



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119032091 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 26

(21) 申请号 202280091779.5

(22) 申请日 2022.12.22

(30) 优先权数据

2021904198 2021.12.22 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2022/051576 2022.12.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/115150 EN 2023.06.29

(71) 申请人 阿纳克西斯制药股份有限公司

地址 澳大利亚

(72) 发明人 J-M·D·加尼尔 C·加德内

G·L·勒塞内

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 袁志明

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 47/55 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

权利要求书35页 说明书368页

(54) 发明名称

双官能芳基磺酰胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及式(X)化合物和其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体、多晶型物和/或前药。还公开了式(X)化合物用于治疗坏死性凋亡和/或抑制和/或降解MLKL的用途。

1. 一种式 (X) 化合物:

MLKLi-L-E3L

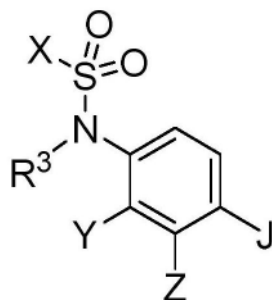
(X)

其中

E3L 是 E3 连接酶结合部分;

L 是将 MLKLi 与 E3L 共价地连接的接头; 并且

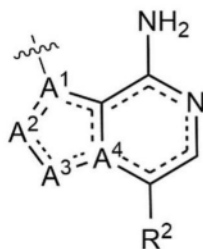
MLKLi 是式 (I) 的基团:



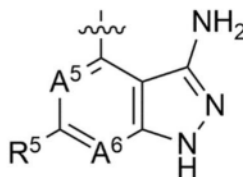
(I)

其中

J 选自以下部分 J1 和 J2:



J1



J2

A¹ 和 A⁴ 独立地选自 N 和 C;

A² 和 A³ 独立地选自 N、NR¹、CH、O 和 S;

其中 A¹、A²、A³ 和 A⁴ 中的至少一者选自 N、NR¹、O 和 S; A⁵ 是 CH 或 N;

A⁶ 是 N 或 CR²;

R¹ 和 R³ 独立地选自 H 和任选取代的 C₁₋₆ 烷基;

R² 选自:

(i) H,

(ii) 任选取代的 C₁₋₄ 烷基酰胺基,

(iii) 任选取代的 C₁₋₄ 烷基芳基,

(iv) 任选取代的 C₂₋₄ 炔基,

(v) 任选取代的芳基,

(vi) 任选取代的 5 元或 6 元杂环基,

(vii) 氰基;

X 选自任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的卤代 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C₁₋₆ 烷

基环烷基和任选取代的氨基；

Y和Z独立地选自H、R⁴、-OR⁴、-NR⁴R^{4'}和卤代，

其中Y和Z中的至少一者是H；

R⁴选自任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的芳基、任选取代的C₁₋₆烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基芳基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基杂环基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基C₃₋₁₀环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基C₃₋₁₀环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基；

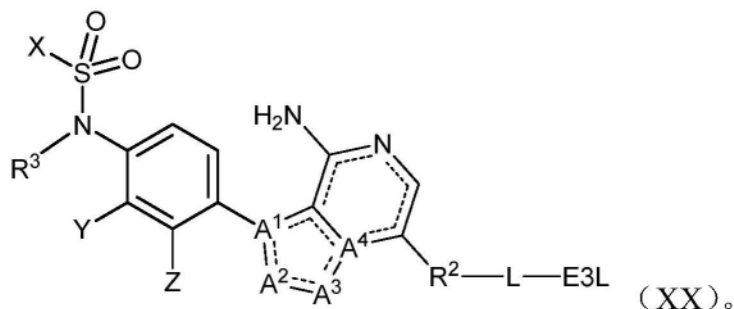
R^{4'}是H或任选取代的C₁₋₆烷基，并且

R⁵选自H、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基和任选取代的芳基；

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

2. 根据权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中J是J1。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述式 (X) 化合物作为式 (XX) 化合物提供：



4. 根据权利要求3所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中R²选自以下：

(vi) C₁₋₄烷基酰胺基，

(vii) C₁₋₄烷基芳基，

(viii) C₂₋₄炔基，

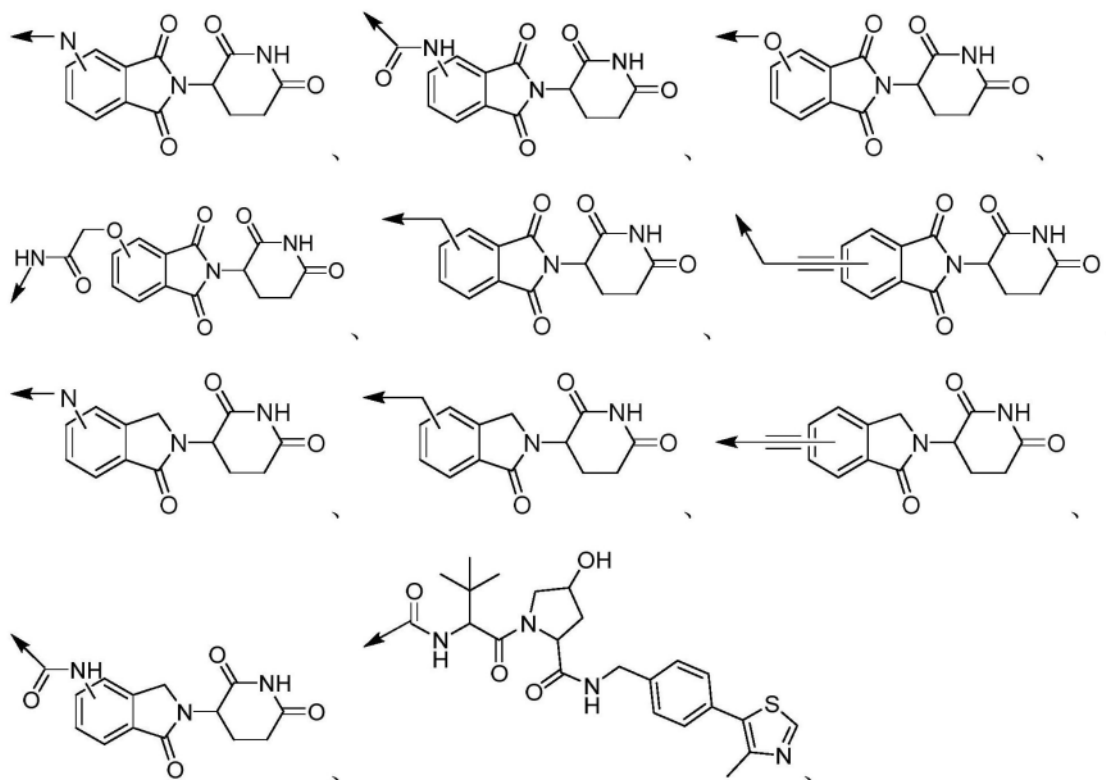
(ix) 芳基，

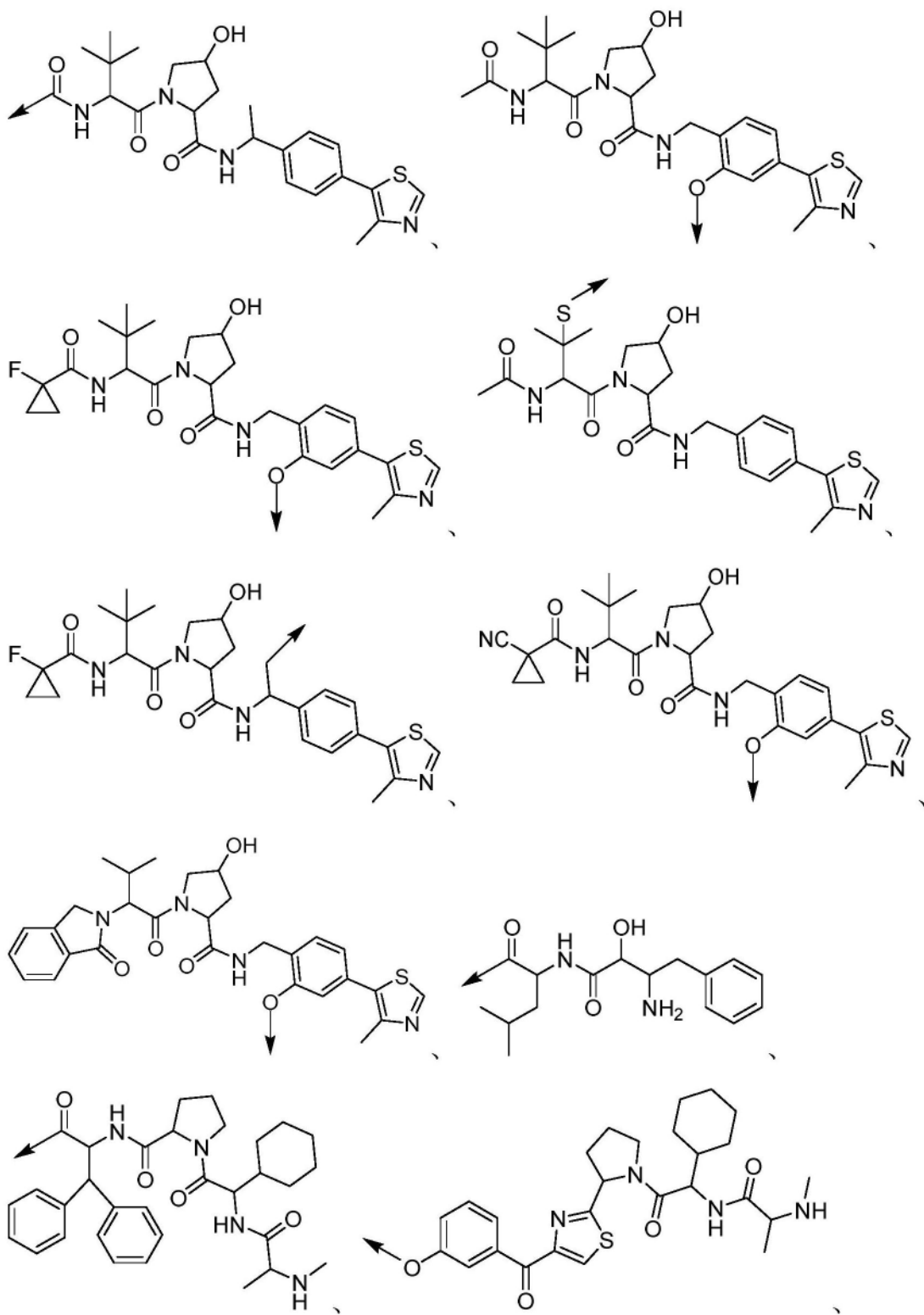
(x) 5元或6元杂环基，

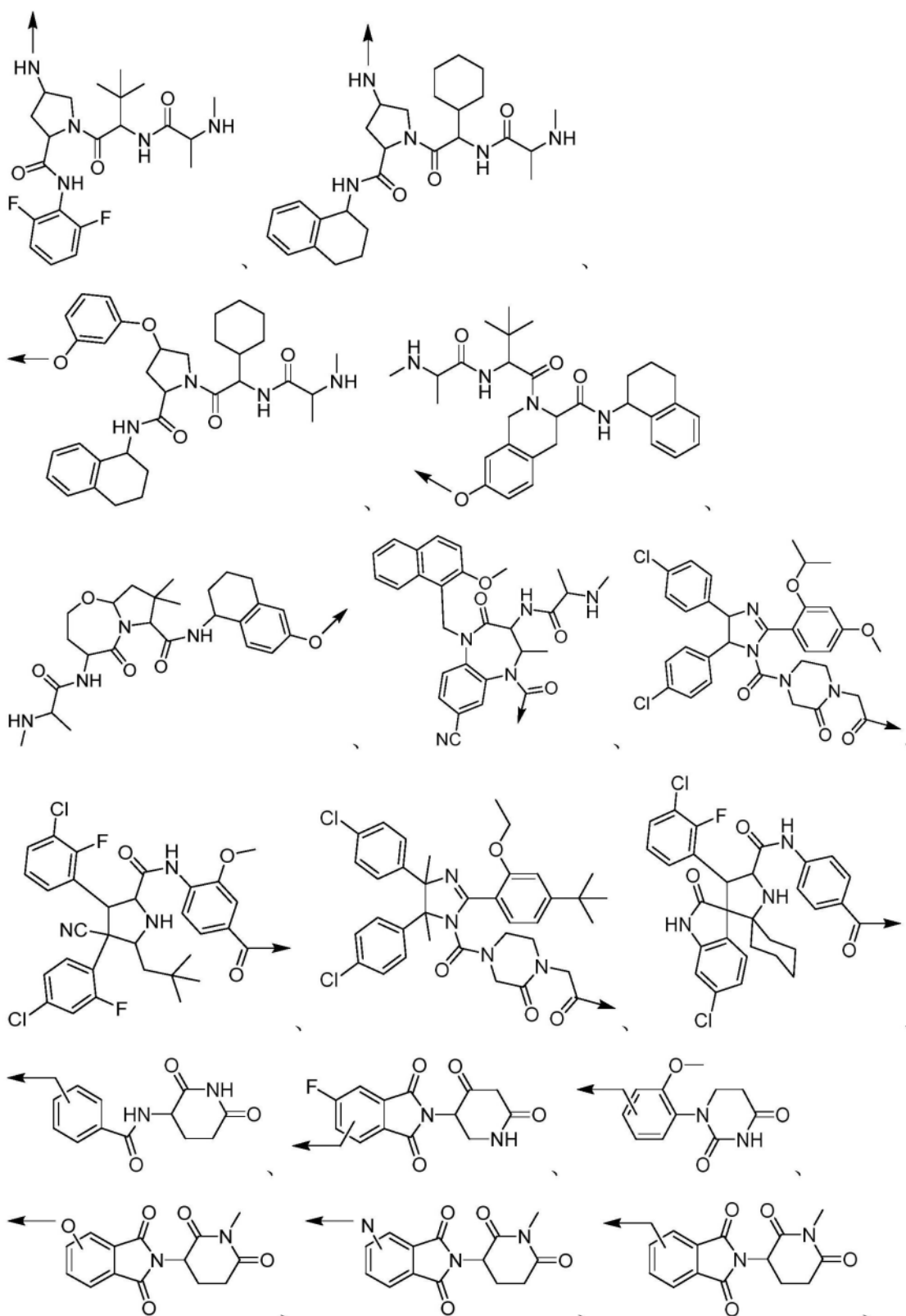
其中基团 (i) - (v) 中的每个基团任选地被1-3个独立地选自以下的基团取代：

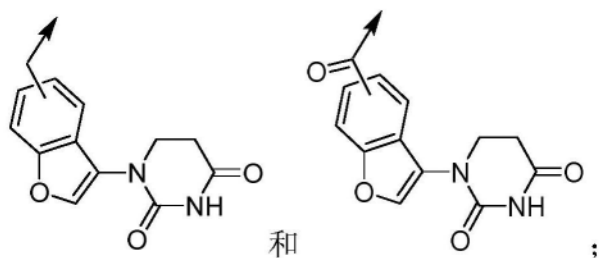
卤代、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基-OH、任选取代的C₁₋₄烷基卤代、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₄烷基芳基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述E3连接酶结合部分选自



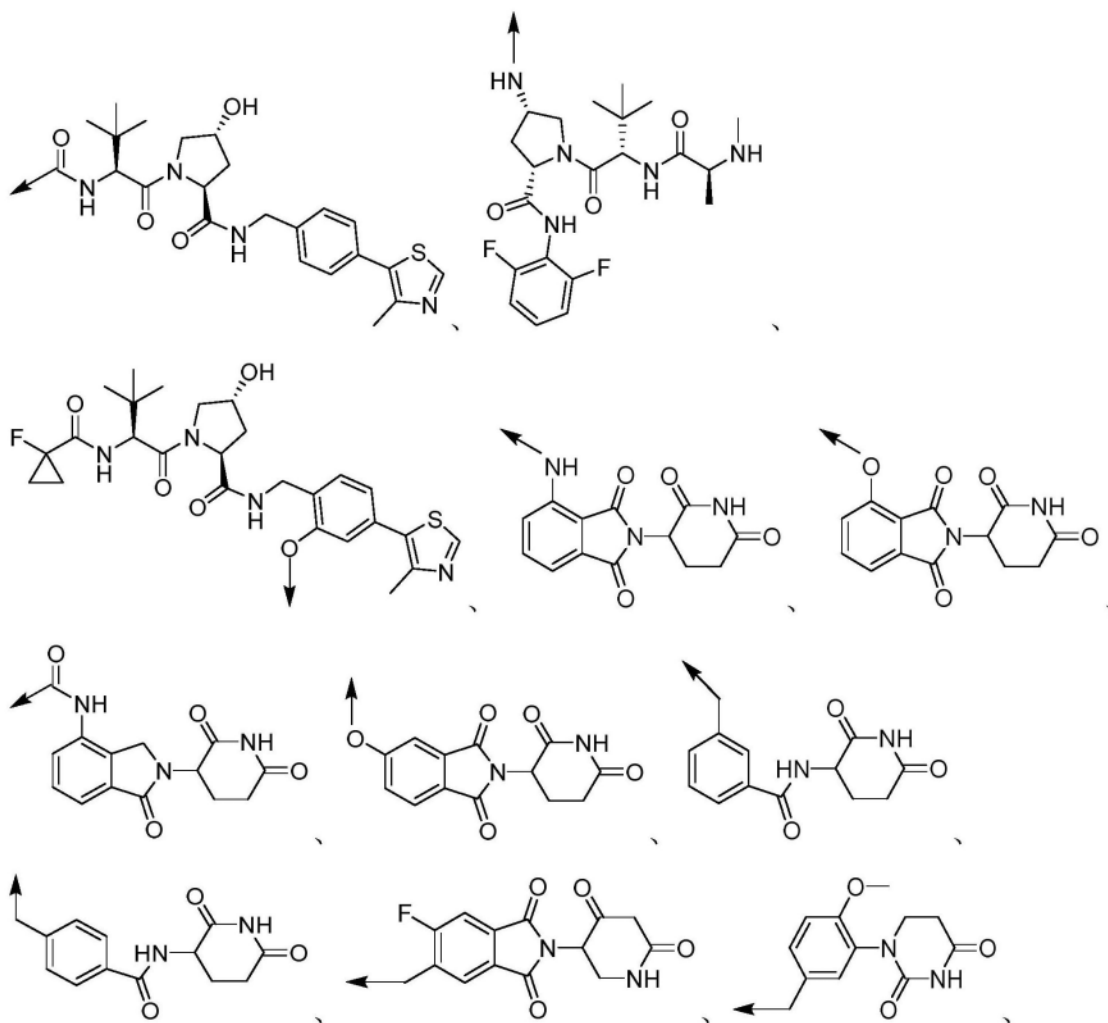


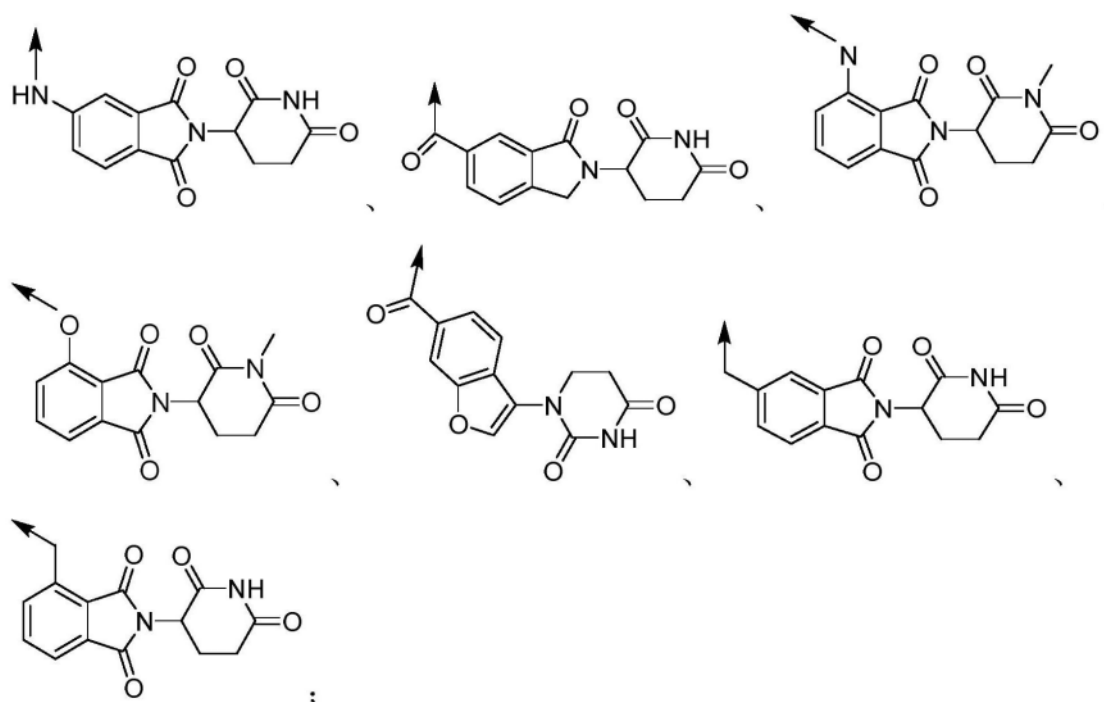




其中箭头表示与L的共价键，L部分未在结构中描绘，或其E3连接酶结合衍生物。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药, 其中所述E3连接酶结合部分选自





其中箭头表示与L的共价键，
L部分未在结构中描绘，或
其E3连接酶结合衍生物。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头的最短线性链长度为1个至50个原子。

8. 根据权利要求7所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头的最短线性链长度为1个至10个原子。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头是任选地被一个或多个选自以下的基团间杂的 C_{1-50} 烷基：

- a. $-O-$ ，
- b. $-NR^z-$ ，
- c. C_{3-8} 环烷基，
- d. 芳基，
- e. C_{1-4} 烷芳基，
- f. 杂芳基，
- g. $(C_{1-4}$ 烷氧基) $_{1-4}$ 芳基，
- h. 卤代芳基，
- i. 4-8元非芳香族杂环基，
- j. $-C(O)NR^z-$ ，其中每个 R^z 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基，
- k. 烯基，
- l. 炔基，

并且其中所述一个或多个基团a-l中的每一者可进一步任选地被选自以下的基团取

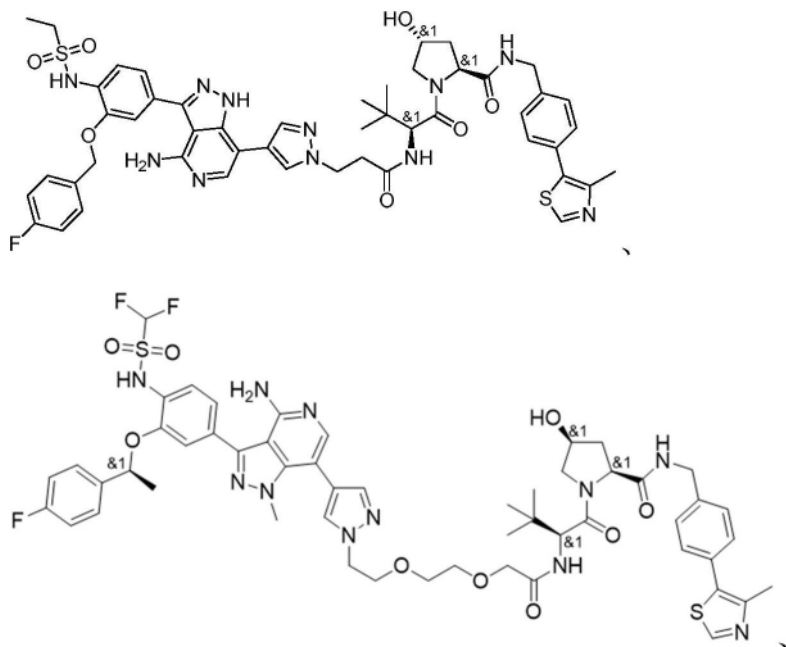
代： C_{3-6} 环烷基、卤代、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^Z$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基酮、 $-COOH$ 、 $-C(O)N(R^Z)_2$ 和 $-NR^ZC(O)R^Z$ 。

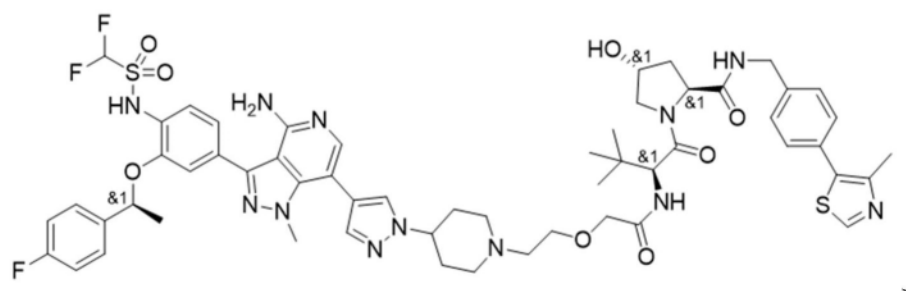
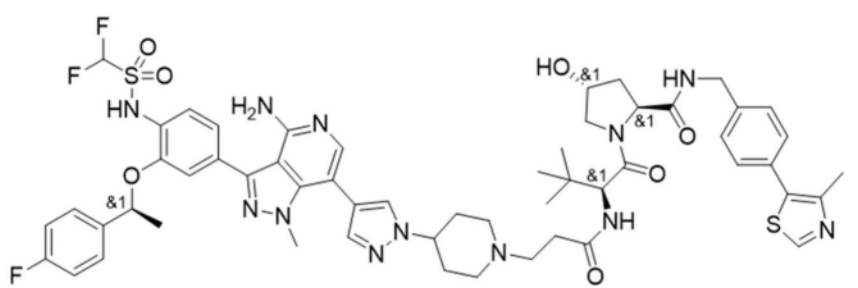
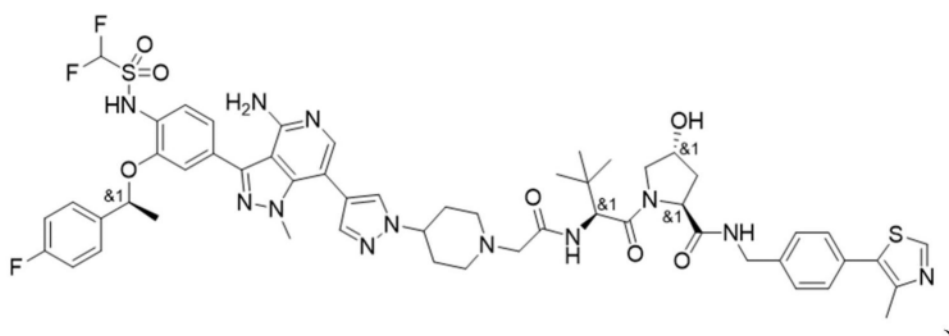
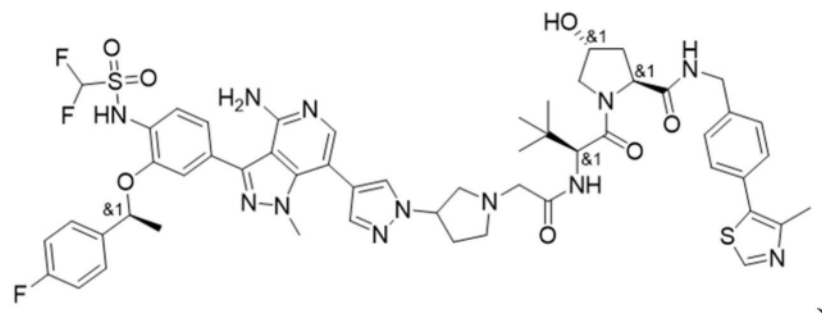
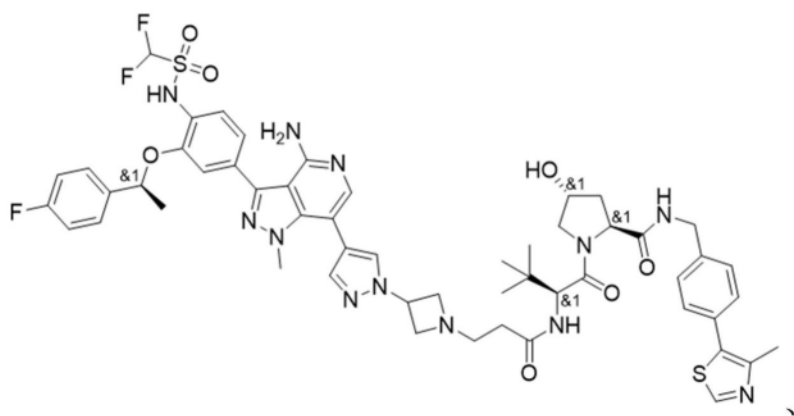
10. 根据权利要求9所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述 C_{1-50} 烷基任选地被所述一个或多个基团中的1-20个基团间杂。

