-c:2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-

基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[2860] 在0℃向2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(180mg,0.54mmol,1当量)在THF(4mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(46mg,1.9mmol,3.5当量)。所得混合物在0℃搅拌0.5h,然后经5分钟在0℃滴加SEMC1(137mg,0.82mmol,1.5当量)。将反应在室温搅拌1h,然后通过添加H₂O(5mL)淬灭。所得混合物用EA(3x5mL)萃取,且合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:30-80% MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(242mg,96%产率),其为黄色固体。

[2861] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:459

[2862] 合成151-d:N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2863] 向2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(247mg,0.54mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(182mg,0.81mmol,1.5当量)在DCM(0.5mL)。将反应在室温搅拌1h。所得混合物浓缩,且残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:30-80% MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(135mg,39%产率),其为黄色油状物。

[2864] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:648

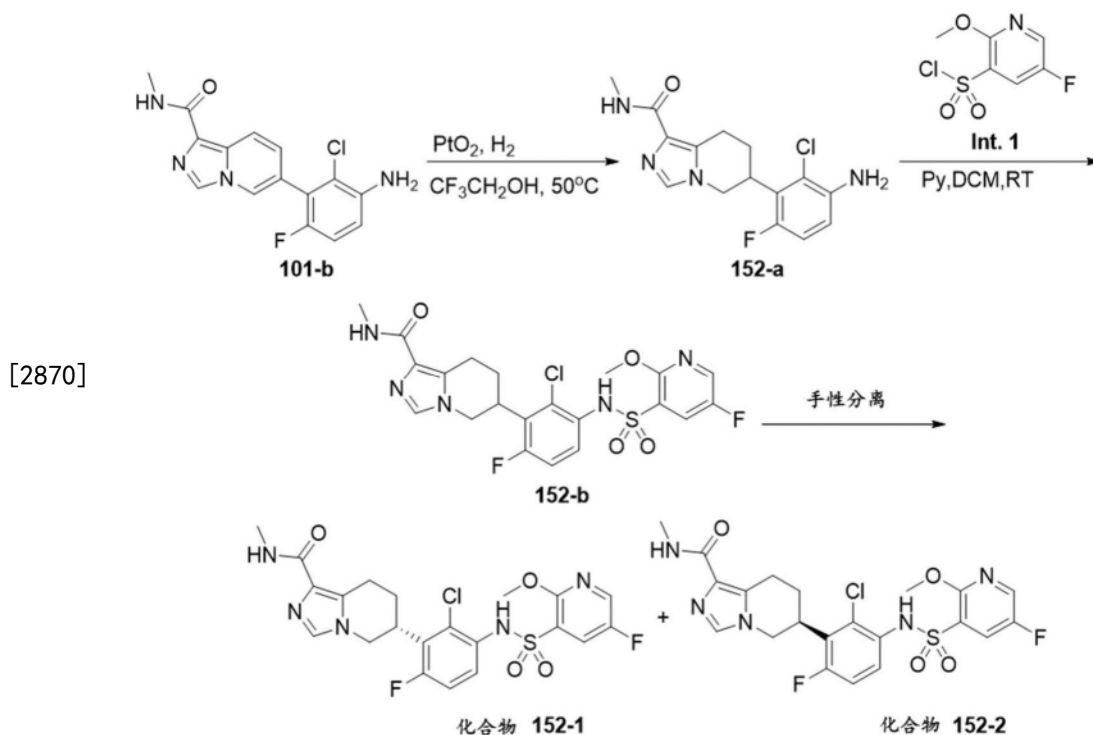
[2865] 合成化合物151:N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2866] 向40mL瓶填充N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(140mg,0.22mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液在室温搅拌2h,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:30-75% MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(50mg,45%产率),其为黄色固体。

[2867] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:518

[2868] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.71(s,1H),10.41(s,1H),9.56(d,J=2.4Hz,1H),8.64(d,J=0.6Hz,1H),8.53(d,J=1.7Hz,1H),8.46(d,J=3.0Hz,1H),8.01(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.49(dd,J=8.9,5.7Hz,1H),7.40(t,J=8.8Hz,1H),7.17(s,2H),3.88(s,3H)。

[2869] 实施例167:合成(6R)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(首先洗脱的异构体,35mg,立体化学随机指定)和(6S)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物152-1&152-2)



[2871] 合成152-a: 6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2872] 在压力罐中向6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(400mg, 1.2mmol, 1当量)在10mL MeOH和2M HCl水溶液(1mL)中的溶液中添加PtO₂(28mg)。将混合物在50°C在10atm氢气压力氢化2小时,然后通过硅藻土垫过滤且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE:EA(1:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(120mg, 30%产率),其为黄色固体。

[2873] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 323

[2874] 合成化合物152-1&152-2: (6R)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(首先洗脱的异构体, 35mg, 立体化学随机指定)和(6S)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2875] 向6-(3-氨基-2-氯-6-氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(120mg, 0.3mmol, 1当量)和吡啶(88mg, 1mmol, 3当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(125mg, 0.5mmol, 1.5当量)。将反应混合物搅拌1小时,然后浓缩。残余物通过柱色谱经硅胶纯化(洗脱液: PE:EA=2:1)以得到6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5,6,7,8-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(80mg, 42%产率),其为白色固体。6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺的外消旋混合物(100mg)通过手性HPLC分离,使用以下条件: 柱: CHIRALAPLC, IC, 250x20mm, 5μm; 流动相: 50% EtOH/己烷; 得到(6R)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(首先洗脱的异构体, 35mg, 立体化学随机指定)和(6S)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-

a]吡啶-1-甲酰胺(第二洗脱的异构体,33mg,立体化学指定为与其它异构体相反),为白色固体。

[2876] 首先洗脱的异构体:

[2877] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 512

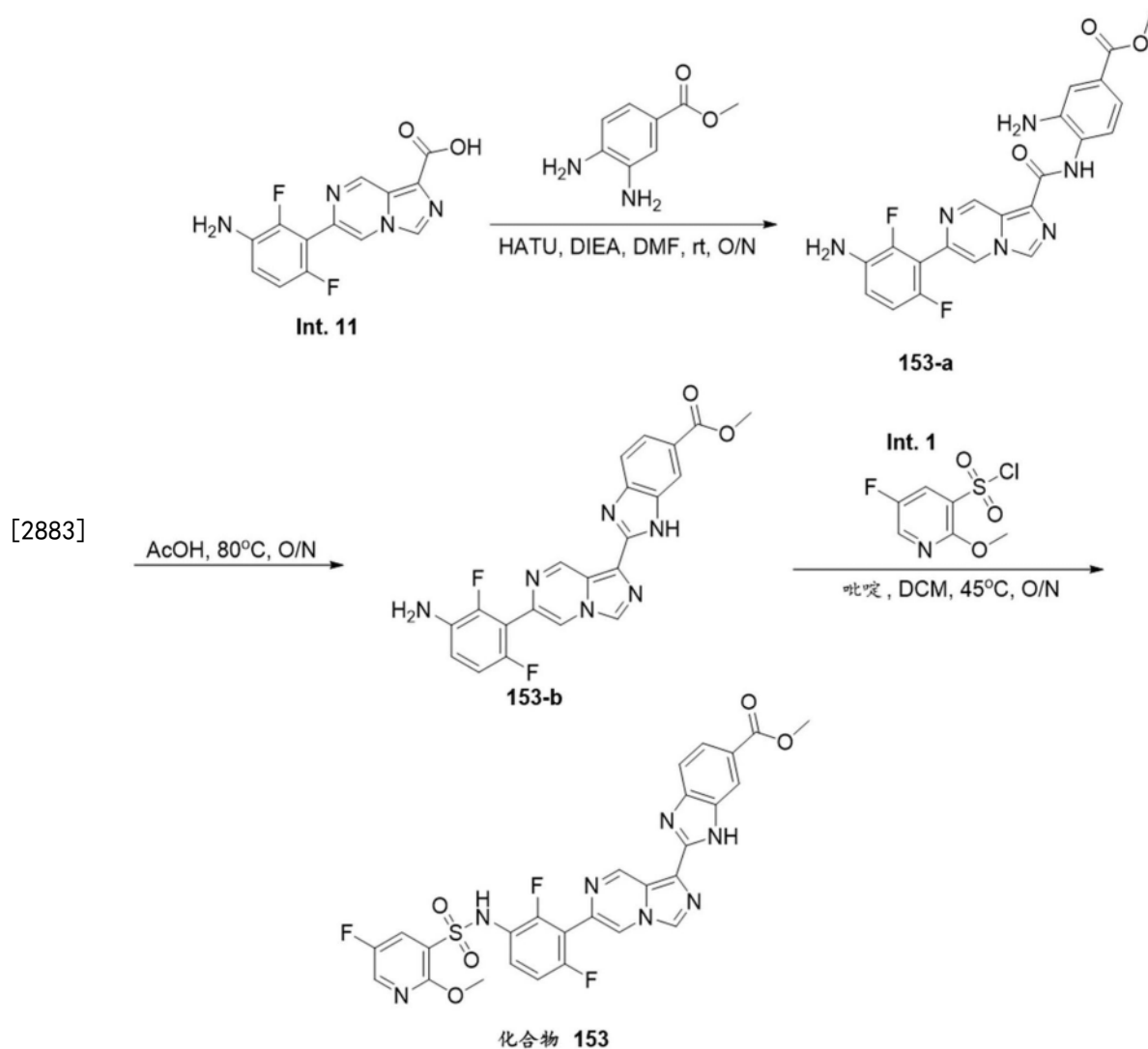
[2878] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 8.48 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=7.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35-7.21 (m, 2H), 4.26 (dd, $J=12.5, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.39 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (ddd, $J=17.6, 11.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.25 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 1.98 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H)。

[2879] 第二洗脱的异构体:

[2880] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 512

[2881] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 8.47 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=7.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (q, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.17 (m, 2H), 4.26 (dd, $J=12.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.39 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (ddd, $J=17.7, 11.8, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.24 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 1.98 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H)。

[2882] 实施例168:合成2-[6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(化合物153)



[2884] 合成153-a:3-氨基-4-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-酰胺基]苯甲酸甲酯

[2885] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(2g,6.9mmol,1当量)、3,4-二氨基苯甲酸甲酯(1.15g,6.9mmol,1当量)、HATU(3.93g,10mmol,1.5当量)、DIEA(1.8g,13.8mmol,2当量)和DMF(100mL)。所得溶液搅拌2h,然后通过添加水(150mL)淬灭。形成的固体通过过滤收集且干燥以得到3-氨基-4-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-酰胺基]苯甲酸甲酯(2.3g,69%产率),其为黄色固体。

[2886] LCMS(ES, m/z): $[M+H]^+$:439。

[2887] 合成153-b:2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯

[2888] 向50mL 3颈圆底烧瓶填充3-氨基-4-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-酰胺基]苯甲酸甲酯(2.3g,5.3mmol,1当量)在AcOH(15mL)中的溶液。所得溶液在80℃搅拌12h,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:sunfire Prep C18 OBD柱,50*250mm 5 μ m10nm;流动相:10-45%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到甲基-2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸酯(1.0g,43%产率),其为黄色固体。

[2889] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 421

[2890] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H), 9.82 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (d, $J=47.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=71.1$ Hz, 2H), 7.04-6.82 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

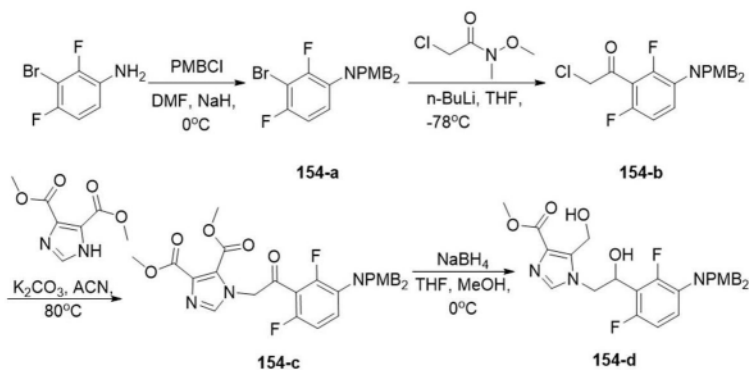
[2891] 合成化合物153: 2-[6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯

[2892] 向25mL 3颈圆底烧瓶填充2-[6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(100mg, 0.24mmol, 1当量)、DCM(5mL)、吡啶(0.5mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(107mg, 0.48mmol, 2当量)。所得溶液在45℃搅拌12h, 然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:sunfire Prep C18 OBD柱, 50*250mm5 μ m 10nm, 流动相25-65%MeCN/0.1%甲酸水溶液, 得到2-[6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(55mg, 37%产率), 其为黄色固体。

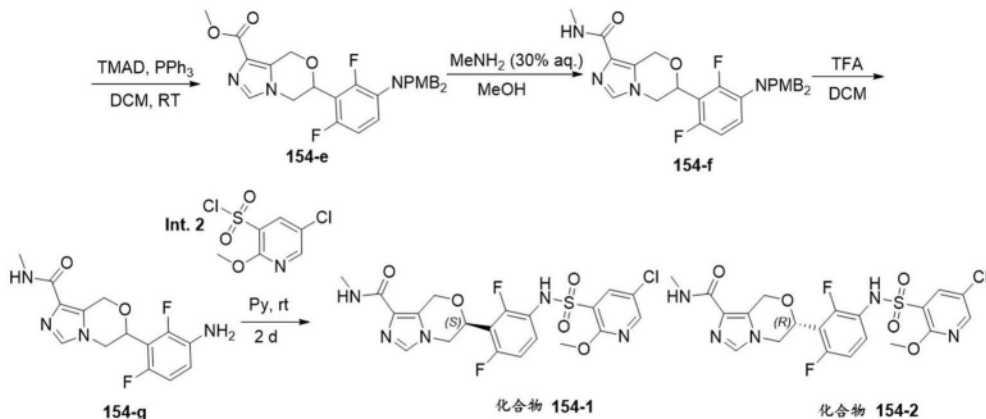
[2893] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 610

[2894] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.79 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=7.3$, 3.0Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J=8.8$, 5.8Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[2895] 实施例169: 合成(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺和(6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺盐酸盐(化合物154-1&154-2)



[2896]



[2897] 合成154-a:3-溴-2,4-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺

[2898] 向在冰浴中冷却的500mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶中填充3-溴-2,4-二氟苯胺(10g,48mmol,1当量)、DMF(200mL),60%NaH(3.46g,144mmol,3当量)和PMBCl(22.6g,144mmol,3当量)。所得溶液在0℃搅拌5h。反应通过添加水(300mL)淬灭且用乙酸乙酯(2x200mL)萃取。合并的有机物用200mL水和200mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到3-溴-2,4-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(15.6g,72%产率),其为淡黄色油状物。

[2899] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:448

[2900] 合成154-b:1-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氯乙酮

[2901] 向500mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充3-溴-2,4-二氟-N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]苯胺(15.6g,34.8mmol,1当量)在THF(300mL)中的溶液。在搅拌下在-78℃滴加2.5M n-BuLi的己烷溶液(17mL,42.5mmol,1.2当量),且反应在低温搅拌1h。在搅拌下在-78℃向所得混合物滴加2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(6.7g,48.7mmol,1.4当量)在THF(6mL)中的溶液。该混合物经5h温热至室温。反应通过添加水(300mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。合并的有机物用300mL水和300mL盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到1-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氯乙酮(7g,45%产率),其为淡黄色固体。

[2902] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:446

[2903] 合成154-c:1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氧代乙基]咪唑-4,5-二甲酸4,5-二甲基酯

[2904] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充1-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氯乙酮(4g,8.9mmol,1当量)、MeCN(100mL)、1H-咪唑-4,5-二甲酸4,5-二甲基酯(1.8g,9.9mmol,1.1当量)和K₂CO₃(2.5g,17.9mmol,2当量)。所得溶液在80℃搅拌过夜,然后冷却且过滤。将滤液浓缩且施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱。1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氧代乙基]咪唑-4,5-二甲酸4,5-二甲基酯(3g,56%产率)作为白色固体分离。

[2905] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:594

[2906] 合成154-d:1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-羟基乙基]-5-(羟基甲基)咪唑-4-甲酸甲酯

[2907] 向250mL 3颈圆底烧瓶填充4,5-二甲基1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氧代乙基]咪唑-4,5-二甲酸酯(3g,5.1mmol,1当量)、THF(60mL)、NaBH₄(0.57g,15.2mmol,3当量)和MeOH(10mL)。所得溶液搅拌5h,然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-羟基乙基]-5-(羟基甲基)咪唑-4-甲酸甲酯(2g,70%产率)作为白色固体分离。

[2908] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:568

[2909] 合成154-e:6-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯

[2910] 向100mL圆底烧瓶填充1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氯乙酮(4g,8.9mmol,1当量)、MeCN(100mL)、1H-咪唑-4,5-二甲酸4,5-二甲基酯(1.8g,9.9mmol,1.1当量)和K₂CO₃(2.5g,17.9mmol,2当量)。所得溶液在80℃搅拌过夜,然后冷却且过滤。将滤液浓缩且施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱。1-[2-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-2-氧代乙基]咪唑-4,5-二甲酸4,5-二甲基酯(3g,56%产率)作为白色固体分离。

基)-2-羟基乙基]-5-(羟基甲基)咪唑-4-甲酸甲酯(1g,1.8mmol,1当量)、DCM(50mL)、TMAD(0.46g,2.7mmol,1.5当量)和PPh₃(0.69g,2.6mmol,1.5当量)。所得溶液搅拌过夜,然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到6-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(160mg,17%产率),其为白色固体。

[2911] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:550

[2912] 合成154-f:6-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺

[2913] 向6-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酸甲酯(160mg,0.29mmol,1当量)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加33%甲基胺水溶液(5mL)。将反应搅拌24h,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:25-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到6-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺(140mg,88%产率),其为白色固体。

[2914] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:549。

[2915] 合成154-g:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺

[2916] 在0℃向6-(3-[二[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺(135mg,0.25mmol,1当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中滴加TFA(1mL)。所得混合物在室温搅拌6h,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:20-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺(60mg,79%产率),其为白色固体。

[2917] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:309。

[2918] 合成化合物154-1&154-2:(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺和(6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺盐酸盐

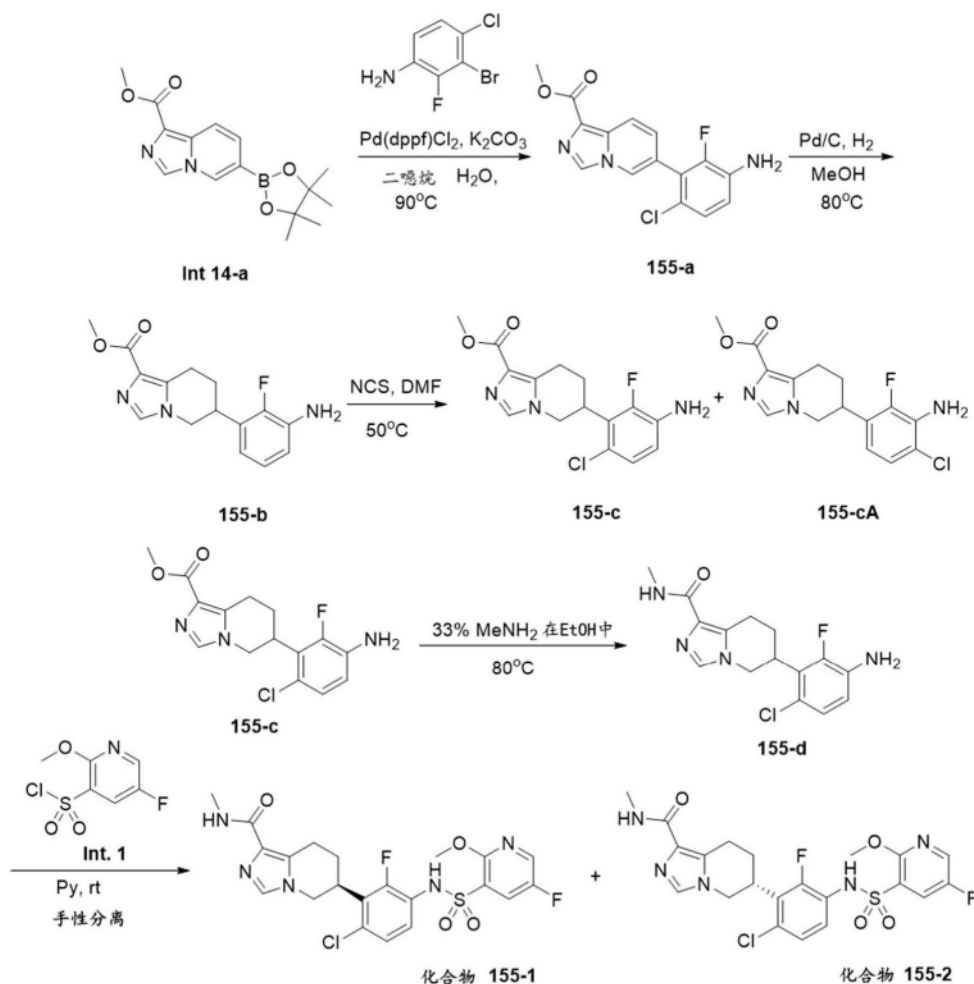
[2919] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺(55mg,0.18mmol,1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(130mg,0.54mmol,3当量)。所得混合物搅拌2天,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:20-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到外消旋产物。对映体通过Chiral-Prep-HPLC分离,使用以下条件:柱,CHIRALPAK IC,20*250mm,5μm;流动相:30%EtOH/己烷(包含0.1%DEA);得到(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺(首先洗脱的异构体,3.4mg,4%产率,立体化学随机指定)和(6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺(第二洗脱的异构体,4.1mg,4%产率,立体化学指定为与其它异构体相反),为白色固体。

[2920] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 514, 对于两种异构体

[2921] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 1H), 7.12 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.29-5.13 (m, 2H), 5.00 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=12.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。

[2922] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J=13.8$ Hz, 2H), 5.00 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.72 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)。

[2923] 实施例170: 合成 (6R)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和 (6S)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 (化合物155-1&155-2)



[2925] 合成155-a: 6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2926] 向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯 (3.5g, 12mmol, 1当量) 在二噁烷 (70mL) 和 H_2O (10mL) 中的搅拌混合物中添加3-溴-4-氯-2-氟苯胺 (2.8g, 13mmol, 1.1当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.7g, 0.9mmol, 0.08当量) 和 K_2CO_3 (3.2g, 23mmol, 2当量)。将反应在90°C在氮气氛下搅拌4h。所得溶液冷却且用50mL H_2O 稀

释,然后用3x50mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用无水硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:30-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(3g,81%产率),其为黄色固体。

[2927] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 320

[2928] 合成155-b:6-(3-氨基-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2929] 向6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(2g,6.3mmol,1当量)在MeOH(120mL)中的搅拌混合物中添加10%Pd/C(2g)。所得悬浮液在80℃在H₂气氛(20atm)搅拌16h。将混合物冷却且固体通过过滤去除。将滤液浓缩,且残余物通过Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μ m,120g;流动相:5-55%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-(3-氨基-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(807mg,45%产率),其为白色固体。

[2930] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 290

[2931] 合成155-c和155-cA:6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯和6-(3-氨基-4-氯-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯