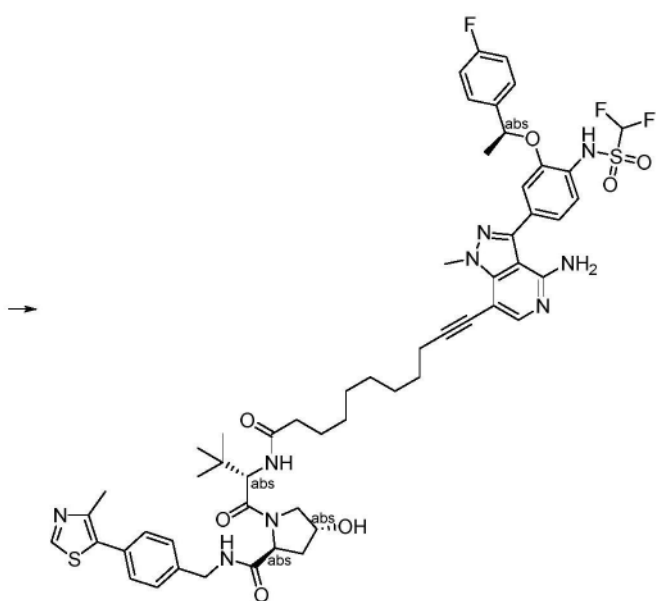
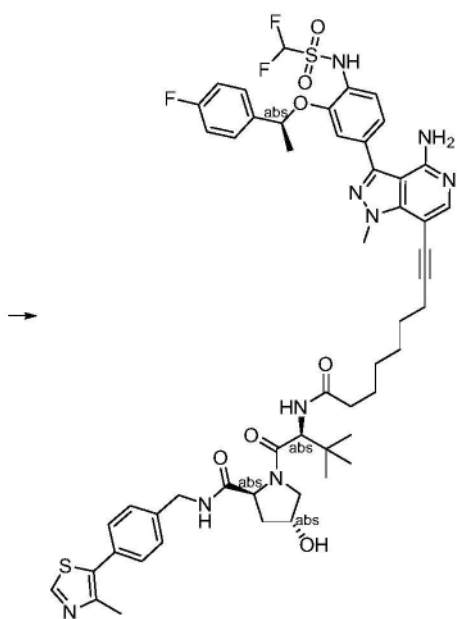
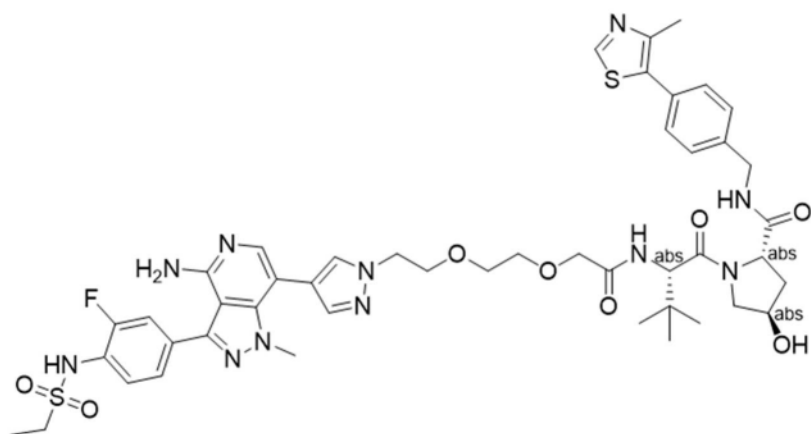
11. 根据权利要求9或10所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头包括部分 $-(OCH_2CH_2)_v-$ ，其中 v 是1至15的整数。

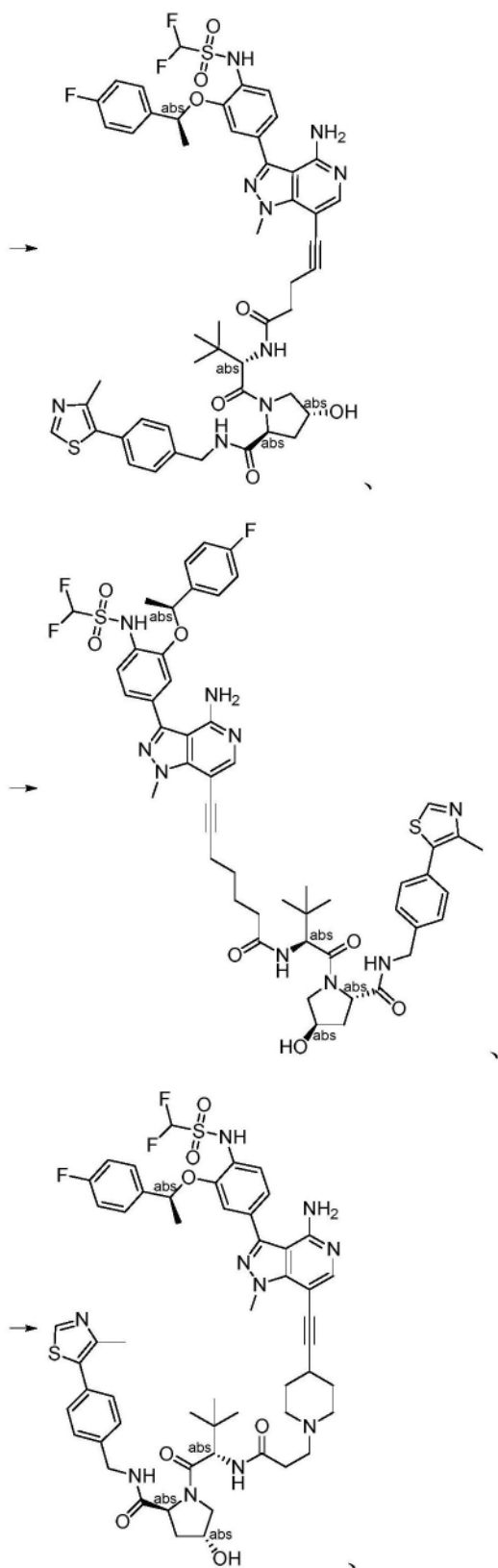
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药，其中所述接头包括至少一个选自以下的偶联部分： $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^Z-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-NR^ZC(O)NR^Z-$ 、 $-OC(O)NR^Z-$ 、三唑基、芳基、未经 α 、 β 取代的酮、 β -羟基-酮、4-8元杂芳基、不饱和 C_6 环烷基和任选取代的 C_2 烯基，其中每个 R^Z 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基。

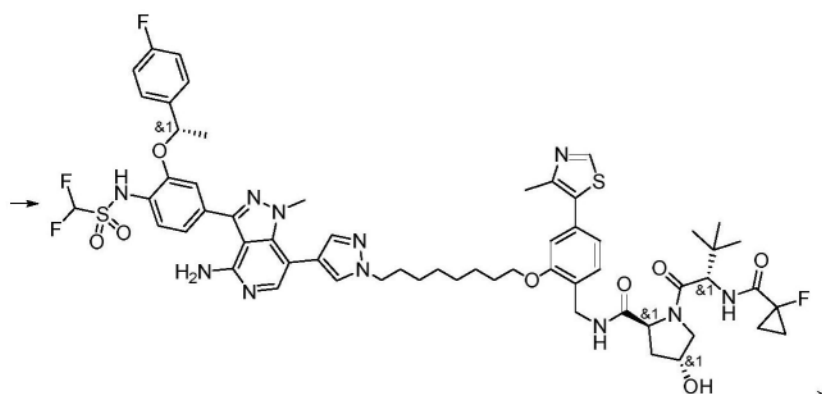
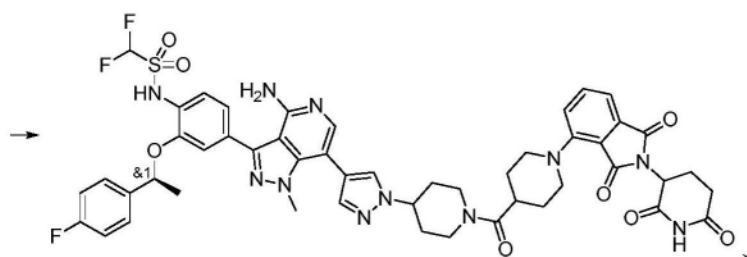
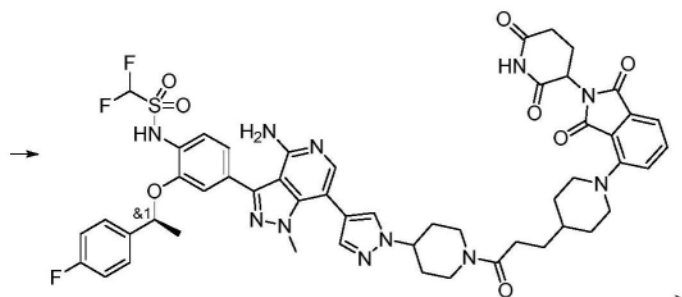
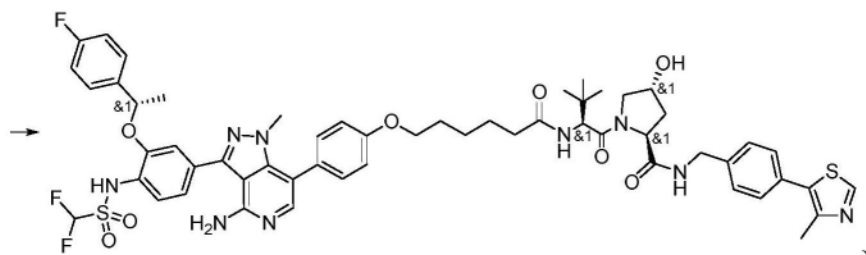
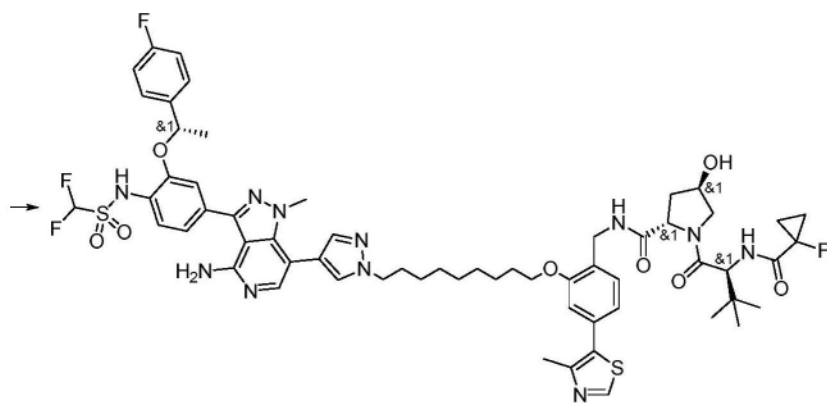
13. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物，其选自以下化合物中的任一种：

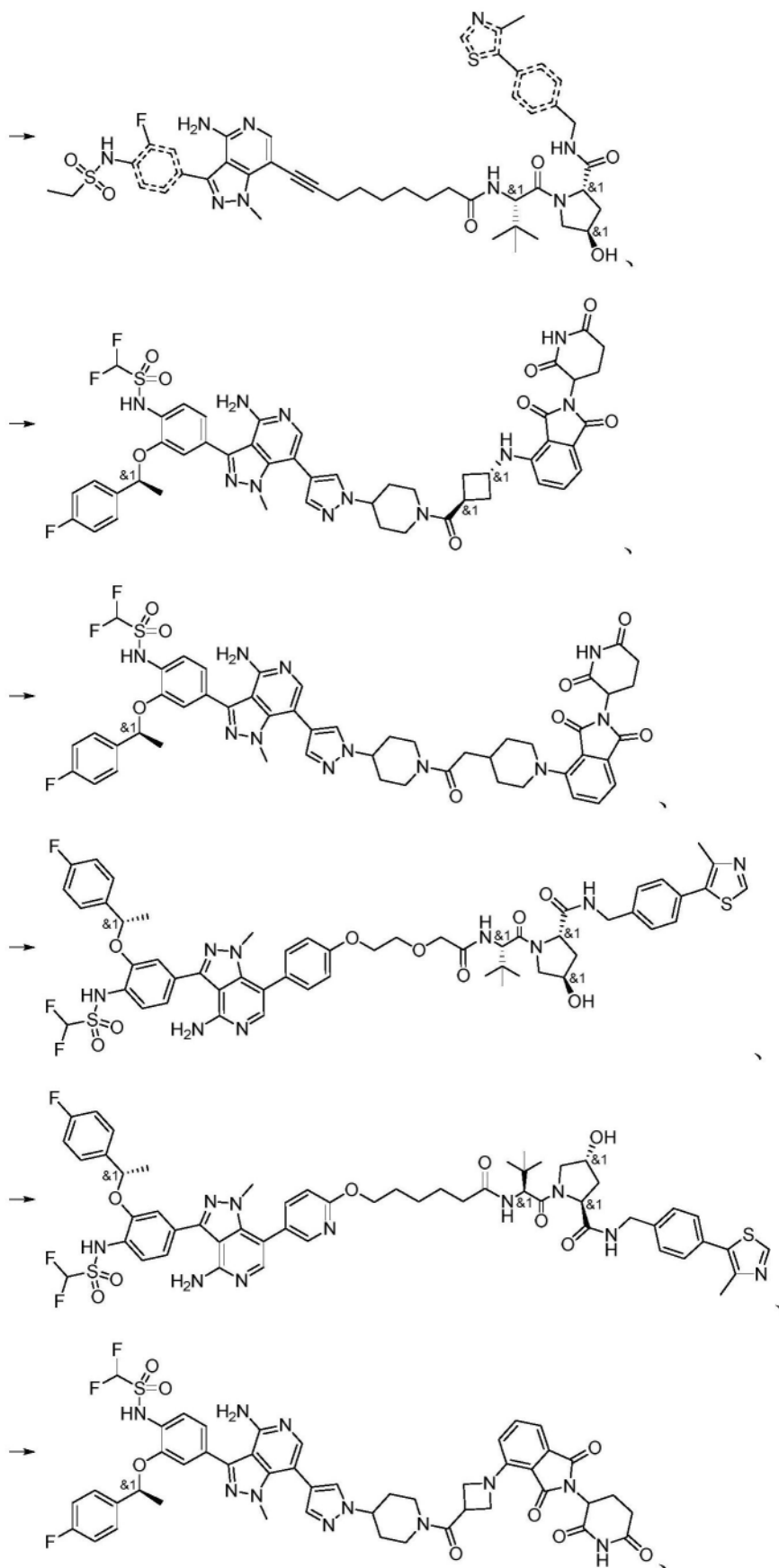


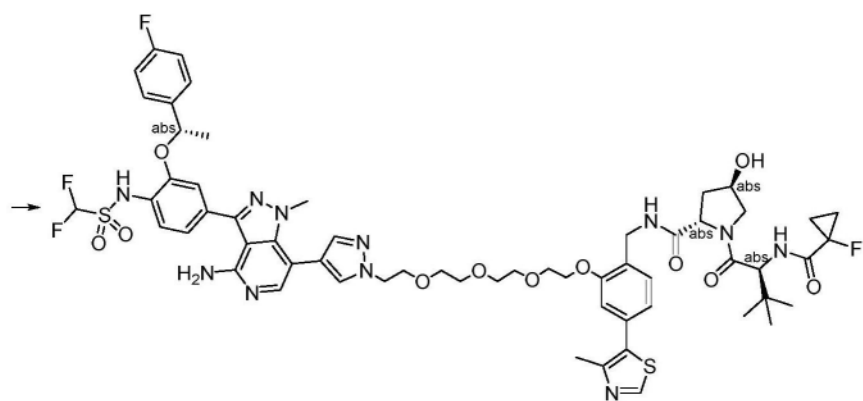
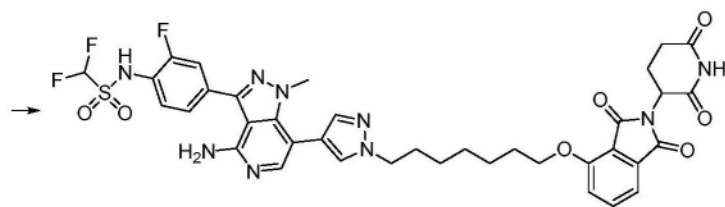
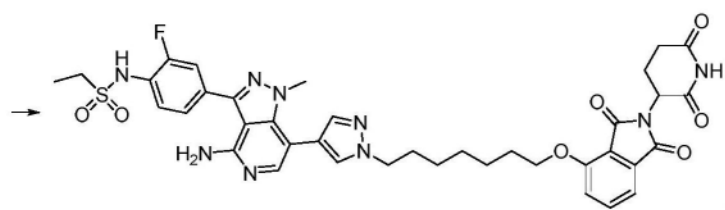
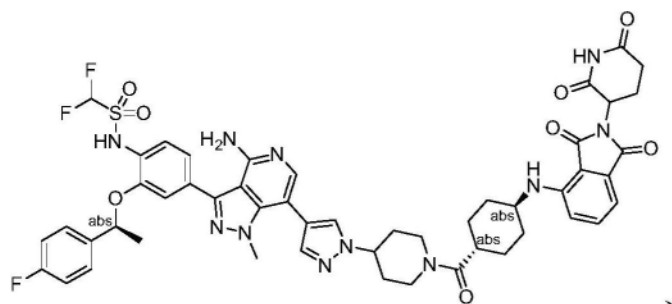
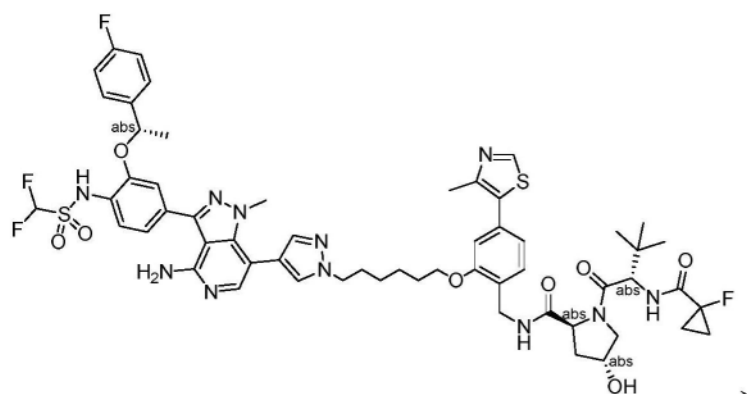


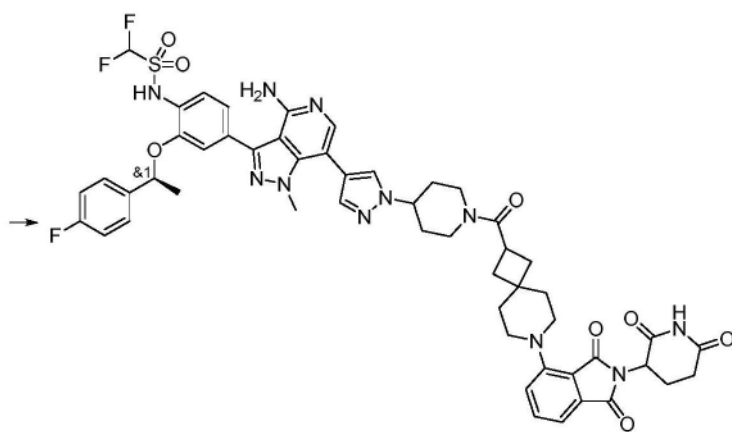
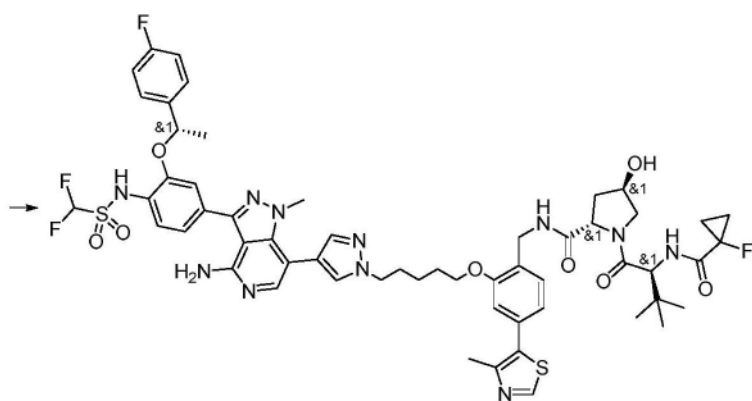
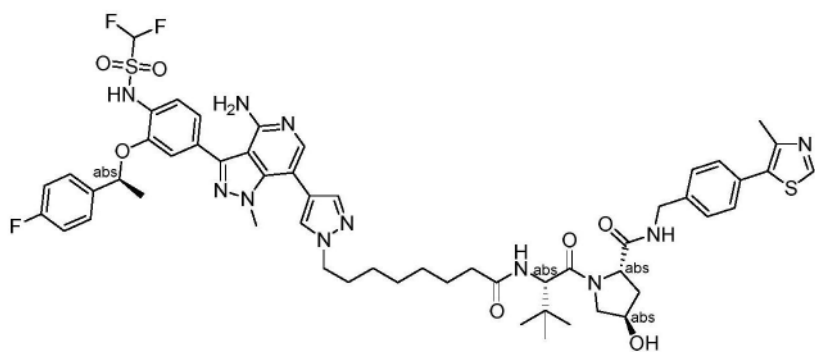
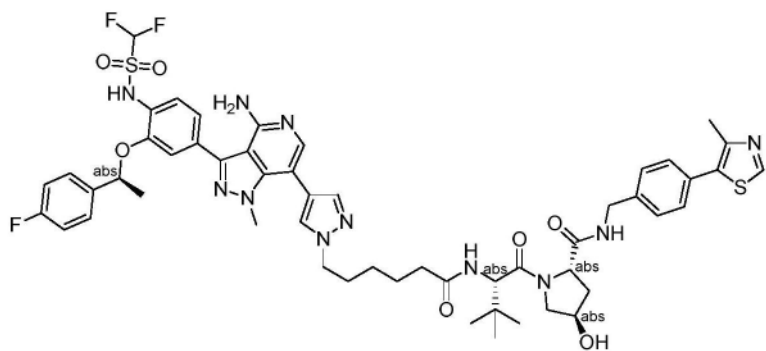


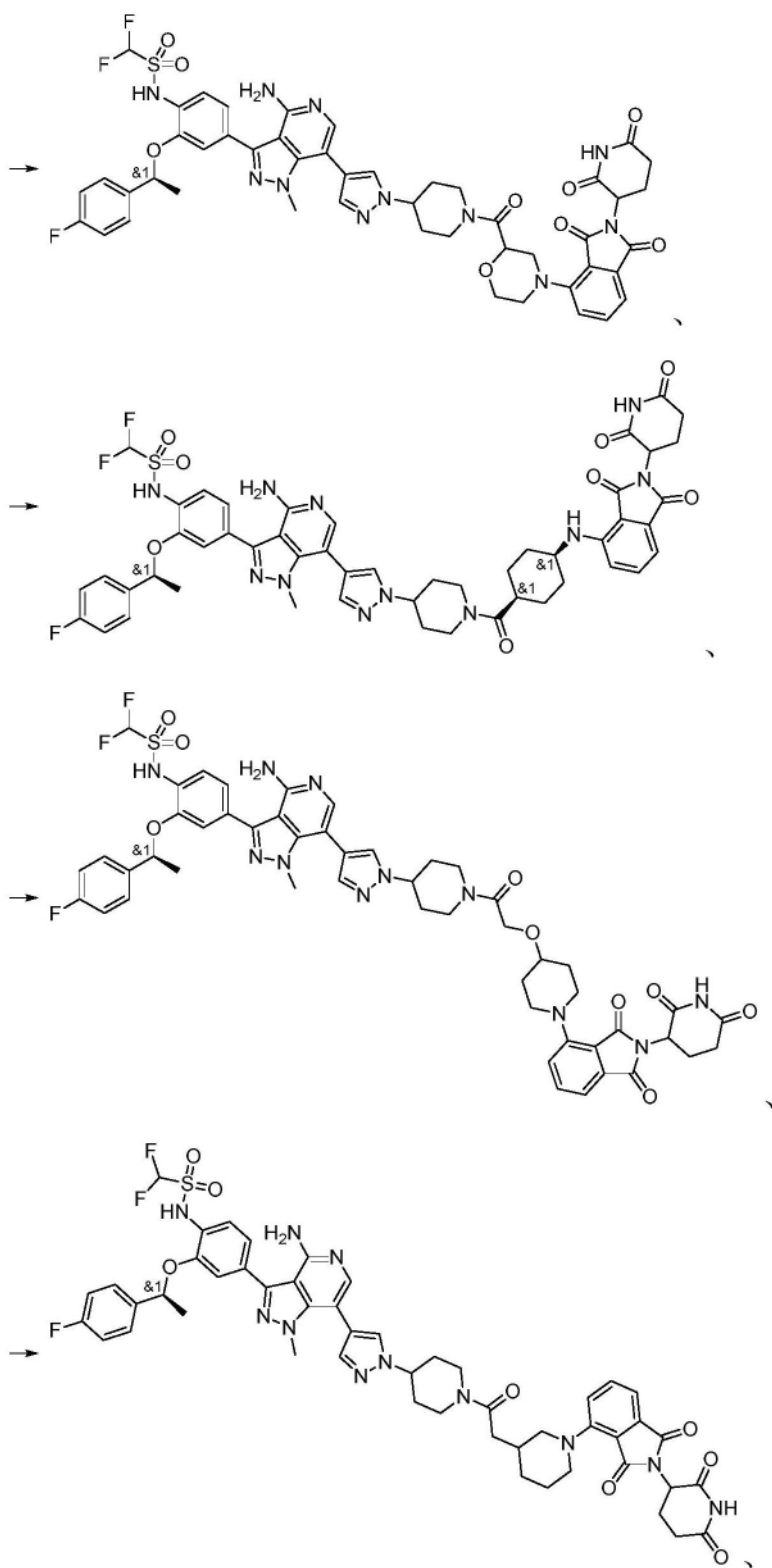


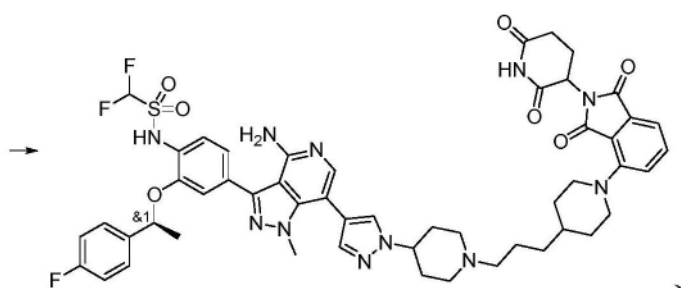
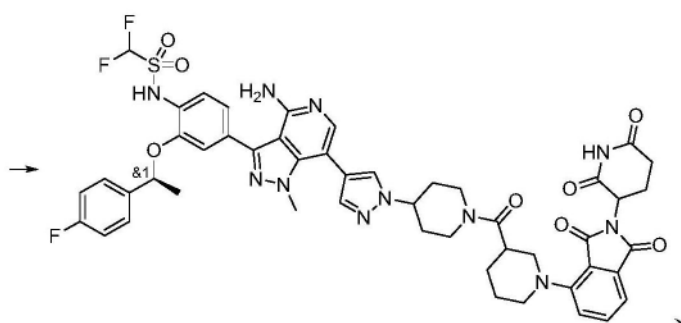
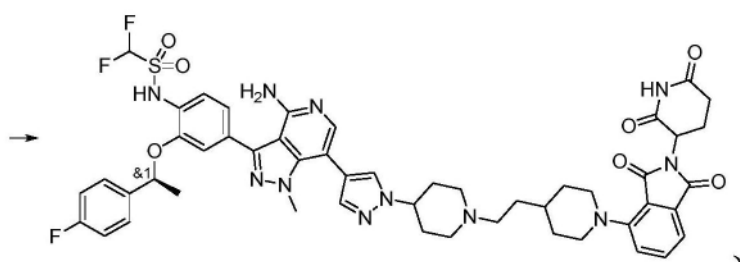
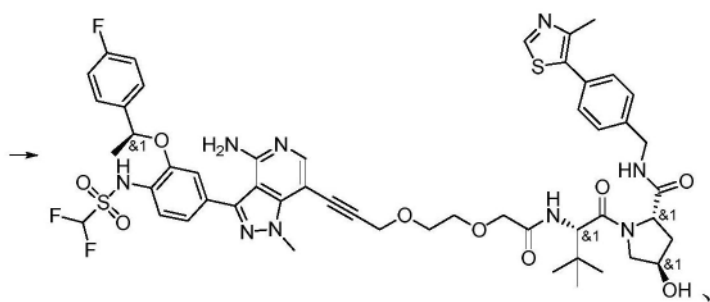
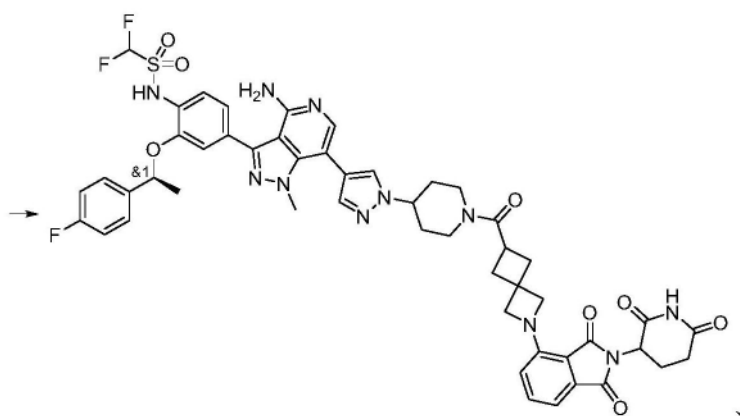