[2932] 向6-(3-氨基-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(807mg,2.8mmol,1当量)在DMF(55mL)中的搅拌混合物中添加NCS(410mg,3.1mmol,1.1当量)。将反应在50℃搅拌12h,然后冷却且用稀释20mL H₂O。所得混合物用3x20mL乙酸乙酯萃取。合并的有机物用盐水(2x100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:16-33%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(530mg,59%产率)和6-(3-氨基-4-氯-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸酯(237mg,26%产率),为白色固体。

[2933] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 324

[2934] 合成155-d:6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2935] 向40mL瓶填充6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酸甲酯(287mg,0.9mmol,1当量)和33%甲基胺在EtOH中的溶液(20mL)。溶液在80℃搅拌3天,然后浓缩以得到粗6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(287mg),为棕色油状物,将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2936] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 323

[2937] 合成化合物155-1&155-2:(6R)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺和(6S)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2938] 向40mL瓶填充6-(3-氨基-6-氯-2-氟苯基)-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(287mg,0.9mmol,1当量)、吡啶(5mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯

(602mg, 2.7mmol, 3当量)。溶液搅拌2h,然后用水(10mL)稀释。所得混合物用EA(3x10mL)萃取,且合并的有机物用盐水(2x5mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:20-50% MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到外消旋产物。对映体通过chiral-prep-HPLC分离,使用以下条件:柱、CHIRALPAK IE,3*25cm,5μm;流动相:5%MeOH/MTBE;流速:35mL/min;得到(6R)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(保留时间22mins,50mg,11%产率,立体化学随机指定)和(6S)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(保留时间28mins,50mg,11%产率,立体化学指定为与其它异构体相反),为白色固体。

[2939] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:512,对于两种异构体

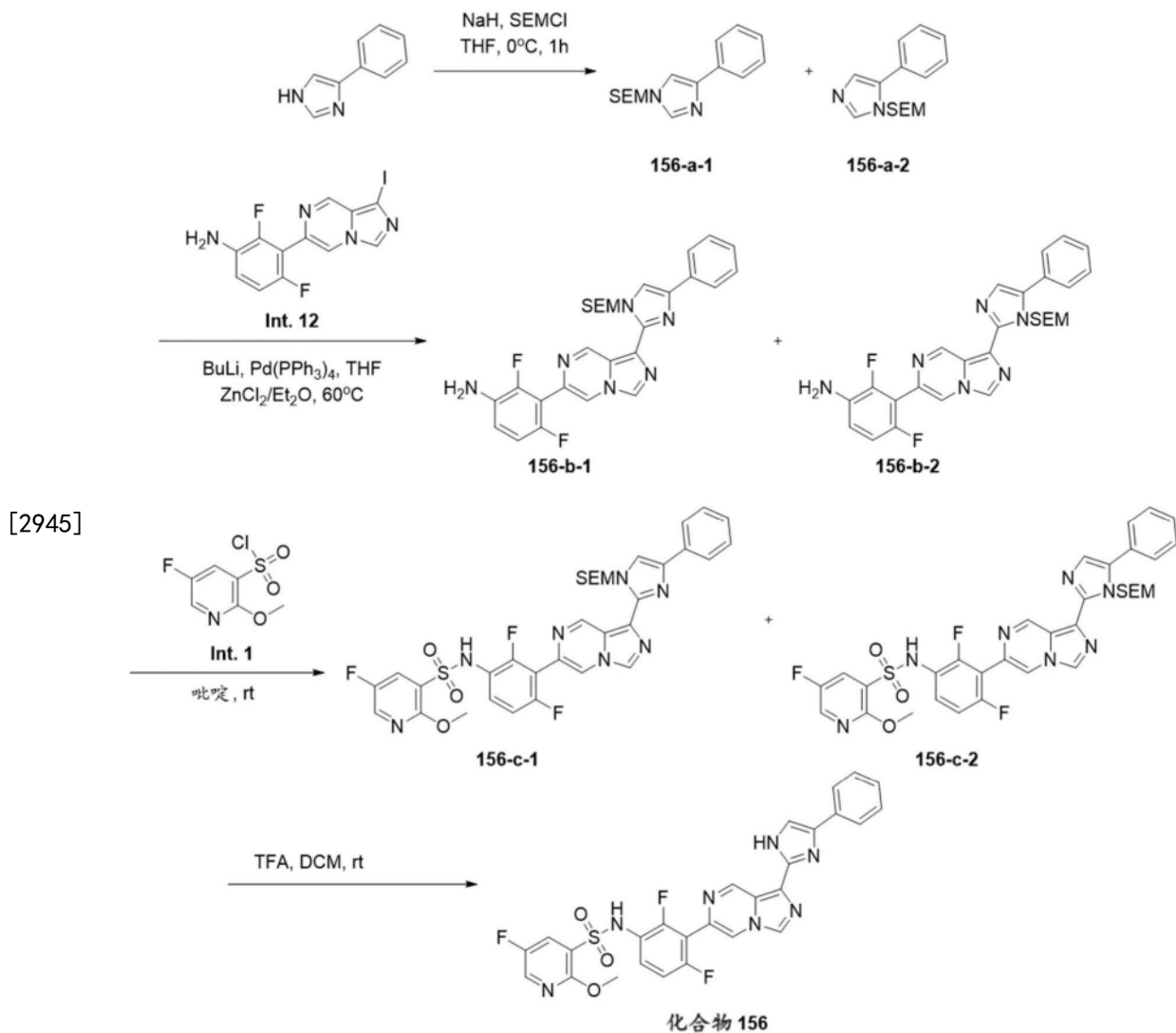
[2940] (6R)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2941] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.50(s,1H),8.38(d,J=3.0Hz,1H),7.95(dd,J=7.5,3.0Hz,1H),7.75(q,J=4.7Hz,1H),7.57(s,1H),7.25-7.22(m,2H),4.26(dd,J=12.3,5.2Hz,1H),4.02(t,J=11.9Hz,1H),3.85(s,3H),3.63(m,2H),2.85(ddd,J=17.7,11.7,6.0Hz,1H),2.72(d,J=4.7Hz,3H),2.16(d,J=13.0Hz,1H),1.96(s,1H)。

[2942] (6S)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺

[2943] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.46(s,1H),8.43(s,1H),7.98(d,J=7.4Hz,1H),7.75(d,J=4.9Hz,1H),7.56(s,1H),7.26(d,J=6.5Hz,2H),4.26(dd,J=12.3,5.2Hz,1H),4.00(t,J=11.9Hz,1H),3.87(s,3H),3.64(s,1H),2.94-2.79(m,1H),2.72(d,J=4.7Hz,3H),2.54(s,1H),2.19-2.05(m,1H),1.96(s,1H)。

[2944] 实施例171:合成N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(化合物156)



[2946] 合成156-a:5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑和4-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑

[2947] 在0°C向4-苯基-1H-咪唑(4g, 28mmol, 1当量)在THF(140mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(2g, 55mmol, 2当量, 60%)。然后在0°C向其滴加SEMCl(6.9g, 42mmol, 1.5当量)。将反应在冰浴中再搅拌1h,然后用水/冰(200mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取,且合并的有机物用水洗涤(3x100mL),用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑和4-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑混合物(6.9g, 91%产率),其为黄色油状物。

[2948] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 275

[2949] 合成156-b:2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺和2,4-二氟-3-[1-(5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺

[2950] 在-78°C向4-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑和5-苯基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑混合物(1.4g, 5mmol, 5当量)在THF(8mL)中的搅拌溶液中滴加n-BuLi的己烷溶液(32mL, 81mmol, 5当量, 2.5M)且将其在低温搅拌30分

钟。在-78℃向溶液滴加ZnCl₂ (5mL, 5mmol, 5当量, 1M在Et₂O中), 且所得混合物搅拌至室温保持30分钟。添加Pd (PPh₃)₄ (230mg, 0.2mmol, 0.2当量) 和2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺 (372mg, 1mmol, 1当量, 在THF中), 且该混合物加热至60℃保持1小时。将反应冷却至0℃且用NH₄Cl水溶液 (饱和, 30mL) 淬灭。所得混合物用EA (3x30mL) 萃取, 且合并的有机物用盐水 (30mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EA (1/1) 洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺和2,4-二氟-3-[1-(5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺混合物 (290mg, 66%产率), 其为黄色固体。

[2951] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 519

[2952] 合成156-c:N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[1-(5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2953] 向2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺和2,4-二氟-3-[1-(5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺混合物 (100mg, 0.2mmol, 1当量) 在吡啶 (3mL) 中的搅拌溶液中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (65mg, 0.3mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌2h, 然后浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, Welch Flash TM C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 20-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[1-(5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺混合物 (95mg, 70%产率), 其为黄色固体。

[2954] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 708

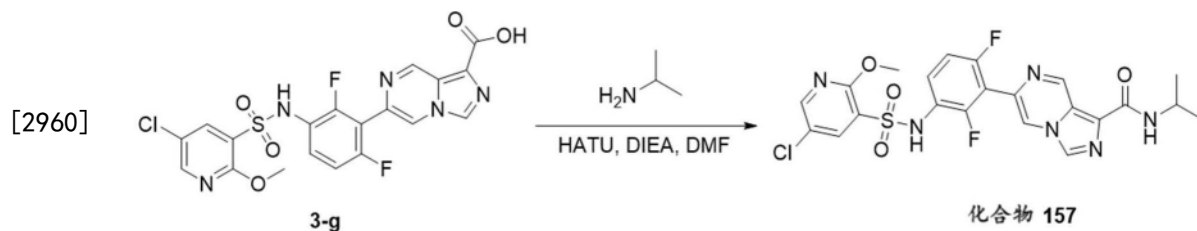
[2955] 合成化合物156:N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[2956] 向N-[2,4-二氟-3-[1-(5-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺和N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (95mg, 0.1mmol, 1当量, 混合物) 在DCM (6mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (2mL)。所得混合物搅拌5h, 然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, Welch Ultimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 5-60% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 得到N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (60mg, 77%产率), 其为黄色固体。

[2957] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 578

[2958] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ13.01 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.80-9.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.10-7.83 (m, 3H), 7.80-7.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H)。

[2959] 实施例172:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物157)



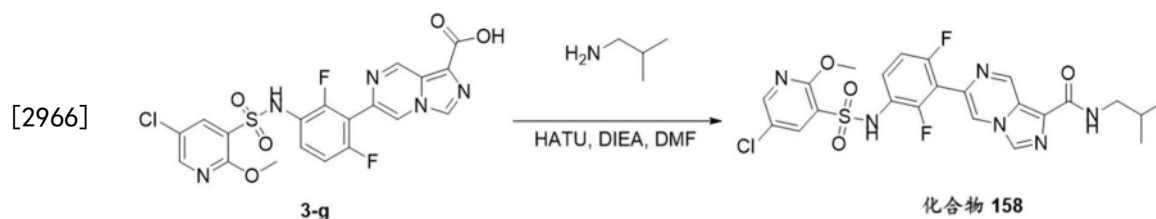
[2961] 合成化合物157:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2962] 在室温向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加异丙基胺(35mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。所得混合物搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释。其用EA(3x50mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm 5μm10nm;流动相:15-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(90mg,42%产率),其为白色固体。

[2963] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:537

[2964] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.45(s,1H),9.51(d,J=1.6Hz,1H),8.66(d,J=4.0Hz,2H),8.50(d,J=2.6Hz,1H),8.23-8.03(m,2H),7.42(td,J=8.8,5.8Hz,1H),7.25(td,J=9.1,1.6Hz,1H),4.25-4.08(m,1H),3.92(s,3H),1.22(d,J=6.6Hz,6H)。

[2965] 实施例173:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲基丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物158)



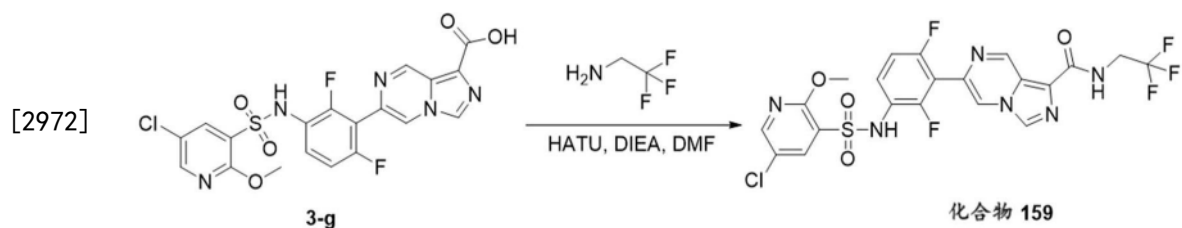
[2967] 合成化合物158:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲基丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2968] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加异丁基胺(44mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。将反应在室温搅拌1h。所得混合物用H₂O(50mL)稀释且用EA(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD,50*250mm 5μm 10nm;流动相:15-50%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲基丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(95mg,42%产率),其为白色固体。

[2969] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:551

[2970] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.51 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 8.50 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.41 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (td, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (td, $J=9.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23-3.09 (m, 2H), 1.89 (dq, $J=13.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 0.90 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

[2971] 实施例174:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物159)



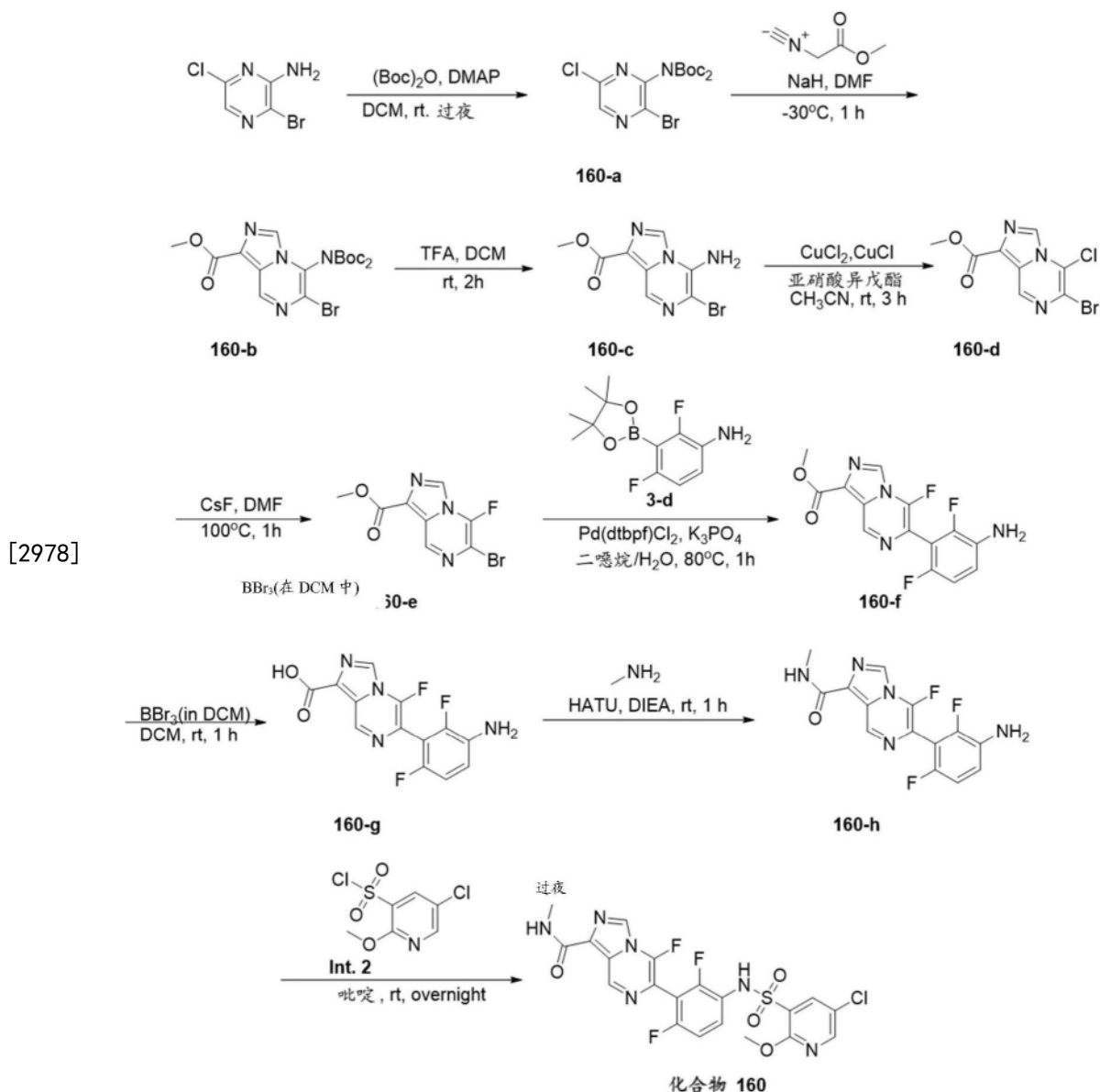
[2973] 合成化合物160:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[2974] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氟乙基胺(59mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应在室温搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD, 50*250mm 5 μ m 10nm;流动相:10-30%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(105mg, 45%产率),其为白色固体。

[2975] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 577

[2976] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.52 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 9.03 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 8.51 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (td, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (td, $J=9.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dq, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[2977] 实施例175:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物160)



[2979] 合成160-a:N-(3-溴-6-氯吡嗪-2-基)-N-(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯

[2980] 向3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(20g, 96mmol, 1当量)在DCM(400mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(5.8g, 48mmol, 0.5当量)和(Boc)₂O(52g, 240mmol, 2.5当量)。所得混合物搅拌过夜, 然后用盐水(2x600mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(10:1)洗脱以得到N-(3-溴-6-氯吡嗪-2-基)-N-(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(34g, 87%产率), 其为灰白色固体。

[2981] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 408

[2982] 合成160-b:5-[二(叔丁氧基羰基)氨基]-6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2983] 在-30℃向NaH(4g, 100mmol, 1.2当量, 60%在油中)在DMF(400mL)中的溶液滴加2-异氰基乙酸甲酯(9.9g, 100mmol, 1.2当量)且将反应搅拌20mins。然后在-30℃滴加N-(3-溴-6-氯吡嗪-2-基)-N-(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(34g, 83.2mmol, 1当量)在DMF(20mL)中溶液, 且混合物在该温度搅拌1h。该反应在0℃用NH₄Cl(aq.)淬灭且用EtOAc(3x500mL)萃取。合并的有机物用水洗涤(3x600mL), 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到5-[二(叔丁氧基羰基)氨基]-6-溴咪唑并

[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(21g,54%产率),其为黄色固体。

[2984] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 471, 473

[2985] 合成160-c:5-氨基-6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2986] 向5-[二(叔丁氧基羰基)氨基]-6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(21g, 44mmol, 1当量)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加TFA(50mL)。所得混合物在室温搅拌2h,然后浓缩。添加乙醚且沉淀的固体通过过滤收集且用乙醚(2x100mL)洗涤。干燥得到5-氨基-6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(11g,91%产率),其为黄色固体。

[2987] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 271, 273

[2988] 合成160-d:6-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2989] 向5-氨基-6-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(3.3g,12mmol,1当量)在MeCN(40mL)中的搅拌溶液中添加CuCl₂(4.9g,36mmol,3当量)和CuCl(2.4g,24mmol,2当量)。在室温向该混合物滴加亚硝酸异戊酯(2.8g,24mmol,2当量)。所得混合物搅拌3h,然后用水/冰(100mL)淬灭。其用EtOAc(3x100mL)萃取,且合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(2:1)洗脱以得到6-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(1.2g,34%产率),其为淡黄色固体。

[2990] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 290, 292

[2991] 合成160-e:6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2992] 向6-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(1.2g,4mmol,1当量)在DMF(40mL)中的搅拌溶液中添加CsF(3.1g,20mmol,5当量)。将反应在100℃搅拌1h,然后冷却至0℃且用1M HCl淬灭。所得混合物用水(200mL)稀释且用EtOAc(3x200mL)萃取。合并的有机物用水洗涤(3x200mL),用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(500mg,31%产率),其为黄色固体。

[2993] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 274, 276

[2994] 合成160-f:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯

[2995] 在室温在氮气氛下向6-溴-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(500mg, 1.8mmol,1当量)和2,4-二氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(698mg,2.7mmol,1.5当量)在二噁烷(15mL)和H₂O(1.5mL)中的搅拌混合物中添加Pd(dtbpf)Cl₂(119mg,0.18mmol,0.1当量)和K₃PO₄(774mg,3.6mmol,2当量)。将反应在80℃搅拌1h,然后冷却至0℃且用水/冰(100mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x100mL)萃取且合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱以得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(410mg,69%产率),其为黄色固体。

[2996] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 323

[2997] 合成160-g:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸

[2998] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸甲酯(420mg,1.3mmol,1当量)在DCM(10mL)中的搅拌混合物中添加BBr₃(2mL)。所得混合物搅拌3h,然后浓缩。其得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(500mg,87%产率),其为棕色固体。粗产物直接用于下一步而不用进一步纯化。

[2999] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 309

[3000] 合成160-h:6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3001] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(500mg, 1.6mmol, 1当量)在DMF(8mL)中的搅拌混合物中添加HATU(925mg, 2.4mmol, 1.5当量)、DIEA(629mg, 4.9mmol, 3当量)和甲基胺盐酸盐(219mg, 3.2mmol, 2当量)。将反应搅拌1h, 然后通过添加MeOH(3mL)淬灭。浓缩得到残余物, 其通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μ m, 120g; 流动相: 5-50% MeCN/0.1% TFA水溶液; 得到6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(250mg, 48%产率), 其为黄色固体。

[3002] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 322

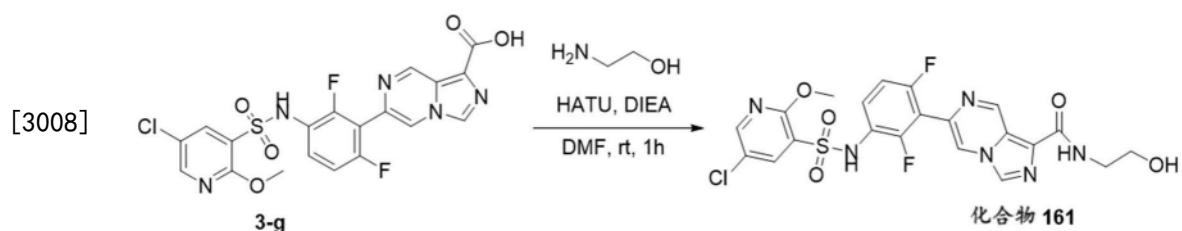
[3003] 合成化合物160:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3004] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(80mg, 0.25mmol, 1当量)在吡啶(3mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(120mg, 0.5mmol, 2当量)。所得混合物搅拌过夜, 然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 20-55% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(50mg, 38%产率), 其为灰白色固体。

[3005] LCMS (ES, m/z) : $[M+H]^+$: 527

[3006] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.53 (dd, $J=11.6, 3.7\text{Hz}$, 2H), 8.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (td, $J=8.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (td, $J=9.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.85 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H)。

[3007] 实施例176:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物161)



[3009] 合成化合物161:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

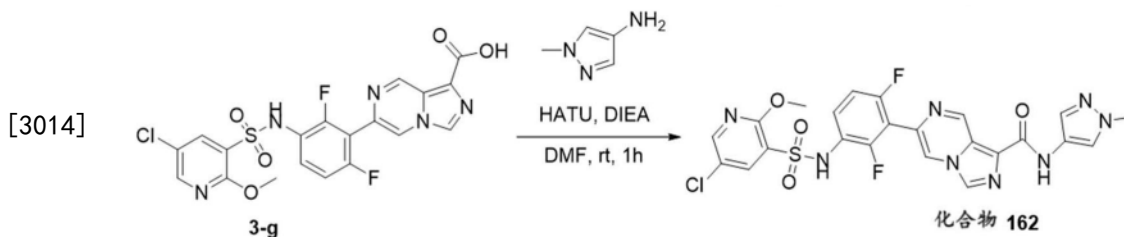
[3010] 在室温向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加乙醇胺(36mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应搅拌1h, 然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 10-30% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]

吡嗪-1-甲酰胺 (103mg, 47% 产率), 其为白色固体。

[3011] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 539

[3012] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.51 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.72-8.60 (m, 2H), 8.51 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.29 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (td, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (td, $J=9.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.41 (q, $J=6.1\text{Hz}$, 2H)。

[3013] 实施例177: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (化合物162)



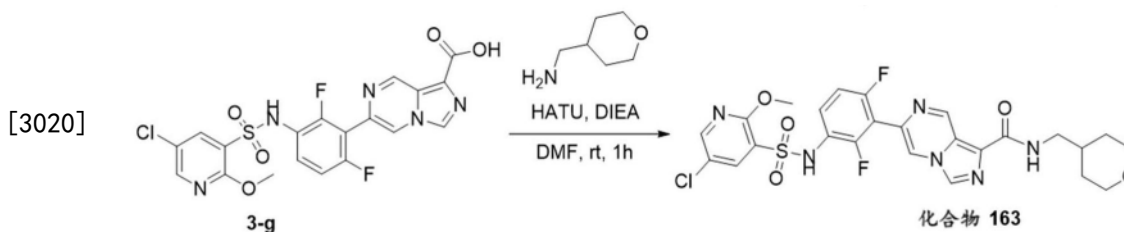
[3015] 合成化合物162: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3016] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 (200mg, 0.4mmol, 1当量) 和DIEA (156mg, 1.2mmol, 3当量) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液中添加1-甲基吡唑-4-胺 (58mg, 0.6mmol, 1.5当量) 和HATU (230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应搅拌1h, 然后用 H_2O (50mL) 稀释。所得混合物用EA (3x50mL) 萃取且合并的有机物用盐水 (3x30mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μm ; 流动相: 5-55% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (92mg, 40% 产率), 其为白色固体。

[3017] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 575

[3018] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.58 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 8.51 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.17-7.97 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (td, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (td, $J=9.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[3019] 实施例178: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(氧杂环己烷-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (化合物163)



[3021] 合成化合物163: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(氧杂环己烷-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

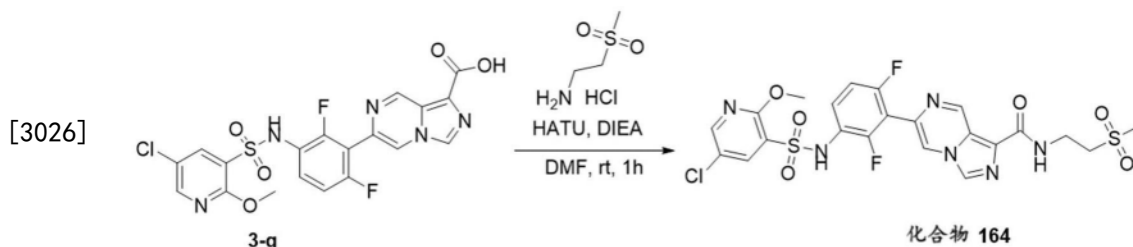
[3022] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸 (200mg, 0.4mmol, 1当量) 和DIEA (156mg, 1.2mmol, 3当量) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液

中添加1-(氧杂环己烷-4-基)甲胺(69mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应搅拌1h, 然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 25-60% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(氧杂环己烷-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(88mg, 37%产率), 其为白色固体。

[3023] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 593

[3024] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.44(s, 1H), 9.51(d, J=1.6Hz, 1H), 8.76-8.61(m, 2H), 8.55-8.31(m, 2H), 8.09(d, J=2.6Hz, 1H), 7.42(td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.25(td, J=9.0, 1.6Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.89-3.80(m, 1H), 3.30-3.18(m, 4H), 1.86(ddd, J=11.3, 7.5, 4.1Hz, 1H), 1.59(dd, J=12.9, 3.7Hz, 2H), 1.32-1.09(m, 2H)。

[3025] 实施例179: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲磺酰基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物164)



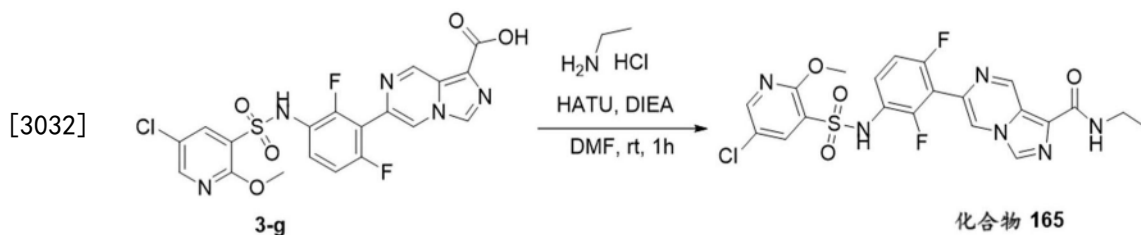
[3027] 合成化合物164: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲磺酰基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3028] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加2-甲磺酰基乙胺(74mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌1h, 然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 15-55% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲磺酰基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(85mg, 35%产率), 其为白色固体。

[3029] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 601

[3030] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ10.47(s, 1H), 9.52(d, J=1.6Hz, 1H), 8.81-8.56(m, 3H), 8.44(d, J=2.6Hz, 1H), 8.07(d, J=2.6Hz, 1H), 7.38(td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.17(t, J=9.1Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.77(q, J=6.6Hz, 2H), 3.43(t, J=6.9Hz, 2H), 3.06(s, 3H)。

[3031] 实施例180: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物165)



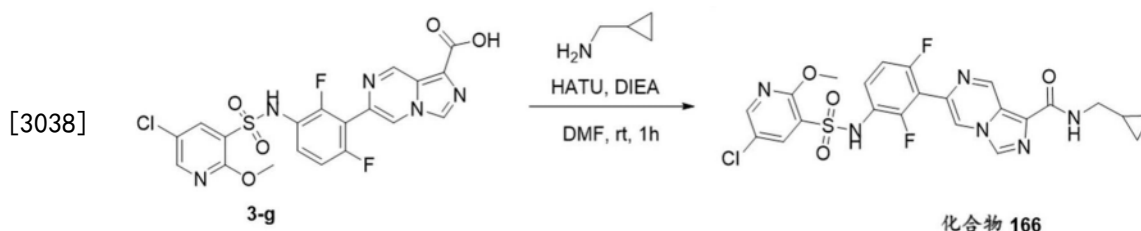
[3033] 合成化合物165:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3034] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加乙基胺盐酸盐(49mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。将反应搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:30-60%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(87mg,41%产率),其为白色固体。

[3035] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:523

[3036] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.45(s,1H),9.51(d,J=1.6Hz,1H),8.67(d,J=5.5Hz,2H),8.55-8.39(m,2H),8.09(d,J=2.6Hz,1H),7.42(td,J=8.8,5.8Hz,1H),7.25(td,J=9.0,1.6Hz,1H),3.92(s,3H),3.37-3.31(m,2H),1.15(t,J=7.1Hz,3H)。

[3037] 实施例181:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(环丙基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物166)



[3039] 合成化合物166:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(环丙基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

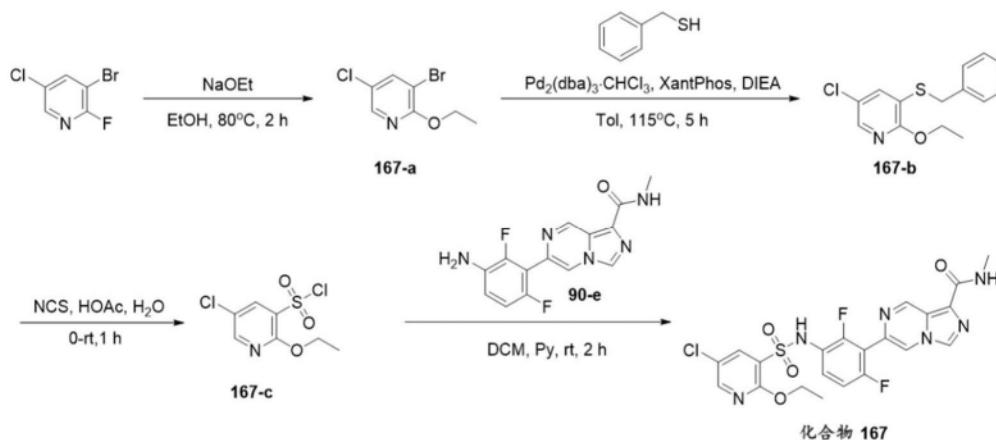
[3040] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1-环丙基甲基胺(43mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。将反应搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:35-75%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(环丙基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(75mg,34%产率),其为白色固体。

[3041] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:549

[3042] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.45(s,1H),9.52(d,J=1.6Hz,1H),8.68(d,J=3.4Hz,2H),8.55-8.29(m,2H),8.09(d,J=2.6Hz,1H),7.42(td,J=8.8,5.8Hz,1H),7.26

(td, $J=8.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.24-3.06 (m, 2H), 1.09 (ddd, $J=12.6, 7.8, 5.1\text{Hz}$, 1H), 0.55-0.35 (m, 2H), 0.35-0.19 (m, 2H)。

[3043] 实施例182:合成6-[3-(5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物167)



[3045] 合成167-a:3-溴-5-氯-2-乙氧基吡啶

[3046] 将3-溴-5-氯-2-氟吡啶(1g, 4.8mmol, 1当量)和乙醇钠(0.97g, 14mmol, 3当量)在EtOH(10mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将混合物冷却且用H₂O(100mL)淬灭,然后用EA(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相:40-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液;以得到3-溴-5-氯-2-乙氧基吡啶(0.7g, 62%产率),其为淡黄色油状物。

[3047] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 236, 238

[3048] 合成167-b:3-(苄基硫基)-5-氯-2-乙氧基吡啶

[3049] 在氮气氛下向3-溴-5-氯-2-乙氧基吡啶(645mg, 2.7mmol, 1当量)、DIEA(1058mg, 8.2mmol, 3当量)和苄基硫醇(508mg, 4.1mmol, 1.5当量)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中分批添加XantPhos(316mg, 0.54mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃CHCl₃(282mg, 0.27mmol, 0.1当量)。所得混合物在115℃搅拌5h,然后冷却,用H₂O(20mL)淬灭且用EA(3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相:50-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液;以得到3-(苄基硫基)-5-氯-2-乙氧基吡啶(470mg, 62%产率),其为白色固体。

[3050] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 280

[3051] 合成167-c:5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰氯

[3052] 在0℃向3-(苄基硫基)-5-氯-2-乙氧基吡啶(476mg, 1.7mmol, 1当量)在HOAc(6mL)和H₂O(2mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(795mg, 5.95mmol, 3.5当量)。将反应在室温搅拌0.5h,然后用H₂O(10mL)淬灭且用EA(3x5mL)萃取。合并的有机物用NaHCO₃(10mL)和盐水洗涤(10mL),用无水Na₂SO₄干燥且浓缩以得到粗5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰氯(640mg),其为黄色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[3053] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 256

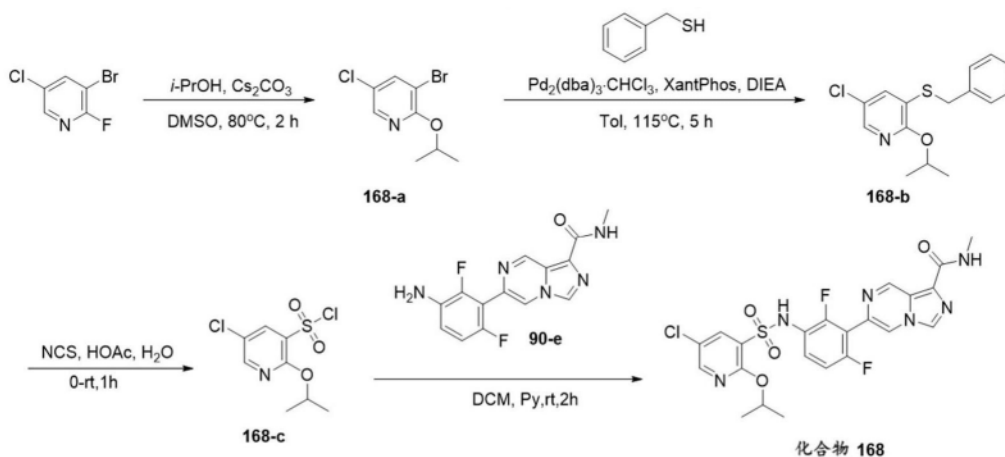
[3054] 合成化合物167: 6-[3-(5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3055] 在室温向5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰氯(200mg, 0.78mmol, 1当量)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中滴加6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(474mg, 1.56mmol, 2当量)在DCM(0.5mL)中的溶液。所得混合物搅拌1h, 然后用H₂O(10mL)淬灭且用EA(3x5mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 35-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-(5-氯-2-乙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(150mg, 37%产率), 其为白色固体。

[3056] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 523

[3057] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.9Hz, 2H), 8.44 (dd, J=18.6, 3.6Hz, 2H), 8.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.43 (td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.24 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 4.39 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.84 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[3058] 实施例183: 合成6-[3-(5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物168)



[3060] 合成168-a: 3-溴-5-氯-2-异丙氧基吡啶

[3061] 将3-溴-5-氯-2-氟吡啶(1g, 4.8mmol, 1当量)、i-PrOH(0.86g, 14mmol, 3当量)和Cs₂CO₃(4.65g, 14mmol, 3当量)在DMSO(10mL)中的溶液在80°C搅拌2h。所得混合物用H₂O(20mL)淬灭且用EA(3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 50-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到3-溴-5-氯-2-异丙氧基吡啶(800mg, 67%产率), 其为黄色固体。

[3062] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 250, 252

[3063] 合成168-b: 3-(苄基硫基)-5-氯-2-异丙氧基吡啶

[3064] 在室温在氮气氛下向3-溴-5-氯-2-异丙氧基吡啶(775mg, 3.1mmol, 1当量)、DIEA(800mg, 6.2mmol, 2当量)和苄基硫醇(576mg, 4.6mmol, 1.5当量)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中分批添加XantPhos(358mg, 0.62mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃·CHCl₃(320mg, 0.31mmol, 0.1当量)。将反应在80°C搅拌2h, 然后用H₂O(20mL)淬灭且用EA(3x10mL)萃取。合并的有机

物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过 Flash-Prep-HPLC 在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40 μm , 120g; 流动相: 50-95% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到 3-(苄基硫基)-5-氯-2-异丙氧基吡啶 (570mg, 63% 产率), 其为淡黄色油状物。

[3065] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294

[3066] 合成 168-c: 5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰氯

[3067] 在 0℃ 向 3-(苄基硫基)-5-氯-2-异丙氧基吡啶 (570mg, 1.9mmol, 1 当量) 在 HOAc (6mL) 和 H_2O (2mL) 中的搅拌溶液中分批添加 NCS (907mg, 6.8mmol, 3.5 当量)。将反应在室温搅拌 0.5h, 然后用 H_2O (20mL) 淬灭且用 EA (3x10mL) 萃取。合并的有机物用 NaHCO_3 (20mL) 和盐水洗涤 (20mL), 用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩以得到粗 5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰氯 (730mg), 其为黄色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[3068] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270

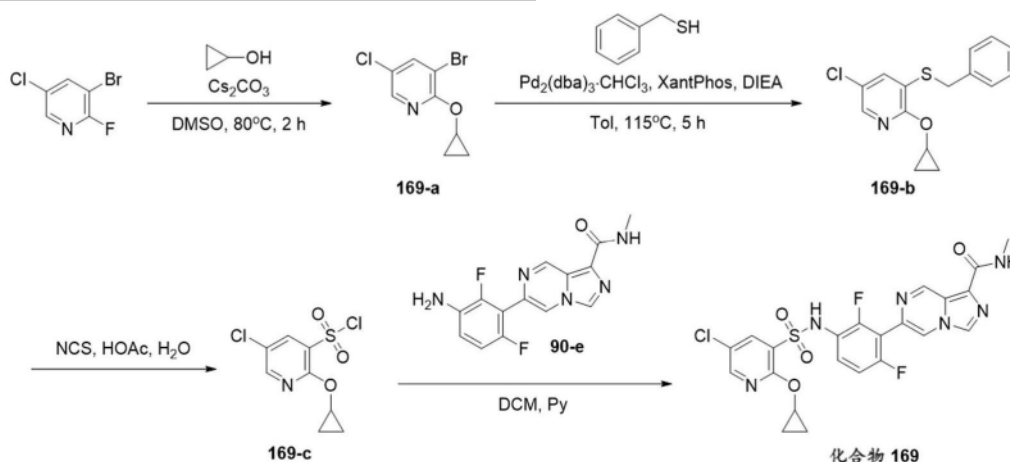
[3069] 合成化合物 168: 6-[3-(5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3070] 向 6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (197mg, 0.65mmol, 0.5 当量) 在吡啶 (4mL) 中的搅拌溶液中滴加 5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰氯 (350mg, 1.3mmol, 1 当量) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液。所得混合物搅拌 0.5h, 然后浓缩。残余物通过 prep-HPLC 纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μm ; 流动相: 35-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到 6-[3-(5-氯-2-异丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (150mg, 22% 产率), 其为白色固体。

[3071] LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 537

[3072] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 9.51 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.41 (q, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (td, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (td, $J=9.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.31 (h, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H)。

[3073] 实施例 184: 合成 6-[3-(5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (化合物 169)



[3075] 合成 169-a: 3-溴-5-氯-2-环丙氧基吡啶

[3076] 将 3-溴-5-氯-2-氟吡啶 (1g, 4.8mmol, 1 当量)、碳酸铯 (4.7g, 14mmol, 3 当量) 和环

丙醇 (0.83g, 14mmol, 3当量) 在DMSO (10mL) 中的溶液在80℃搅拌2h。所得混合物用H₂O (20mL) 淬灭且用EA (3x10mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 40-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到3-溴-5-氯-2-环丙氧基吡啶 (800mg, 68%产率), 其为淡黄色固体。

[3077] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 248, 250

[3078] 合成169-b: 3-(苄基硫基)-5-氯-2-环丙氧基吡啶

[3079] 在室温在氮气氛下向3-溴-5-氯-2-环丙氧基吡啶 (775mg, 3.1mmol, 1当量)、DIEA (806mg, 6.2mmol, 2当量) 和苄基硫醇 (581mg, 4.7mmol, 1.5当量) 在甲苯 (10mL) 中的搅拌溶液中分批添加XantPhos (361mg, 0.62mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (323mg, 0.31mmol, 0.1当量)。所得混合物在115℃搅拌2h, 然后冷却且用H₂O (30mL) 淬灭且用EA (3x10mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 50-80% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到3-(苄基硫基)-5-氯-2-环丙氧基吡啶 (565mg, 62%产率), 其为淡黄色固体。

[3080] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 292

[3081] 合成169-c: 5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰氯

[3082] 在0℃向3-(苄基硫基)-5-氯-2-环丙氧基吡啶 (560mg, 1.9mmol, 1当量) 在HOAc (6mL) 和H₂O (2mL) 中的搅拌溶液中分批添加NCS (897mg, 6.7mmol, 3.5当量)。所得混合物在室温搅拌30分钟, 然后用H₂O (20mL) 淬灭且用EA (3x10mL) 萃取。合并的有机物用NaHCO₃ (30mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩以得到5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰氯 (717mg), 其为黄色油状物。粗产物混合物直接用于下一步而不用进一步纯化。

[3083] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 268

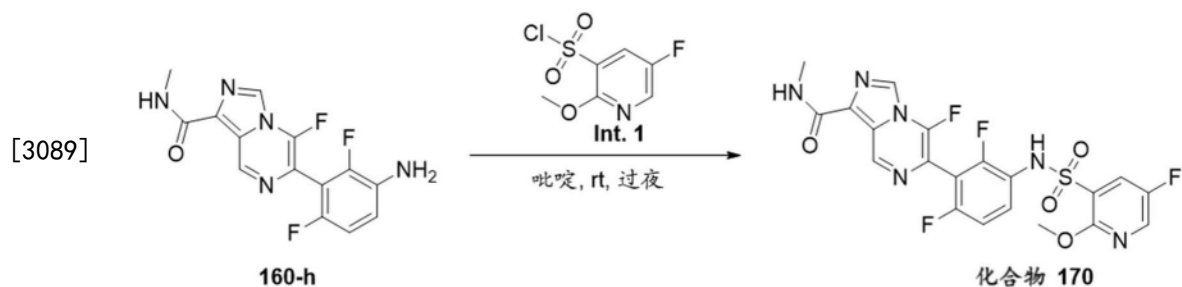
[3084] 合成化合物169: 6-[3-(5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3085] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (167mg, 0.56mmol, 0.5当量) 在吡啶 (10mL) 中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰氯 (300mg, 1.1mmol, 1当量) 在DCM (0.5mL) 中的溶液。所得混合物搅拌1h, 然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10μm; 流动相: 30-70% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-(5-氯-2-环丙氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (110mg, 18%产率), 其为白色固体。

[3086] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 535

[3087] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.9Hz, 2H), 8.53 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 1H), 4.32 (tt, J=6.2, 3.1Hz, 1H), 2.84 (d, J=4.8Hz, 3H), 0.81-0.52 (m, 4H)。

[3088] 实施例185: 合成6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (化合物170)

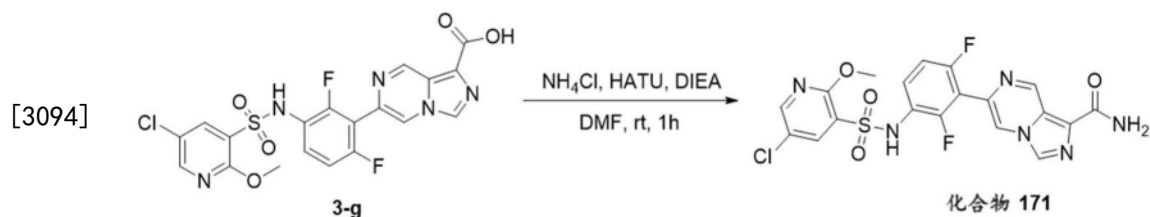


[3090] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(60mg, 0.2mmol, 1当量)在吡啶(3mL)中的搅拌溶液中添加5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(84mg, 0.4mmol, 2当量)。反应搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m;流动相:17-55% MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(20mg, 21%产率),其为灰白色固体。

[3091] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 511

[3092] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.36 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.46 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.51 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.8, 8.3Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (d, J=4.7Hz, 3H)。

[3093] 实施例186:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物171)



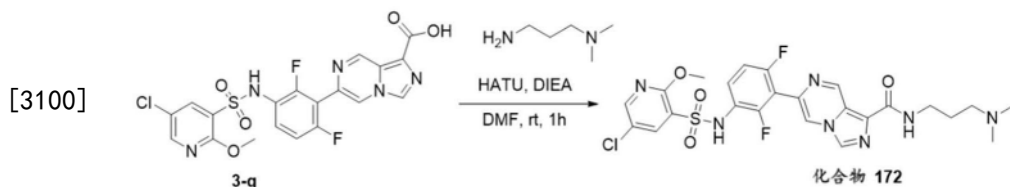
[3095] 合成化合物171:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3096] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加NH₄Cl(32mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应搅拌1,然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 1 9*150mm;流动相:4-27% MeCN/0.05%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(60mg, 30%产率),其为白色固体。