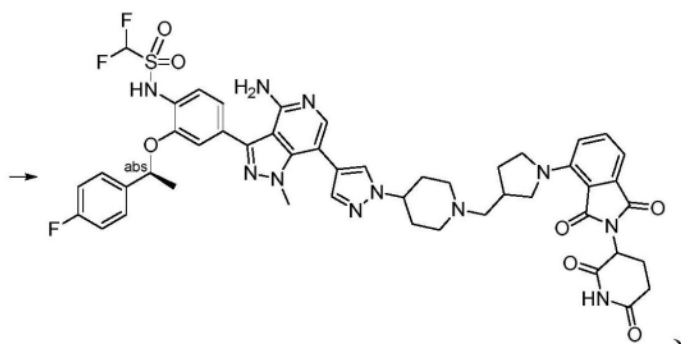
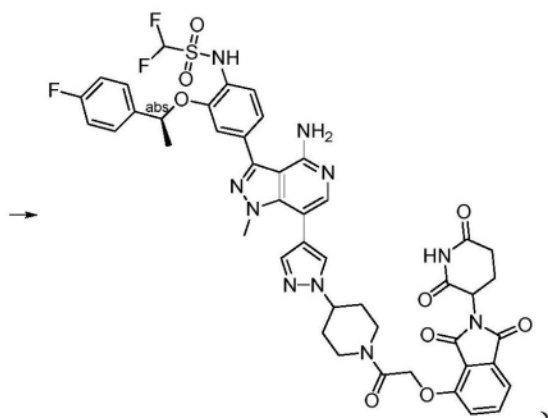
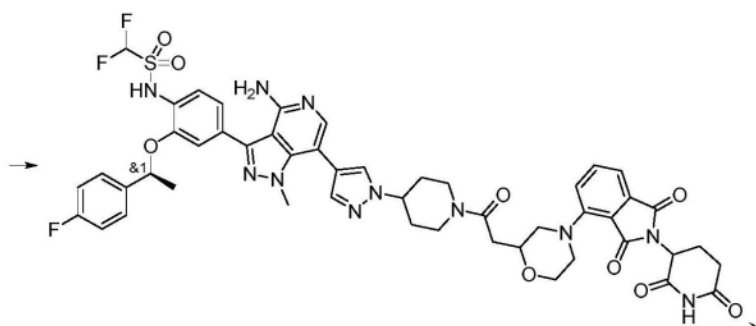
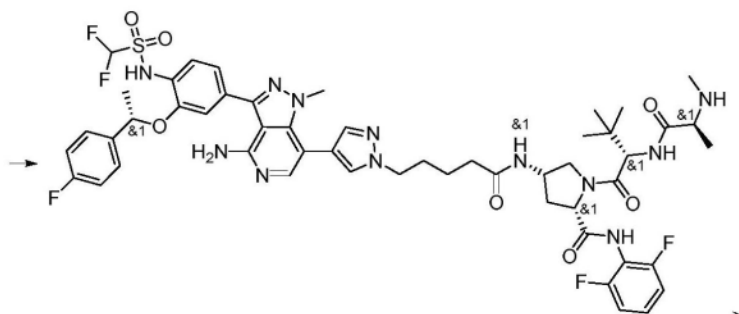
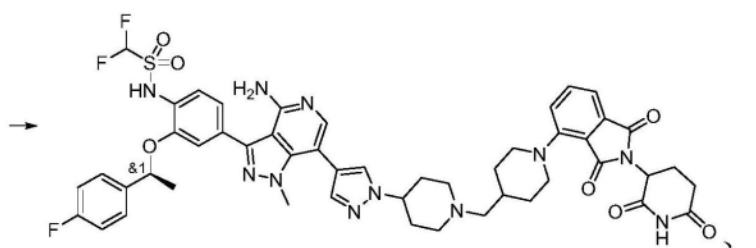


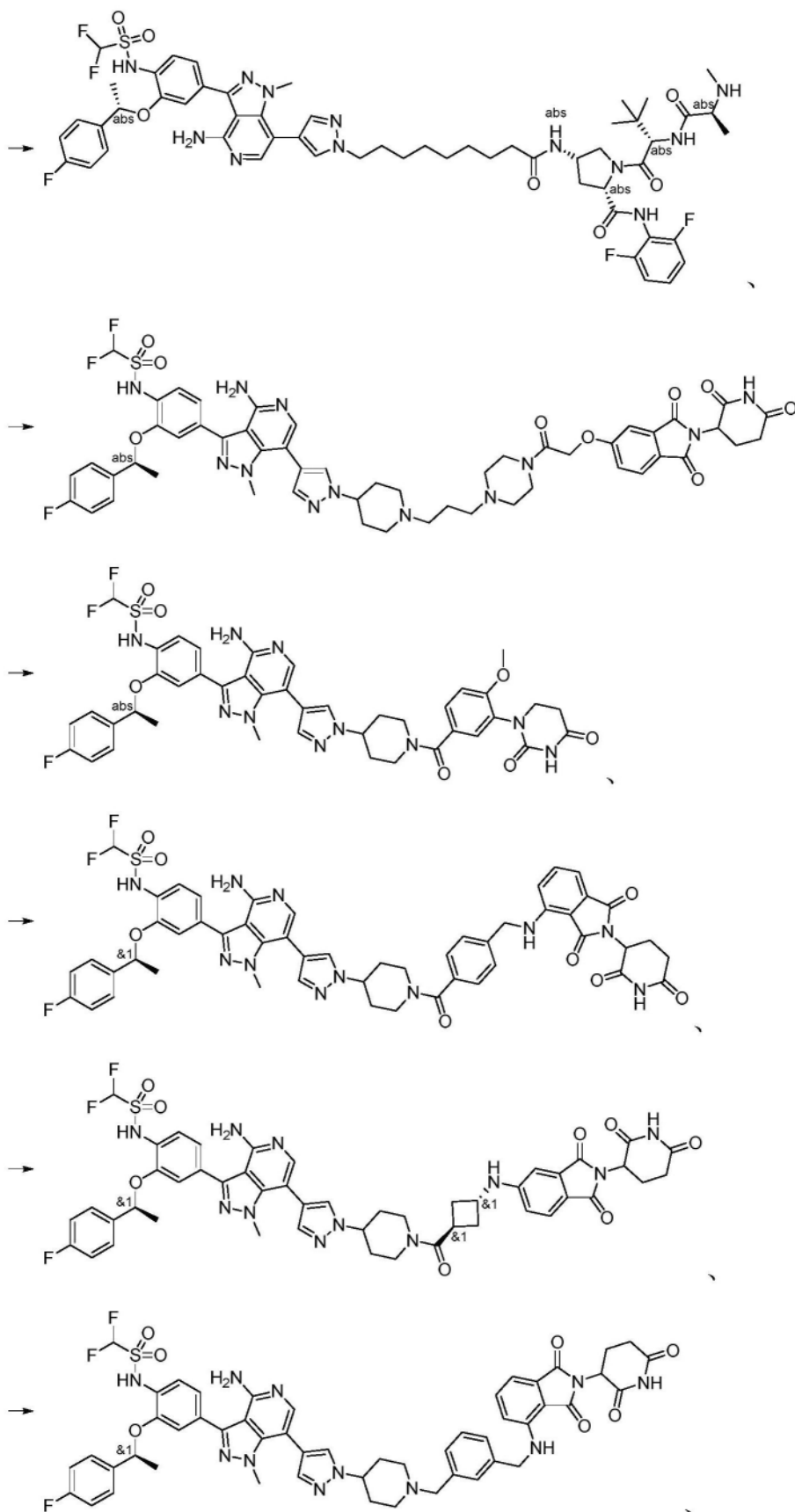


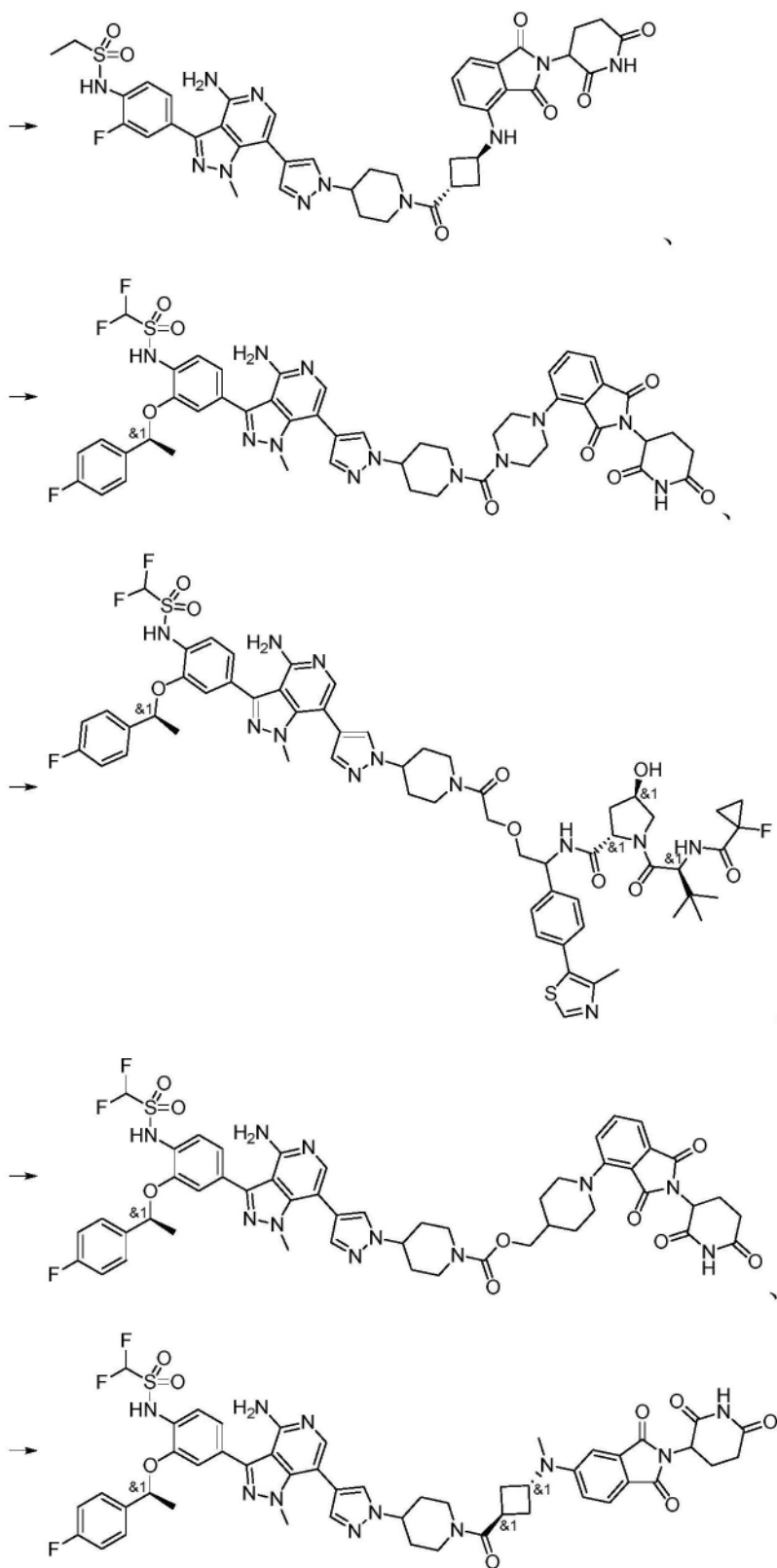


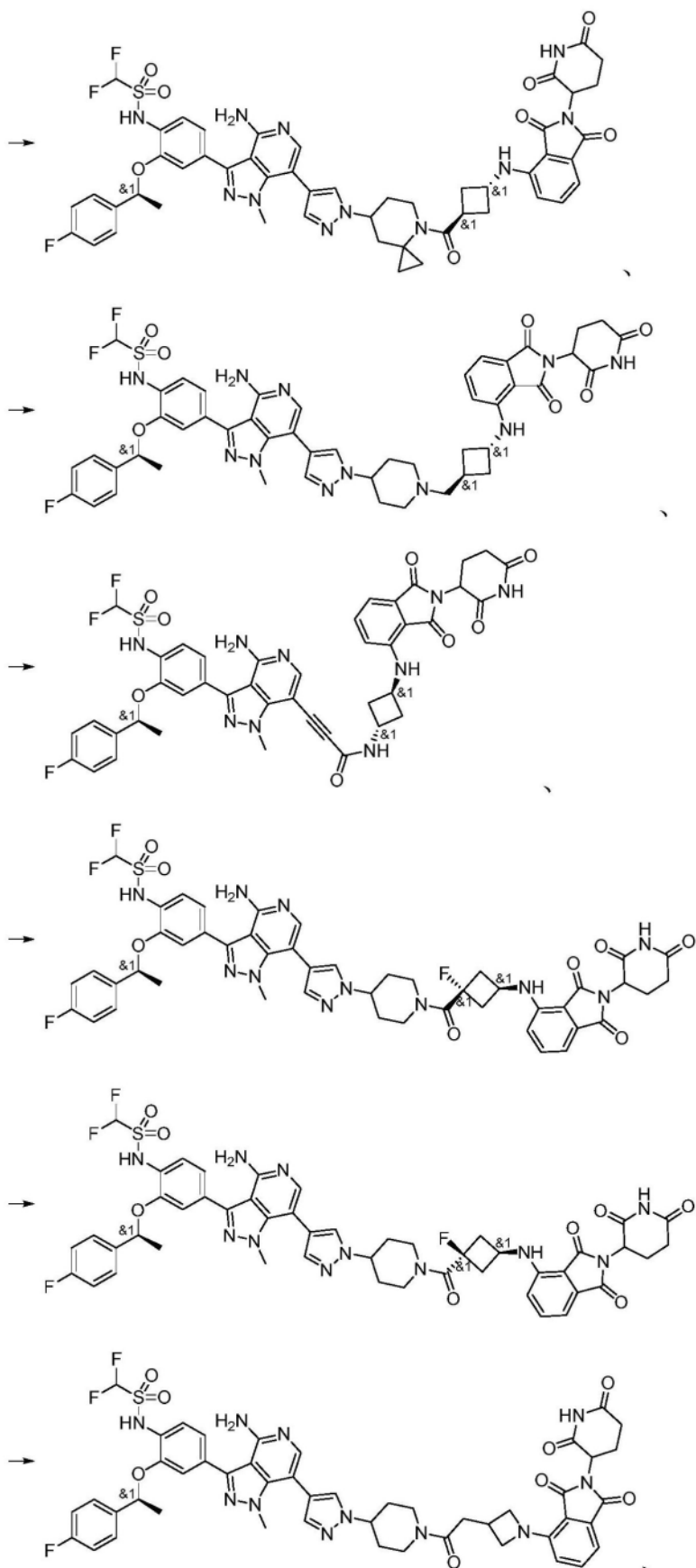


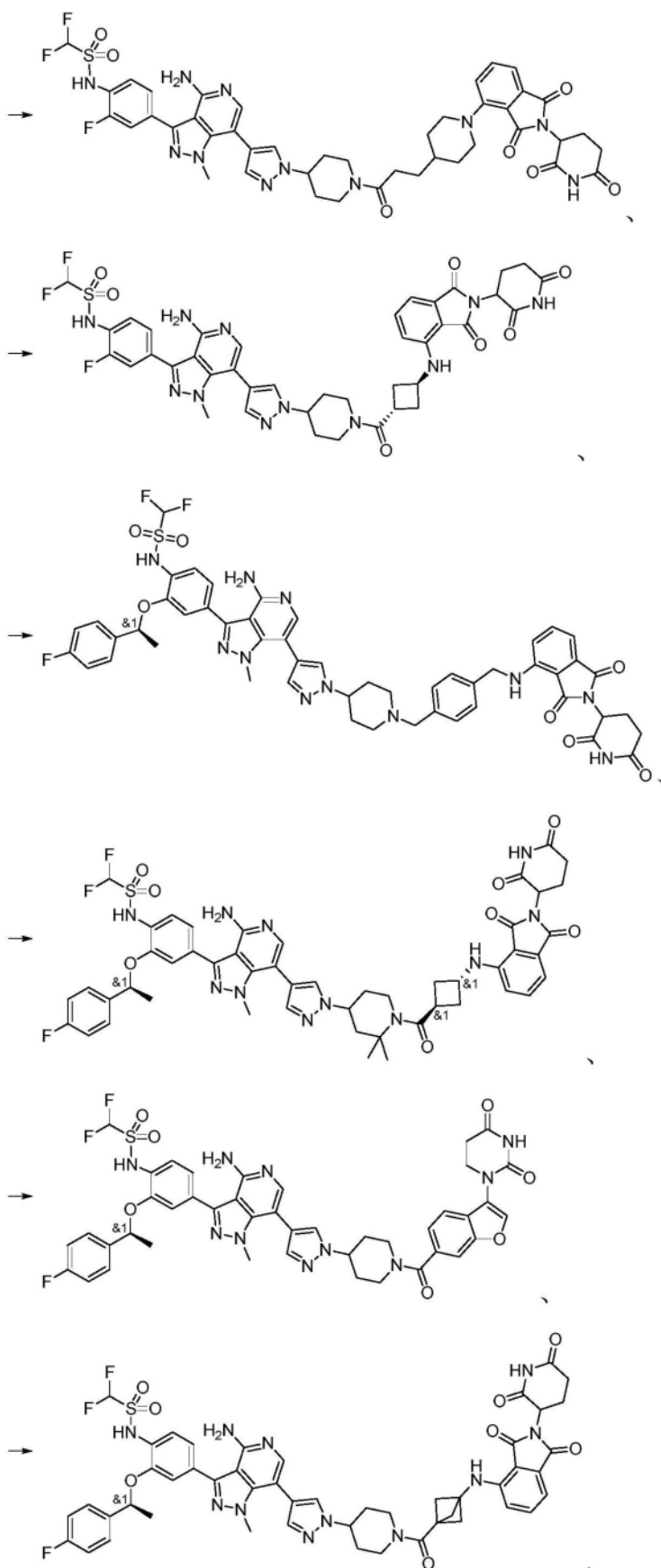


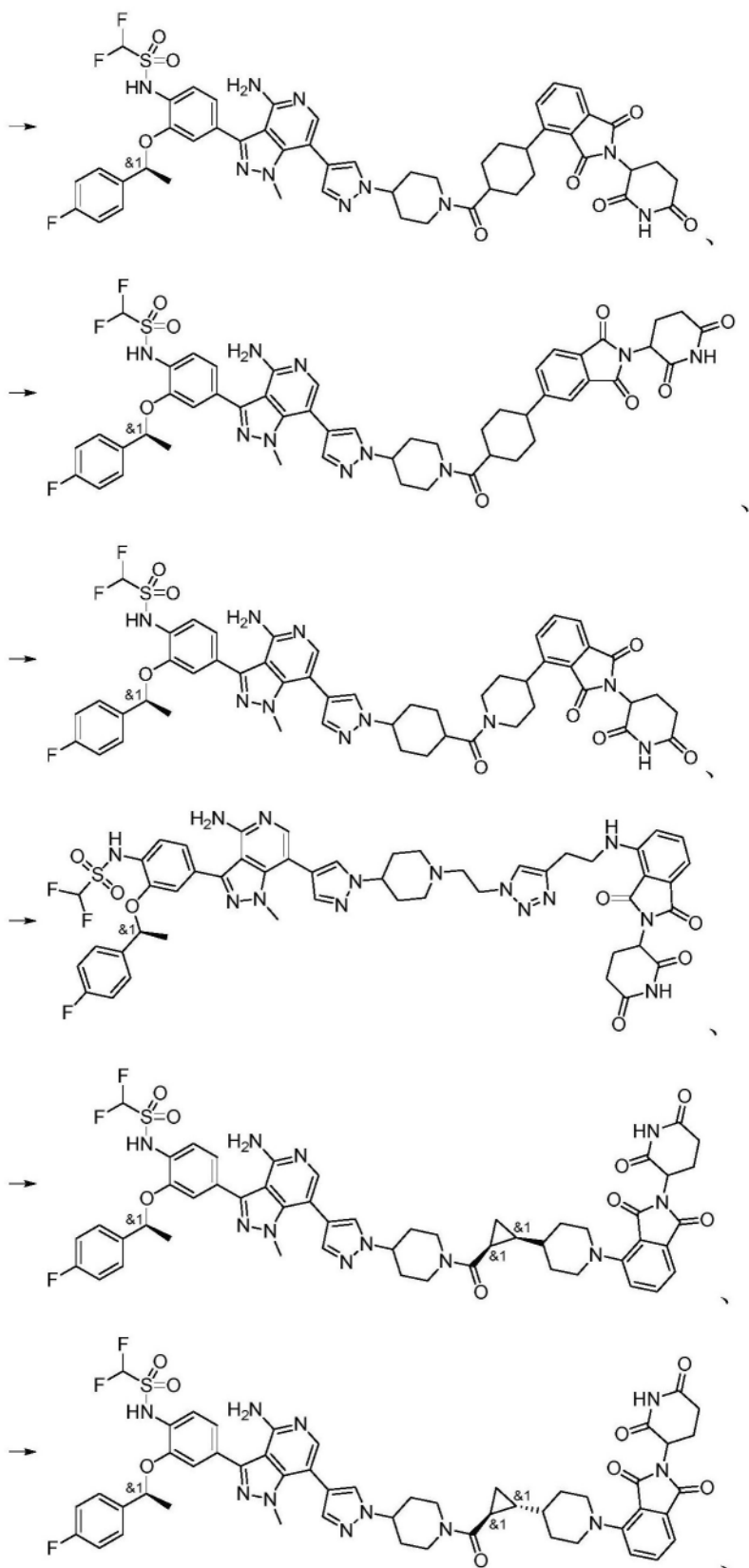


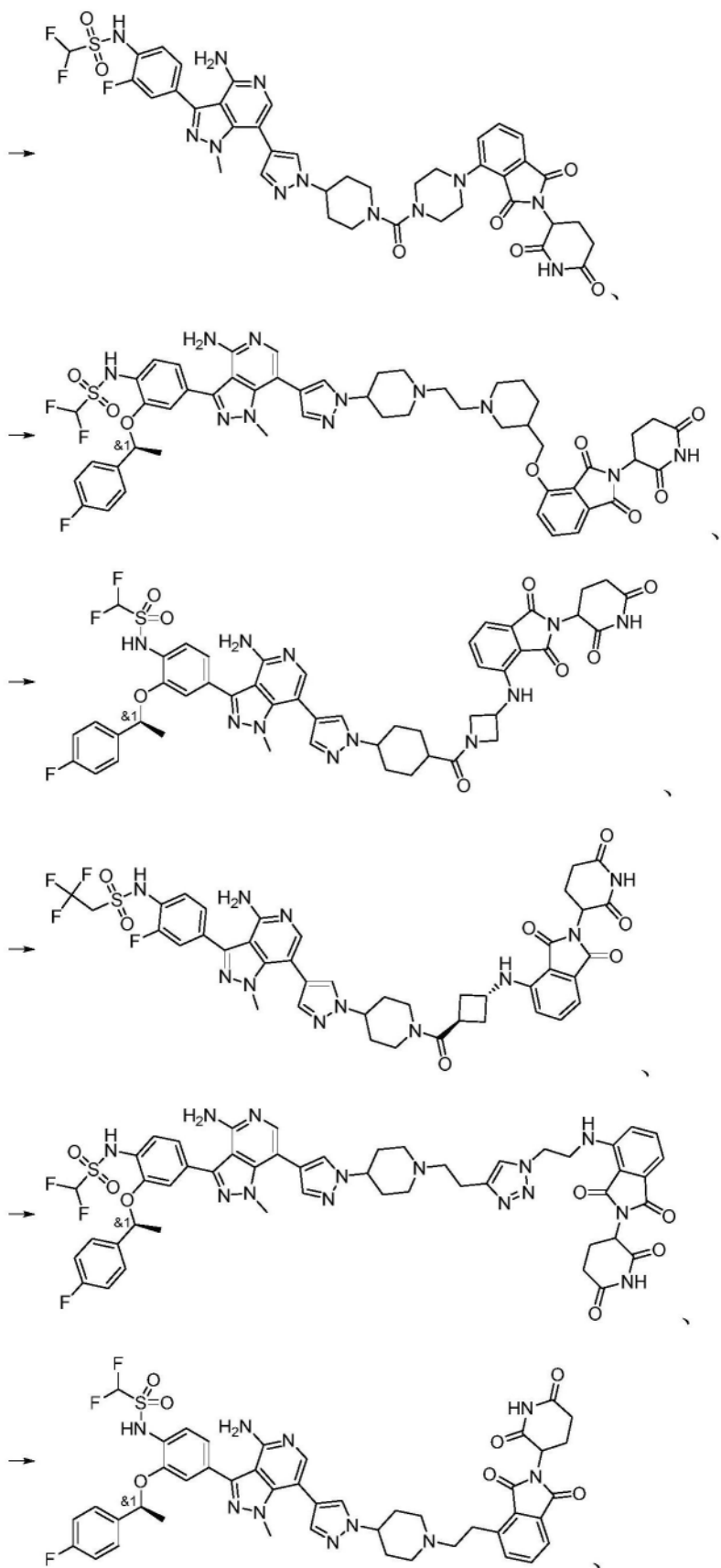


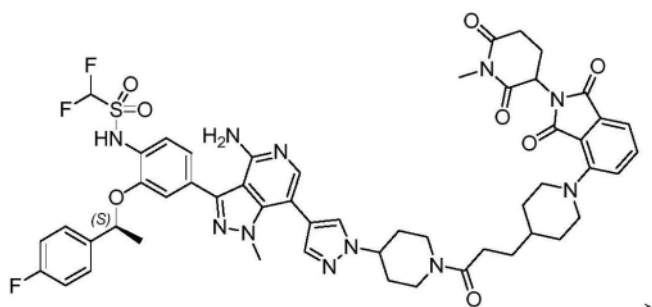
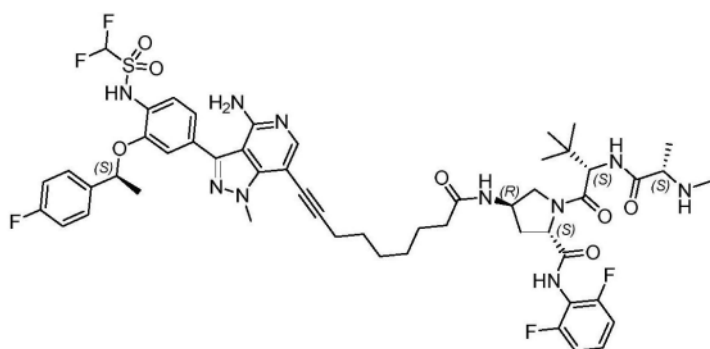
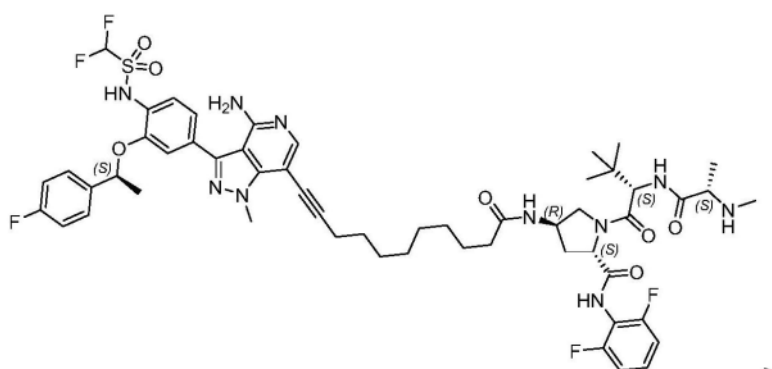
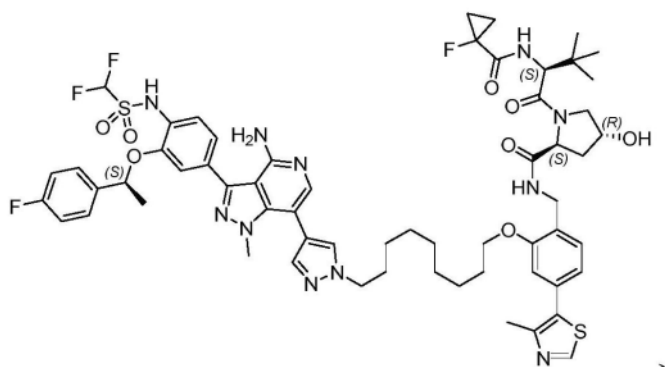
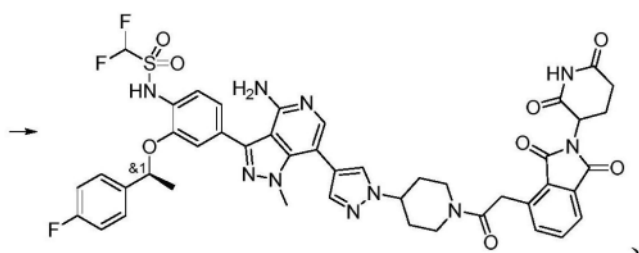


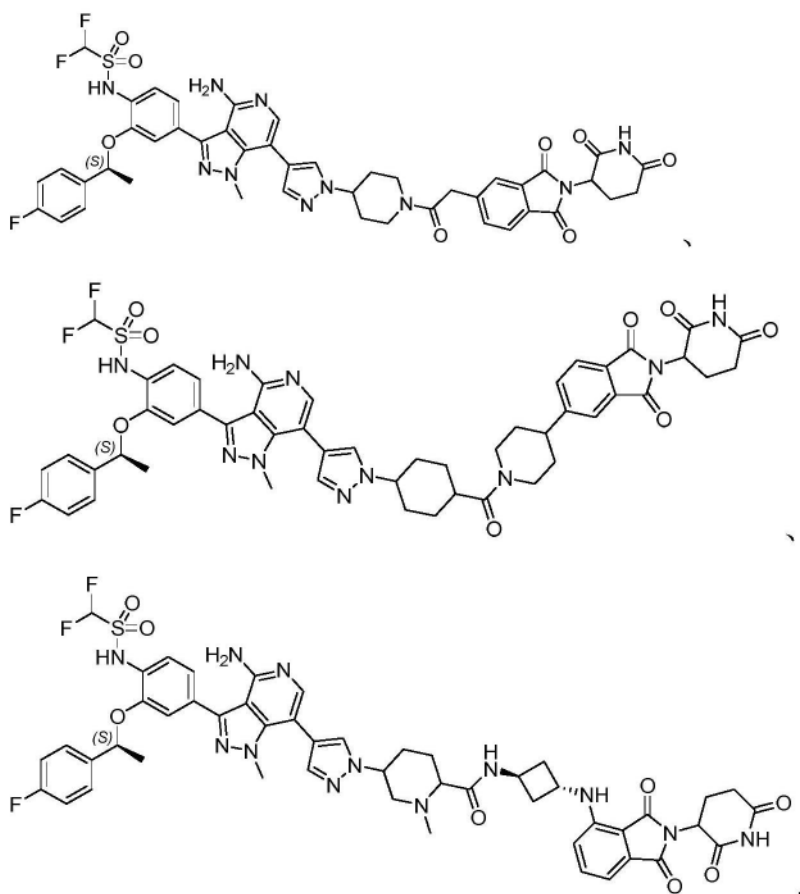












或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

14. 一种药物,其包括根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

15. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药以及药学上可接受的赋形剂。

16. 一种治疗坏死性凋亡的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药;根据权利要求14所述的药物;或根据权利要求15所述的药物组合物。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述受试者患有选自以下组成的组的疾病:骨骼、关节、结缔组织和软骨疾病;肌肉疾病;皮肤疾病;心血管疾病;循环系统疾病;血液系统和血管疾病;肺病;胃肠道疾病;肝病;胰腺疾病;代谢疾病;肾病;病毒和细菌感染;严重中毒;与获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关的退行性疾病;与衰老相关的病症;炎症性疾病;自身免疫性疾病;牙科病症;眼科疾病或病症;听音道疾病;与线粒体相关的疾病;神经元丢失;缺血再灌注损伤;中枢神经系统疾病;癌症和转移性癌症。

18. 一种根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的用途,其用于制备用于治疗坏死性凋亡的药物。

19. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互

变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药,其用于治疗坏死性凋亡。

20.一种抑制和/或降解混合谱系激酶结构域样蛋白 (MLKL) 的方法,所述方法包括使细胞与根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药接触。

21.一种MLKL降解剂,其包括根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

双官能芳基磺酰胺化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年12月22日提交的澳大利亚临时申请第2021904198号的优先权,所述澳大利亚临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及治疗坏死性凋亡和/或抑制和/或降解混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的化合物以及其使用方法。

背景技术

[0004] 在许多疾病中,细胞死亡是通过细胞凋亡和/或坏死途径介导的。虽然人们对控制细胞凋亡的作用机制了解很多,但对坏死的控制却不太了解。了解关于细胞的坏死和细胞凋亡两者的机制对于治疗如神经退行性疾病、中风-冠心病、肾病、肝病、AIDS和与AIDS相关的病状等病状至关重要。

[0005] 细胞死亡传统上基于形态学特性被分类为细胞凋亡或坏死(Wyllie等人,《国际细胞学评论(Int.Rev.Cytol.)》68:251(1980))。这两种细胞死亡模式最初也被认为分别通过调控(胱天蛋白酶依赖性)过程和非调控过程发生。然而,最近的研究表明,导致这两种表型的潜在细胞死亡机制要复杂得多,并且在某些情况下是相关的。此外,导致坏死的条件可以通过调控的胱天蛋白酶非依赖性过程或非调控的过程发生。

[0006] 已经描述了一种具有类似坏死的形态学特征的调控的胱天蛋白酶非依赖性细胞死亡途径,称为坏死性凋亡(Degterev等人,《自然化学与生物学(Nat.Chem.Biol.)》1:112, 2005)。这种细胞死亡模式可以通过各种刺激(例如,TNF- α 和Fas配体)和一系列细胞类型(例如,单核细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、上皮细胞和神经元)启动。在涉及过度细胞应激、快速能量损失和大量氧化物种产生的病理条件下,坏死性凋亡可能是细胞死亡的重要原因,并且在一些情况下作为主要的细胞死亡模式,其中高度能量依赖性细胞凋亡过程是无效的。

[0007] 在W02015/172203中,报道了在US2005/0085637中描述的特定化合物已被发现适于抑制坏死性凋亡。还在W02016/127213中讨论了用于抑制坏死性凋亡的特别合适的化合物。

[0008] 本文可以引用的所有公开、专利和专利申请特此通过引用整体并入。

[0009] 已经包含在本说明书中的对文件、法令、材料、装置、制品等的任何讨论不应由于其在本申请的每项权利要求的优先权日期之前已存在而被视为承认这些事项中的任何或全部事项形成现有技术基础的一部分或者是与本公开相关的领域中的公知常识。

发明内容

[0010] 如上文所讨论的,已经发现W02016/127213、US2005/0085637和W02015/172203中描述的某些化合物适于抑制坏死性凋亡相关的疾病。令人惊讶的是,本发明的发明人现在

已经发现其它类型的化合物也适于抑制坏死性凋亡相关的疾病。进一步地,并且同样令人惊讶的是,本发明的发明人现在已经发现,降解混合谱系激酶结构域样蛋白 (MLKL) 的化合物也可以抑制坏死性凋亡。另外,本文所描述的化合物是包含人MLKL和鼠类MLKL的不同MLKL同源物的强效抑制剂和降解剂。交叉同源物MLKL效力可以提供有用的临床前安全性和功效数据。

[0011] 一方面,提供了一种根据式 (X) 的化合物:

MLKLi-L-E3L

[0012]

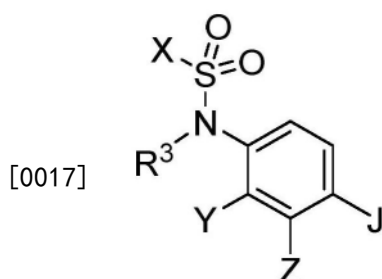
(X)

[0013] 其中:

[0014] E3L是E3连接酶结合部分,

[0015] L是将E3L与MLKLi共价地连接的接头;并且

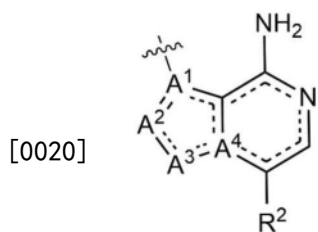
[0016] MLKLi是式 (I) 的基团



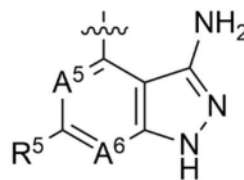
(I)

[0018] 其中

[0019] J选自以下部分J1和J2:



J1



J2

[0021] A¹和A⁴独立地选自N和C;

[0022] A²和A³独立地选自N、NR¹、CH、O和S;

[0023] 其中A¹、A²、A³和A⁴中的至少一者选自N、NR¹、O和S;

[0024] A⁵是CH或N;

[0025] A⁶是N或CR²;

[0026] R¹和R³独立地选自H和任选取代的C₁₋₆烷基;

[0027] R²选自:

[0028] (i) H,

[0029] (ii) 任选取代的C₁₋₄烷基酰胺基,

[0030] (iii) 任选取代的C₁₋₄烷基芳基,

[0031] (iv) 任选取代的C₂₋₄炔基,

[0032] (v) 任选取代的芳基,

[0033] (vi) 任选取代的5元或6元杂环基,

[0034] (vii) 氰基;

[0035] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;

[0036] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^{4'}$ 和卤代;

[0037] 其中Y和Z中的至少一者是H;

[0038] R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基;

[0039] $R^{4'}$ 是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且

[0040] R^5 选自H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基和任选取代的芳基。

[0041] 在一些实施例中, R^2 选自:

[0042] (i)H,

[0043] (ii)任选取代的 C_{1-4} 烷基酰胺基,

[0044] (iii)任选取代的 C_{1-4} 烷基芳基,

[0045] (iv)任选取代的 C_{2-4} 炔基,

[0046] (v)任选取代的芳基,

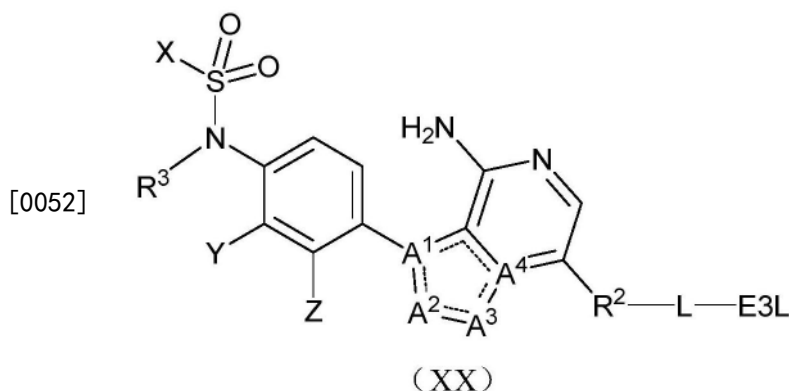
[0047] (vi)任选取代的5元或6元杂环基。

[0048] 在一些实施例中,MLKLi是式(X)化合物,其包括在以下处的基团:

[0049] i) 当J是J1时使得 R^2 和L共价地结合的 R^2 ;或

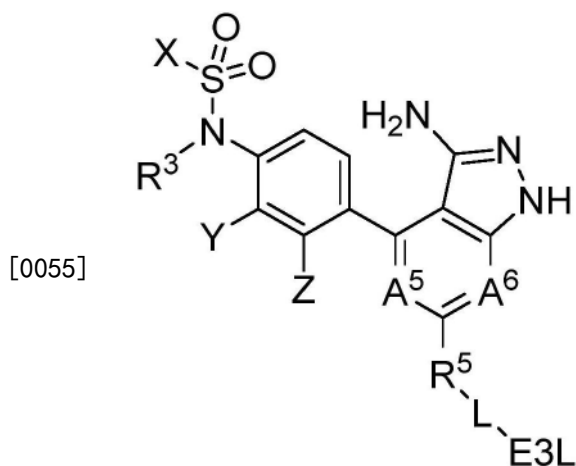
[0050] ii) 当J是J2时使得 R^5 和L共价地结合的 R^5 。

[0051] 在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XX)化合物提供:



[0053] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、X、Y、Z、L和E3L如本文所定义。

[0054] 在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XXa)化合物提供:



(XXa)

[0056] 其中 A^5 、 A^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^4' 、 R^5 、X、Y、Z、L和E3L如本文所定义。

[0057] 在本文所描述的任何方面或实施例中,本发明的化合物可以以其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的形式提供。

[0058] 本发明人已经发现式(I)化合物是MLKL的选择性降解剂。在一些情况下,降解MLKL可能比抑制MLKL更优选,因为降解导致降解蛋白的功能丧失,而抑制作用仅在抑制剂与蛋白相互作用时持续。

[0059] 在一些实施例中,本发明的化合物选自本文所描述的化合物1001至1031、1037和1039至1145中的任一种,优选地选自化合物1001至1031、1037和1039至1137中的任一种。

[0060] 在一些实施例中,本发明的化合物选自化合物1001至1031中的任一种,优选地选自化合物1001至1023和1029至1031中的任一种,更优选地选自化合物1003、1005、1006、1008至1012、1014、1015、1017至1022中的任一种。

[0061] 在一些实施例中,本发明的化合物包括本文所描述的化合物1-173中的任一种的基团。

[0062] 在一些实施例中,本发明的化合物包括化合物7、9、12、13、14、15、16、18、19、20和72中的任一种的基团。

[0063] 在一些实施例中,本发明的化合物包括化合物1、7、9、12-16、18-21、23-32、35-46、48、50-52、55-62、72-89、92-109、111、113、115-117和119-123中的任一种的基团,优选地化合物19、29-31、36、38、40-41、75-77、81、100-101、103-104、109、120和123中的任一种的基团。

[0064] 在一些实施例中,本发明的化合物包括化合物1、5、7-9、11-16、18-21、23-32、35-46、48、50-52、55-62、66、69、70、72-89、92-109、111、113、115-117和119-123中的任一种的基团,优选地化合物5、7-9、11-13、15、18-20、60、61、66、69、70和72中的任一种的基团。

[0065] 在一些实施例中,本发明的化合物包括化合物3、11、13、19、29、30、46、79、80、81、97、98、99、103、104、109、113、116、120、121和122中的任一种的基团。

[0066] 另一方面,提供了一种包括本发明的化合物的药物,以及本发明的化合物用于制备药物的用途。所述药物可以用于治疗坏死性凋亡;所述药物还可以用于降解MLKL。

[0067] 另一方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括本发明的化合物和任选地药学上可接受的赋形剂。

[0068] 另一方面,提供了一种治疗坏死性凋亡的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明的化合物。

[0069] 另一方面,提供了一种降解MLKL的方法,所述方法包括使细胞与本发明的化合物接触。

[0070] 另一方面,提供了一种本发明的用于治疗坏死性凋亡和用于降解MLKL的化合物。

[0071] 除非另有明确说明,否则本文中的任何实施例在进行必要的修改后应被视为适用于任何其它实施例。

[0072] 本公开的范围不受本文所描述的具体实施例的限制,这仅出于例示的目的。如本文所描述的,功能等效的产物、组合物和方法显然在本发明的范围内。

[0073] 贯穿本说明书,除非另有明确说明或上下文另有要求,否则对单个步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组的提及应被视为涵盖这些步骤、物质组合物、步骤组或物质组合物组中的一个和多个(即,一个和多个)。

[0074] 定义

[0075] 除非本文另有定义,否则以下术语应理解为具有以下一般含义。

[0076] 术语“C₁₋₆烷基”是指任选取代的具有1个至6个碳原子的直链或支链烃基。实例包含甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(Pr)、异丙基(i-Pr)、丁基(Bu)、异丁基(i-Bu)、仲丁基(s-Bu)、叔丁基(t-Bu)、戊基、新戊基、己基等。除非上下文另有要求,否则术语“C₁₋₆烷基”还涵盖含有少一个氢原子的烷基基团,使得所述基团通过两个位置连接,即二价。“C₁₋₄烷基”和“C₁₋₃烷基”,包含甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基是优选的,其中甲基是特别优选的。

[0077] 术语“C₂₋₆烯基”是指任选取代的直链或支链烃基,其在适用的情况下具有至少一个E或Z立体化学的双键和2个至6个碳原子。实例包含乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基以及2-甲基-2-丙烯基。除非上下文另有要求,否则术语“C₂₋₆烯基”还涵盖含有少一个氢原子的烯基基团,使得所述基团通过两个位置连接,即二价。“C₂₋₄烯基”和“C₂₋₃烯基”,包含乙烯基、丙烯基和丁烯基是优选的,其中乙烯基是特别优选的。

[0078] 术语“C₂₋₆炔基”是指具有至少一个三键和2个至6个碳原子的任选取代的直链或支链烃基。实例包含乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基和2-丁炔基、2-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基等。除非上下文另有指示,否则术语“C₂₋₆炔基”还涵盖含有少一个氢原子的炔基基团,使得所述基团通过两个位置连接,即二价。C₂₋₄炔基或C₂₋₃炔基是优选的。

[0079] 术语“C₃₋₁₀环烷基”是指具有3个至10个碳原子的非芳香族环状基团,包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。应当理解,环烷基可以是饱和的,如环己基,或者是不饱和的,如环己烯基。C₃₋₆环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基是优选的。环烷基还包含多环碳环,并且包含稠合、桥连和螺环体系。

[0080] 术语“羟基(hydroxy和hydroxyl)”是指基团-OH。

[0081] 术语“氧代”是指基团=O。

[0082] 术语“C₁₋₆烷氧基”是指通过O键共价地结合的含有1个至6个碳原子的如上文所定义的烷基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基和戊氧基。“C₁₋₄烷氧基”和“C₁₋₃烷氧基”,包含甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基是优选的,其中甲氧基是特别优选

的。

[0083] 术语“卤代 C_{1-6} 烷基”和“ C_{1-6} 烷基卤代”是指被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。卤代 C_{1-3} 烷基是优选的,例如 $-CH_2CF_3$ 和 $-CF_3$ 。

[0084] 术语“卤代 C_{1-6} 烷氧基”和“ C_{1-6} 烷氧基卤代”是指被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基。 C_{1-3} 烷氧基卤代是优选的,例如 $-OCF_3$ 。

[0085] 术语“羧酸酯”或“羧基”是指基团 $-COO-$ 或 $-COOH$ 。

[0086] 术语“酯”是指氢被例如 C_{1-6} 烷基(“羧基 C_{1-6} 烷基”或“烷基酯”)、芳基或芳烷基(“芳基酯”或“芳烷基酯”等替代的羧基。 CO_2C_{1-3} 烷基是优选的,例如甲基酯(CO_2Me)、乙基酯(CO_2Et)和丙基酯(CO_2Pr),并包含其反向酯(例如, $-OC(O)Me$ 、 $-OC(O)Et$ 和 $-OC(O)Pr$)。

[0087] 术语“氰基”和“腈”是指基团 $-CN$ 。

[0088] 术语“硝基”是指基团 $-NO_2$ 。

[0089] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0090] 术语“经取代的氨基”是指至少一个氢被例如 C_{1-6} 烷基(“ C_{1-6} 烷基氨基”)、芳基或芳烷基(“芳基氨基”、“芳烷基氨基”等替代的氨基。经取代的氨基包含“单取代的氨基”(或“仲氨基”),其是指单个氢被例如 C_{1-6} 烷基、芳基或芳烷基等替代的氨基。优选的仲氨基包含 C_{1-3} 烷基氨基,例如甲基氨基($NHMe$)、乙基氨基($NHEt$)和丙基氨基($NHPr$)。经取代的氨基还包含“二取代的氨基”(或“叔氨基”),其是指两个氢都被例如可以相同或不同的 C_{1-6} 烷基(“二烷基氨基”)、芳基和烷基(“芳基(烷基)氨基”)等等替代的氨基。优选的叔氨基包含二(C_{1-3} 烷基)氨基,例如二甲基氨基(NMe_2)、二乙基氨基(NEt_2)、二丙基氨基(NPr_2)和其变体(例如 $N(Me)(Et)$ 等)。

[0091] 术语“醛”是指基团 $-C(=O)H$ 。

[0092] 术语“酰基”和“乙酰基”是指基团 $-C(O)CH_3$ 。

[0093] 术语“酮”是指可以用 $-C(O)-$ 表示的羰基。

[0094] 术语“经取代的酮”是指与至少一个另外的基团共价地连接的酮基,所述另外的基团例如 C_{1-6} 烷基(“ C_{1-6} 烷基酰基”或“烷基酮”或“酮烷基”)、芳基(“芳基酮”)、芳烷基(“芳烷基酮”)等。 C_{1-3} 烷基酰基是优选的。

[0095] 术语“酰胺基”或“酰胺”是指基团 $-C(O)NH_2$ 。

[0096] 术语“经取代的酰胺基”或“经取代的酰胺”是指氢被例如 C_{1-6} 烷基(“ C_{1-6} 烷基酰胺基”或“ C_{1-6} 烷基酰胺”)、芳基(“芳基酰胺基”)、芳烷基(“芳烷基酰胺基”)等替代的酰胺基团。 C_{1-3} 烷基酰胺基团是优选的,例如甲基酰胺($-C(O)NHMe$)、乙基酰胺($-C(O)NHEt$)和丙基酰胺($-C(O)NHPr$),并包含其反向酰胺(例如, $-NHMeC(O)-$ 、 $-NHEtC(O)-$ 和 $-NHPrC(O)-$)。

[0097] 术语“二取代的酰胺基”或“二取代的酰胺”是指两个氢被例如 C_{1-6} 烷基(“二(C_{1-6} 烷基)酰胺基”或“二(C_{1-6} 烷基)酰胺”)、芳烷基和烷基(“烷基(芳烷基)酰胺基”)等替代的酰胺基。二(C_{1-3} 烷基)酰胺基团是优选的,例如二甲基酰胺($-C(O)NMe_2$)、二乙基酰胺($-C(O)NEt_2$)和二丙基酰胺($-C(O)NPr_2$)和其变体(例如 $-C(O)N(Me)Et$ 等),并且包含其反向酰胺。

[0098] 术语“硫醇”是指基团 $-SH$ 。

[0099] 术语“ C_{1-6} 烷硫基”是指氢被 C_{1-6} 烷基替代的硫醇基团。 C_{1-3} 烷硫基是优选的,例如硫甲基、硫乙基和硫丙基。

[0100] 术语“硫代”是指基团 $=S$ 。

[0101] 术语“亚磺酰基”是指基团-S(=O)H。

[0102] 术语“经取代的亚磺酰基”或“亚磺”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“C₁₋₆烷基亚磺酰基”或“C₁₋₆烷基亚磺”)、芳基(“芳基亚磺酰基”)、芳烷基(“芳烷基亚磺酰基”)等替代的亚磺酰基。C₁₋₃烷基亚磺烷基是优选的,例如-SO甲基、-SO乙基和-SO丙基。

[0103] 术语“磺酰基”是指基团-SO₂H。

[0104] 术语“经取代的磺酰基”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“磺酰基C₁₋₆烷基”)、芳基(“芳基磺酰基”)、芳烷基(“芳烷基磺酰基”)等替代的磺酰基。磺酰基C₁₋₃烷基是优选的,例如-SO₂Me、-SO₂Et和-SO₂Pr。

[0105] 术语“磺酰胺基”或“磺酰胺”是指基团-SO₂NH₂。

[0106] 术语“经取代的磺酰胺基”或“经取代的磺酰胺”是指氢被例如C₁₋₆烷基(“磺酰胺基C₁₋₆烷基”)、芳基(“芳基磺酰胺”)、芳烷基(“芳烷基磺酰胺”)等替代的磺酰胺基。磺酰胺基C₁₋₃烷基是优选的,例如-SO₂NHMe、-SO₂NHEt和-SO₂NHPr,并且包含其反向磺酰胺(例如,-NHSO₂Me、-NHSO₂Et和-NHSO₂Pr)。

[0107] 术语“二取代的磺酰胺基”或“二取代的磺酰胺”是指两个氢被例如可以相同或不同的C₁₋₆烷基(“磺酰胺基二(C₁₋₆烷基)”)、芳烷基和烷基(“磺酰胺基(芳烷基)烷基”)等替代的磺酰胺基。磺酰胺基二(C₁₋₃烷基)基团是优选的,例如-SO₂NMe₂、-SO₂NEt₂和-SO₂NPr₂和其变体(例如,-SO₂N(Me)Et等),并且包含其反向磺酰胺(例如,-N(Me)SO₂Me等)。

[0108] 术语“硫酸酯”是指基团OS(O)₂OH,并且包含氢被例如C₁₋₆烷基(“烷基硫酸酯”)、芳基(“芳基硫酸酯”)和芳烷基(“芳烷基硫酸酯”)等替代的基团。C₁₋₃硫酸酯是优选的,例如,OS(O)₂OMe、OS(O)₂OEt和OS(O)₂OPr。

[0109] 术语“磺酸酯”是指基团SO₃H,并且包含氢被例如C₁₋₆烷基(“烷基磺酸酯”)、芳基(“芳基磺酸酯”)和芳烷基(“芳烷基磺酸酯”)等替代的基团。C₁₋₃磺酸酯是优选的,例如SO₃Me、SO₃Et和SO₃Pr。

[0110] 术语“芳基”是指碳环(非杂环)芳香族环或单环、双环或三环体系。多环体系可以称为“芳基”,前提是体系中的环中的至少有1个环是芳香族的。芳香族环或环体系通常由6个至10个碳原子组成。芳基的实例包含但不限于苯基、联苯基、萘基和四氢萘基。如苯基等6元芳基是优选的。术语“烷基芳基”是指C₁₋₆烷基芳基,如苄基。