[3097] LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 495

[3098] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.50 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.71-8.62 (m, 2H), 8.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.25 (td, J=9.1, 1.6Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[3099] 实施例187:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[3-(二甲基氨基)丙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物172)



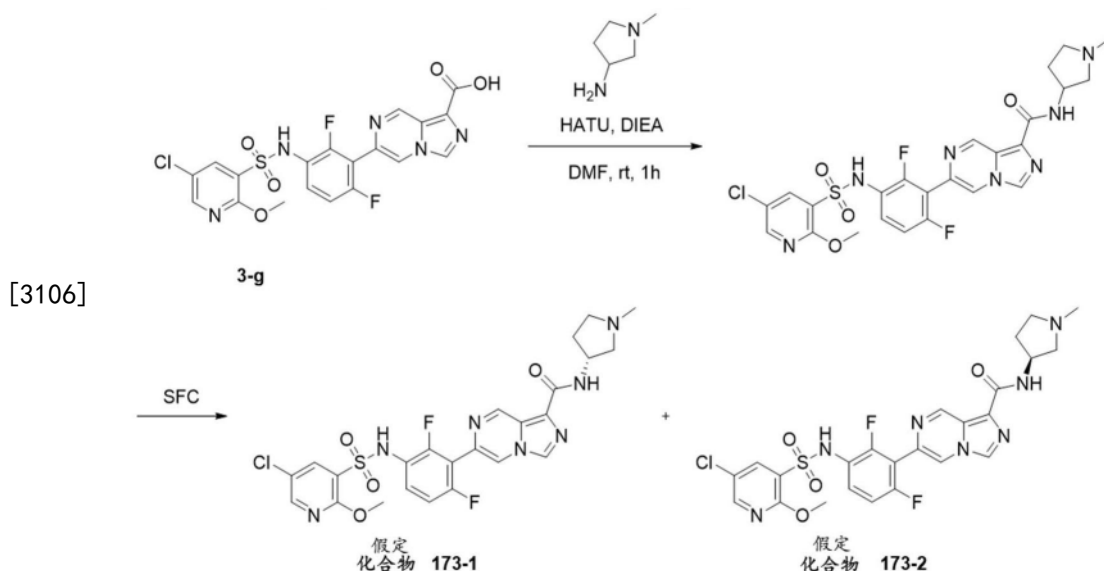
[3101] 合成化合物172:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3102] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加二甲基氨基丙基胺(61mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。将反应搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取,且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,XBridge Prep C18 OBD,5 μ m,19*150mm,流动相:12-34%MeCN/0.5%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[3-(二甲基氨基)丙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(46mg,20%产率),其为白色固体。

[3103] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:580

[3104] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.52(d,J=1.6Hz,1H),8.65(d,J=2.5Hz,2H),8.60(t,J=6.0Hz,1H),8.35(d,J=2.7Hz,1H),8.04(d,J=2.7Hz,1H),7.32(td,J=9.1,6.0Hz,1H),7.05(t,J=9.3Hz,1H),3.86(s,3H),3.37(d,J=6.5Hz,2H),2.67(t,J=7.2Hz,2H),2.45(s,6H),1.80(m,2H)。

[3105] 实施例188:合成(R)-6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺和(S)-6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物173-1&173-2)



[3107] 合成化合物173-1&173-2:(R)-6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺和(S)-6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-

1-甲酰胺

[3108] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1-甲基吡咯烷-3-胺(61mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应在室温搅拌1h, 然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱: welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 5-30% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到外消旋6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(150mg, 64%产率), 其为白色固体。

[3109] 其通过SFC使用以下条件柱分离: Lux5 μ m纤维素-2, 3*25cm, 5 μ m; 流动相: 55% 1:1 MeOH: MeCN/CO₂; 流速: 100mL/min; 温度: 35 $^{\circ}$ C; 得到(R)-6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(保留时间9.65mins, 60mg, 立体化学随机指定)和(S)-6-(3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(保留时间15.59mins, 65mg, 立体化学指定为与其它对映体相反), 为白色固体。

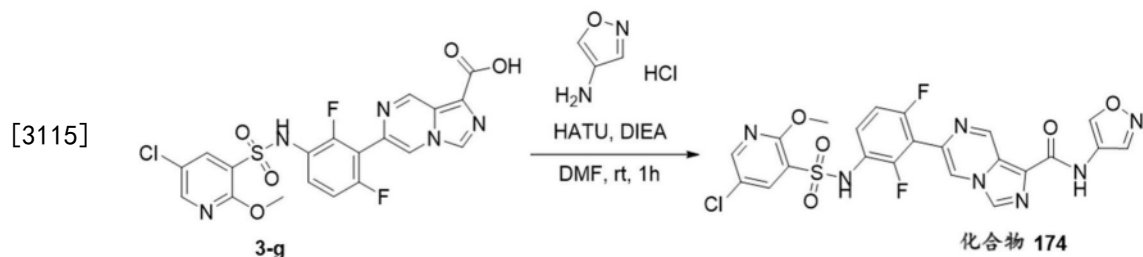
[3110] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 578

[3111] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(d, J=1.6Hz, 1H), 8.64(d, J=7.2Hz, 2H), 8.30(d, J=2.6Hz, 1H), 8.01(d, J=2.6Hz, 1H), 7.29(td, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 7.02(t, J=9.2Hz, 1H), 4.59(t, J=8.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.12(q, J=9.9, 9.5Hz, 2H), 2.97-2.79(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.31(dd, J=13.9, 6.0Hz, 1H), 1.94(q, J=6.5Hz, 1H)。

[3112] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 578

[3113] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(d, J=1.7Hz, 1H), 8.64(d, J=6.6Hz, 2H), 8.30(d, J=2.6Hz, 1H), 8.01(d, J=2.6Hz, 1H), 7.32-7.16(m, 1H), 7.02(t, J=8.9Hz, 1H), 4.56(d, J=14.5Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.20-3.00(m, 2H), 2.97-2.72(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.30(td, J=14.2, 8.5Hz, 1H), 1.95(dt, J=12.4, 6.3Hz, 1H)。

[3114] 实施例189: 合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物174)



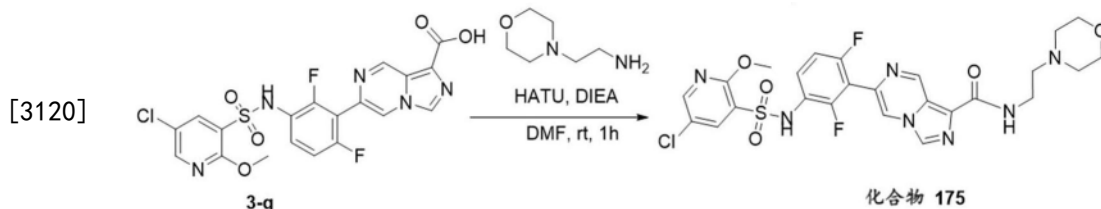
[3116] 合成化合物174: 6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3117] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1,2-噁唑-4-胺(50mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。将反应在室温搅拌1h, 然后用H₂O(50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取, 且合并的有机物用

盐水(3x30mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:XBridge Shield RP18 OBD, $5\mu\text{m}$, $19 \times 150\text{mm}$;流动相:14-27%MeCN/0.05%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(73mg,32%产率),其为白色固体。

[3118] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$:562

[3119] 实施例190:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物175)



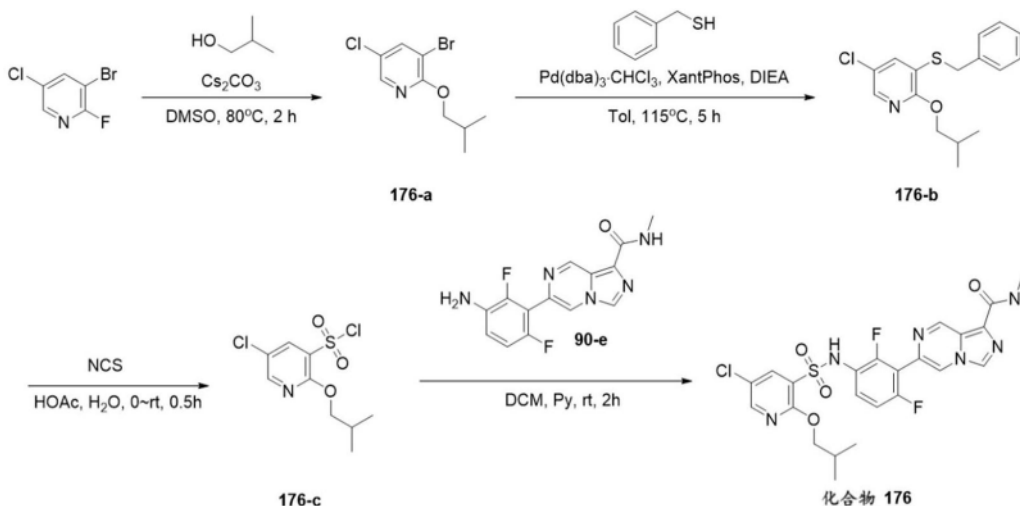
[3121] 合成化合物175:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3122] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加N-氨基乙基吗啉(78mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。将反应在室温搅拌1h,然后用 H_2O (50mL)稀释。所得混合物用EA(3x50mL)萃取且合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:Sunfire Prep C18 OBD, $50 \times 250\text{mm}$, $5\mu\text{m}$ 10nm;流动相:5-40%MeCN/0.05%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(54mg,22%产率),其为白色固体。

[3123] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$:608

[3124] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42(s,1H),9.51(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),8.67(d, $J=3.8\text{Hz}$,2H),8.48(d, $J=2.6\text{Hz}$,1H),8.31(t, $J=5.9\text{Hz}$,1H),8.08(d, $J=2.6\text{Hz}$,1H),7.40(td, $J=8.9,5.8\text{Hz}$,1H),7.22(td, $J=9.1,1.6\text{Hz}$,1H),3.91(s,3H),3.59(t, $J=4.6\text{Hz}$,4H),3.46(q, $J=6.4\text{Hz}$,2H),2.54(d, $J=7.0\text{Hz}$,2H),2.46(t, $J=4.7\text{Hz}$,4H)。

[3125] 实施例191:合成6-[3-[5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物176)



[3126]

[3127] 合成176-a:3-溴-5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶

[3128] 向3-溴-5-氯-2-氟吡啶(1g, 4.8mmol, 1当量)和碳酸铯(4.7g, 14mmol, 3当量)在DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加异丁醇(1.06g, 14mmol, 3当量)。所得混合物在80℃搅拌2h, 然后冷却且用H₂O(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3x10mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(10mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 50-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到3-溴-5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶(1.07g, 85%产率), 其为黄色固体。

[3129] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 264, 266

[3130] 合成176-b:3-(苄基硫基)-5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶

[3131] 在室温在氮气氛下向3-溴-5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶(1.08g, 4.1mmol, 1当量)、DIEA(1.06g, 8.2mmol, 2当量)和苄基硫醇(0.76g, 6.1mmol, 1.5当量)在甲苯(15mL)中的搅拌溶液中分批添加XantPhos(0.47g, 0.82mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃·CHCl₃(0.42g, 0.41mmol, 0.1当量)。所得混合物在115℃搅拌5h, 然后冷却且用H₂O(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3x10mL)萃取, 且合并的有机物用盐水(20mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: 柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g; 流动相: 40-90% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到3-(苄基硫基)-5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶(1.16g, 92%产率), 其为白色固体。

[3132] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 308

[3133] 合成176-c:5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰氯

[3134] 在0℃向3-(苄基硫基)-5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶(710mg, 2.3mmol, 1当量)在HOAc(9mL)和H₂O(3mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(1080mg, 8.1mmol, 3.5当量)。所得混合物在室温搅拌1h, 然后浓缩以得到粗5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰氯(620mg, 95%产率), 其为白色油状物, 将其直接用于下一步而不用进一步纯化。

[3135] 合成化合物176:6-[3-[5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

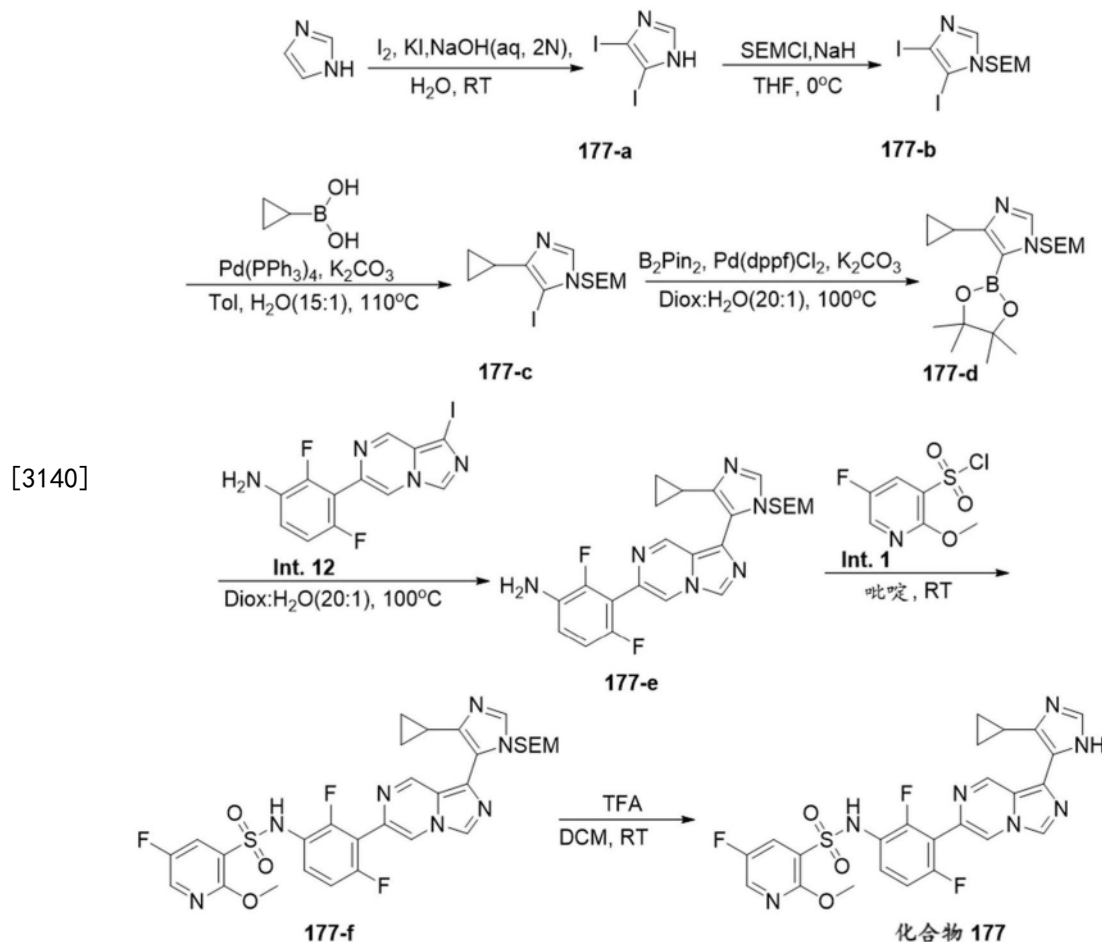
[3136] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(192mg, 0.63mmol, 0.3当量)在吡啶(5mL)中的搅拌溶液中添加5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰氯(600mg, 2.1mmol, 1当量)在DCM(0.5mL)中的溶液。所得混合物在室温搅拌2h, 然后用

H₂O (25mL) 淬灭且用EtOAc (3x10mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 20-65% MeCN/0.1% 甲酸水溶液; 以得到6-[3-[5-氯-2-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (120mg, 10% 产率), 其为白色固体。

[3137] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 551

[3138] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.4Hz, 2H), 8.45 (dd, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 4.11 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.88-2.80 (m, 3H), 1.89 (dt, J=13.7, 6.6Hz, 1H), 0.87 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[3139] 实施例192: 合成N-[3-[1-(5-环丙基-3H-咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物177)



[3141] 合成177-a: 4,5-二碘代-1H-咪唑

[3142] 将KI (29.3g, 176mmol, 4当量) 和I₂ (22.4g, 88mmol, 2当量) 在水 (60mL) 中的混合物添加至咪唑 (3g, 44mmol, 1当量) 在2M NaOH水溶液 (133mL, 266mmol, 6当量) 中的溶液中。将混合物搅拌3h, 然后用6M HCl中和。所得固体通过过滤收集和从乙醇 (100mL) 重结晶以得到4,5-二碘代-1H-咪唑 (14g, 99% 产率), 其为灰色固体。

[3143] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 321

[3144] 合成177-b: 4,5-二碘代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[3145] 在0℃向4,5-二碘代-1H-咪唑(6g,18.8mmol,1当量)在THF(60mL)中的溶液中添加NaH(1.3g,20.1mmol,1.1当量)。将混合物搅拌30分钟,然后滴加SEM-Cl(4.07g,24.4mmol,1.3当量)。将反应在0℃搅拌3h,然后通过添加冰水(150mL)淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取,且合并的有机物用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥且浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱,得到4,5-二碘代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(6g,71%产率),其为淡黄色油状物。

[3146] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:451

[3147] 合成177-c:4-环丙基-5-碘-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[3148] 将4,5-二碘代-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(2.5g,5.6mmol,1当量)、环丙基硼酸(1.43g,17mmol,3当量)、Pd(PPh₃)₄(1.28g,1.1mmol,0.2当量)和K₂CO₃(1.92g,14mmol,2.5当量)在甲苯(50mL)和H₂O(3mL)中的溶液在120℃搅拌1天。所得混合物真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:20-85%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到4-环丙基-5-碘-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(0.26g,13%产率),其为浅棕色半固体。

[3149] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:365

[3150] 合成177-d:4-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑

[3151] 将4-环丙基-5-碘-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(260mg,0.71mmol,1当量)、二(频哪醇合)二硼(363mg,1.4mmol,2当量)、Pd₂(dba)₃(130mg,0.14mmol,0.2当量)、PCy₃(60mg,0.21mmol,0.3当量)和K₂CO₃(197mg,1.4mmol,2当量)在二噁烷(10mL)中的溶液在100℃搅拌5h。反应混合物直接用于下一步。

[3152] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:365

[3153] 合成177-e:3-[1-(5-环丙基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺:

[3154] 向之前步骤的4-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑的粗溶液添加2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(153mg,0.41mmol,1.5当量)、K₂CO₃(76mg,0.55mmol,2当量)、H₂O(0.5mL)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(45mg,0.055mmol,0.2当量)。所得溶液在100℃搅拌过夜,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm,120g;流动相:10-85%MeCN/0.1%氨水;得到3-[1-(5-环丙基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(100mg 76%产率),其为浅棕色固体。

[3155] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:483

[3156] 合成177-f:N-[3-[1-(5-环丙基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[3157] 向40mL瓶填充3-[1-(5-环丙基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(130mg,0.27mmol,1当量)、吡啶(5mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(122mg,0.54mmol,2当量)。所得溶液搅拌过夜,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-

40 μ m, 120g; 流动相: 10-80% MeCN/0.1% TFA水溶液; 得到N-[3-[1-(5-环丙基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (130mg 72%产率), 其为浅棕色半固体。

[3158] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 672

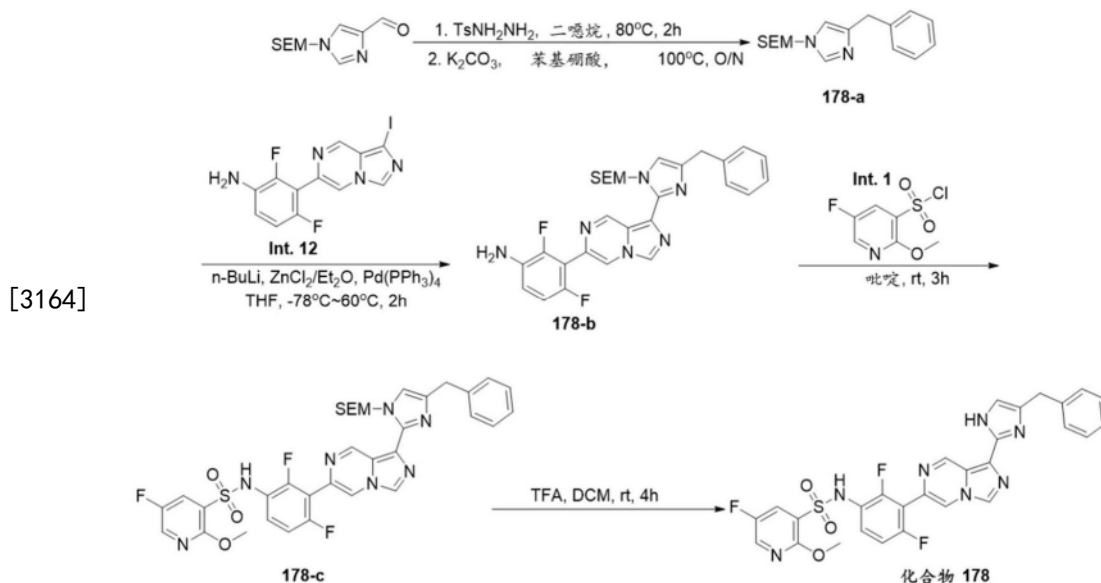
[3159] 合成化合物177: N-[3-[1-(5-环丙基-3H-咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[3160] 向40mL瓶填充N-[3-[1-(5-环丙基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (100mg, 0.15mmol, 1当量)、DCM (3mL) 和TFA (1mL)。所得溶液搅拌过夜, 然后浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化, 使用以下条件: 柱, welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m; 流动相: 10-55% MeCN/0.1% 氨水; 得到N-[3-[1-(5-环丙基-3H-咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (55mg, 68%产率), 其为黄色固体。

[3161] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 542

[3162] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49-8.40 (m, 2H), 8.03 (dd, J=7.3, 3.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (td, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=9.7, 8.2Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 0.99 (d, J=8.2Hz, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)。

[3163] 实施例193: 合成N-[3-[1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物178)



[3165] 合成178-a: 4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑

[3166] 将1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-4-甲醛 (2.7g, 12mmol, 1当量), 和甲苯磺酰基肼 (2.2g, 12mmol, 1当量) 在二噁烷 (100ml) 中的溶液在80°C搅拌2h。将碳酸钾 (4.95g, 36mmol, 3eq) 和苯基硼酸 (2.92g, 24mmol, 2eq) 添加至反应混合物, 且将其在回流加热12h。浓缩得到残余物, 将其施加至硅胶柱, 用PE:THF (2:1) 洗脱得到4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑 (1.9g, 48%产率), 其为无色油状物。

[3167] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 289

[3168] 合成178-b:3-[1-(4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺

[3169] 在-78℃将n-BuLi的己烷溶液(2.6mL,6.6mmol,3当量,2.5M)滴加至4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑(1.9g,6.6mmol,3当量)在THF(20mL)中的溶液中。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后在-78℃滴加ZnCl₂溶液(6.6mL,6.6mmol,3当量,1M在Et₂O中)。反应混合物经30分钟温热至室温,且添加2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯胺(800mg,2.2mmol,1当量)和Pd(PPh₃)₄(497mg,0.44mmol,0.2当量)。反应在60℃加热1h,然后冷却和通过添加甲醇(5mL)淬灭。浓缩得到残余物,将其施加至硅胶柱,用PE:EA(40:60)洗脱以得到3-[1-(4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(630mg,44%产率),其为黄色油状物。