[0111] 术语“烷氧基芳基”是指C₁₋₆烷氧基芳基,如苄氧基。

[0112] 术语“杂环基”是指通过从杂环化合物的环原子中去除氢原子而获得的部分,所述部分具有3个至10个环原子(除非另有说明),其中1个、2个、3个或4个是环杂原子,每个杂原子独立地选自O、S和N。杂环基包含单环和多环(如双环)环体系,如稠合、桥连和螺环体系,前提是环体系中的环中的至少一个环含有至少一个杂原子。

[0113] 在此上下文中,前缀3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-和10-表示环原子的数量或环原子的范围,无论是碳原子还是杂原子。例如,如本文所使用的,术语“3-10元杂环基”属于具有3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个环原子的杂环基。杂环基的实例包含5-6元单环杂环基和9-10元稠合双环杂环基。

[0114] 单环杂环基的实例包含但不限于含有一个氮原子的那些,如氮杂环丙烷(3元环)、氮杂环丁烷(4元环)、吡咯烷(四氢吡咯)、吡咯啉(例如,3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯)、2H-吡咯或3H-吡咯(异吡咯、异唑)或吡咯烷酮(5元环)、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶(6元环)和吡啶。

(7元环);含有两个氮原子的那些,如咪唑啉、吡唑烷(二氮杂环戊烷(diazolidine))、咪唑啉、吡唑烷(二氢吡唑)(5元环)、哌嗪(6元环);含有一个氧原子的那些,如氮杂环丙烷(3元环)、氧杂环丁烷(4元环)、氧戊环(四氢呋喃)、氧杂环戊二烯(oxole)(二氢呋喃)(5元环)、噁烷(四氢吡喃)、二氢吡喃、吡喃(6元环)、噁庚因(7元环);含有两个氧原子的那些,如二氧戊环(5元环)、二噁烷(6元环)和二氧杂环庚烷(7元环);含有三个氧原子的那些,如三噁烷(6元环);含有一个硫原子的那些,如硫杂环丙烷(3元环)、硫杂环丁烷(4元环)、硫杂环戊烷(四氢噻吩)(5元环)、硫杂环己烷(四氢硫吡喃)(6元环)、硫杂环庚烷(7元环);含有一个氮和一个氧原子的那些,如四氢噁唑、二氢噁唑、四氢异噁唑,二氢异噁唑(5元环)、吗啉、四氢噁嗪、二氢噁嗪、噁嗪(6元环);含有一个氮和一个硫原子的那些,如噻唑啉、噻唑烷(5元环)、硫代吗啉(6元环);含有两个氮和一个氧原子的那些,如噁二嗪(6元环);含有一个氧和一个硫的那些,如氧硫杂环戊二烯(5元环)和氧硫杂环己烷(噻噁烷)(6元环);以及含有一个氮、一个氧和一个硫原子的那些,如噁噻嗪(6元环)。

[0115] 杂环基涵盖芳香族杂环基和非芳香族杂环基。此类基团可以是经取代的或未经取代的。

[0116] 术语“芳香族杂环基”可以与术语“杂芳香族”或术语“杂芳基(heteroaryl或hetaryl)”互换使用。芳香族杂环基中的杂原子可以独立地选自N、S和O。芳香族杂环基可以包括1个、2个、3个、4个或更多个杂原子。在稠合的芳香族杂环基的情况下,仅一个环可以含有杂原子,并且不是所有的环都必须是芳香族的。

[0117] “杂芳基”在本文中用于表示具有芳香族特征的杂环基团,并且涵盖芳香族单环体系和含有一个或多个芳香族环的多环(例如,双环)环体系。术语芳香族杂环基也涵盖伪芳香族杂环基。术语“伪芳香族”是指一个环体系,其不是严格意义上的芳香族,但通过电子的离域作用而稳定,并且其行为与芳香族环的行为类似。因此,术语芳香族杂环基涵盖其中所有稠环都是芳香族的多环体系,以及其中一个或多个环是非芳香族的环体系,前提是至少一个环是芳香族环。在含有稠合在一起的芳香族环和非芳香族环两者的多环体系中,基团可以通过芳香族环或非芳香族环与另一部分连接。

[0118] 杂芳基的实例是含有五个至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是例如五元或六元单环或由稠合的五元环和六元环或两个稠合的六元环或两个稠合的五元环形成的双环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。杂芳基环将含有至多4个杂原子,更通常地至多3个杂原子,更通常地至多2个,例如单个杂原子。在一个实施例中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下,或基本上非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下。通常,存在于杂芳基中的碱性氮原子数量,包含环的任何氨基取代基在内,将小于五个。

[0119] 芳香族杂环基可以是5元或6元单环芳香族环体系。

[0120] 5元单环杂芳基的实例包含但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基(包含1,2,3和1,2,4噁二唑基和呋吡基,即1,2,5-噁二唑基)、噻唑基、异噻唑基,异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基(包含1,2,3、1,2,4和1,3,4三唑基)、噁三唑基、四唑基、噻二唑基(包含1,2,3和1,3,4噻二唑基)等。

[0121] 6元单环杂芳基的实例包含但不限于吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡喃基、噁嗪基、二噁英基(dioxinyl)、噻嗪基、噻二嗪基等。含有氮的6元芳香族杂环基的实

例包含吡啶基(1个氮)、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基(2个氮)。

[0122] 芳香族杂环基还可以是双环或多环杂芳香族环体系,如稠环体系(包含嘌呤、蝶啶基、茶啶基、1H噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基等)或连接环体系(如低聚噻吩、聚吡咯等)。稠环体系还可以包含与碳环芳香族环,如苯基、萘基、茚基、萹基、茈基、蒽基等稠合的芳香族5元或6元杂环基,如与苯环稠合的含氮的5元芳香族杂环基、与苯环稠合的含有1个或2个氮的5元芳香族杂环。

[0123] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团:a)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的苯环;b)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡啶环;c)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的嘧啶环;d)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡咯环;e)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡唑环;f)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的咪唑环;g)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噁唑环;h)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噁唑环;i)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噻唑环;j)与含有1个或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噻唑环;k)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的噻吩环;l)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的呋喃环;m)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的环己基环;以及n)与含有1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环稠合的环戊基环。

[0124] 含有一个五元环与另一个五元环稠合的双环杂芳基的具体实例包含但不限于咪唑并噻唑(例如,咪唑并[2,1-b]噻唑)和咪唑并咪唑(例如,咪唑并[1,2-a]咪唑)。

[0125] 含有六元环与五元环稠合的双环杂芳基的具体实例包含但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯丙异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、吲哚啉基、异吲哚啉基、嘌呤基(例如,腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吡唑基、吡唑并嘧啶基(例如,吡唑并[1,5-a]嘧啶)、苯并二氧杂环戊二烯和吡唑并吡啶(例如,吡唑并[1,5-a]吡啶)基团。与五元环稠合的六元环的另外的实例是吡咯并吡啶基团,如吡咯并[2,3-b]吡啶基团。

[0126] 含有两个稠合的六元环的双环杂芳基的具体实例包含但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫色满基、色烯基、异色烯基、异色满基、苯并二噁烷基、喹嗪基、苯并噁嗪基、苯并二嗪、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基和蝶啶基。

[0127] 含有芳香族环和非芳香族环的杂芳基的实例包含四氢萘、四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢苯并噻吩、二氢苯并呋喃、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英、苯并[1,3]二氧杂环戊二烯、4,5,6,7-四氢苯并呋喃、吲哚啉、异吲哚啉和茚满基团。

[0128] 因此,与碳环芳香族环稠合的芳香族杂环基的实例可以包含但不限于苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、异苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、苯并三嗪基、酞嗪基、咔啉基等。

[0129] 术语“非芳香族杂环基”涵盖任选取代的饱和和不饱和环,其含有至少一个选自由N、S和O组成的组的杂原子。环可以含有1个、2个或3个杂原子。环可以是单环体系或多环体系的一部分。多环体系包含稠环和螺环。并不是非芳香族杂环多环体系中的每个环都必须含有杂原子,前提是至少一个环含有一个或多个杂原子。

[0130] 非芳香族杂环基可以是3-7元单环。

[0131] 5元非芳香族杂环基环的实例包含2H-吡咯基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑啉基、2-吡唑啉基、3-吡唑啉基、吡唑烷基、2-吡唑烷基、3-吡唑烷基、咪唑烷基、3-二氧杂环戊烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、2-咪唑烷基等。

[0132] 6元非芳香族杂环的实例包含哌啶基、哌啶酮基、吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、2H吡喃基、4H吡喃基、硫杂环己烷基(thianyl)、硫杂环己烷基氧化物、硫杂环己烷基二氧化物、哌嗪基、二氮烷基(diazanyl)、1,4-二噁英基、1,4-二硫杂环己烷基、1,3,5-三噁烷基、1,3,5-三硫杂环己烷基、1,4-吗啉基、硫代吗啉基、1,4-氧杂硫杂环己烷基、三嗪基、1,4-噻嗪基等。

[0133] 7元非芳香族杂环基的实例包含氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)等。

[0134] 非芳香族杂环基环也可以是双环杂环基环,如连接的环境体系(例如,尿苷基等)或稠环体系。稠环体系包含与碳环芳香族环,如苯基、萘基、茛基、萘基、茛基、蒽基等稠合的非芳香族5元、6元或7元杂环基。与碳环芳香族环稠合的非芳香族5元、6元或7元杂环基的实例包含吲哚基、苯并二吡啶基、苯并吡啶基和二氢苯并呋喃基等。

[0135] 术语“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0136] 除非另有定义,否则如本文所使用的,术语“任选取代的”或“任选的取代基”是指可以或不可以被选自由以下组成的组的1个、2个、3个、4个或更多个,优选地1个、2个或3个,更优选地1个或2个基团进一步取代的基团: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、卤代、 C_{1-6} 烷基卤代(如 CF_3)、 C_{1-6} 烷氧基卤代(如 OCF_3)、羧基、酯、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、二取代的氨基、酰基、酮、经取代的酮、酰胺、氨基酰基、经取代的酰胺、二取代的酰胺、硫醇、烷硫基、硫代、硫酸酯、磺酸酯、亚磺酰基、经取代的亚磺酰基、磺酰基、经取代的磺酰基、磺酰胺、经取代的磺酰胺、二取代的磺酰胺、芳基、 arC_{1-6} 烷基、杂环基和杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基以及含有其的基团可以进一步任选地被取代。在含有N的杂环的情况下,任选的取代基还可以包含但不限于 C_{1-6} 烷基,即N- C_{1-3} 烷基,更优选地甲基,特别地N-甲基。

[0137] 对于任选取代的“ C_{1-6} 烷基”、“ C_{2-6} 烯基”和“ C_{2-6} 炔基”,任选的一个或多个取代基优选地选自卤代、芳基、杂环基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氧代、芳氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和羧基。这些任选的取代基中的每一个还可以任选地被上文提到的任选的取代基中的任一者取代,其中硝基、氨基、经取代的氨基、氰基、杂环基(包含非芳香族杂环基和杂芳基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代、羟基和羧基是优选的。

[0138] 应当理解,含有氮的芳香族杂环基的合适衍生物包含其N-氧化物。

[0139] 在描述都可以形成将基团与化合物的其余部分连接的键的两个部分的取代基,如烷基氨基和烷基芳基的混合命名的情况下,不打算以基团的顺序排列,因此连接点可以是包含在混合基团中的任何部分。例如,术语“烷基芳基”和“芳基烷基”旨在指代相同的基团,并且连接点可以通过烷基或芳基部分(或者在双基团物种的情况下两者都是)。这种混合基团的连接方向可以通过包含键来表示,例如,“-烷基芳基”或“芳基烷基-”表示基团与化合

物其余部分的连接点通过烷基部分,并且“烷基芳基-”或“-芳基烷基”表示连接点通过芳基部分。

[0140] 应理解,根据所需的化合价,===表示单键或双键。除非另有特别说明,其中环中的所有键都用===表示,所述环是芳香族的。

[0141] 如本文所使用的,除非上下文另有要求,否则术语“包括(comprise)”以及所述术语的变体,如“包括(comprising)”、“包括(comprises)”和“包括(comprised)”,并不旨在排除另外的添加剂、组分、整数或步骤。

[0142] 必须注意,除非上下文另外明确指示,否则如在本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个一种(a/an)”和“所述(the)”包含复数指代物。因此,例如,对“盐”的提及可以包含多种盐,并且对“至少一个杂原子”的提及可以包含一个或多个杂原子,等等。

[0143] 术语“和/或(and/or)”可以意指“和”或“或”。

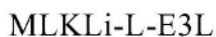
[0144] 名词后面的术语“(s)”考虑了单数形式或复数形式,或两者。

[0145] 本发明的各个特征参考某一值或值范围进行描述。这些值旨在与各种适当的测量技术的结果相关,并且因此应被解释为包含任何特定测量技术固有的误差范围。本文所提及的值中的一些值由术语“约”表示,以至少部分地解释这种可变性。当用于描述一个值时,术语“约”可以意指所述值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 内的量。

[0146] 本发明的另外的方面和在前述段落中描述的各方面的另外的实施例将从以下描述中变得显而易见,所述以下描述通过举例的方式并参考附图给出。

具体实施方式

[0147] 本发明提供了(X)化合物:



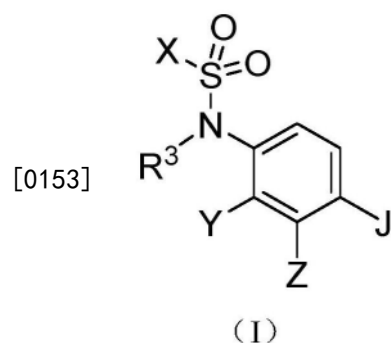
[0148] (X)

[0149] 其中:

[0150] E3L是E3连接酶结合部分,

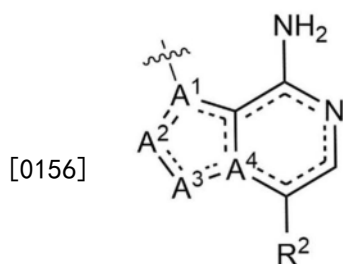
[0151] L是将E3L与MLKLi共价地连接的接头;并且

[0152] MLKLi是式(I)的基团

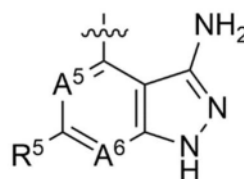


[0154] 其中

[0155] J选自以下部分J1和J2:

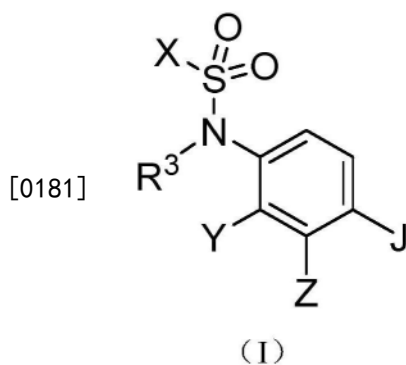


J1



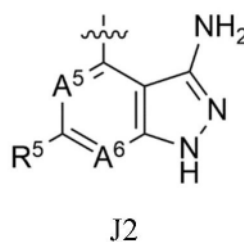
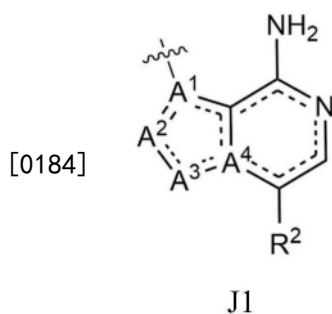
J2

- [0157] A^1 和 A^4 独立地选自N和C;
- [0158] A^2 和 A^3 独立地选自N、 NR^1 、CH、O和S;
- [0159] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的至少一者选自N、 NR^1 、O和S;
- [0160] A^5 是CH或N;
- [0161] A^6 是N或 CR^2 ;
- [0162] R^1 和 R^3 独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;
- [0163] R^2 选自:
- [0164] (i)H,
- [0165] (ii)任选取代的 C_{1-4} 烷基酰胺基,
- [0166] (iii)任选取代的 C_{1-4} 烷基芳基,
- [0167] (iv)任选取代的 C_{2-4} 炔基,
- [0168] (v)任选取代的芳基,
- [0169] (vi)任选取代的5元或6元杂环基,
- [0170] (vii)氰基;
- [0171] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;
- [0172] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^4'$ 和卤代;
- [0173] 其中Y和Z中的至少一者是H;
- [0174] R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基 C_{3-10} 环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基;
- [0175] R^4' 是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且
- [0176] R^5 选自H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基和任选取代的芳基。
- [0177] MLKLi
- [0178] 在本发明的化合物中,MLKLi是式(I)化合物的基团。
- [0179] 下文描述式(I)化合物的各个实施例。应当理解,在本发明的式(X)化合物中,本文所描述的能够进行MLKL结合的化合物中的任何化合物都可以包含作为MLKLi部分。
- [0180] 在一些实施例中,提供了一种式(I)化合物:



[0182] 其中

[0183] J选自以下部分J1和J2:



[0185] A^1 和 A^4 独立地选自N和C;

[0186] A^2 和 A^3 独立地选自N、 NR^1 、CH、O和S;

[0187] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的至少一者选自N、 NR^1 、O和S;

[0188] A^5 是CH或N;

[0189] A^6 是N或 CR^2 ;

[0190] R^1 和 R^3 独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0191] R^2 选自:

[0192] (i) H,

[0193] (ii) 任选取代的 C_{1-4} 烷基酰胺基,

[0194] (iii) 任选取代的 C_{1-4} 烷基芳基,

[0195] (iv) 任选取代的 C_{2-4} 炔基,

[0196] (v) 任选取代的芳基,

[0197] (vi) 任选取代的5元或6元杂环基,

[0198] (vii) 氰基;

[0199] X选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的卤代环烷基、任选取代的芳基、任选取代的烷基芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基环烷基和任选取代的氨基;

[0200] Y和Z独立地选自H、 R^4 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^4$ 和卤代;

[0201] 其中Y和Z中的至少一者是H;

[0202] R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基芳基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基杂环基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基

C₃₋₁₀环烷基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基-芳基、任选取代的3-6元非芳香族杂环基C₃₋₁₀环烷基和任选取代的3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基；

[0203] R⁴是H或任选取代的C₁₋₆烷基；并且

[0204] R⁵选自H、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基和任选取代的芳基。

[0205] X

[0206] 在一些实施例中，X选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、芳基、-(CH₂)_n芳基、-(CH₂)_n环烷基和-N(C₁₋₄烷基)₂；

[0207] 其中

[0208] n是1或2；并且

[0209] 每个烷基和炔基任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤代、腈、-OR⁶、-N(R⁷)R⁸；

[0210] R⁶、R⁷和R⁸独立地选自H、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基，并且

[0211] 其中每个芳基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤代、腈、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷氧基。

[0212] 在一些实施例中，X选自任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₂₋₄炔基、任选取代的C₁₋₄烷基腈、任选取代的卤代C₁₋₄烷基、任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₁烷基C₃₋₆环烷基、任选取代的芳基、任选取代的卤代芳基、任选取代的C₁烷基芳基、任选取代的卤代C₁烷基芳基、任选取代的卤代C₁烷氧基芳基、任选取代的苄基、任选取代的卤代苄基、任选取代的C₁烷基苄基、任选取代的C₁烷氧基苄基和任选取代的卤代C₁烷氧基苄基。

[0213] 在一些实施例中，X选自任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的卤代C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基。

[0214] 在一些实施例中，X选自任选取代的C₁₋₂烷基、任选取代的卤代C₁₋₂烷基和C₃环烷基。

[0215] 在一些实施例中，X是选自以下的任选取代的卤代C₁₋₄烷基：

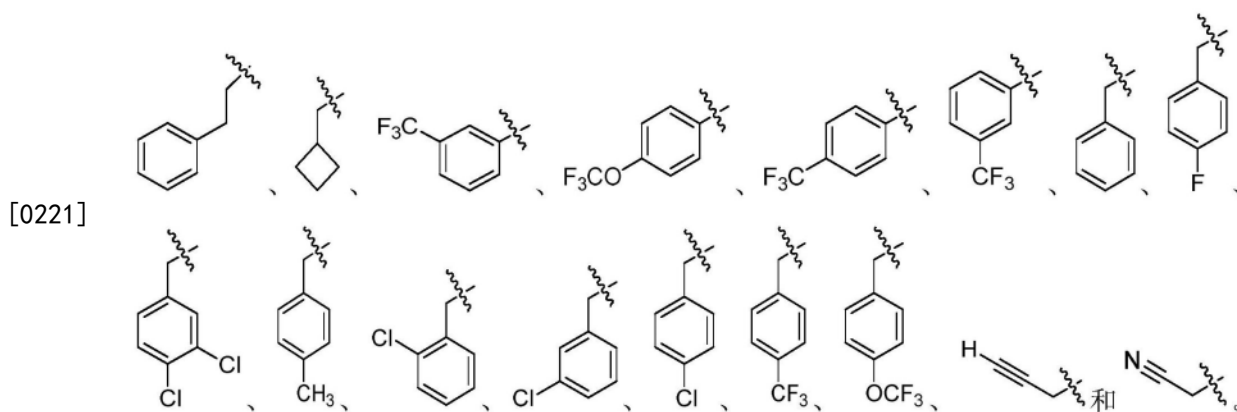
[0216] -CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂和-CH₂CH₂CF₃。

[0217] 在一些实施例中，X是任选取代的卤代C₁₋₂烷基。

[0218] 在一些实施例中，X是任选取代的氨基，优选地二取代的氨基，如-N(C₁₋₄烷基)₂。在一些实施例中，X是-N(CH₃)₂。

[0219] 在一些实施例中，X选自以下基团中的任何基团：

[0220] 甲基、乙基、异丙基、叔丁基、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、环己基、环丙基、-N(CH₃)₂、



[0222] 在一些实施例中,X选自以下基团中的任何基团:乙基、二氟甲基、三氟乙基和环丙基。

[0223] 在一些实施例中,X是二氟甲基。

[0224] 在一些实施例中,X是具有从式(I)中描述的硫原子延伸不超过6个、5个、4个、3个或2个原子,优选地3-6个原子的最长直链的基团。“最长直链”意指从连接点开始的原子数,不包含任何分支或环。例如,当X是苄基时,最长直链是6个原子,其包含亚甲基碳原子、四个环原子和在苄基的位置4处连接到碳上的氢原子,并且当X是 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 时,最长直链是3。这些示例性X-取代基中的每一个中的最长直链在以下所示的部分式中编号:



[0226] Y和Z

[0227] 在一些实施例,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^{4'}$;

[0228] 其中Y和Z中的至少一者是 H 。

[0229] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 和卤代;

[0230] 其中Y和Z中的至少一者是 H 。

[0231] 在一些实施例,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ 和卤代;

[0232] 其中Y和Z中的至少一者是 H ,并且Y和Z中的剩余一者选自 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ 和卤代。

[0233] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 和卤代;

[0234] 其中Y和Z中的至少一者是 H ,并且Y和Z中的剩余一者选自 R^4 、 $-\text{OR}^4$ 和卤代。

[0235] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 R^4 、 $-\text{OR}^4$;

[0236] 其中Y和Z中的至少一者是 H 。

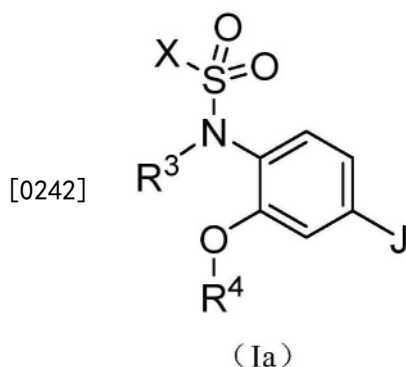
[0237] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 、 $-\text{OR}^4$ 和卤代;

[0238] 其中Y和Z中的至少一者是 H 。

[0239] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自 H 和 $-\text{OR}^4$;

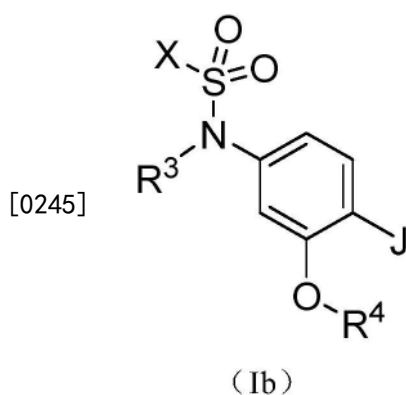
[0240] 其中Y和Z中的至少一者是 H 。

[0241] 在一些实施例中,当Y是 $-\text{OR}^4$,Z是 H 。在这些实施例中,式(I)化合物可以作为式(Ia)化合物提供:



[0243] 其中J、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和X如针对式(I)或其任何实施例所定义。

[0244] 在一些实施例中,当Z是-OR⁴,Y是H。在这些实施例中,式(I)化合物可以作为式(Ib)化合物提供:



[0246] 其中J、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和X如针对式(I)或其任何实施例所定义。

[0247] 在一些实施例中,当Z是-R⁴时,Y是H。

[0248] 在一些实施例中,当Y是-R⁴时,Z是H。

[0249] 在一些实施例中,当Z是卤代,Y是H。

[0250] 在一些实施例中,当Y是卤代,Z是H。

[0251] 在一些实施例中,Y和Z都是H。

[0252] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自H、R⁴、-OR⁴和卤代;

[0253] 其中Y和Z中的至少一者是H,并且Y和Z中的剩余一者选自R⁴、-OR⁴和卤代。

[0254] 在一些实施例,Y和Z独立地选自H、R⁴和-OR⁴;

[0255] 其中Y和Z中的至少一者是H,并且Y和Z中的剩余一者选自R⁴和-OR⁴。

[0256] 在一些实施例中,Y和Z独立地选自H、-OR⁴和卤代;

[0257] 其中Y和Z中的至少一者是H,并且Y和Z中的剩余一者选自-OR⁴和卤代。

[0258] 在一些实施例中,Y或Z处的卤代是氟。

[0259] R⁴,

[0260] 在一些实施例中,R⁴'是H。在一些实施例中,R⁴'是C₁₋₆烷基。

[0261] R⁴

[0262] 在一些实施例中,R⁴选自C₁₋₆烷基、芳基、环烷基、杂环基、C₁₋₆烷基环烷基、C₁₋₆烷基

芳基和 C_{1-6} 烷基杂环基,

[0263] 其中每个烷基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、芳基、环烷基和杂环基;

[0264] 其中每个芳基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、芳基、环烷基和杂环基;

[0265] 其中每个环烷基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、芳基、环烷基和杂环基;并且

[0266] 其中每个杂环基(包含当作为任选的取代基存在时)任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、杂环基和芳基。

[0267] 在一些实施例中, R^4 选自 C_{1-6} 烷基、芳基、环烷基、杂环基、 C_{1-6} 烷基环烷基、 C_{1-6} 烷基芳基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{3-10} 环烷基芳基、 C_{3-10} 环烷基杂环基、 C_{3-10} 环烷基 C_{3-10} 环烷基、3-6元非芳香族杂环基-芳基、3-6元非芳香族杂环基- C_{3-10} 环烷基和3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基,并且其中每个环烷基、芳基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。

[0268] 在一些实施例中, R^4 选自 C_{1-6} 烷基、芳基、环烷基、杂环基和 $-(CH_2)_m R^9$,

[0269] R^9 选自 C_{3-10} 环烷基、芳基、杂环基,并且

[0270] m 是选自1至6的整数;

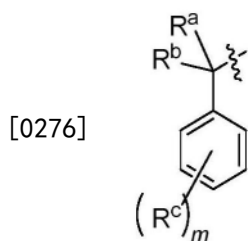
[0271] 其中每个环烷基、芳基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基。

[0272] 在一些实施例中, R^4 选自 C_{1-4} 烷基、环烷基、卤代芳基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基卤代、 $-C_{1-2}$ 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基杂环基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基 C_1 烷基卤代、

[0273] $-C_{1-2}$ 烷基芳基卤代 C_1 烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基 C_1 烷基卤代、 $-C_{1-2}$ 烷基芳基卤代烷氧基、环烷基芳基、环烷基杂环基、环烷基环烷基、3-6元非芳香族杂环基-芳基、3-6元非芳香族杂环基环烷基和3-6元非芳香族杂环基-3-10元杂环基,

[0274] 其中每个烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基和烷氧基任选地被选自以下的基团取代:卤代、羟基、腈、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基和 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基和酰基。

[0275] 在一些实施例中, R^4 是任选取代的 C_1 烷基 C_6 芳基。在一些实施例中, C_1 烷基部分被取代。在一些实施例中,芳基部分被取代。在一些实施例中, C_1 烷基 C_6 芳基部分可以通过以下部分式表示:



[0277] 其中

[0278] R^a 和 R^b 独立地选自H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷基羟基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的氨基、任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基和任选取代的 $(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 氨基,或者

[0279] R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或3-6元非芳香族杂环基;

[0280] R^c 选自卤代和任选取代的 C_{1-4} 烷基;并且

[0281] m 是0、1或2。

[0282] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 独立地选自H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷基羟基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基和任选取代的 $(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 氨基。当 R^a 和/或 R^b 是任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基时, C_{1-4} 烷基或氨基部分可以任选地被取代。

[0283] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-6} 环烷基或3-6元非芳香族杂环基,选自任选取代的环丙基、任选取代的环丁基、任选取代的环戊基、任选取代的环己基、任选取代的氧杂环丁烷和任选取代的氮杂环丁烷。

[0284] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起形成3-6元非芳香族杂环基,其包括1个或2个,优选地1个杂原子,优选地选自O和N。

[0285] 在一些实施例中, R^5 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和芳基。在一些实施例中, R^5 选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^5 选自H和任选取代的芳基。在一些实施例中, R^5 选自H、任选取代的甲基和任选取代的苯基。在一些实施例中, R^5 是H。

[0286] 在一些实施例中, m 是0或1。

[0287] 在一些实施例中, m 是1或2。

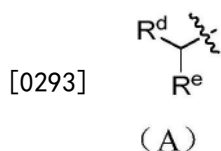
[0288] 在一些实施例中,至少一个 R^c 相对于苄基碳原子处于对位。

[0289] 在一些实施例中, R^c 选自甲基、氟和氯。

[0290] 在一些实施例中, R^a 选自H和甲基,并且 R^b 是H。

[0291] 在一些实施例中, R^a 和 R^b 与其所连接的碳原子一起是环丙基。

[0292] 在一些实施例中, R^4 具有部分结构(A):



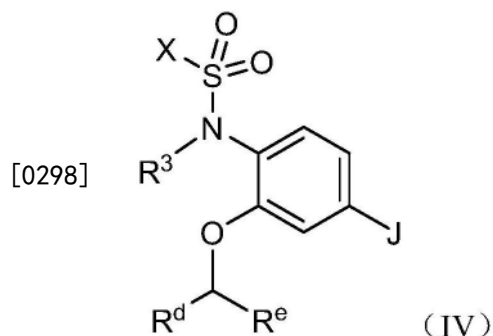
[0294] 其中

[0295] R^d 选自H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选取代的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{1-4} 烷基羟基、任选取代的 C_{1-4} 烷基腈、任选取代的 C_{1-4} 烷基氨基和任选取

代的(C₁₋₄烷基)₂氨基、任选取代的环烷基和任选取代的C₁₋₄烷基环烷基;并且

[0296] R^e选自任选取代的芳基、任选取代的C₁₋₅烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的C₁₋₅烷基杂环基、任选取代的环烷基和任选取代的C₁₋₅烷基C₃₋₁₀环烷基。

[0297] 在这些实施例中,式(I)化合物可以作为式(IV)化合物提供:



[0299] 其中X、R³、R^d、R^e和J如本文中任何化合物所定义。

[0300] 在一些实施例中,R^d是甲基。

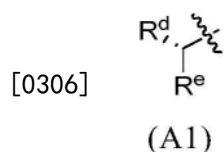
[0301] 在一些实施例中,R^e选自任选取代的芳基、任选取代的C₁₋₅烷基芳基、任选取代的杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的环烷基和任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₁₀环烷基。

[0302] 在一些实施例中,R^e选自任选取代的芳基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环基。

[0303] 在一些实施例中,R^e选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0304] 在一些实施例中,R^d选自任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的环烷基和任选取代的C₁₋₄烷基环烷基。在这些实施例中,当R^d和R^e不是同一基团时,部分结构(A)可以在R^d和R^e所连接的碳上含有手性中心。因此,R^d和R^e所连接的碳原子可能是对映异构体富集的。在一些实施例中,R^d和R^e所连接的碳原子被富集为(S)立体异构体,例如当R^e在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)规则中具有比R^d更高的排序时。在一些实施例中,R^d和R^e所连接的碳原子被富集为(R)立体异构体,例如当R^e在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格规则中具有比R^d更低的排序时。在一些实施例中,R^d选自任选取代的C₁₋₄烷基,并且R^d和R^e所连接的碳原子富含在(S)立体异构体中。

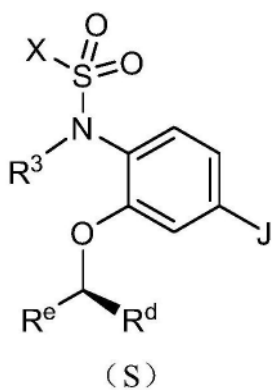
[0305] 在一些实施例中,部分结构(A)可以具有部分结构(A1)所示的立体化学构型:



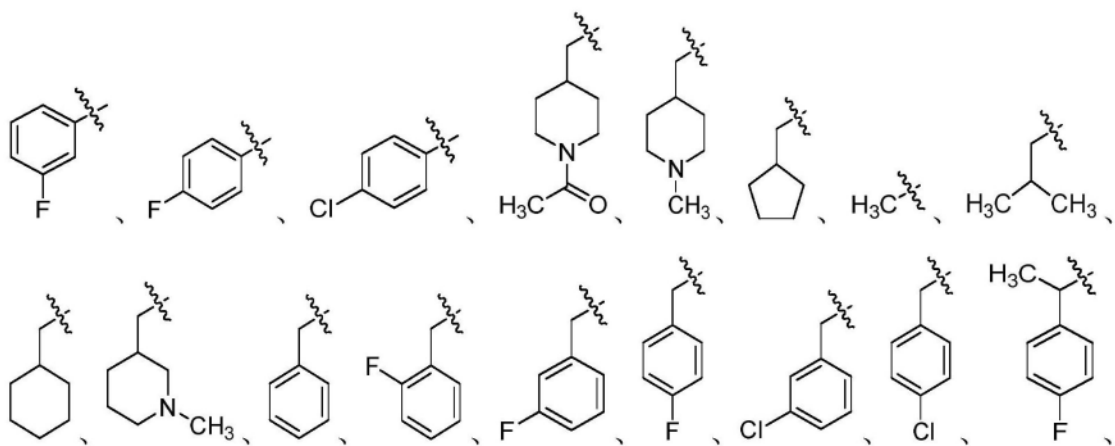
[0307] 其中R^e在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格规则中具有比R^d更高的排序。诸位发明人已经出人意料地发现,在此位置具有此构型的化合物比在具有其它构型的那些化合物具有更大的MLKL活性。在一些情况下,当R^e在用于立体化学分配的卡恩-英格尔-普雷洛格规则中具有比R^d更高的排序时,对于MLKL抑制,MLKL活性可以是其它对应立体异构体的活性的2倍以上,并且在一些实施例中,可以是其它对应立体异构体的活性的至少约5倍或约10倍。

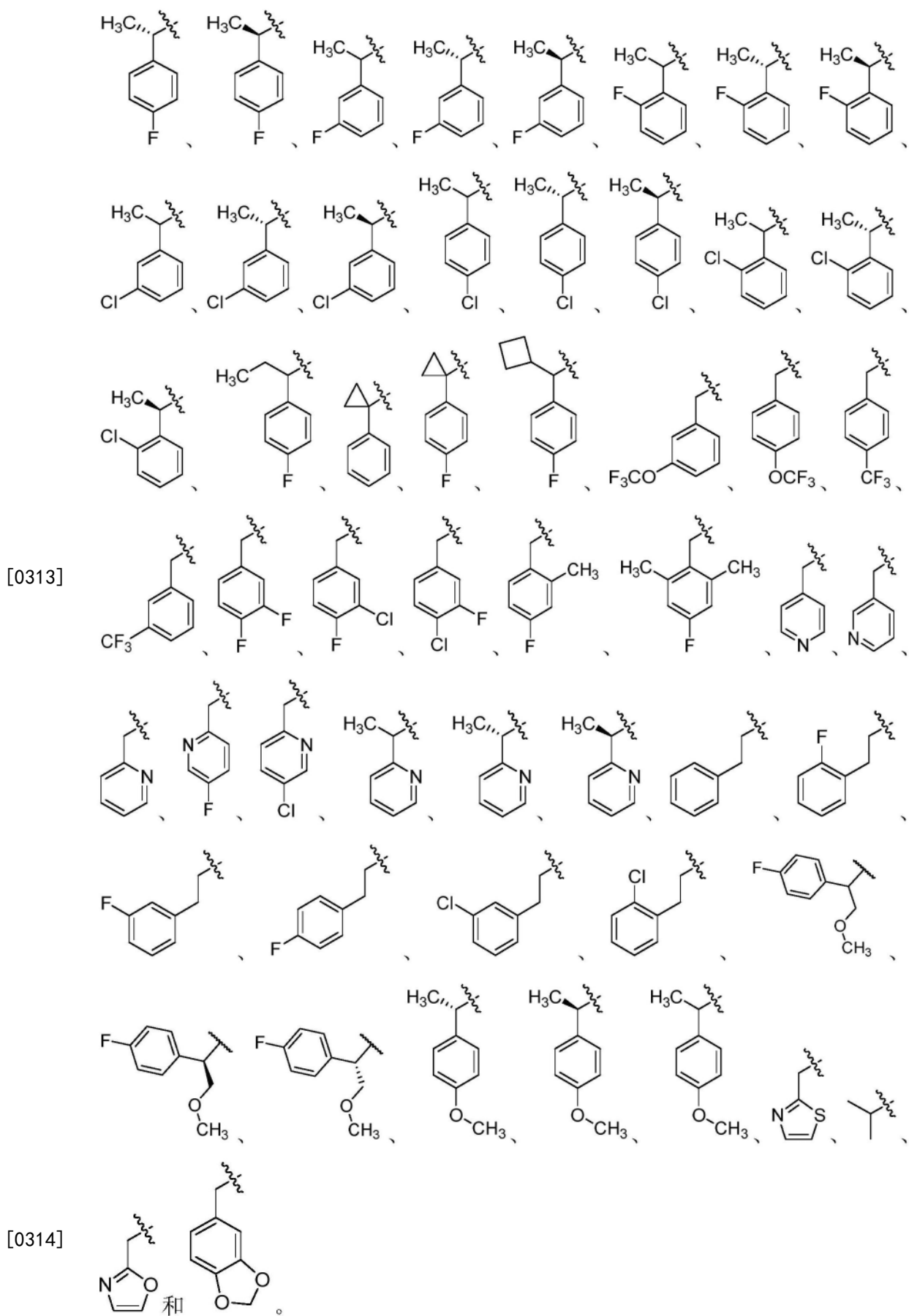
[0308] 在一些实施例中,化合物作为式(S)化合物提供:

[0309]

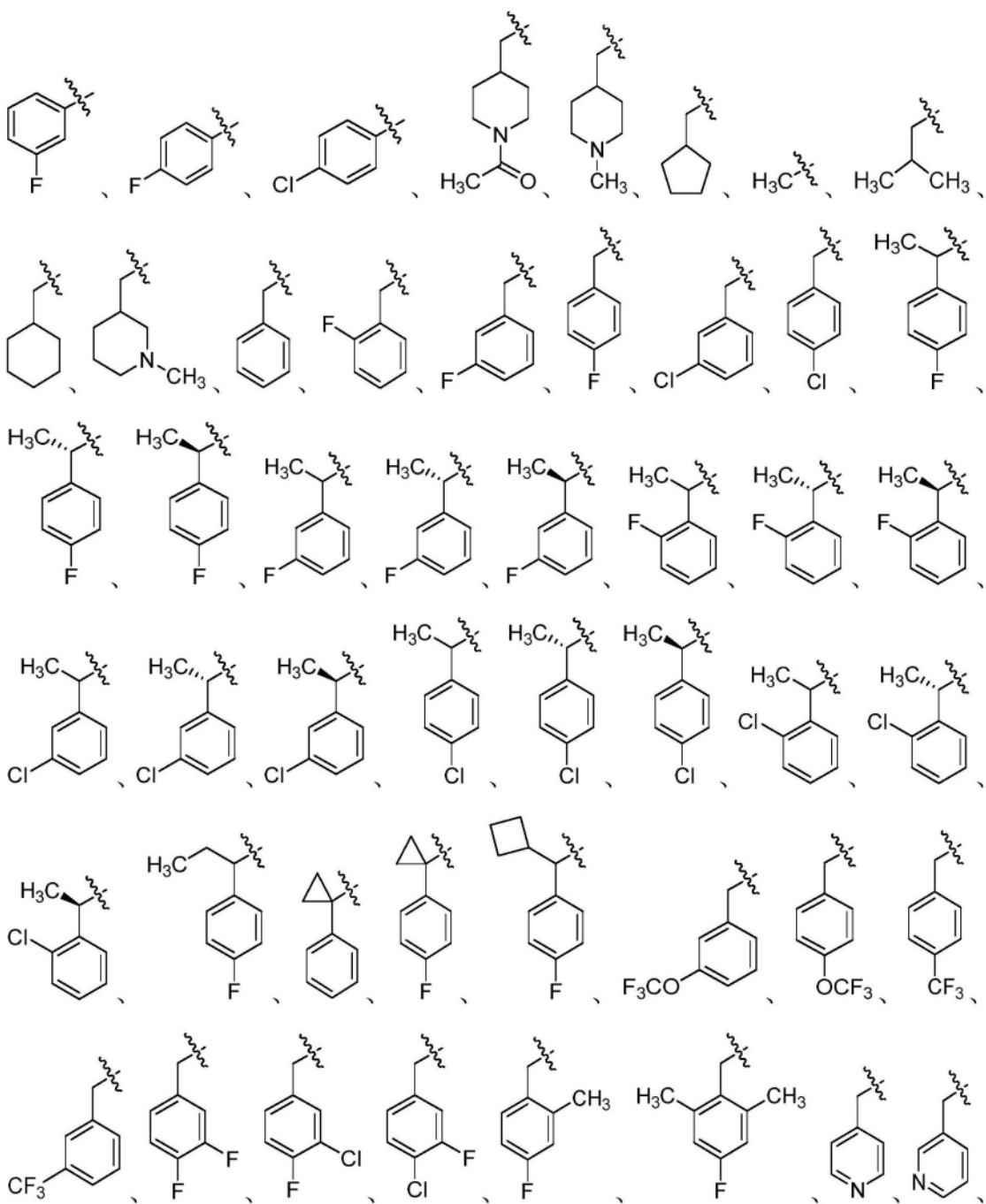
[0310] 其中X、J和R³如式(I)所定义,并且R^e和R^d如部分式(A)所定义。[0311] 在一些实施例中,R⁴选自以下基团中的任一者:

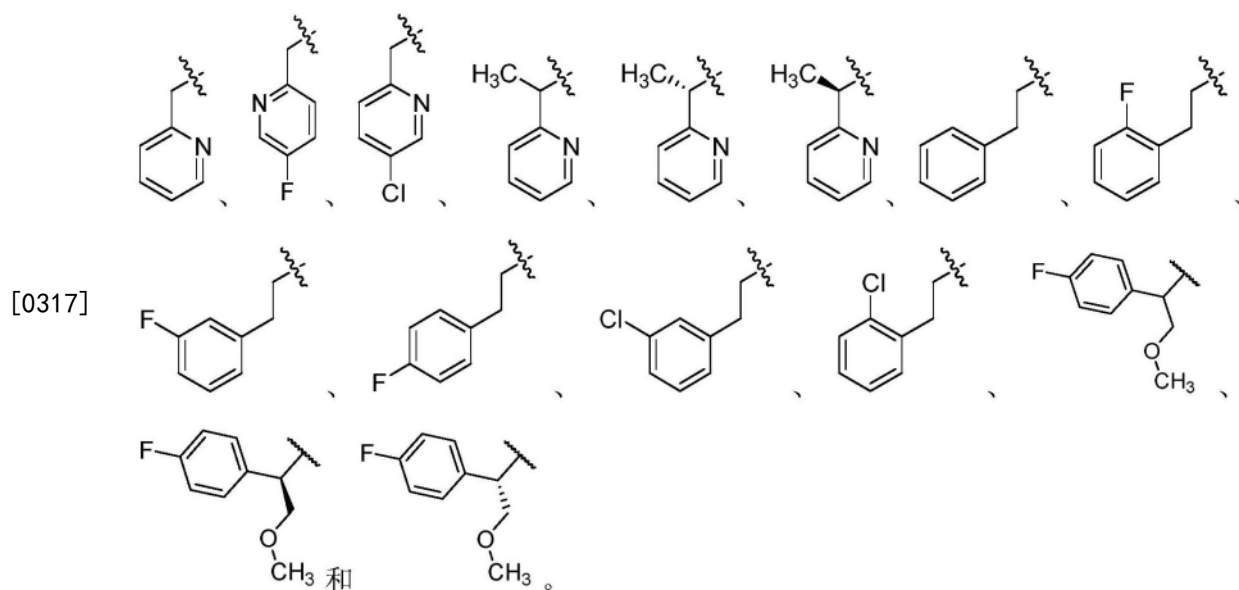
[0312]



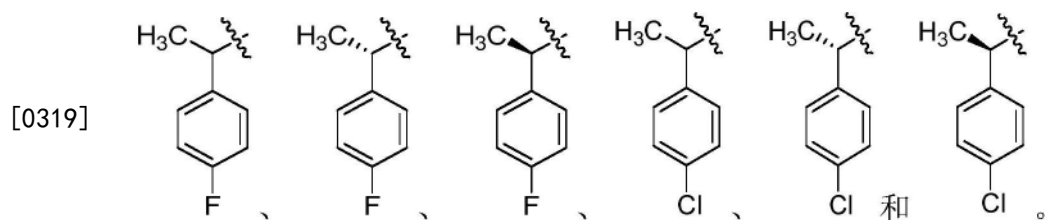


[0315] 在一些实施例中, R^4 选自以下基团中的任一者:

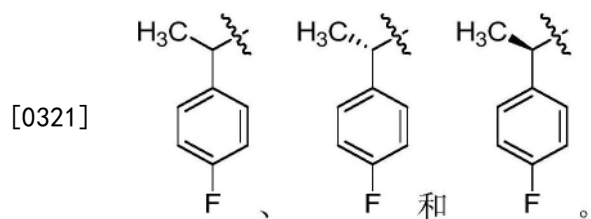




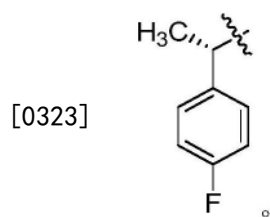
[0318] 在一些实施例中, R⁴选自以下基团中的任一者:



[0320] 在一些实施例中, R^4 选自以下基团中的任一者:



[0322] 在一些实施例中, R^4 是:



[0324] R^1 和 R^3

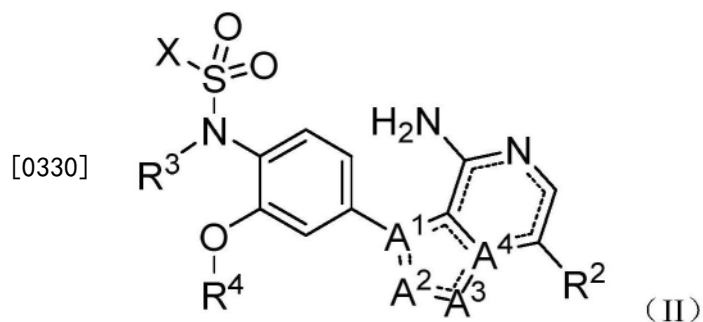
[0325] 在一些实施例中, R^1 和 R^3 是 H。

[0326] 在一些实施例中, R^3 是 H, 并且 R^1 选自 H、甲基和异丙基, 优选地甲基。

[0327] 在一些实施例中,R¹选自H、甲基和异丙基。在一些实施例中,R¹是甲基。

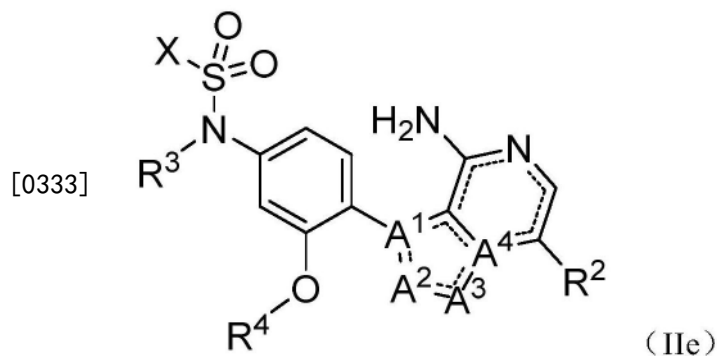
[0328] J1

[0329] 在一些实施例中,J是J1。在这些实施例中,式(I)化合物可以作为式(II)化合物提
供



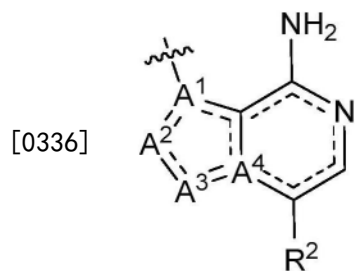
[0331] 其中X、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A³和A⁴如针对式(I)或其任何实施例所定义。

[0332] 在其中J是J1的实施例中,式(I)化合物可以作为式(IIe)化合物提供:

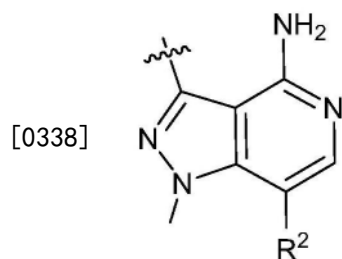


[0334] 其中X、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A³和A⁴如针对式(I)或其任何实施例所定义。

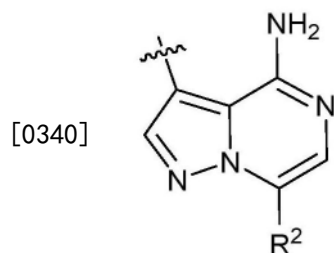
[0335] 如下文所示的J1结构(以及其它式内的等效结构)表示缀合的稠合芳香族环体系:



[0337] 例如,在一些实施例中,J1可以具有以下取代模式:



[0339] 类似地,在其它实施例中,J1可以具有以下取代模式:



[0341] 在其中J是J1的化合物中,A¹、A²、A³和A⁴中的至少一者选自N、NR¹、O和S。在一些实施

例中, A^3 选自 N、 NR^1 、O 和 S。

[0342] 在一些实施例中, A^1 是 C 或 N。

[0343] 在一些实施例中, A^1 是 C。

[0344] 在一些实施例中, A^2 选自 N 和 CH。

[0345] 在一些实施例中, A^4 选自 C 和 N。

[0346] 在一些实施例中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 选自以下实施例:

编号	A^1	A^2	A^3	A^4
1	C	CH	O	C
2	C	N	NMe	C
3	C	CH	N	N
4	C	N	N^iPr	C
5	C	N	CH	N
6	C	N	S	C
7	C	CH	S	C
8	N	CH	N	C

[0348] 在一些实施例中, 1-4 号实施例中的任一者是优选的。

[0349] 在一些实施例中, 2 号实施例是优选的。

[0350] R^2

[0351] 在一些实施例中, R^2 选自:

[0352] (i) H,

[0353] (ii) 任选取代的 C_{1-4} 烷基酰胺基,

[0354] (iii) 任选取代的 C_{1-4} 烷基芳基,

[0355] (iv) 任选取代的 C_{2-4} 炔基,

[0356] (v) 任选取代的芳基,

[0357] (vi) 任选取代的 5 元或 6 元杂环基。

[0358] 在一些实施例中, R^2 选自:

[0359] (i) 任选取代的 C_{1-4} 烷基酰胺基,

[0360] (ii) 任选取代的 C_{1-4} 烷基芳基,

[0361] (iii) 任选取代的 C_{2-4} 炔基,

[0362] (iv) 任选取代的芳基,

[0363] (v) 任选取代的 5 元或 6 元杂环基。

[0364] 在一些实施例中, R^2 选自任选取代的 C_{2-4} 炔基和任选取代的 5 元或 6 元杂环基。在一些实施例中, R^2 选自任选取代的 C_{2-4} 炔基和任选取代的 5 元或 6 元芳香族杂环基。在一些实施例中, R^2 选自任选取代的 C_{2-4} 炔基和任选取代的 5 元芳香族杂环基。在一些实施例中, R^2 选自任选取代的 C_{2-4} 炔基和任选取代的 5 元或 6 元杂环基, 其中杂环基的环杂原子是 N。在一些实施例中, R^2 选自任选取代的 C_{2-4} 炔基和任选取代的 5 元或 6 元芳香族杂环基, 其中杂环基的环杂原子是 N。

[0365] 在一些实施例中, R^2 任选地被一个或多个 (优选地, 1-3 个基团) 选自以下的基团取代: 卤代、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基- $N(R^{11})_2$ 、-N

(R¹¹)₂、任选取代的(C₁₋₆烷基)₂氨基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的卤代杂环基、任选取代的C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的卤代C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基杂环基、任选取代的酰基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基-OH、任选取代的C₁₋₄烷基卤代、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₄烷基芳基,其中每个R¹¹独立地选自H、任选取代的C₁₋₄烷基和任选取代的C₁₋₄烷基卤代,或者2个R¹¹与其所连接的氮原子形成3-8元杂环基。

[0366] 在一些实施例中,R²是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的5元或6元杂环基:卤代、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₆烷基-N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₁₋₆烷基)₂氨基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的卤代杂环基、任选取代的C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的卤代C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基杂环基、任选取代的酰基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基-OH、任选取代的C₁₋₄烷基卤代、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₄烷基芳基,其中每个R¹¹独立地选自H、任选取代的C₁₋₄烷基和任选取代的C₁₋₄烷基卤代,或者2个R¹¹与其所连接的氮原子形成3-8元杂环基。

[0367] 在一些实施例中,R²是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的5元或6元杂环基:卤代、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基-OH、任选取代的C₁₋₄烷基卤代、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₄烷基芳基。

[0368] 在一些实施例中,R²是H。

[0369] 在一些实施例中,R²是氰基。

[0370] 在一些实施例中,R²是H或氰基。

[0371] 在一些实施例中,R²是任选取代的C₁₋₄烷基酰胺基或任选取代的C₂₋₄炔基。

[0372] 在一些实施例中,R²选自任选取代的C₁₋₄烷基芳基、任选取代的芳基和任选取代的5元或6元杂环基。

[0373] 在一些实施例中,R²选自:

[0374] (i) 任选取代的芳基,

[0375] (ii) 任选地被一个或多个选自以下的基团取代的5元或6元杂环基:卤代、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基-OH、任选取代的C₁₋₄烷基卤代、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₄烷基芳基;

[0376] 在一些实施例中,R²是选自以下的5元或6元杂环基:吡唑基、吡啶基、四氢吡啶基、异噁唑基、嘧啶基、哌啶基和四氢吡喃基,

[0377] 并且其中5元或6元杂环基任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤代、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₆烷基-N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)₂、任选取代的(C₁₋₆烷基)₂氨基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的卤代杂环基、任选取代的C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的卤代C₁₋₆烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基杂环基、任选取代的酰基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基-OH、任选取代的C₁₋₄烷基卤代、任选取代的C₁₋₄烷基杂环基、任选取代的C₁₋₄烷基C₃₋₈环烷基、任选取代的C₁₋₄烷基芳基,其中每个R¹¹独立地选自H、任选取代的C₁₋₄烷基和任选取代的C₁₋₄烷基卤代,或者2个R¹¹与其

所连接的氮原子形成3-8元杂环基。

[0378] 在一些实施例中, R^2 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的5元或6元杂环基:卤代、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基酰胺基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 C_{3-8} 环烷基、任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-8} 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{1-6} 烷基-OH和任选取代的 C_{1-6} 烷基卤代。在一些实施例中,任选取代的 C_{1-6} 烷基酰胺基由 $-C_{1-6}$ 烷基C(O)NR'R''提供,其中R'和R''独立地选自H和任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,这些任选的取代基的任何杂环基可以是4-7元杂环基(包含非芳香族杂环基和杂芳基)。