[3170] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:533

[3171] 合成178-c:N-[3-[1-(4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[3172] 向8mL圆底烧瓶填充3-[1-(4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯胺(200mg,0.38mmol,1当量)、吡啶(2mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(169mg,0.75mmol,2当量)。溶液搅拌3h,然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱,用乙酸乙酯/石油醚(60%:40%)洗脱以得到N-[3-[1-(4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg,38%产率),其为黄色油状物。

[3173] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:722

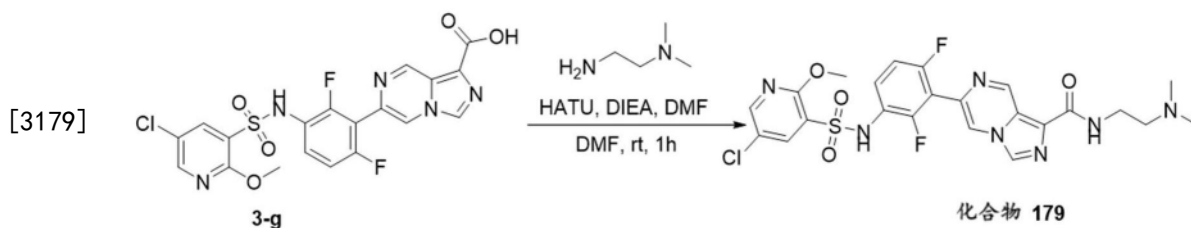
[3174] 合成化合物178:N-[3-[1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[3175] 向8mL圆底烧瓶填充N-[3-[1-(4-苄基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(130mg,0.18mmol,1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液搅拌4h,然后浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:XBridge shield RP18 OBD,19*150mm 5μm 10nm;流动相:15-38%MeCN/0.05%氨水;得到N-[3-[1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(25mg,23%产率),其为黄色固体。

[3176] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:592

[3177] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.58(d,J=61.2Hz,1H),10.43(s,1H),9.52(s,1H),8.64(s,1H),8.53(s,1H),8.45(d,J=3.0Hz,1H),8.02(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),7.44-7.27(m,5H),7.26-7.15(m,2H),6.86(s,1H),3.85-4.05(br s,5H)。

[3178] 实施例194:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物179)



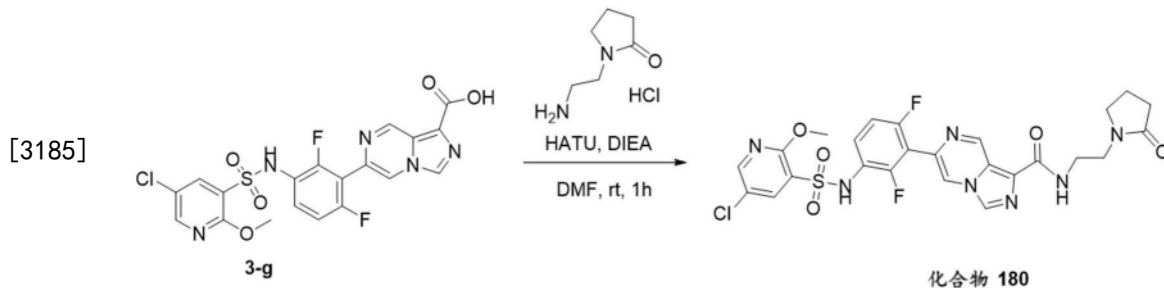
[3180] 合成化合物179:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3181] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加(2-氨基乙基)二甲基胺(53mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。所得混合物搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释且用EA(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:shim-pack C18,20x150mm,5μm;流动相:10-32%MeCN/0.5%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(60mg,26%产率),其为白色固体。

[3182] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:566

[3183] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.52(d,J=1.6Hz,1H),8.67(d,J=2.4Hz,2H),8.46-8.32(m,2H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.36(td,J=9.0,5.9Hz,1H),7.22-7.04(m,1H),3.88(s,3H),3.50(q,J=6.2Hz,2H),2.70(t,J=6.5Hz,2H),2.40(s,6H)。

[3184] 实施例195:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物180)



[3186] 合成化合物180:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

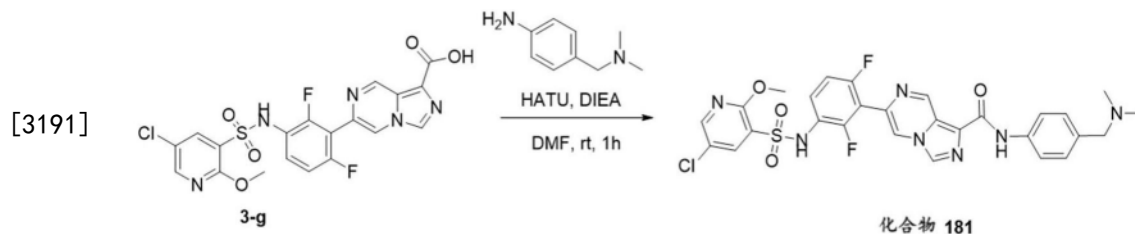
[3187] 向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg,0.4mmol,1当量)和DIEA(156mg,1.2mmol,3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(77mg,0.6mmol,1.5当量)和HATU(230mg,0.6mmol,1.5当量)。将反应搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释且用EA(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:XBridge Shield RP18 OBD,5μm,19*150mm;流动相:15-35%MeCN/0.05%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(70mg,29%产率),其为白色固体。

[3188] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:606

[3189] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.45(s,1H),9.51(d,J=1.6Hz,1H),8.76-8.58(m,

2H), 8.57-8.45 (m, 2H), 8.09 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (td, $J=8.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (td, $J=9.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 6H), 2.18 (dd, $J=8.7, 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.01-1.81 (m, 2H)。

[3190] 实施例196:合成6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物181)



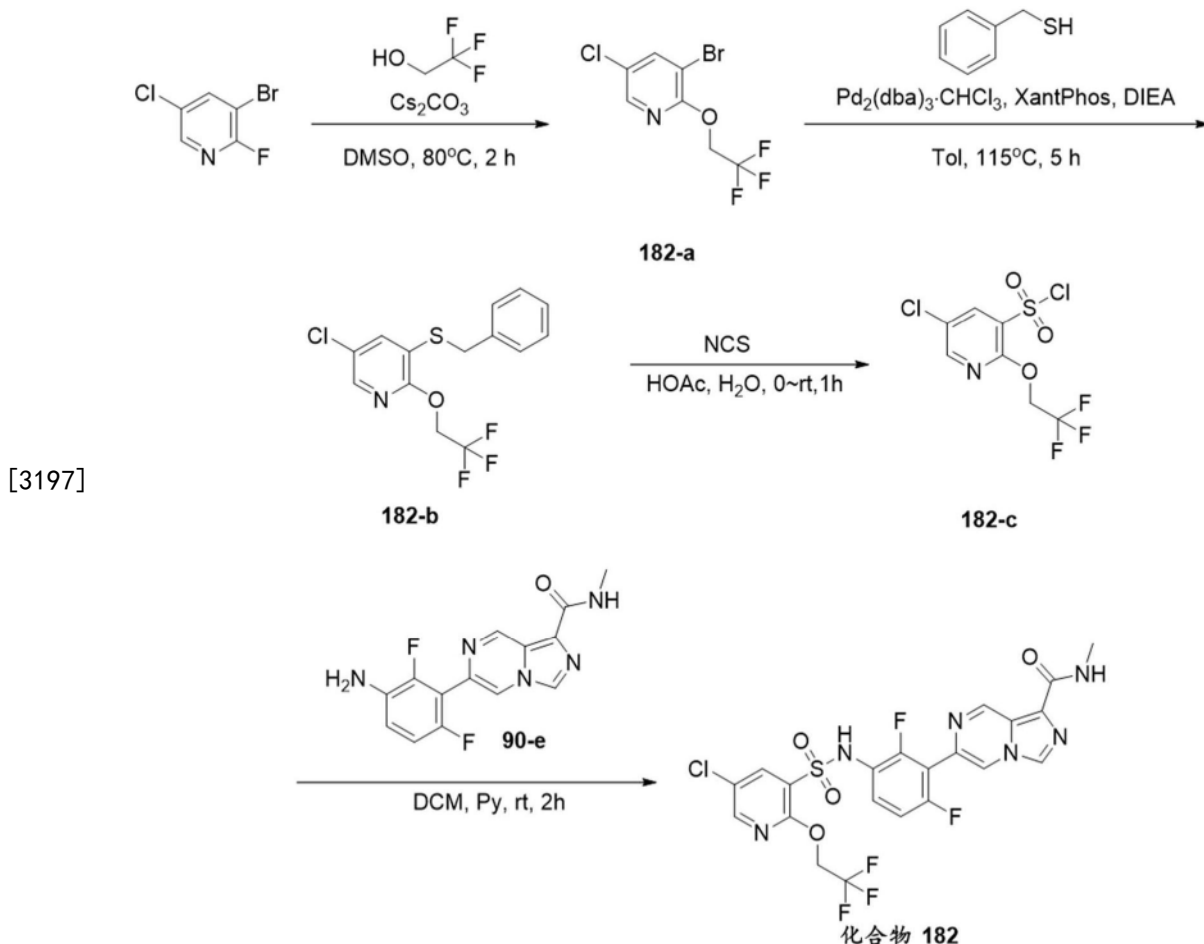
[3192] 合成化合物180:6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3193] 在室温向6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酸(200mg, 0.4mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.2mmol, 3当量)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加4-[(二甲基氨基)甲基]苯胺(90mg, 0.6mmol, 1.5当量)和HATU(230mg, 0.6mmol, 1.5当量)。所得混合物搅拌1h,然后用H₂O(50mL)稀释且用EA(3x50mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱:XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19*150mm;流动相:13-37% MeCN/0.05%氨水;以得到6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(32mg, 13%产率),其为白色固体。

[3194] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 628

[3195] ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.60 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.81-8.58 (m, 2H), 8.25 (dd, $J=2.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.72 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 3H), 6.93 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.51 (p, $J=1.9\text{Hz}$, 6H)。

[3196] 实施例197:合成6-[3-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物182)



[3198] 合成182-a:3-溴-5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶

[3199] 在室温向3-溴-5-氯-2-氟吡啶(1g, 4.8mmol, 1当量)和三氟乙醇(1.43g, 14mmol, 3当量)在DMSO(10mL)中的搅拌溶液中分批添加碳酸铯(4.66g, 14mmol, 3当量)。将反应在80℃搅拌2h,然后冷却且用H₂O(30mL)淬灭。将混合物用EtOAc(3x10mL)萃取,且合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(50:1)洗脱以得到3-溴-5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(1.2g, 87%产率),其为淡黄色固体。

[3200] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 290, 292

[3201] 合成182-b:3-(苄基硫基)-5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶

[3202] 在室温在氮气氛下向3-溴-5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(600mg, 2.1mmol, 1当量)、苄基硫醇(385mg, 3.1mmol, 1.5当量)和DIEA(534mg, 4.1mmol, 2当量)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中分批添加XantPhos(239mg, 0.41mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃·CHCl₃(214mg, 0.21mmol, 0.1当量)。将反应在115℃搅拌5h,然后冷却且用H₂O(30mL)淬灭。所得混合物用EtOAc(3x10mL)萃取,且合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱, WelFlash™ C18-I, Spherical C18 20-40μm, 120g;流动相:40-80%MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到3-(苄基硫基)-5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(500mg, 73%产率),其为黄色固体。

[3203] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 334

[3204] 合成182-c:5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰氯

[3205] 在0℃向3-(苄基硫基)-5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(500mg,1.5mmol,1当量)在HOAc(9mL)和H₂O(3mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(700mg,5.2mmol,3.5当量)。所得混合物用H₂O(20mL)淬灭且用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃溶液(40mL)和盐水洗涤(1x20mL),用无水Na₂SO₄干燥且浓缩以得到粗5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰氯(650mg),其为白色固体。

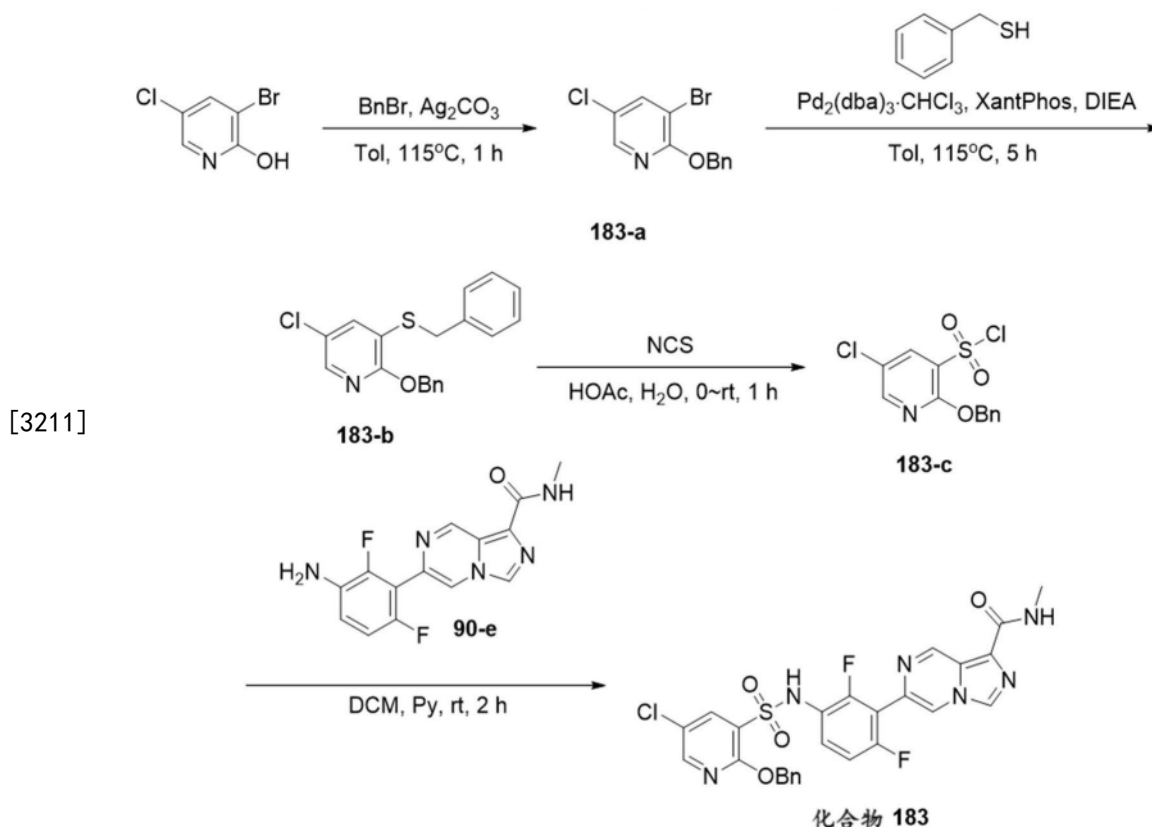
[3206] 合成化合物182:6-[3-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3207] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(176mg,0.58mmol,0.3当量)在吡啶(5mL)中的搅拌溶液中滴加5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰氯(600mg,1.9mmol,1当量)在DCM(0.5mL)中的溶液。将反应搅拌2h,然后用H₂O(30mL)淬灭且用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10μm;流动相:30-70%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(110mg,33%产率),其为白色固体。

[3208] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:577

[3209] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.51(s,1H),9.51(d,J=1.7Hz,1H),8.65(d,J=7.4Hz,2H),8.49(d,J=2.6Hz,1H),8.41(q,J=4.8Hz,1H),8.18(d,J=2.6Hz,1H),7.38(td,J=9.1,5.9Hz,1H),7.13(t,J=8.6Hz,1H),5.08(q,J=8.9Hz,2H),2.84(d,J=4.8Hz,3H)。

[3210] 实施例198:合成6-[3-[2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(化合物183)



[3212] 合成183-a:2-(苄基氧基)-3-溴-5-氯吡啶

[3213] 将3-溴-5-氯吡啶-2-醇(1g, 4.8mmol, 1当量)、BnBr(0.9g, 5.28mmol, 1.1当量)和 Ag_2CO_3 (1.46g, 5.3mmol, 1.1当量)在甲苯(10mL)中的溶液在115℃搅拌1h。将反应冷却且用 H_2O (20mL)淬灭,然后用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μm ,120g;流动相:40-90%MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到2-(苄基氧基)-3-溴-5-氯吡啶(640mg, 45%产率),其为淡黄色固体。

[3214] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298, 300

[3215] 合成183-b:2-(苄基氧基)-3-(苄基硫基)-5-氯吡啶

[3216] 在室温在氮气氛下向2-(苄基氧基)-3-溴-5-氯吡啶(600mg, 2.0mmol, 1当量)、XantPhos(233mg, 0.4mmol, 0.2当量)和苄基硫醇(374mg, 3.0mmol, 1.5当量)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中分批添加DIEA(520mg, 4.0mmol, 2当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (208mg, 0.2mmol, 0.1当量)。所得混合物在115℃搅拌5h,然后冷却且用 H_2O (30mL)淬灭。所得两相混合物用EtOAc(3x10mL)萃取,且合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化:柱,WelFlash™ C18-I,Spherical C18 20-40 μm ,120g;流动相:50-95%MeCN/0.1%甲酸水溶液以得到2-(苄基氧基)-3-(苄基硫基)-5-氯吡啶(680mg, 99%产率),其为淡黄色固体。

[3217] LCMS(ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342

[3218] 合成183-c:2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰氯

[3219] 在0℃向2-(苄基氧基)-3-(苄基硫基)-5-氯吡啶(690mg, 2.02mmol, 1当量)在HOAc(9mL)和 H_2O (3mL)中的搅拌溶液中分批添加NCS(943mg, 7.1mmol, 3.5当量)。所得混合物在

室温搅拌0.5h,然后用H₂O (20mL)淬灭且用EtOAc (3x10mL)萃取。合并的有机物用NaHCO₃ (40mL)和盐水洗涤 (20mL),用无水Na₂SO₄干燥且浓缩以得到粗2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰氯 (1.1g),其为灰白色油状物,其直接用于下一步而不用进一步纯化。

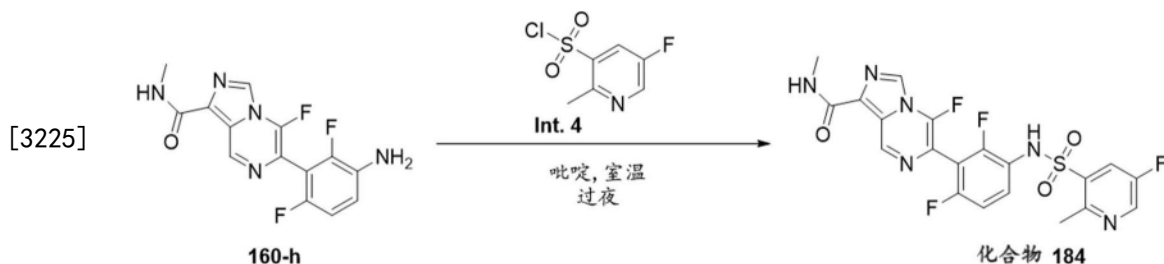
[3220] 合成化合物183:6-[3-[2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3221] 向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (172mg, 0.57mmol, 0.3当量)在吡啶 (6mL)中的搅拌溶液中滴加2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰氯 (600mg, 1.9mmol, 1当量)在DCM (0.6mL)中的溶液。将反应在室温搅拌2h。所得混合物用H₂O (20mL)淬灭且用EtOAc (3x10mL)萃取。合并的有机物用盐水 (20mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m;流动相:30-75%MeCN/0.1%甲酸水溶液;以得到6-[3-[2-(苄基氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰胺基]-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (110mg, 10%产率),其为白色固体。

[3222] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 585

[3223] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.52 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57-8.47 (m, 2H), 8.43 (q, J=4.7Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.37-7.19 (m, 3H), 7.10 (td, J=9.0, 1.6Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.88-2.81 (m, 3H)。

[3224] 实施例199:合成6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (化合物184)



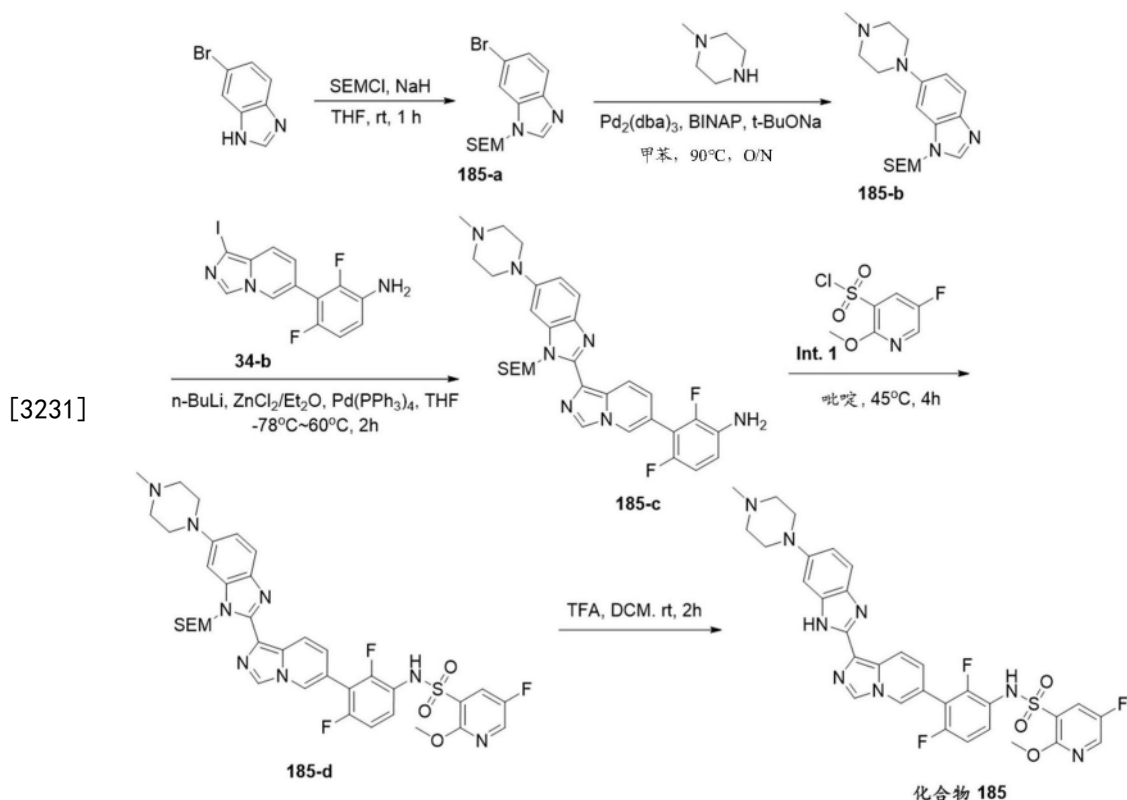
[3226] 合成化合物184:6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3227] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (60mg, 0.2mmol, 1当量)在吡啶 (3mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰氯 (78mg, 0.4mmol, 2当量)。所得混合物搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18, 50x250mm, 10 μ m;流动相:27-46%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 (51mg, 55%产率),其为灰白色固体。