[0379] 在一些实施例中, R^2 是任选地被本文所描述的 R^2 的任选的取代基中的任一个中的一个、两个或三个取代的5元或6元杂环基。

[0380] 在一些实施例中, R^2 是任选地被一个、两个或三个选自以下的基团,优选地一个或两个基团取代的5元或6元杂环基:甲基、甲氧基、甲氧基乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、异丙基、叔丁基、2-羟乙基、二甲基氨基、环戊基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、哌啶基、N-甲基-哌啶基、四氢吡喃基和N-甲基-哌嗪基-2-乙基。

[0381] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的选自以下的5元或6元杂环基:4-吡啶基、3-吡啶基、4-哌啶基、1,4-哌嗪基、4-四氢吡喃基、2H,4H,5H-3-哌啶基、3,4-吡唑基、3H,5H,6H-4-四氢吡喃基、2,4-嘧啶基和3,4-异噁唑基。

[0382] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的吡唑基,优选地经取代的吡唑基,更优选地单取代的吡唑基。优选地,单取代的吡唑基在N处被取代。

[0383] 在一些实施例中, R^2 是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的5元或6元杂环基:任选取代的 C_{1-4} 烷基卤代、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基和任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基杂环基。在这些实施例中,5元或6元杂环基优选地选自吡唑基、吡啶基、四氢吡啶基、异噁唑基、嘧啶基、哌啶基和四氢吡喃基,更优选地吡唑基,最优选地N-取代的吡唑基。

[0384] 在一些实施例中, R^2 是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的5元或6元杂环基:任选取代的 C_{1-4} 烷基卤代、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基和任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基杂环基;

[0385] 其中任选取代的 C_{1-4} 烷基卤代、任选取代的杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基杂环基和任选取代的卤代 C_{1-6} 烷基杂环基;任选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-4} 环烷基的取代基取代。在这些实施例中,5元或6元杂环基优选地选自吡唑基、吡啶基、四氢吡啶基、异噁唑基、嘧啶基、哌啶基和四氢吡喃基,更优选地吡唑基,最优选地N-取代的吡唑基。

[0386] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的6元非芳香族杂环基。

[0387] 在一些实施例中, R^2 是包括至少1个氮杂原子的5元或6元杂环基。在一些实施例中, R^2 是包括至少1个氧杂原子的5元或6元杂环基。在一些实施例中, R^2 是包括至少1个氮杂原子和至少1个氧杂原子的5元或6元杂环基。在一些实施例中, R^2 是包括2个氮杂原子的5元或6元杂环基。

[0388] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的耦合的杂环基。

[0389] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的5元或6元杂芳基。

[0390] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的吡啶基。

[0391] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的异噁唑基。

[0392] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的吗啉基。

[0393] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的嘧啶基。

[0394] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的吡咯基。

[0395] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮, 优选地包含甲基取代。

[0396] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的1-甲基吡啶基-2-酮。

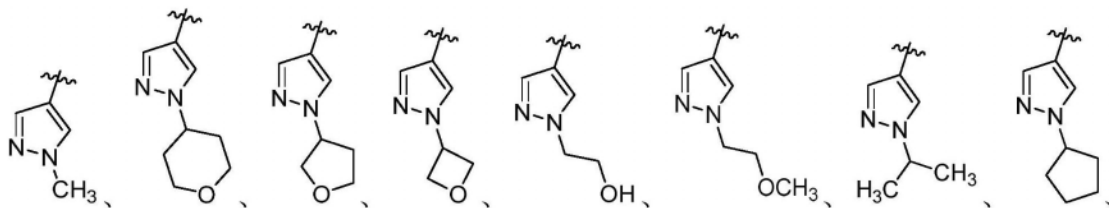
[0397] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的1-甲基-1H-吡唑基。

[0398] 在一些实施例中, R^2 富集有以下少量同位素中的一种或多种: ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 和/或 ^{17}O , 优选地 ^2H 。

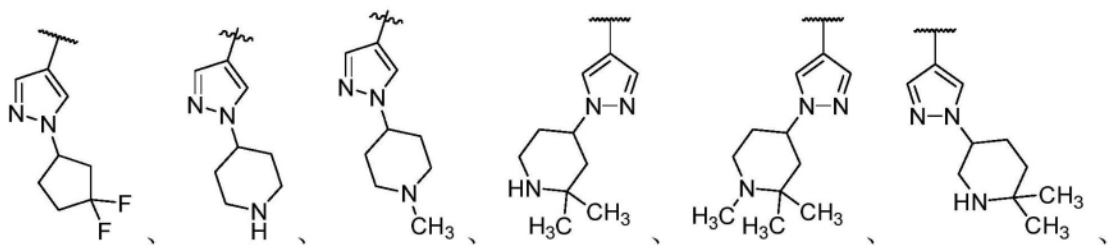
[0399] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的 C_{2-4} 炔基。 C_{2-4} 炔基可以任选地被一个或多个选自以下的基团 (优选地1个基团) 取代: 任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的卤代 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_{1-3}$ C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的卤代杂环基、任选取代的 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_{1-3}$ 杂环基和任选取代的 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基卤代) $_{1-3}$ 杂环基。

[0400] 在一些实施例中, R^2 是任选取代的 C_{2-4} 炔基。 C_{2-4} 炔基可以任选地被一个或多个选自以下的基团 (优选地1个基团) 取代: 任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的卤代 C_{3-8} 环烷基、任选取代的 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_{1-3}$ C_{3-8} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的卤代杂环基和任选取代的 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_{1-3}$ 杂环基。

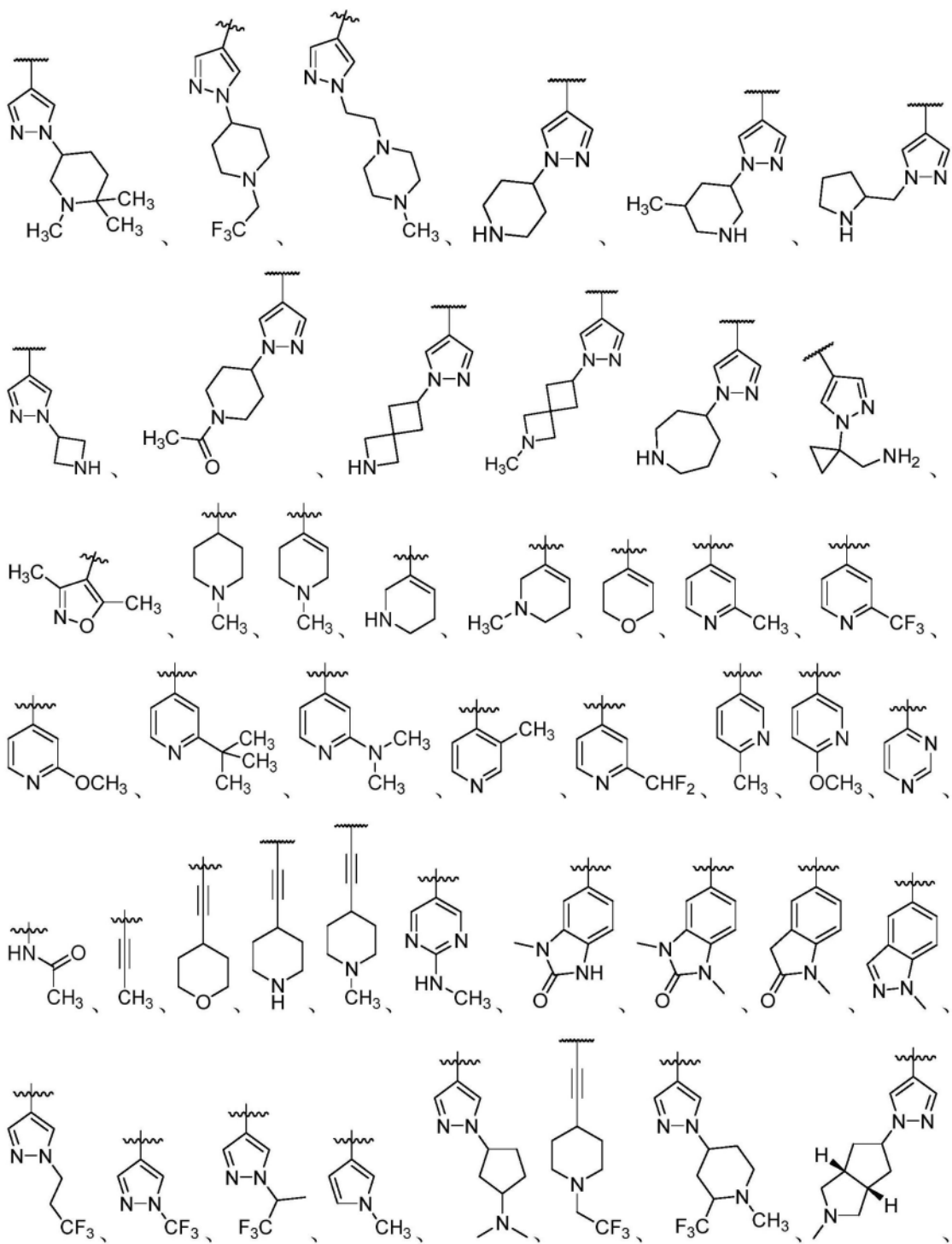
[0401] 在一些实施例中, R^2 选自: H、氰基、甲基、3-吡啶基、4-吡啶基、苄基、



[0402]

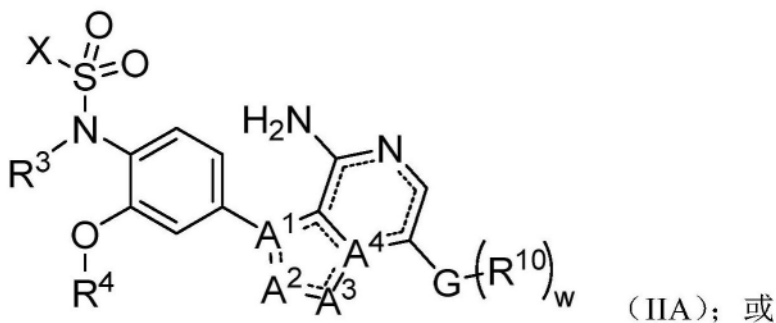


[0403]

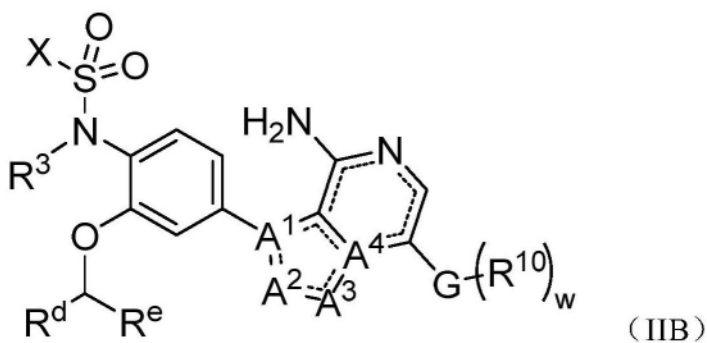




[0421] 因此, 在一些实施例中, 化合物作为式 (IIA) 或 (IIB) 化合物提供:



[0422]

[0423] 其中A¹、A²、A³、A⁴、R³、R⁴、R^d、R^e、G、w和R¹⁰如本文所定义。[0424] 在一些实施例中,G是C₂₋₄炔基。在一些实施例中,G是乙炔基并且w是1。[0425] 在一些实施例中,G是6元杂环基。在这些实施例中,G可以是6元非芳香族杂环基或6元杂芳基。在这些实施例中,每个R¹⁰可以独立地选自卤代、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₄烷氧基、任选取代的C₁₋₄烷基卤代和任选取代的(C₁₋₆烷基)₂胺。通常,在一些实施例中,w是1。[0426] 在一些实施例中,G是包括选自N和O的杂原子的6元非芳香族杂环基。当杂原子是N时,R¹⁰优选地与N环原子键合。

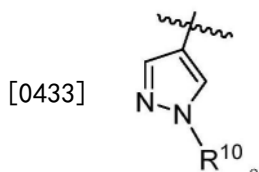
[0427] 在一些实施例中,G是5元杂环基。在这些实施例中,G可以是5元非芳香族杂环基或5元杂芳基。在一些实施例中,5元杂环基可以包括选自N和O的杂原子。

[0428] 在一些实施例中,G是包括至少1个氧杂原子的5元或6元杂环基。在一些实施例中,G是包括至少1个氮杂原子和至少1个氧杂原子的5元或6元杂环基。在一些实施例中,G是包括2个氮杂原子的5元或6元杂环基。

[0429] 在一些实施例中,G是任选取代的稠合的杂环基。

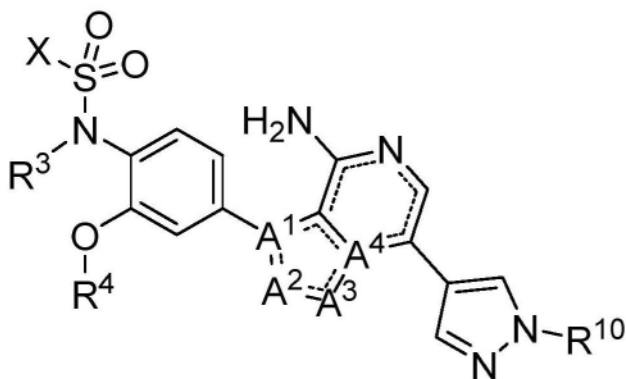
[0430] 在一些实施例中,G选自吗啉基、嘧啶基、吡咯基、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑基-2-酮、1-甲基吡啶基-2-酮、1-甲基-1H-吡唑基、吡唑基和异噁唑基。

[0431] 在一些实施例中,G选自吡唑基和异噁唑基。

[0432] 在一些实施例中,G是吡唑基。在这些实施例中,R¹⁰可以与氮环原子键合。在一些实施例中,R²可以由以下部分式表示:

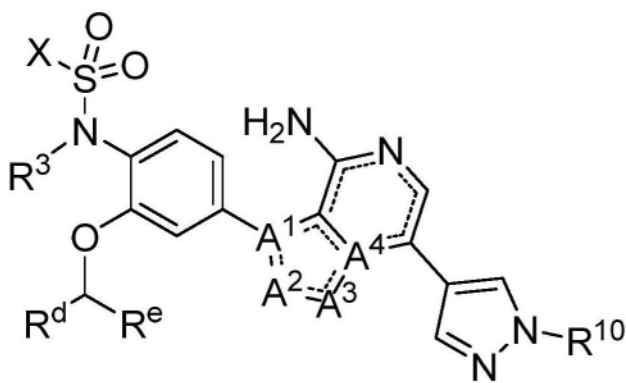
[0433]

[0434] 在这些实施例中,化合物可以作为式(IIC)或(IID)化合物提供:



(IIC); 或者

[0435]



(IID)

[0436] 其中A¹、A²、A³、A⁴、R³、R⁴、R^d、R^e和R¹⁰如本文所定义。

[0437] 在一些实施例中, R¹⁰选自C₁₋₆烷基、杂环基、C₁₋₆烷基-OH、C₁₋₆烷氧基-NH₂、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基, 其中杂环基和C₃₋₈环烷基可以进一步被一个或多个选自以下的基团(优选地1-3个基团, 最优选地1个基团)取代: C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-OH、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、卤代、C₁₋₆烷基-NH₂、C₁₋₆烷基酮(例如, 酰基)和-NH₂。

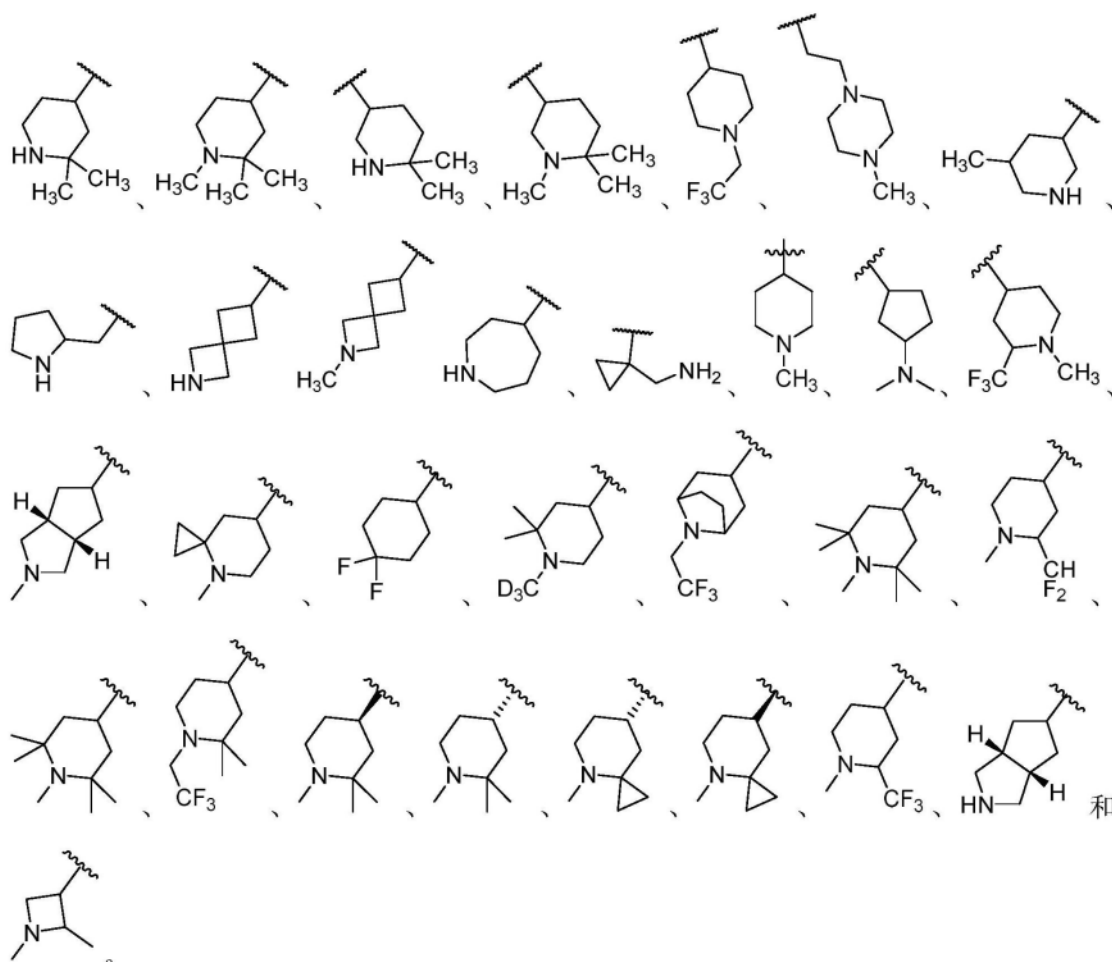
[0438] 在一些实施例中, R¹⁰是杂环基或烷基杂环基, 其任选地被一个或多个选自以下的基团(优选地1-3个基团, 最优选地1个基团)取代: C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-OH、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、卤代、C₁₋₆烷基-NH₂、C₁₋₆烷基酮(例如, 酰基)和-NH₂。

[0439] 当R¹⁰是包括杂环基部分的基团时, 杂环基可以优选地是4-8元杂环基, 优选地包括一个选自N和O, 优选地N的杂原子。

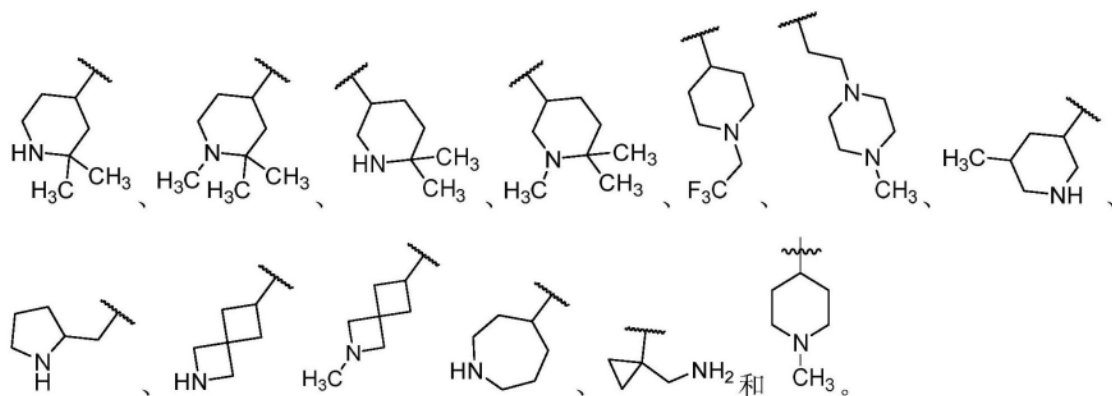
[0440] 在一些实施例中, R¹⁰是选自以下的任选取代的杂环基: 任选取代的螺环杂环基、任选取代的稠合杂环基或任选取代的桥连杂环基。在一些实施例中, R¹⁰是选自以下的任选取代的杂环基: 任选取代的螺环杂环基或任选取代的桥连杂环基。螺环、稠合和桥连杂环基的优选的任取的取代基包含C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基。

[0441] 在一些实施例中, R¹⁰富集有以下少量同位素中的一种或多种: ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N和/或¹⁷O, 优选地²H。

[0442] 在一些实施例中, R¹⁰选自: 甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、叔丁基、苯基、酰基、二甲基氨基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、羟乙基、甲氧基乙基、异丙基、环戊基、二氟环戊基、哌啶基、N-甲基哌啶基、N-乙酰基哌啶、氮杂环丁烷基、



[0443] 在一些实施例中, R^{10} 选自: 甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、叔丁基、苯基、酰基、二甲基氨基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、羟乙基、甲氧基乙基、异丙基、环戊基、二氟环戊基、哌啶基、N-甲基哌啶基、N-乙酰基哌啶、氮杂环丁烷基、

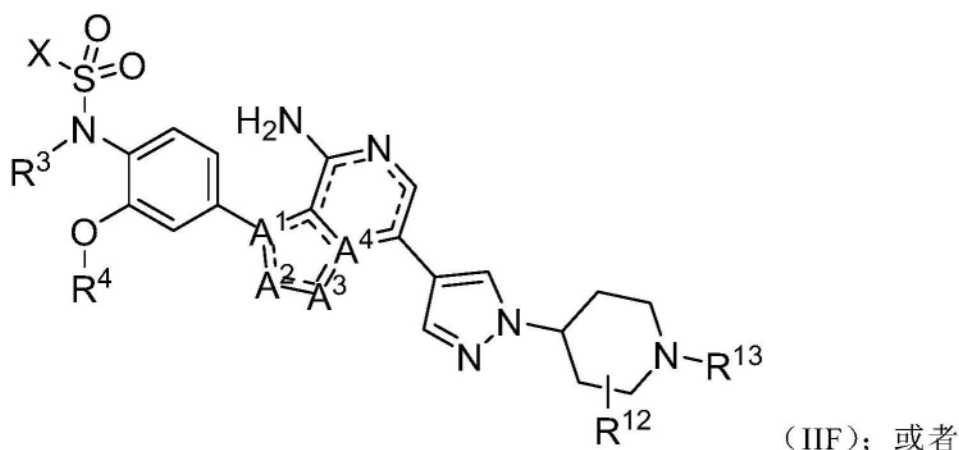


[0444] 在一些实施例中, R^{10} 选自 C_{3-8} 环烷基、芳基和 4-8 元杂环基, 其中的每一个可以任选地被 1-3 个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 烷基-NR'R'' 的基团取代, 其中 R' 和 R'' 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

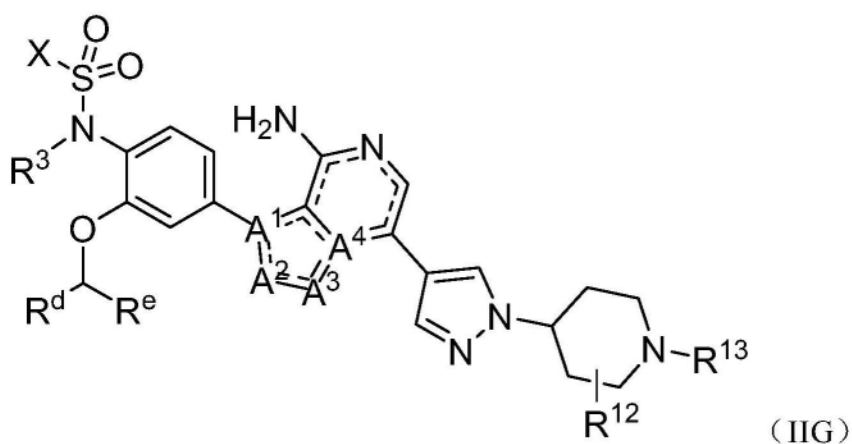
[0445] 在一些实施例中, w 是 0 或 1。

[0446] 在一些实施例中, w 选自 0、1 和 3。

[0447] 在这些实施例中, 化合物可以作为式 (IIF) 或 (IIG) 化合物提供:

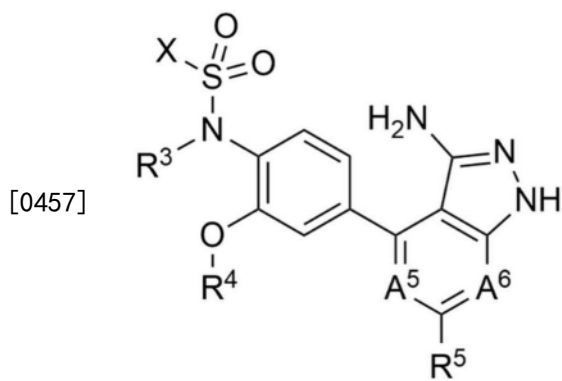


[0448]

[0449] 其中A¹、A²、A³、A⁴、R³、R⁴、R^d和R^e如本文所定义；[0450] R¹²是一个或多个独立地选自以下的基团：H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、羟基、氧代、C₁₋₆烷氧基、芳氧基、C₁₋₆烷氧基芳基、卤代、C₁₋₆烷基卤代、C₁₋₆烷氧基卤代和氨基；并且[0451] R¹³选自H、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基。[0452] 在一些实施例中，R¹²是一个或多个独立地选自H、C₁₋₆烷基和C₃₋₈环烷基的基团。在一些实施例中，R¹²是一个或多个独立地选自H、C₁₋₃烷基和C₃₋₄环烷基，优选地C₁烷基和C₃环烷基的基团。[0453] 在一些实施例中，R¹²将碳α取代为哌啶基氮。[0454] 在一些实施例中，R¹³选自H、C₁₋₃烷基和卤代C₁₋₃烷基；优选地C₁₋₃烷基；更优选地C₁烷基。

[0455] J2

[0456] 在一些实施例中，J是J2。在这些实施例中，式(I)化合物可以作为式(III)化合物提供



[0458] 其中X、R³、R⁴、R⁵、A⁵和A⁶如针对本文所描述的式(I)和其任何实施例所定义的。

[0459] 在一些实施例中,A⁵是CH。

[0460] 在一些实施例中,A⁵是N。

[0461] 在一些实施例中,A⁶是N。

[0462] 在一些实施例中,A⁶是CR²。

[0463] 在一些实施例中,A⁵是N并且A⁶是N。

[0464] 在一些实施例中,A⁵是CH并且A⁶是N。

[0465] 在一些实施例中,A⁵是N并且A⁶是CR²。

[0466] 在一些实施例中,A⁵和A⁶中的至少一者是N。

[0467] 在一些实施例中,R⁵是H。

[0468] 在一些实施例中,本发明的化合物选自本文所描述的化合物1001至1031、1037和1039至1145中的任一种,优选地选自化合物1001至1031、1037和1039至1137中的任一种。

[0469] 在一些实施例中,本发明的化合物选自本文所描述的化合物1001至1031中的任一种,优选地选自化合物1001至1023和1029至1031中的任一种,更优选地选自化合物1003、1005、1006、1008至1012、1014、1015、1017至1022中的任一种。