[3228] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 495

[3229] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.35 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.54 (q, J=4.7Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.2, 2.8Hz, 1H), 7.50 (td, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 7.30 (td, J=9.1, 1.5Hz, 1H), 2.85 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.78 (d, J=1.2Hz, 3H)。

[3230] 实施例200:合成N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (化合物185)



[3232] 合成185-a:6-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑

[3233] 向5-溴-3H-1,3-苯并二唑 (5g, 25mmol, 1当量) 在THF (130mL) 在冰浴中冷却中的溶液中分批添加NaH (1g, 30mmol, 1.2当量, 60%在油中)。将混合物在0°C搅拌30分钟, 然后滴加SEM-Cl (5g, 30mmol, 1.2当量)。移除冰浴和溶液搅拌1h。添加水 (100mL) 且将混合物用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE:EA (4:1) 洗脱以得到6-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑 (7g, 86%产率), 其为黄色油状物。

[3234] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 327, 329

[3235] 合成185-b:6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑

[3236] 向250mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充6-溴-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑 (4g, 12mmol, 1当量)、甲苯 (100mL)、1-甲基-哌嗪 (1.2g, 12mmol, 1当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (1.27g, 1.2mmol, 0.1当量)、BINAP (0.76g, 1.2mmol, 0.1当量) 和t-BuONa (3.5g, 36mmol, 3当量)。所得溶液在90°C搅拌12h, 然后浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用二氯甲烷/甲醇 (1:10) 洗脱以得到6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑 (2.9g, 55%产率), 其为无色油状物。

[3237] LCMS (ES, m/z) : [M+H]⁺ : 347

[3238] 合成185-c:2,4-二氟-3-[1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺

[3239] 向20mL用氮气惰性气氛吹洗和保持的3颈圆底烧瓶填充6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑 (1.4g, 4.05mmol, 3当量) 在THF (20mL) 中的溶液。在-78°C滴加2.5M n-BuLi的己烷溶液 (1.6mL, 4.1mmol, 3当量), 且将混合物在-

78℃搅拌30分钟。在-78℃滴加ZnCl₂溶液(4.05mL, 4.05mmol, 3当量, 1M在Et₂O中)且反应经30分钟温热至室温。向该混合物添加Pd(PPh₃)₄(311mg, 0.27mmol, 0.2当量)和2,4-二氟-3-[1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(500mg, 1.35mmol, 1当量)。所得溶液在60℃搅拌2h, 然后冷却和通过添加MeOH(5mL)淬灭。将反应浓缩且将残余物施加至硅胶柱, 用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱以得到2,4-二氟-3-[1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(500mg, 57%产率), 其为黄色固体。

[3240] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 590

[3241] 合成185-d: 甲基N-(2,4-二氟-3-[1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[3242] 向8mL圆底烧瓶填充2,4-二氟-3-[1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯胺(150mg, 0.25mmol, 1当量)、吡啶(2mL)和5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(115mg, 0.5mmol, 2当量)。所得溶液搅拌3h, 然后真空浓缩。将残余物施加至硅胶柱, 用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱以得到粗N-(2,4-二氟-3-[1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(137mg), 其为黄色油状物。

[3243] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 779

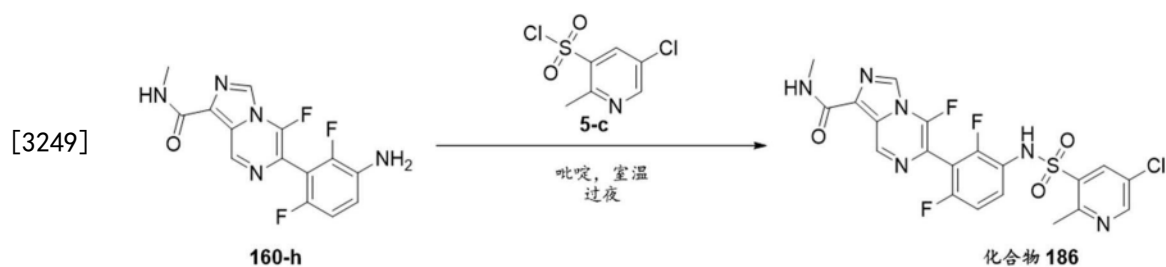
[3244] 合成化合物185: N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[3245] 向8mL圆底烧瓶填充N-(2,4-二氟-3-[1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(137mg, 0.18mmol, 1当量)、DCM(3mL)和TFA(1mL)。所得溶液搅拌2h, 然后真空浓缩。粗产物通过Flash-Prep-HPLC在以下条件下纯化: XBridge shield RP18 OBD, 19*150mm 5μm 10nm; 流动相: 20-45% MeCN/0.05% 氨水; 得到N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-1,3-苯并二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(14mg, 12%产率), 其为黄色固体。

[3246] LCMS(ES, m/z): [M+H]⁺: 649

[3247] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.47(s, 1H), 8.61(d, J=3.5Hz, 2H), 8.40(q, J=3.3, 2.4Hz, 2H), 8.00(dd, J=7.5, 3.0Hz, 1H), 7.34(td, J=8.9, 5.9Hz, 2H), 7.21-6.89(m, 4H), 3.90(s, 3H), 3.14(t, J=5.0Hz, 4H), 2.60(s, 4H), 2.32(s, 3H)。

[3248] 实施例201: 合成6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺(化合物186)



[3250] 合成化合物186:6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺

[3251] 在室温向6-(3-氨基-2,6-二氟苯基)-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(60mg,0.2mmol,1当量)在吡啶(3mL)中的搅拌溶液中分批添加5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰氯(84mg,0.4mmol,2当量)。反应搅拌过夜,然后浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化,使用以下条件:柱,welch Vltimate XB-C18,50x250mm,10 μ m;流动相:31-46%MeCN/0.1%甲酸水溶液;得到6-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺(32mg,34%产率),其为白色固体。

[3252] LCMS(ES,m/z):[M+H]⁺:511

[3253] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 10.83(s,1H),9.35(d,J=2.8Hz,1H),8.91(s,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.54(d,J=4.9Hz,1H),8.06(d,J=2.4Hz,1H),7.49(td,J=9.0,5.8Hz,1H),7.28(t,J=9.1Hz,1H),2.85(d,J=4.7Hz,3H),2.77(s,3H)。

[3254] 表1。

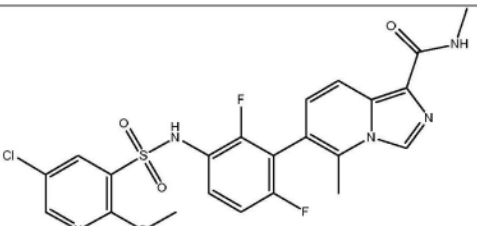
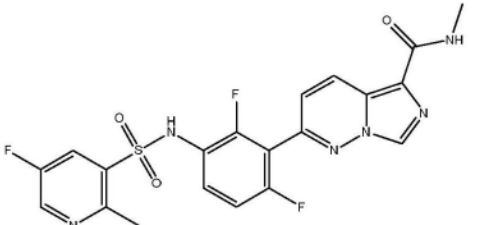
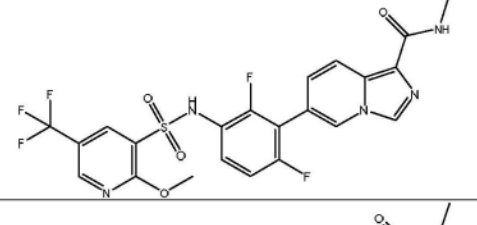
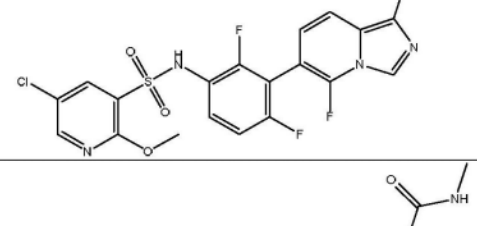
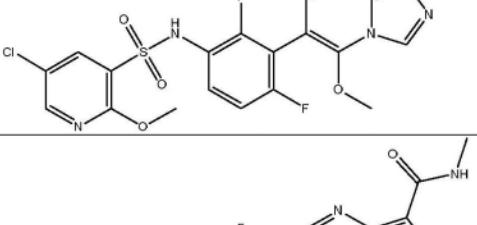
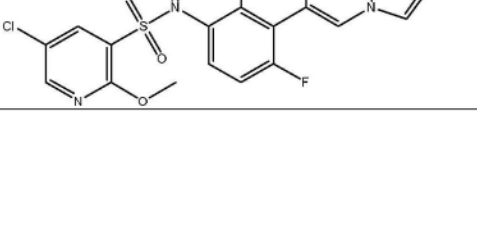
[3255]

化合物 编号		结构	Int.	LC-MS
1	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		6, 5	$[M+H]^+$: 508
2	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		5	$[M+H]^+$: 517
3	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		2	$[M+H]^+$: 509
4	2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺		2	$[M+H]^+$: 509

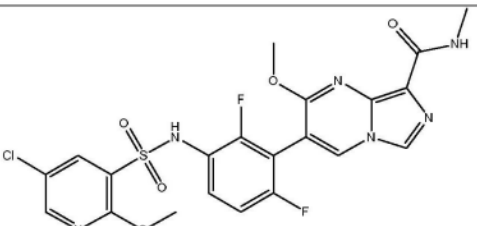
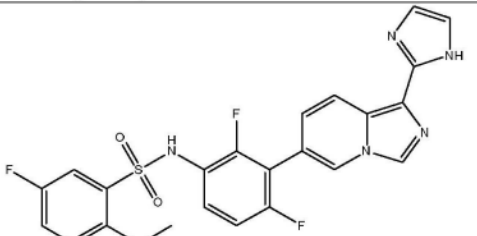
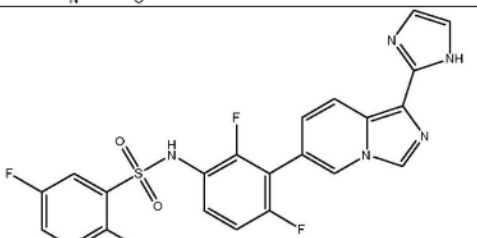
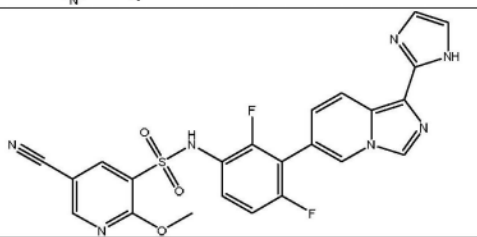
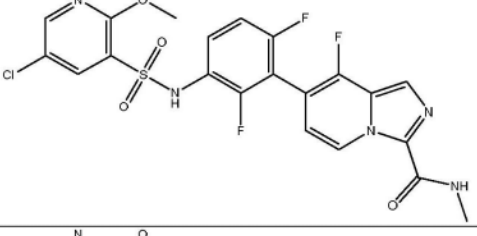
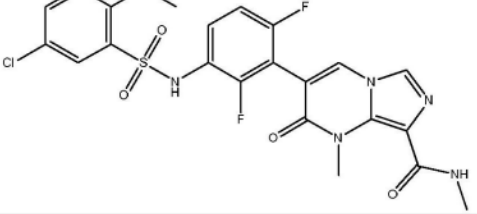
[3256]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
5	2-[3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 493
6	6-[2,6-二氟-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		4 [M+H] ⁺ : 476
7	6-[2,6-二氟-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1, 16 [M+H] ⁺ : 491
8	6-[3-(5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		3, 16 [M+H] ⁺ : 498
9	6-[3-(5-氰基-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 483
10	6-[2,6-二氟-3-(6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 517

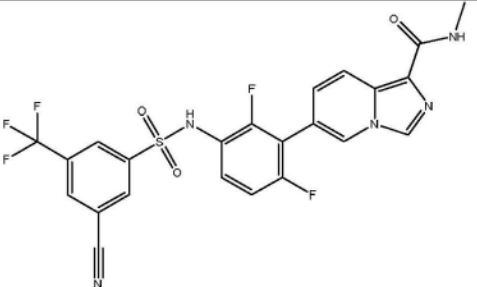
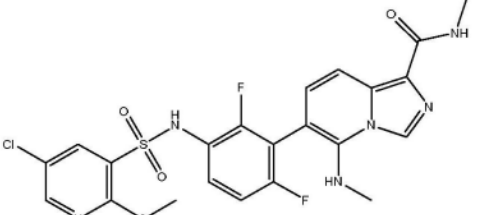
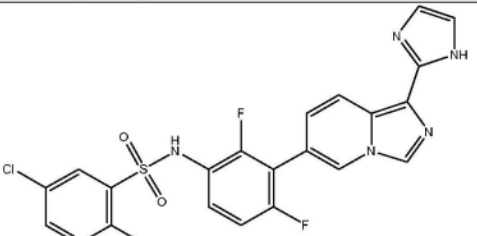
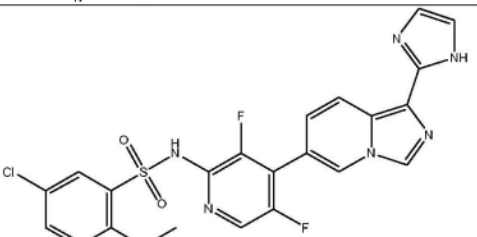
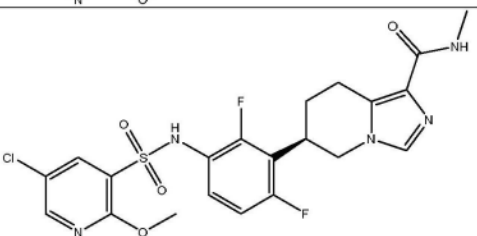
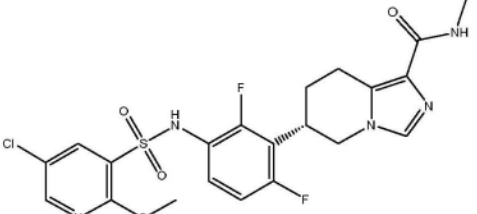
[3257]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
11	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,5-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		5 [M+H] ⁺ : 522
12	2-[2,6-二氟-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺		4 [M+H] ⁺ : 477
13	6-[2,6-二氟-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺基]苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		16 [M+H] ⁺ : 542
14	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		2 [M+H] ⁺ : 526
15	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		5 [M+H] ⁺ : 538
16	3-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲酰胺		5 [M+H] ⁺ : 509

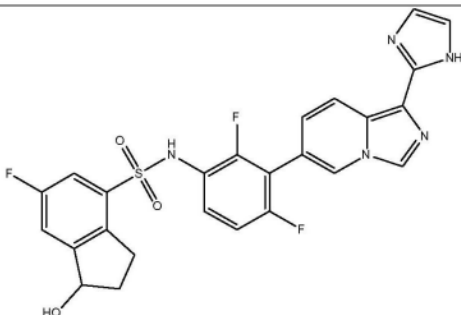
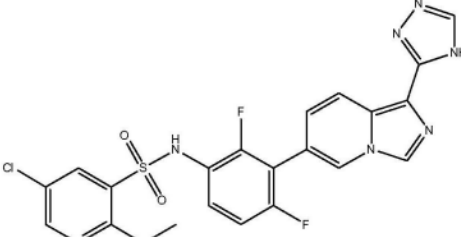
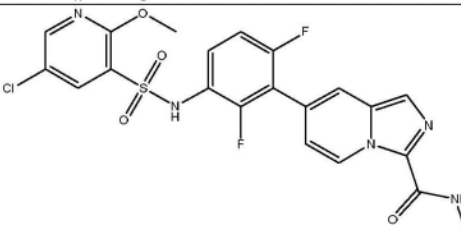
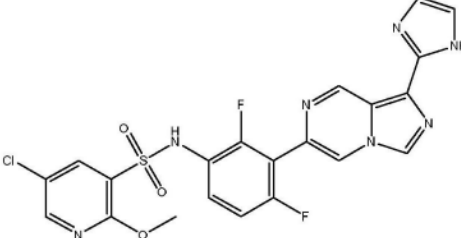
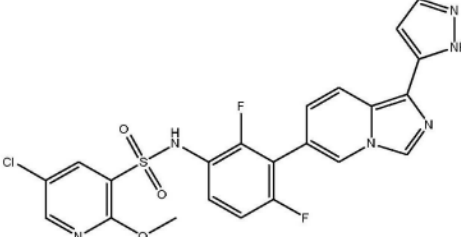
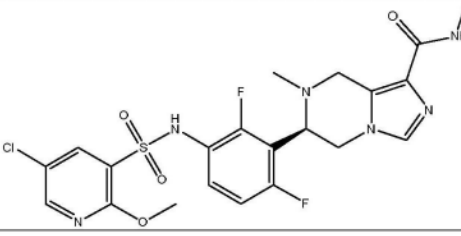
[3258]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
17		2	$[M+H]^+$: 539
18		1, 6	$[M+H]^+$: 501
19		4	$[M+H]^+$: 485
20		3	$[M+H]^+$: 508
21		2	$[M+H]^+$: 526
22		2	$[M+H]^+$: 539

[3259]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
23		10	$[M+H]^+$: 536
24			$[M+H]^+$: 537
25			$[M+H]^+$: 501
26		2	$[M+H]^+$: 518
27-1		2, 16	$[M+H]^+$: 512
27-2		2, 16	$[M+H]^+$: 512

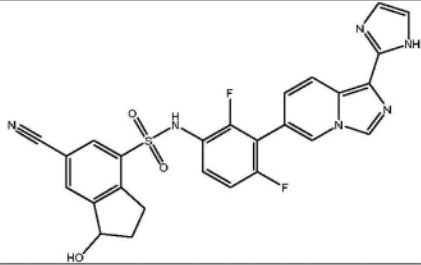
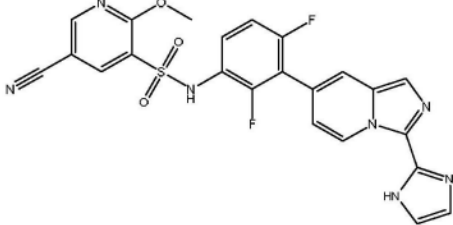
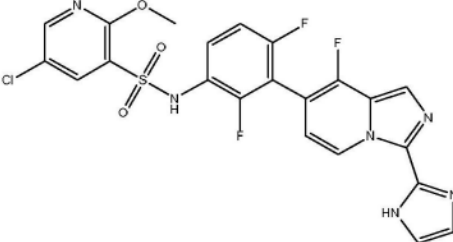
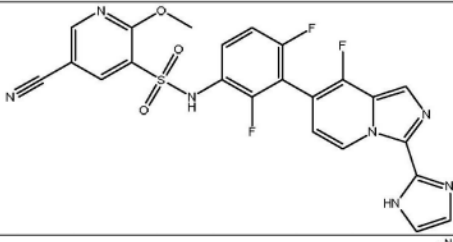
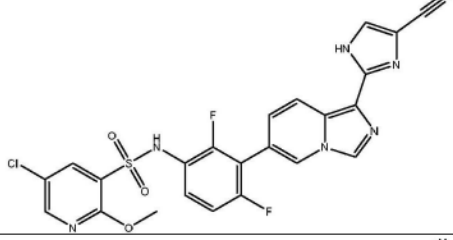
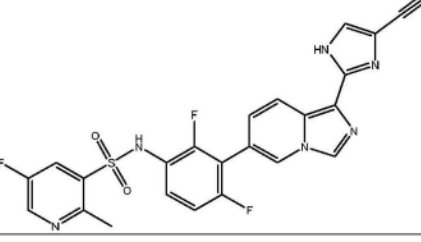
[3260]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
28	 N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-6-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-4-磺酰胺		$[M+H]^+$: 526
29	 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基咪唑-3-磺酰胺	2,6	$[M+H]^+$: 518
30	 7-[3-(5-氯-2-甲氧基咪唑-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	2	$[M+H]^+$: 508
31	 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基咪唑-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 518
32	 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(2H-咪唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基咪唑-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 517
33-1	 (6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基咪唑-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺	2	$[M+H]^+$: 527

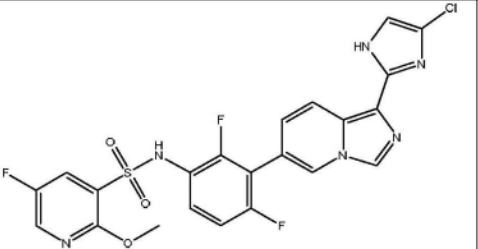
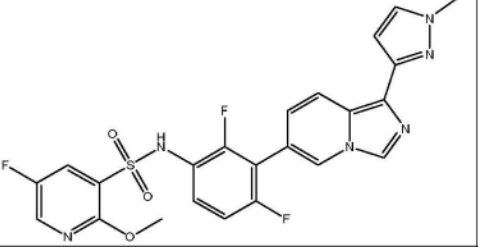
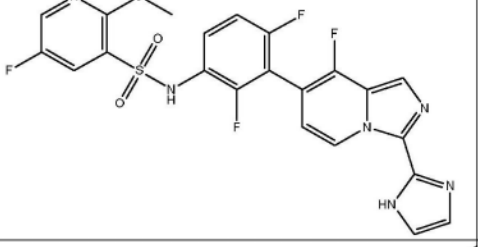
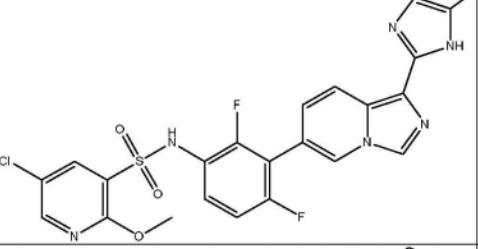
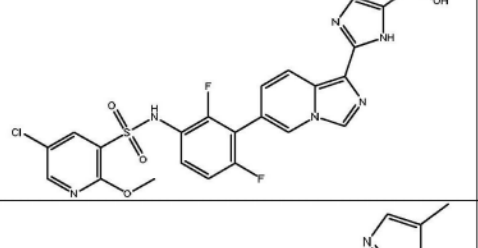
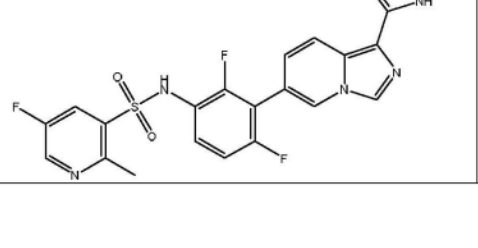
化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
33-2	(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N,7-二甲基-5H,6H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 	2	$[M+H]^+$: 527
34	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(3H-1,2,3-三唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2, 16	$[M+H]^+$: 518
35	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 517
36	N-[2,4-二氟-3-[3-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	1	$[M+H]^+$: 501
37	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 531
38	5-氯-N-[2-氰基-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 524

[3261]

[3262]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
39		8	$[M+H]^+$: 533
40		3	$[M+H]^+$: 508
41		2	$[M+H]^+$: 535
42		3	$[M+H]^+$: 526
43		2,7	$[M+H]^+$: 542
44		4	$[M+H]^+$: 510

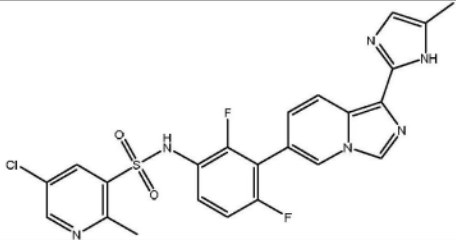
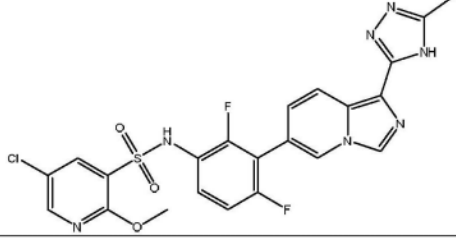
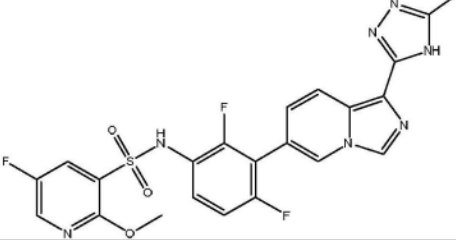
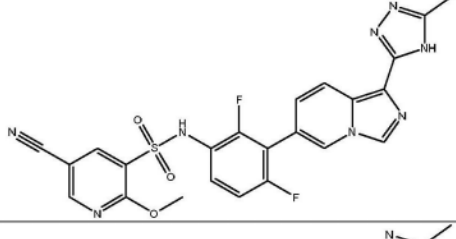
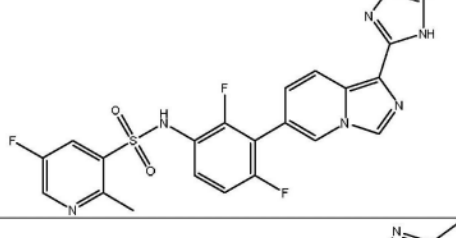
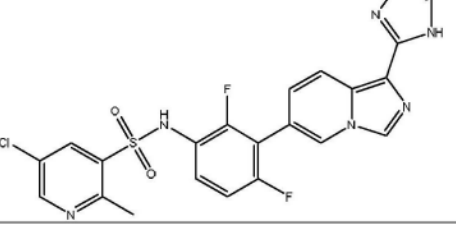
[3263]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
45		1	$[M+H]^+$: 535
46		1	$[M+H]^+$: 515
47		1	$[M+H]^+$: 519
48		2, 7	$[M+H]^+$: 531
49		2, 7	$[M+H]^+$: 547
50		4	$[M+H]^+$: 499

[3264]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
51	N-(2,4-二氟-3-[1-[4-(羟基甲基)-3H-咪唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺	4	$[M+H]^+$: 515
52	5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 551
53	5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	3	$[M+H]^+$: 522
54	N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺	4	$[M+H]^+$: 499
55-1	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 518
55-2	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3-三唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 518

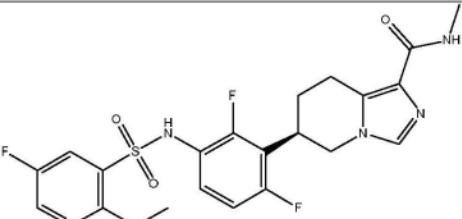
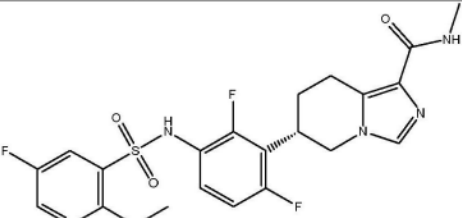
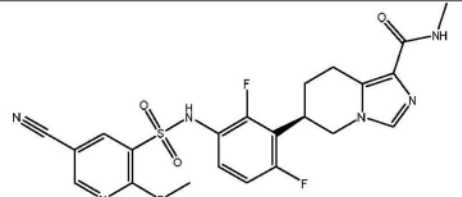
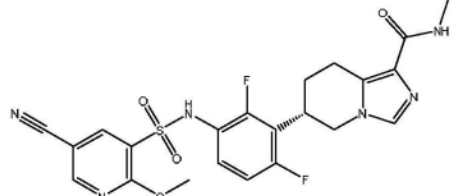
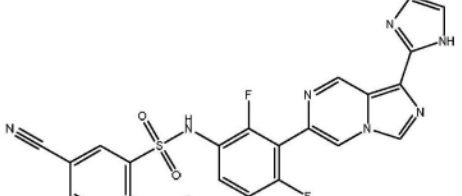
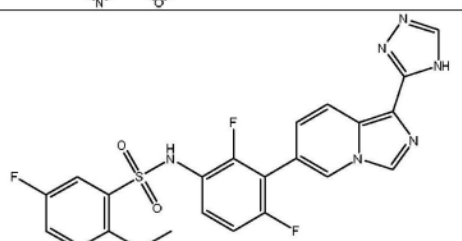
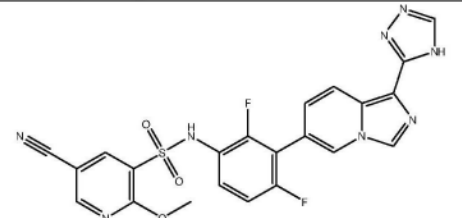
[3265]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
56			$[M+H]^+$: 515
57		2	$[M+H]^+$: 532
58		1	$[M+H]^+$: 516
59		3	$[M+H]^+$: 523
60		4	$[M+H]^+$: 500
61			$[M+H]^+$: 516

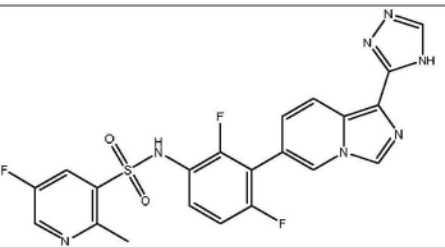
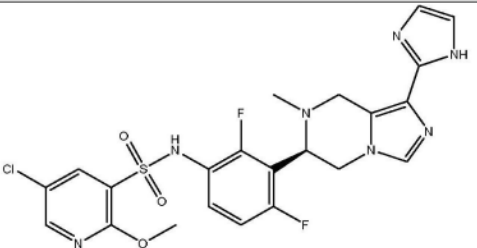
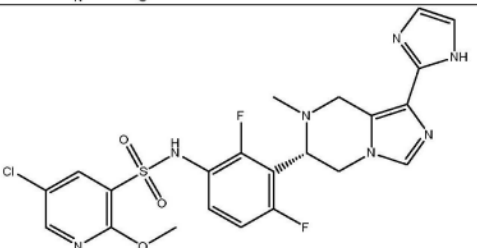
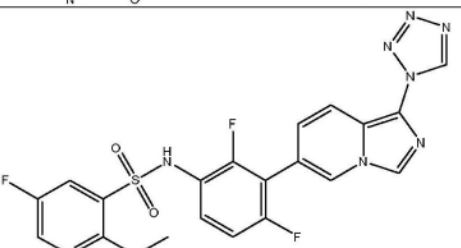
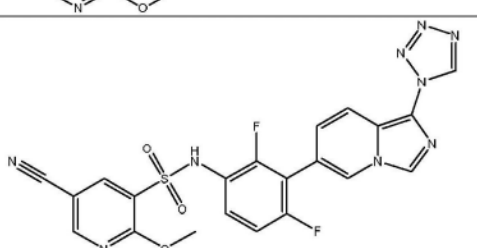
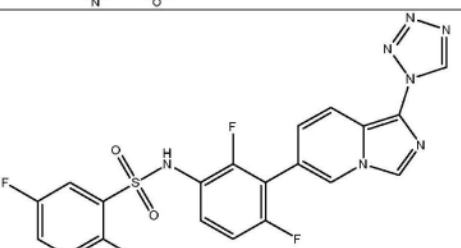
[3266]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
62	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-甲基吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 		[M+H] ⁺ : 515
63	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2, 7	[M+H] ⁺ : 519
64-1	(R)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	[M+H] ⁺ : 521
64-2	(S)-N-(3-(3-(1H-咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2,4-二氟苯基)-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	[M+H] ⁺ : 521
65	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 		[M+H] ⁺ : 502
66	N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氰基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	3	[M+H] ⁺ : 558

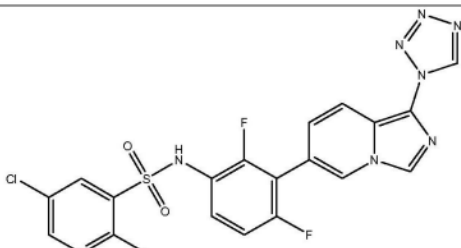
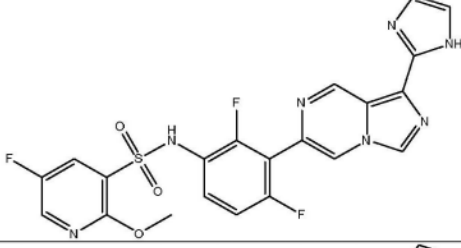
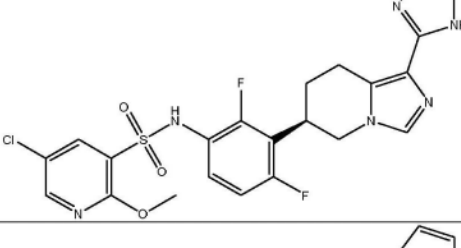
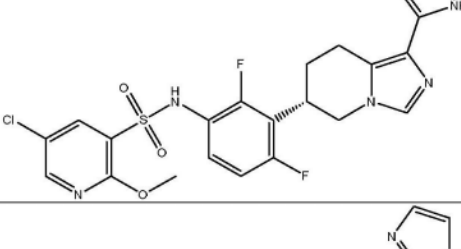
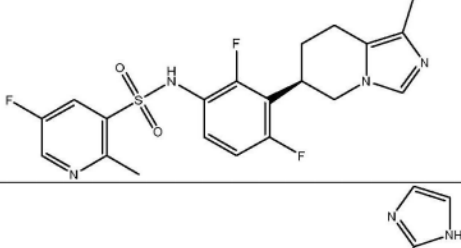
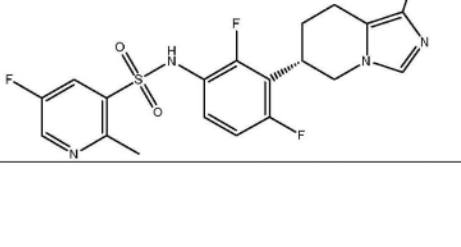
[3267]

化合物 编号		结构	Int.	LC-MS
67-1	(R)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1	[M+H] ⁺ : 496
67-2	(S)-6-(2,6-二氟-3-((5-氟-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1	[M+H] ⁺ : 496
68-1	(6R)-6-[3-(5-氟基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		3	[M+H] ⁺ : 503
68-2	(6S)-6-[3-(5-氟基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		3	[M+H] ⁺ : 503
69	5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		3	[M+H] ⁺ : 509
70	N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		1	[M+H] ⁺ : 502
71	5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		3	[M+H] ⁺ : 509

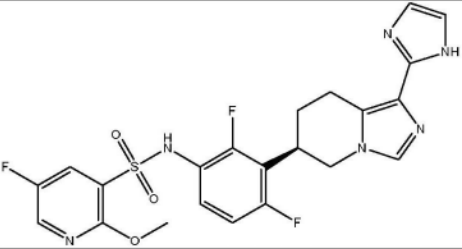
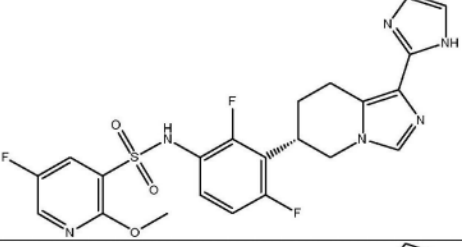
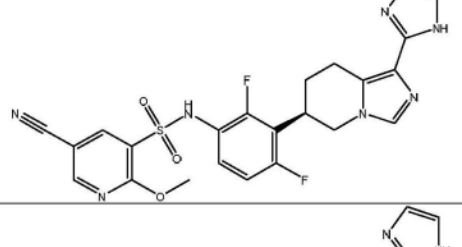
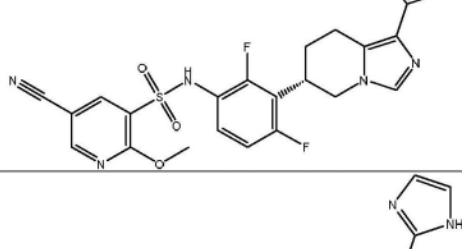
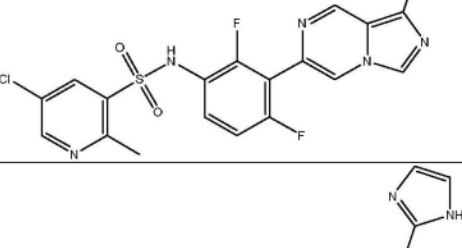
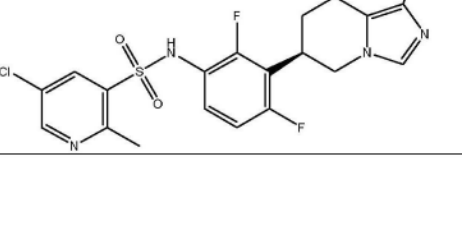
[3268]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
72		4	$[M+H]^+$: 486
73-1		2	$[M+H]^+$: 536
73-2		2	$[M+H]^+$: 536
74		1	$[M+H]^+$: 503
75		3	$[M+H]^+$: 510
76		4	$[M+H]^+$: 487

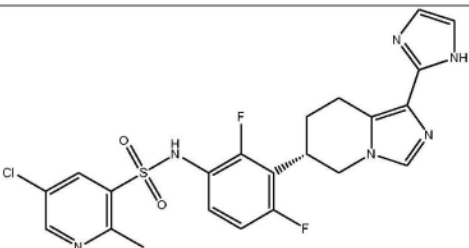
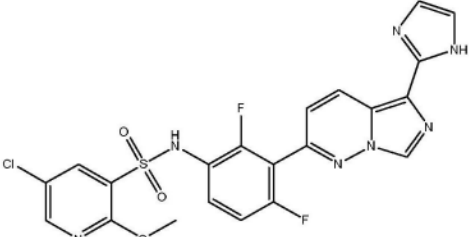
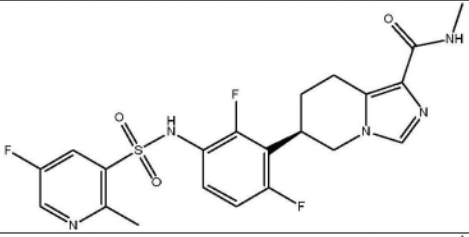
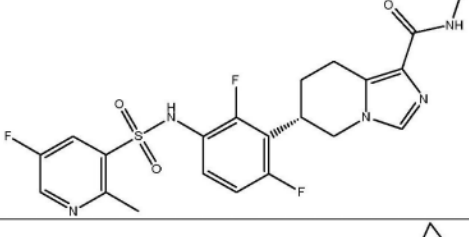
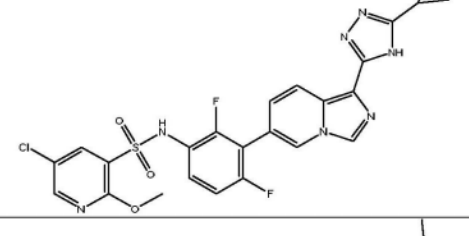
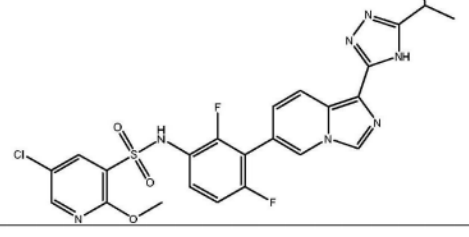
[3269]

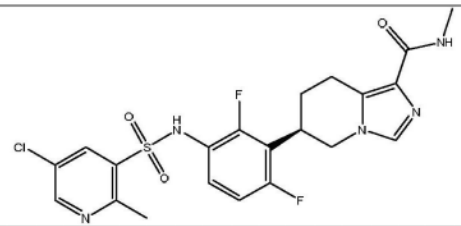
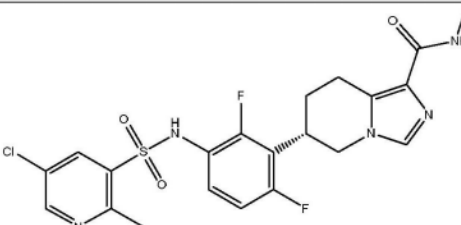
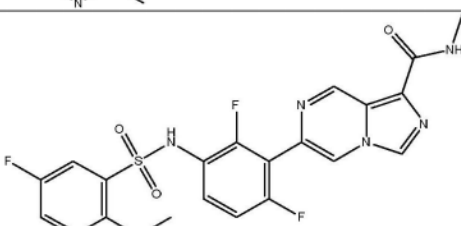
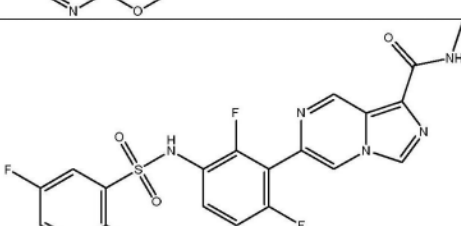
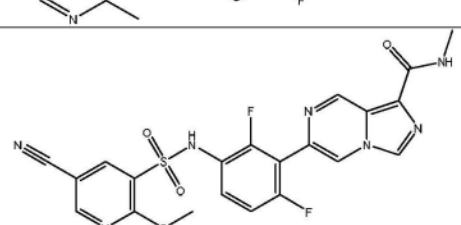
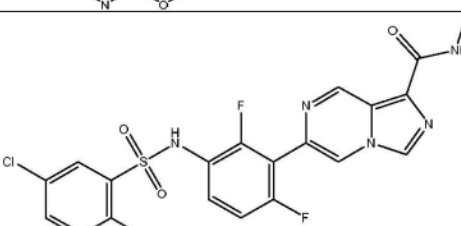
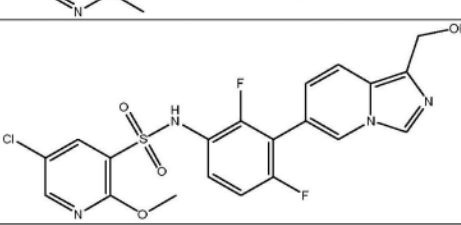
化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
77	 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2,3,4-四唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		$[M+H]^+$: 503
78	 N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	1	$[M+H]^+$: 502
79-1	 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 521
79-2	 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 521
80-1	 N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺	4	$[M+H]^+$: 489
80-2	 N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺	4	$[M+H]^+$: 489

[3270]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
81-1	N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	1	$[M+H]^+$: 505
81-2	N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	1	$[M+H]^+$: 505
82-1	5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	3	$[M+H]^+$: 512
82-2	5-氰基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	3	$[M+H]^+$: 512
83	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 		$[M+H]^+$: 502
84-1	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(1H-咪唑-2-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 		$[M+H]^+$: 505

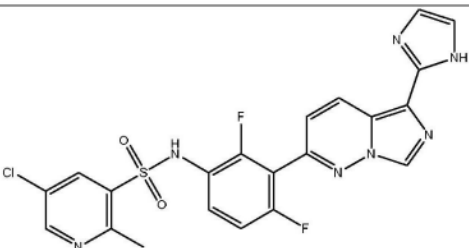
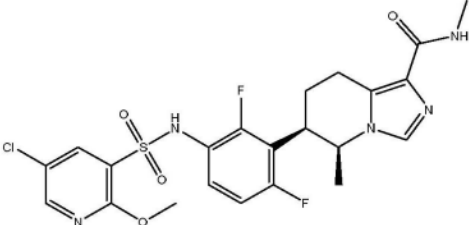
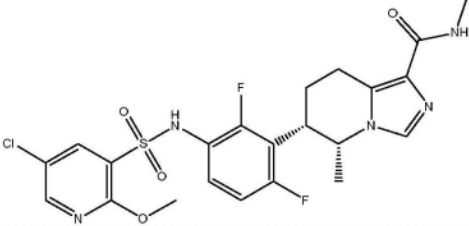
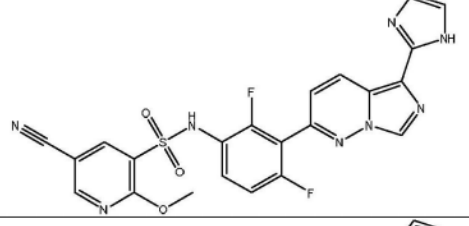
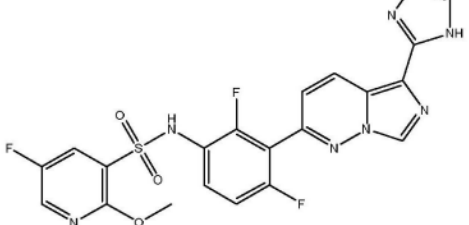
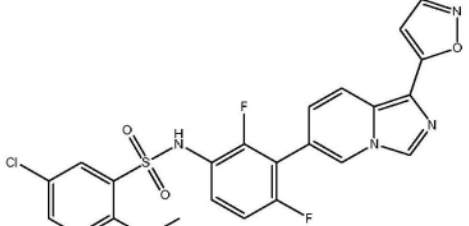
[3271]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
84-2			$[M+H]^+$: 505
85		2	$[M+H]^+$: 518
86-1		4	$[M+H]^+$: 480
86-2		4	$[M+H]^+$: 480
87		2	$[M+H]^+$: 558
88		13, 2	$[M+H]^+$: 560

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
89-1			$[M+H]^+$: 496
89-2			$[M+H]^+$: 496
90		1	$[M+H]^+$: 493
91		4	$[M+H]^+$: 477
92		3	$[M+H]^+$: 500
93			$[M+H]^+$: 493
94		2, 14	$[M+H]^+$: 481

[3272]

[3273]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
95			$[M+H]^+$: 502
96-1		2	$[M+H]^+$: 526
96-2		2	$[M+H]^+$: 526
97		3	$[M+H]^+$: 509
98		1	$[M+H]^+$: 502
99		2, 13	$[M+H]^+$: 518

[3274]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
100	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 		$[M+H]^+$: 495
101	6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 	2, 14-a	$[M+H]^+$: 524
102	5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 586
103	5-氯-N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 533
104	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 535
105	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(2H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	$[M+H]^+$: 535

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
106	6-[2-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺	2	$[M+H]^+$: 525
107	N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	1	$[M+H]^+$: 519
108	N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺	4	$[M+H]^+$: 503
109	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[5-氟-1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		$[M+H]^+$: 519
110	N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2, 11	$[M+H]^+$: 568
111	N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	1	$[M+H]^+$: 552

[3275]

[3276]

化合物 编号		结构	Int.	LC-MS
112	N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟基-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		3	$[M+H]^+$: 559
113	N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺			$[M+H]^+$: 552
114	N-[3-[1-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		4	$[M+H]^+$: 536
115	N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		1	$[M+H]^+$: 553
116	5-氯-N-[3-[1-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-5-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		2	$[M+H]^+$: 569
117	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟基-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺			$[M+H]^+$: 516

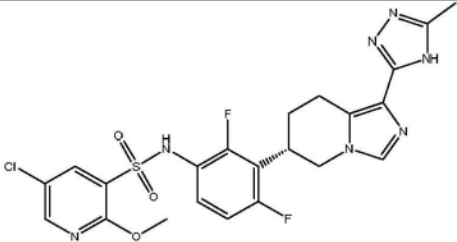
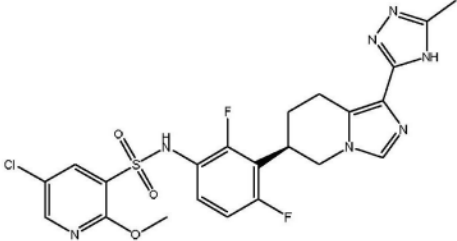
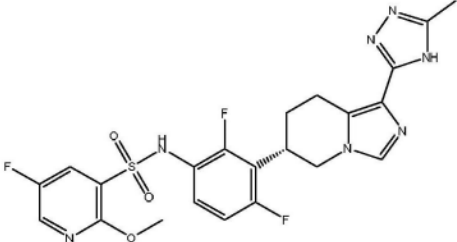
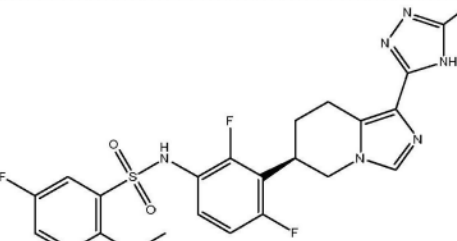
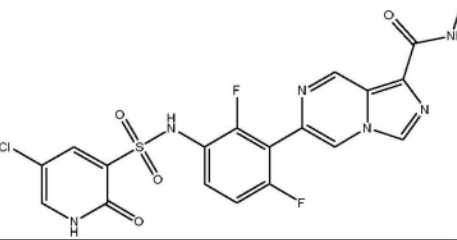
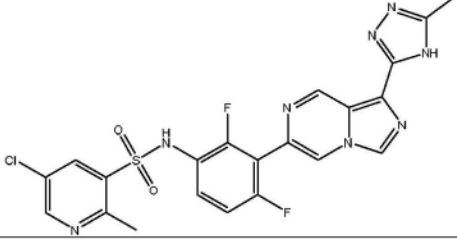
[3277]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
118	N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	1	$[M+H]^+$: 502
119	5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	3	$[M+H]^+$: 509
120	2-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基咪唑并[4,3-b][1,3]噻唑-7-甲酰胺 	2	$[M+H]^+$: 514
121	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 		$[M+H]^+$: 502
122	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟-2-甲基苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺 	2, 14-a	$[M+H]^+$: 504
123	5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	3	$[M+H]^+$: 562

[3278]

化合物 编号		结构	Int.	LC-MS
124	5-氟-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		2, 12	[M+H] ⁺ : 533
125	N-[2,4-二氟-3-[1-(1,2-噁唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		4	[M+H] ⁺ : 486
126	5-氟基-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		3	[M+H] ⁺ : 536
127	N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		1	[M+H] ⁺ : 517
128	5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		3	[M+H] ⁺ : 524
129	N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		4	[M+H] ⁺ : 501

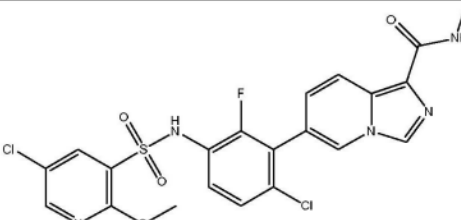
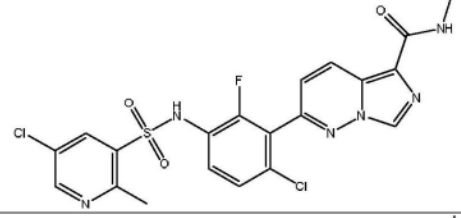
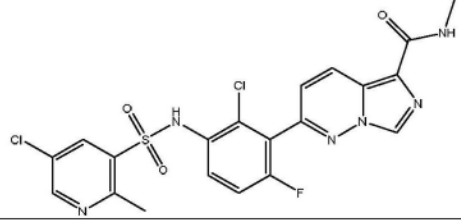
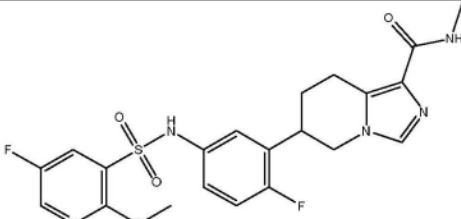
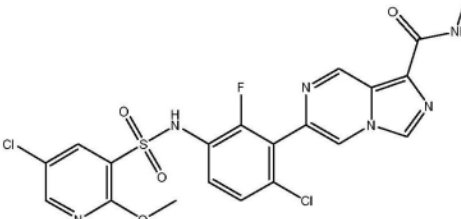
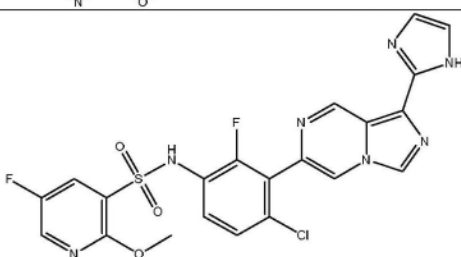
[3279]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
130-1	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	[M+H] ⁺ : 536
130-2	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	2	[M+H] ⁺ : 536
131-1	N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	1	[M+H] ⁺ : 520
131-2	N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 	1	[M+H] ⁺ : 520
132	6-(3-((5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺 		[M+H] ⁺ : 495
133	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺 		[M+H] ⁺ : 517

[3280]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
134-1 N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		4	[M+H] ⁺ : 504
134-2 N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		4	[M+H] ⁺ : 504
135-1 5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		3	[M+H] ⁺ : 527
135-2 5-氟基-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 [M+H] ⁺ : 527		3	[M+H] ⁺ : 527
136-1 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6S)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺			[M+H] ⁺ : 520
136-2 5-氯-N-[2,4-二氟-3-[(6R)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺			[M+H] ⁺ : 520

[3281]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
137	6-[6-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		2 [M+H] ⁺ : 524
138	2-[6-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺		9 [M+H] ⁺ : 509
139	2-[2-氯-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-磺酰胺基)-6-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲酰胺		9 [M+H] ⁺ : 509
140	6-(2-氟-5-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)苯基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1 [M+H] ⁺ : 478
141	6-[6-氯-3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2-氟苯基]-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		2, 15 [M+H] ⁺ : 525
142	N-[4-氯-2-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		1 [M+H] ⁺ : 518

[3282]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
143	5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 545
144	N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	1	$[M+H]^+$: 529
145	N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺	4	$[M+H]^+$: 513
146	5-氯-N-[3-[1-(4,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-2,4-二氟苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		$[M+H]^+$: 529
147	5-氯-N-(2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	2	$[M+H]^+$: 571
148	N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺	1	$[M+H]^+$: 555

[3283]

化合物 编号		结构	Int.	LC-MS
149	N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲基吡啶-3-磺酰胺		4	$[M+H]^+$: 539
150	5-氯-N-[2,4-二氟-3-[1-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-苯并二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-2-甲基吡啶-3-磺酰胺			$[M+H]^+$: 555
151	N-[2-氯-4-氟-3-[1-(1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		1	$[M+H]^+$: 518
152-1	(6R)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1	$[M+H]^+$: 512
152-2	(6S)-6-[2-氯-6-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1	$[M+H]^+$: 512
153	2-[6-[2,6-二氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯		1, 11	$[M+H]^+$: 610

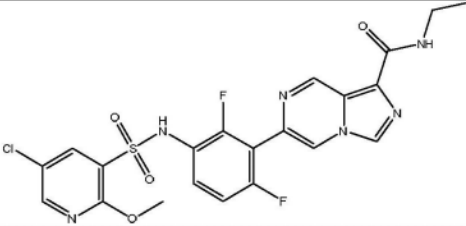
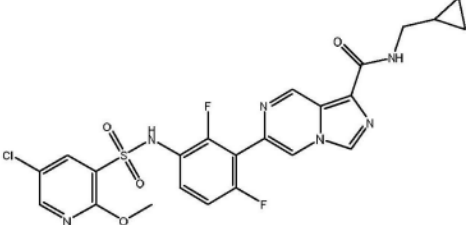
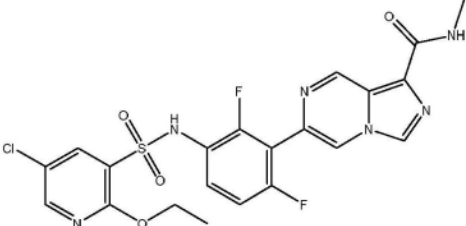
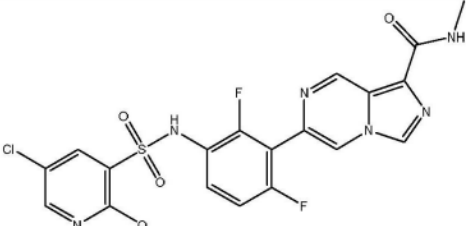
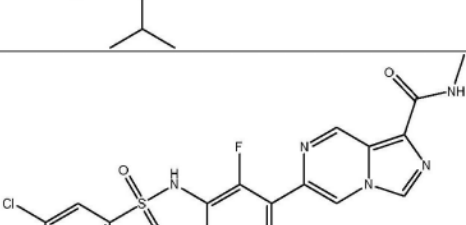
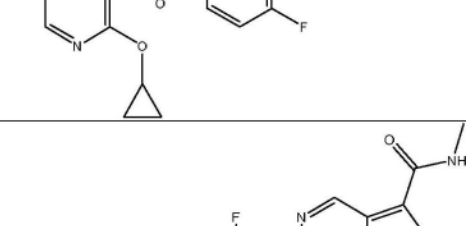
[3284]

化合物 编号		结构	Int.	LC-MS
154-1	(6S)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺		2	$[M+H]^+$: 514
154-2	(6R)-6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-甲基-5H,6H,8H-咪唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-1-甲酰胺		2	$[M+H]^+$: 514
155-1	(6S)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1, 14-a	$[M+H]^+$: 512
155-2	(6R)-6-[6-氯-2-氟-3-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)苯基]-N-甲基-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲酰胺		1, 14-a	$[M+H]^+$: 512
156	N-[2,4-二氟-3-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-基]苯基]-5-氟-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺		1, 12	$[M+H]^+$: 578
157	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺			$[M+H]^+$: 537

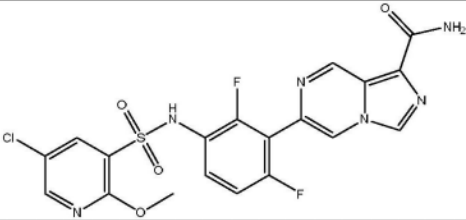
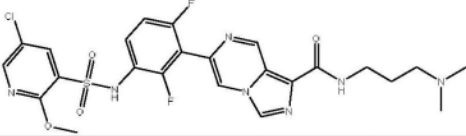
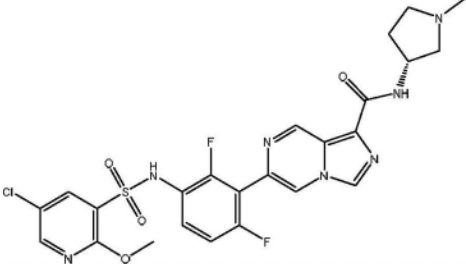
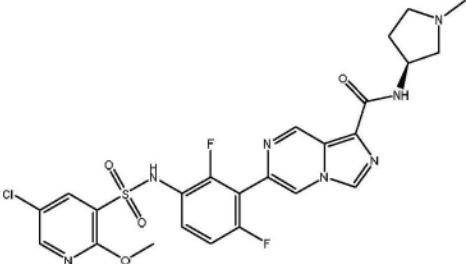
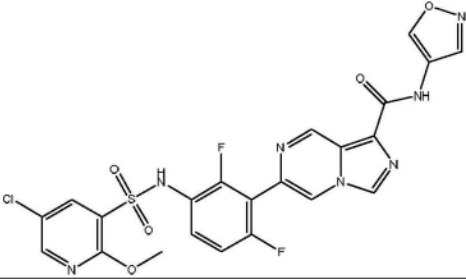
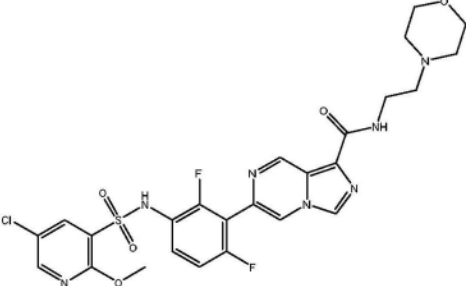
[3285]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
158	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲基丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 551
159	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 577
160	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-5-氟-N-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		2 [M+H] ⁺ : 527
161	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-羟基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 539
162	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 575
163	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(氧杂环己烷-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 593
164	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(2-甲磺酰基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 601

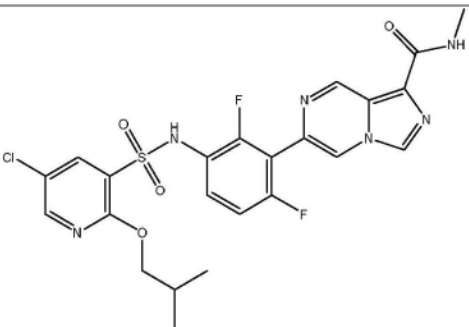
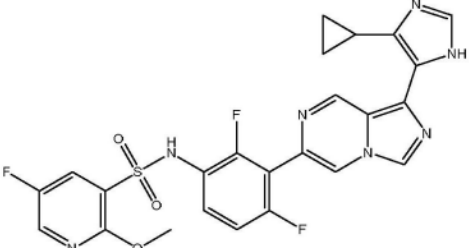
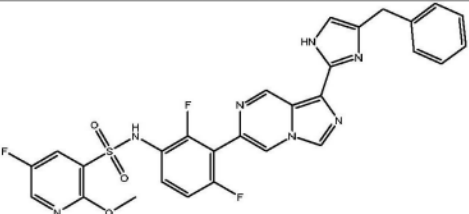
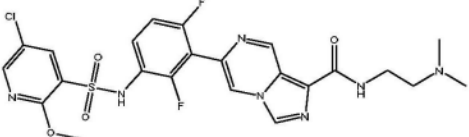
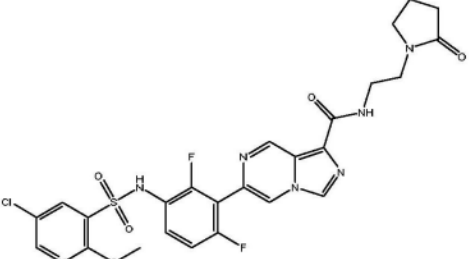
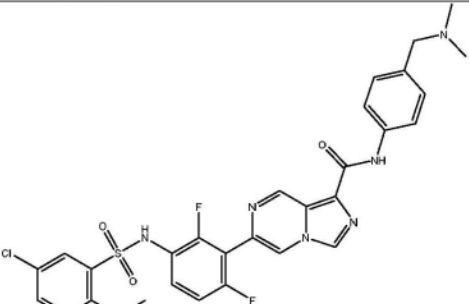
[3286]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
165			$[M+H]^+$: 523
166			$[M+H]^+$: 549
167			$[M+H]^+$: 523
168			$[M+H]^+$: 537
169			$[M+H]^+$: 535
170		1	$[M+H]^+$: 511

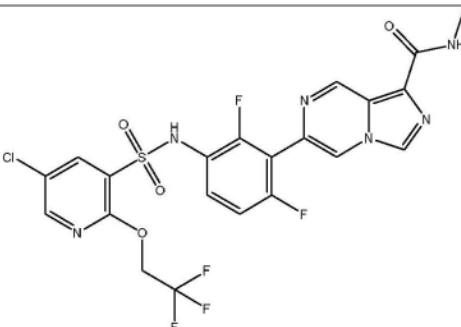
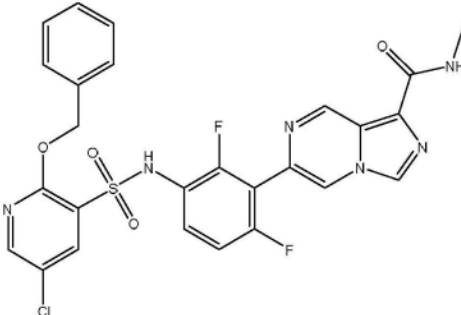
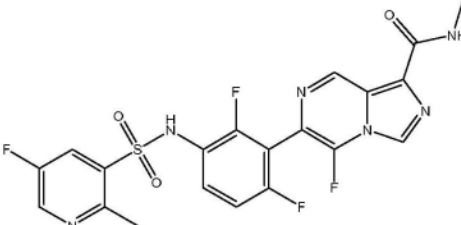
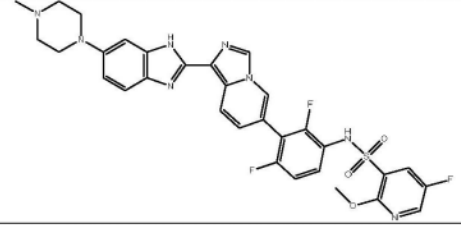
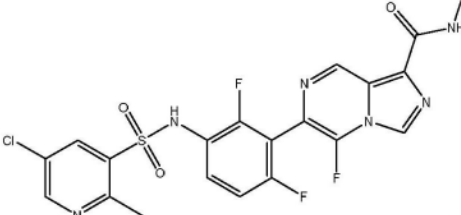
[3287]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
171	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 495
172	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[3-(二甲基氨基)丙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 580
173-1	(R)-6-[3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 578
173-2	(S)-6-[3-((5-氯-2-甲氧基吡啶)-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 578
174	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-(1,2-噁唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 562
175	6-[3-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺基)-2,6-二氟苯基]-N-[2-(吗啉-4-基)乙基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-甲酰胺		[M+H] ⁺ : 608

[3288]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
176			$[M+H]^+$: 551
177		1, 12	$[M+H]^+$: 542
178		12, 1	$[M+H]^+$: 592
179			$[M+H]^+$: 566
180			$[M+H]^+$: 606
181			$[M+H]^+$: 628

[3289]

化合物 编号	结构	Int.	LC-MS
182			$[M+H]^+$: 577
183			$[M+H]^+$: 585
184		4	$[M+H]^+$: 495
185		1	$[M+H]^+$: 649
186			$[M+H]^+$: 511

[3290] 实施例202-用于调节(抑制/活化)GCN2的生物化学测试

[3291] 使用时间分辨荧光能量转移(TR-FRET)分析测试了来自上述实施例的示例性化合物抑制GCN2活性的能力。下面描述了实施例16-201的分析程序和结果。

[3292] 第I部分-TR-FRET分析程序

[3293] GCN2蛋白获自Carna Biosciences(目录号05-153)。将蛋白质稀释在测定缓冲液(ThermoFisher Scientific, #PV6135)、2mM二硫苏糖醇(DTT)中,以获得2nM的最终浓度,并将5 μ L涂布在384孔白色测定板中。通过在DMSO中进行3倍稀释,将测试化合物连续稀释至11个浓度,并将10nL储备液接种到384孔白色检测板中。DMSO被用作载体对照。GFP-eIF2 α 蛋白获自ThermoFisher(目录号PV4809)。在存在2mM DTT的情况下,将蛋白质与300 μ M ATP(最终

浓度为100nM GFP-eIF2 α 和150 μ M ATP)一起在测定缓冲液中稀释至200nM的2x浓度,并将5 μ L等分试样添加至含有GCN2蛋白质和测试化合物的每个孔中。平板在黑暗中于25 $^{\circ}$ C孵育1.5小时,以1250rpm摇动。在TR-FRET稀释缓冲液(ThermoFisher目录号PV3574)中将Tb-抗P-eIF2 α (ThermoFisher目录号PV4815)稀释至1nM的浓度。将10 μ L Tb-抗P-eIF2 α 溶液加入到TR-FRET反应中。平板在黑暗中于25 $^{\circ}$ C以600rpm摇动培养2小时。来自平板的FRET信号在Envision(PerkinElmer)平板阅读器上读取:

[3294] 标记1:激发:340nm,带宽30nm;发射:495nm,带宽10nm。滞后时间:100 μ sec。积分时间:400 μ sec。闪光:30。

[3295] 标记2:激发:340nm,带宽30nm;发射:520nm,带宽25nm。滞后时间:100 μ sec。积分时间:400 μ sec。闪光:30

[3296] 使用GraphPad Prism采用4参数s形曲线拟合来分析数据。

[3297] 第II部分-结果

[3298] 实验结果提供在下表2。符号“++++”表示IC₅₀小于0.0500 μ M。符号“+++”表示IC₅₀范围为0.0500 μ M至0.5000 μ M。符号“++”表示IC₅₀范围为大于0.5000 μ M至1.0000 μ M。符号“+”表示IC₅₀大于1.0000 μ M。符号“N/A”表示没有可用数据。

[3299] 表2.

[3300]

化合物编号	IC ₅₀ /μM
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	+++
9	++++
10	++++
11	+++
12	++++
13	++++
14	++++
15	+
16	+++
17	+++
18	++++
19	++++
20	++++
21	++++
22	+++
23	+++
24	+
25	++++
26	++++
27-1	+++
27-2	+++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33-1	+
33-2	++
34	++++
35	++++
36	++++
37	++++
38	++++
39	++++
40	++++

[3301]

化合物编号	IC ₅₀ /μM
41	++++
42	++++
43	++++
44	++++
45	++++
46	++++
47	++++
48	++++
49	++++
50	++++
51	++++
52	++++
53	+++
54	+++
55-1	++++
55-2	++
56	++++
57	++++
58	++++
59	++++
60	++++
61	++++
62	++++
63	++++
64-1	++++
64-2	++++
65	++++
66	++++
67-1	++++
67-2	+++
68-1	+++
68-2	+++
69	++++
70	++++
71	++++
72	++++
73-1	+++
73-2	+++
74	++++
75	++++
76	++++
77	++++

[3302]

化合物编号	IC ₅₀ /μM
78	++++
79-1	++++
79-2	++++
80-1	++++
80-2	++++
81-1	++++
81-2	++++
82-1	+++
82-2	+++
83	++++
84-1	++++
84-2	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	++++
89	++++
90	+++
91	+++
92	+++
93	++++
94	++
95	++++
96-1	+++
96-2	++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++
101	++++
102	+++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++
110	++++
111	++++
112	++++

[3303]

化合物编号	IC ₅₀ /μM
113	++++
114	++++
115	++++
116	++++
117	+++
118	++++
119	++++
120	++
121	++++
122	+++
123	++++
124	++++
125	++++
126	++++
127	+++
128	+++
129	++++
130-1	++++
130-2	++++
131-1	++++
131-2	++++
132	+
133	++++
134-1	++++
134-2	++++
135-1	+++
135-2	+++
136-1	++++
136-2	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	+
140	++++
141	++++
142	++++
143	++++
144	++++
145	++++
146	++++
147	++++
148	++++

[3304]

化合物编号	IC ₅₀ /μM
149	++++
150	++++
151	++++
152-1	+++
152-2	+++
153	++++
154-1	+++
154-2	+++
155-1	++++
155-2	+++
156	++++
157	++++
158	++++
159	++++
160	++++
161	++++
162	++++
163	++++
164	++++
165	++++
166	++++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	++++
172	+++
173-1	+++
173-2	++++
174	++++
175	++++
176	++
177	+++
178	++++
179	+++
180	+++
181	++++
182	++
183	+
184	+++
185	++++
186	++++

[3305] 通过引用并入

[3306] 本文引用的每个专利文献和科学文章的全部公开内容通过引用结合于此。

[3307] 等价物

[3308] 在不脱离本发明精神或基本特征的情况下,本发明可体现为其他特定形式。因此,前述实施方案在所有方面都被认为是说明性的,而不是限制这里描述的公开内容。因此,本公开的范围由所附权利要求而不是由前面的描述来指示,并且在权利要求的等同物的含义和范围内的所有改变都旨在包含在其中。