[0470] 在一些实施例中,所述化合物包括选自本文所描述的化合物1-173中的化合物的基团。

[0471] 在一些实施例中,本发明的化合物包括选自本文所描述的化合物1-125中的化合物的基团。

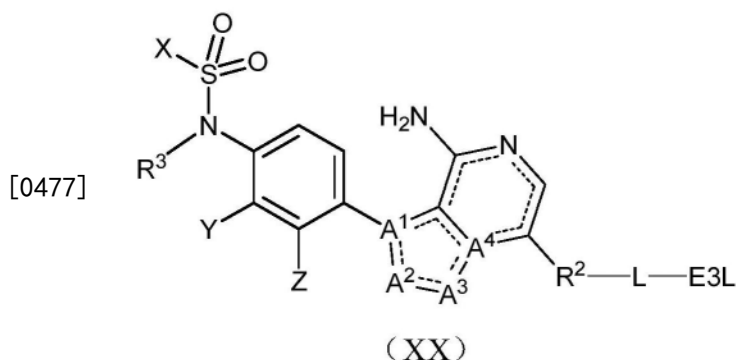
[0472] 在一些实施例中,本发明的化合物包括选自本文所描述的化合物113、116、145、154、155、170和171中的化合物的基团。

[0473] 在一些实施例中,MLKLi是式(X)化合物,其包括在以下处的基团:

[0474] i) 当J是J1时使得R²和L共价地结合的R²;或

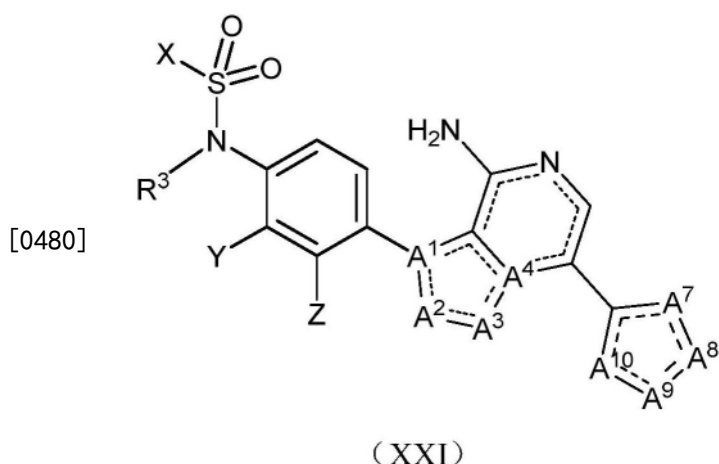
[0475] ii) 当J是J2时使得R⁵和L共价地结合的R⁵。

[0476] 在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XX)化合物提供:



[0478] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 L 和 $E3L$ 如本文所定义。

[0479] 在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XXI)化合物提供:



[0481] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 L 和 $E3L$ 如本文所定义;

[0482] A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 独立地选自 $C(R^{12})_q$ 、 O 、 S 、 N 、 NR^{13} 、 $C(R^{12})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$;

[0483] A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 中的一者选自 $C(R^{12})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$;

[0484] A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 中的至少一者选自 $C(R^{12})_2$ 、 O 、 S 、 NR^{13} 、 $C(R^{12})-L-E3L$;

[0485] 其中每个 R^{12} 独立地选自 H 和 NR^{14} ;

[0486] 每个 R^{14} 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、腈、酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷基酰基、卤代 C_{1-6} 烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{1-6} 烷氧基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基杂环基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基和 $-COOH$;

[0487] 每个 R^{13} 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基和

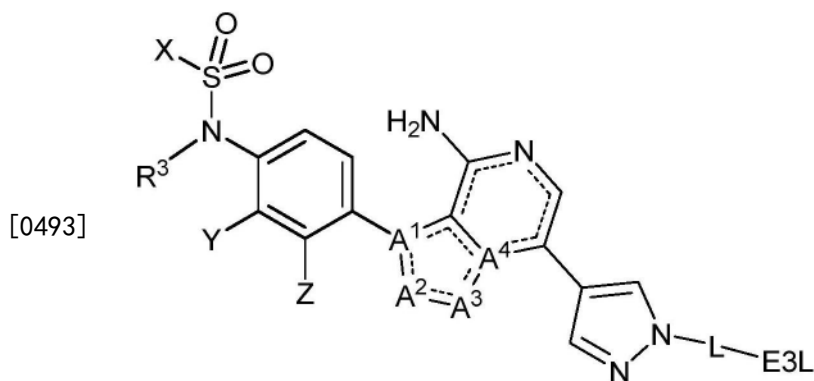
[0488] 卤代 C_{1-6} 烷基酰基;

[0489] 或者当两个选自 A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 的相邻基团选自 CR^{12} 、 $C(R^{12})-L-E3L$ 和 NR^{13} 时,两个 R^{12} 、两个 R^{13} 或一个 R^{12} 和一个 R^{13} 可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环;

[0490] q 是1或2。

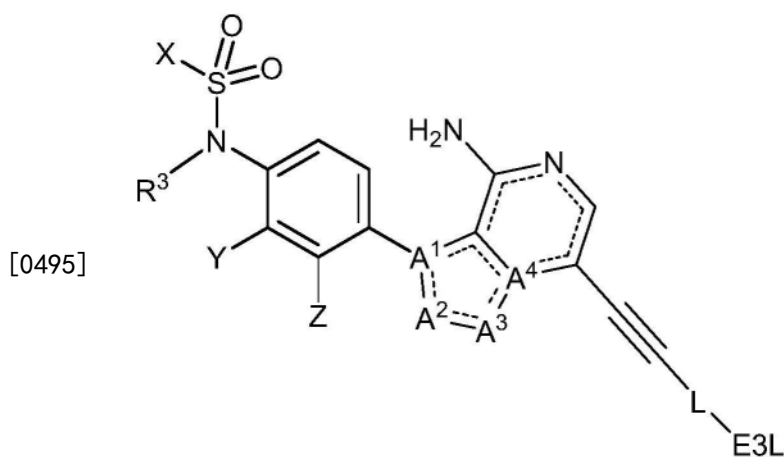
[0491] 在一些实施例中, A^9 是 N , A^8 是 $N-L-E3L$, A^7 是 CR^{12} ,并且 A^{10} 是 CR^{12} 。

[0492] 在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XXII)化合物提供:



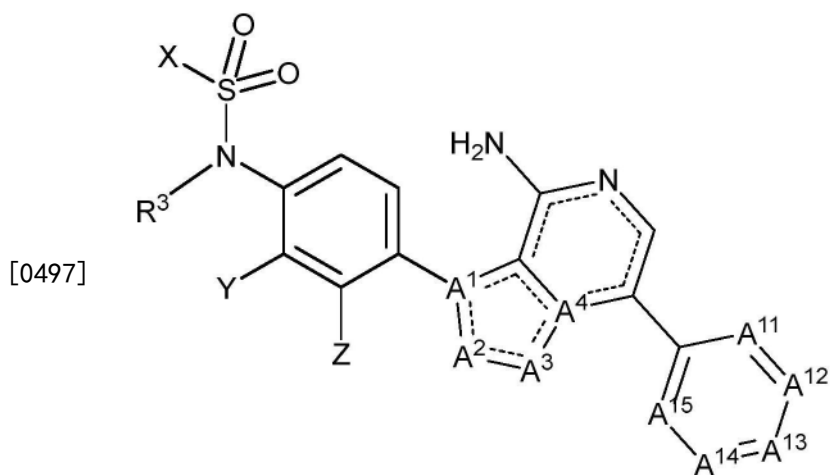
(XXII)

[0494] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 L 和 $E3L$ 如本文所定义。在一些实施例中，式(X)化合物可以作为式(XXIII)化合物提供：



(XXIII)

[0496] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 L 和 $E3L$ 如本文所定义。在一些实施例中，式(X)化合物可以作为式(XXIV)化合物提供：



(XXIV)

[0498] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 L 和 $E3L$ 如本文所定义；其中 A^{11} - A^{15} 独立地选自 N 、 CR^{12} 和 $C-L-E3L$ ，

[0499] A^{11} - A^{15} 中的一者是 $C-L-E3L$ ，

[0500] 其中 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 、 A^{14} 和 A^{15} 中的不多于两者是N；

[0501] 其中每个 R^{12} 独立地选自H和 R^{14} ；

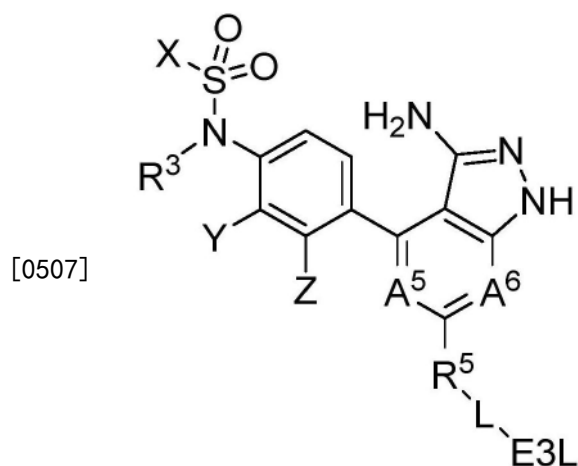
[0502] 每个 R^{14} 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、腈、酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷基酰基、卤代 C_{1-6} 烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{1-6} 烷氧基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基杂环基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基和 $-COOH$ ；

[0503] 或者当两个选自 A^{11} 、 A^{12} 、 A^{13} 、 A^{14} 、 A^{15} 的相邻基团是 CR^{12} 时，两个 R^{12} 可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环。

[0504] A^{11} - A^{15} 可以被定义为实施例1-4中的任一个实施例：

实施例编号	A^{11}	A^{12}	A^{13}	A^{14}	A^{15}
1	CR^{12}	C-L-E3L	N	CR^{12}	CR^{12}
2	N	CR^{12}	C-L-E3L	CR^{12}	CR^{12}
3	N	CR^{12}	C-L-E3L	N	CR^{12}
4	N	C-L-E3L	N	CR^{12}	CR^{12}

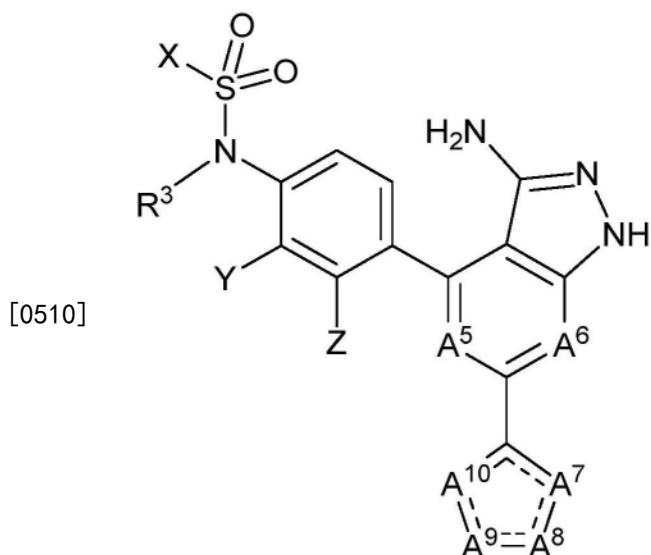
[0506] 在一些实施例中，式(X)化合物可以作为式(XXa)化合物提供：



(XXa)

[0508] 其中 A^5 、 A^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^4' 、 R^5 、X、Y、Z、L和E3L如本文所定义。

[0509] 在一些实施例中，式(X)化合物可以作为式(XXIa)化合物提供：



(XXIa)

[0511] 其中 A^5 、 A^6 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^4' 、 X 、 Y 、 Z 、 L 和 $E3L$ 如本文所定义；

[0512] A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 独立地选自 $C(R^{12})_q$ 、 O 、 S 、 N 、 NR^{13} 、 $C(R^{12})-L-E3L$ 、 $C-L-E3$ 和 $N-L-E3L$ ；

[0513] A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 中的一者选自 $C(R^{12})-L-E3L$ 、 $C-L-E3L$ 和 $N-L-E3L$ ；

[0514] A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 中的至少一者选自 $C(R^{12})_2$ 、 O 、 S 、 NR^{13} 、 $C(R^{12})-L-E3L$ ；

[0515] 其中每个 R^{12} 独立地选自 H 和 R^{14} ；

[0516] 每个 R^{14} 独立地选自卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、腈、酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 酰胺基、卤代 C_{1-6} 烷基酰胺基、 $(C_{1-6}烷基)_2$ 酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷基酰基、卤代 C_{1-6} 烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 C_{3-10} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷基杂环基、 C_{1-6} 烷氧基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基杂环基、卤代 C_{1-6} 烷氧基杂环基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基和 $-COOH$ ；

[0517] 每个 R^{13} 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰基和卤代 C_{1-6} 烷基酰基；

[0518] 或者当两个选自 A^7 、 A^8 、 A^9 和 A^{10} 的相邻基团选自 CR^{12} 、 $C(R^{12})-L-E3L$ 和 NR^{13} 时，两个 R^{12} 、两个 R^{13} 或一个 R^{12} 和一个 R^{13} 可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环；

[0519] q 是1或2。

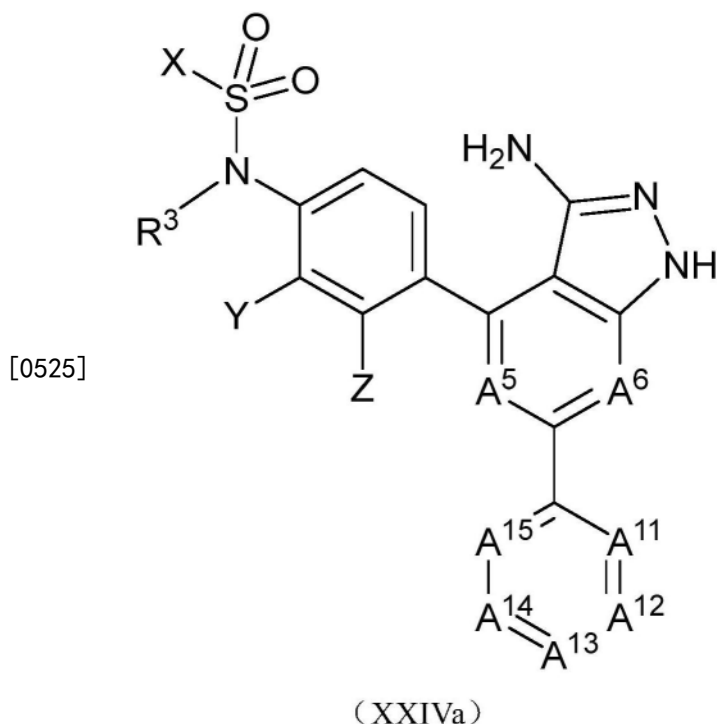
[0520] 在一些实施例中， A^9 是 N ， A^8 是 $N-L-E3L$ ， A^7 是 CR^{12} ，并且 A^{10} 是 CR^{12} 。在一些实施例中，式(X)化合物可以作为式(XXIIa)化合物提供：



[0522] 其中A⁵、A⁶、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4'}、X、Y、Z、L和E3L如本文所定义。在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XXIIIa)化合物提供:



[0524] 其中A⁵、A⁶、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4'}、X、Y、Z、L和E3L如本文所定义。在一些实施例中,式(X)化合物可以作为式(XXIVa)化合物提供:



[0526] 其中A⁵、A⁶、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4'}、X、Y、Z、L和E3L如本文所定义；

[0527] 其中A¹¹-A¹⁵独立地选自N、CR¹²和C-L-E3L，

[0528] A¹¹-A¹⁵中的一者是C-L-E3L，

[0529] 其中A¹¹、A¹²、A¹³、A¹⁴和A¹⁵中的不多于两者是N；

[0530] 其中每个R¹²独立地选自H和R¹⁴；

[0531] 每个R¹⁴独立地选自卤代、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、-OC₁₋₆烷基C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、腈、酰胺基、C₁₋₆烷基酰胺基、(C₁₋₆烷基)₂酰胺基、卤代C₁₋₆烷基酰胺基、(卤代C₁₋₆烷基)₂酰胺基、酰基、C₁₋₆烷基酰基、卤代C₁₋₆烷基酰基、芳基酰基、杂环基酰基、环烷基酰基、杂环基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷氧基C₃₋₁₀环烷基、卤代C₁₋₆烷基C₃₋₁₀环烷基、卤代C₁₋₆烷氧基C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷基杂环基、C₁₋₆烷氧基杂环基、卤代C₁₋₆烷基杂环基、卤代C₁₋₆烷氧基杂环基、C₁₋₆烷基C₁₋₆烷氧基和-COOH；

[0532] 或者当两个选自A¹¹、A¹²、A¹³、A¹⁴、A¹⁵的相邻基团是CR¹²时，两个R¹²可一起形成选自环烷基、芳基和杂环基的任选取代的5-10元环。

[0533] A¹¹-A¹⁵可以被定义为实施例1-4中的任一个实施例：

[0534]

实施例编号	A ¹¹	A ¹²	A ¹³	A ¹⁴	A ¹⁵
1	CR ¹²	C-L-E3L	N	CR ¹²	CR ¹²
2	N	CR ¹²	C-L-E3L	CR ¹²	CR ¹²
3	N	CR ¹²	C-L-E3L	N	CR ¹²
4	N	C-L-E3L	N	CR ¹²	CR ¹²

[0535] E3L

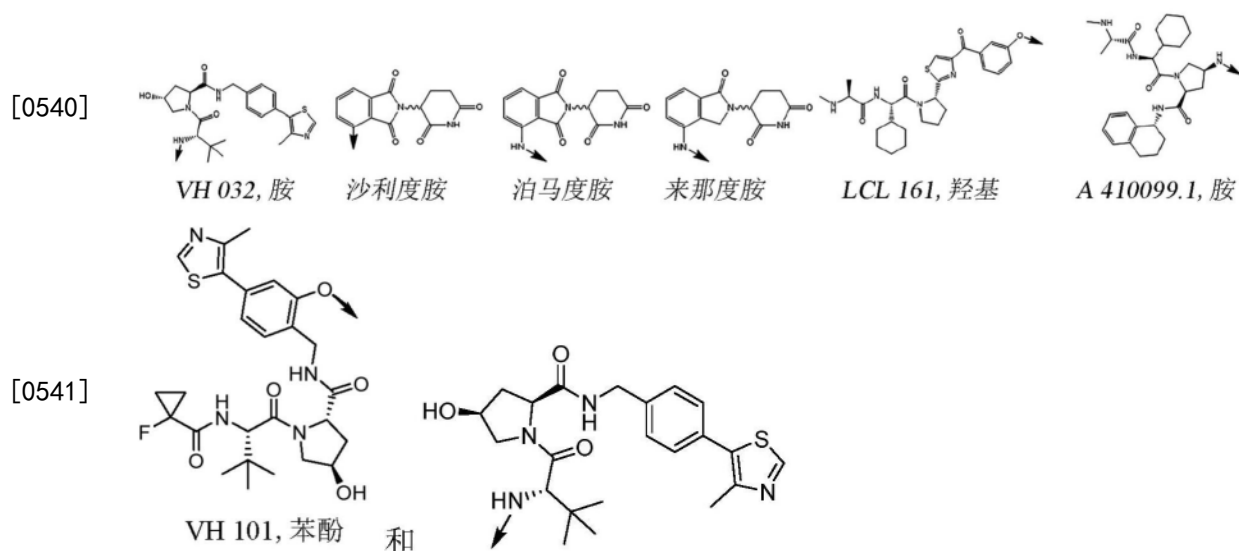
[0536] 在式(X)化合物中，E3L表示E3连接酶结合部分。任何合适的E3连接酶结合部分都可以包含在本发明的化合物中。合适的E3连接酶结合部分包含E3连接蛋白结合部分的不同的合适的接头连接点和/或不同的合适的立体化学。E3连接酶结合部分已经在以下中进行

了综述:Bricelj等人,《化学前沿 (Front.Chem.)》,2021,9,707317;Schapira等人,《自然综述:药物发现 (Nat Rev Drug Discovery)》,2019,18,949;Bricelj,A.等人,《化学前沿》2021,9,707317;Maple,H.J.等人,《药物化学通讯 (Med.Chem.Comm.)》,2019,10,1755和Ishida,T.和Ciulli,A.《SLAS发现 (SLASDiscovery)》,2021,26(4),484,所述文献的全部内容通过引用并入本文。本领域技术人员将理解,合适的E3连接酶结合部分包含以下中描绘的E3连接酶结合结构:Bricelj等人,《化学前沿》,2021,9,707317;Schapira等人,《自然综述:药物发现》,2019,18,949;Bricelj,A.等人,《化学前沿》2021,9,707317;Maple,H.J.等人,《药物化学通讯》,2019,10,1755和Ishida,T.和Ciulli,A.《SLAS发现》,2021,26(4),484;以及E3连接酶结合结构,其特征不在于不同的合适的接头连接点和/或不同的合适的立体化学。

[0537] 人类基因组包含超过600种E3连接酶(或E3泛素连接酶)。E3连接酶参与蛋白质泛素化级联,由此一个或多个泛素分子与底物蛋白连接,从而标记这些蛋白质通过泛素-蛋白酶体途径降解。E3连接酶分类为3大类:真正所关注的新基因(RING),与E6APC端(HECT)和RING之间的RING(RBR)同源。其中,RING E3连接酶是最常见的。因此,E3连接酶结合部分可以结合RING、HECT或RBR E3连接酶,其中E3L通常表示RING E3连接酶结合部分。实例包括但不限于MDM2(小鼠双微粒体2同源物)和细胞IAP(细胞凋亡抑制剂)。

[0538] E3L还可以是能够结合这些E3连接酶中的任一种的部分。已经描述了以下E3连接酶的结合剂:RING型锌指蛋白114(RNF114)、损伤特异性DNA结合蛋白1(DDB1)-CUL4相关因子16(DCAF16)、Kelchlike ECH相关蛋白1(KEAP1)、小脑(CRBL或CRBN)和希佩尔-林道(von Hippel-Lindau,VHL)肿瘤抑制蛋白。优选地,当E3L是能够结合这些E3连接酶中的任一种的部分时,其是能够结合CRBL和/或VHL的部分。

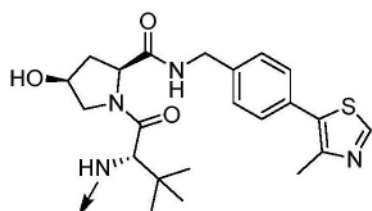
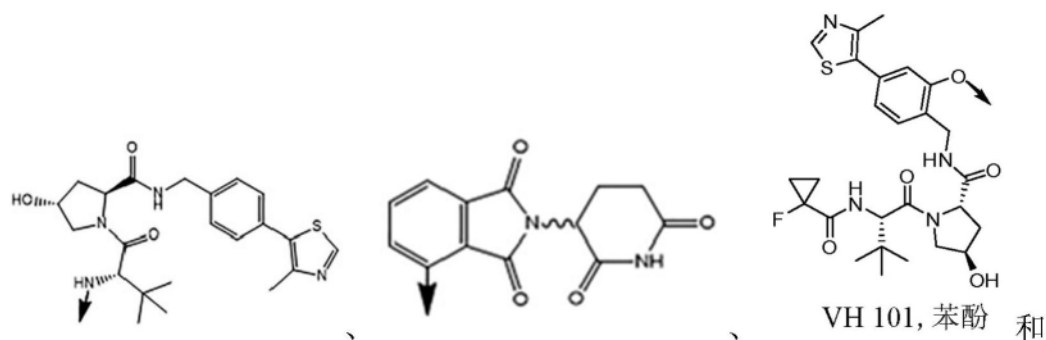
[0539] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0542] 其中箭头表示与L的共价键,

[0543] 或其E3连接酶结合衍生物。

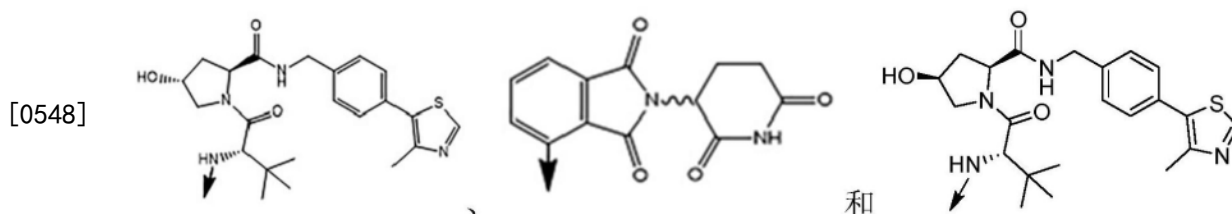
[0544] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0545] 其中箭头表示与L的共价键，

[0546] 或其E3连接酶结合衍生物。

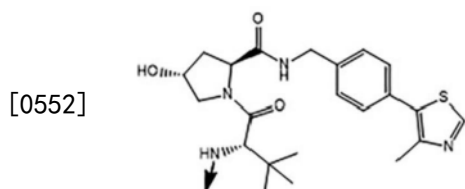
[0547] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：



[0549] 其中箭头表示与L的共价键，

[0550] 或其E3连接酶结合衍生物。

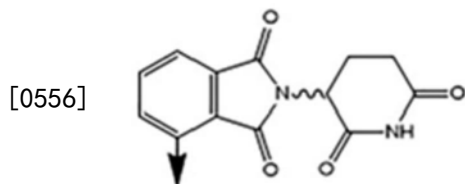
[0551] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分是以下：



[0553] 其中箭头表示与L的共价键，

[0554] 或其E3连接酶结合衍生物。

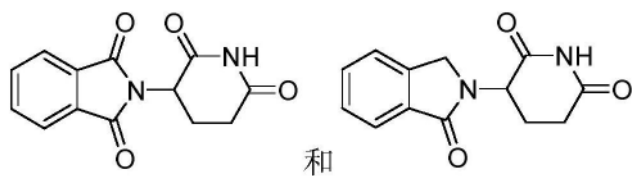
[0555] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分是以下：



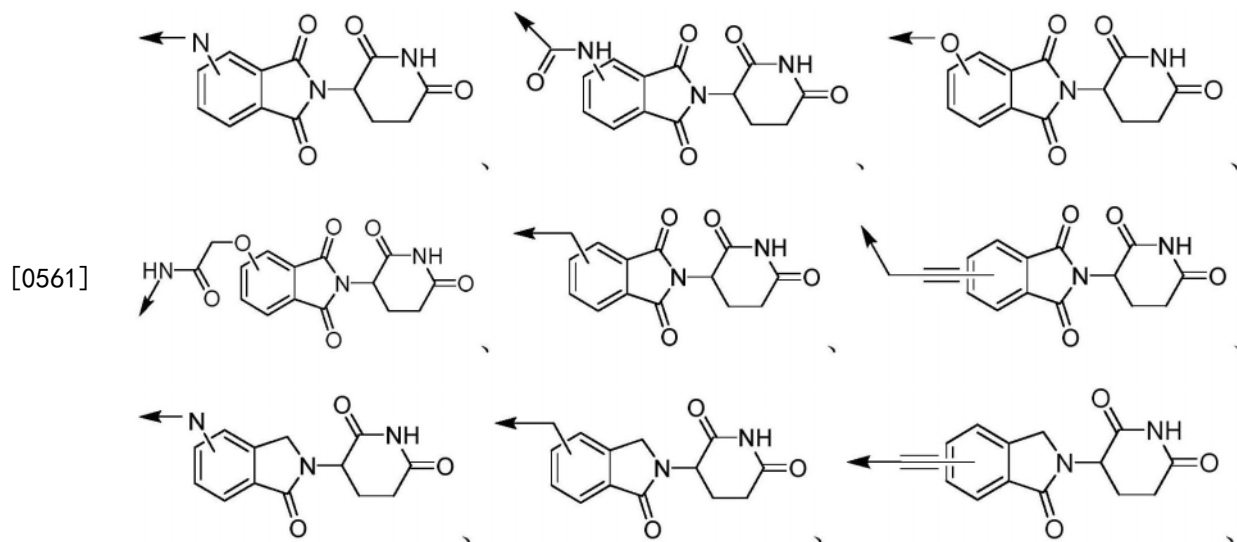
[0557] 其中箭头表示与L的共价键，

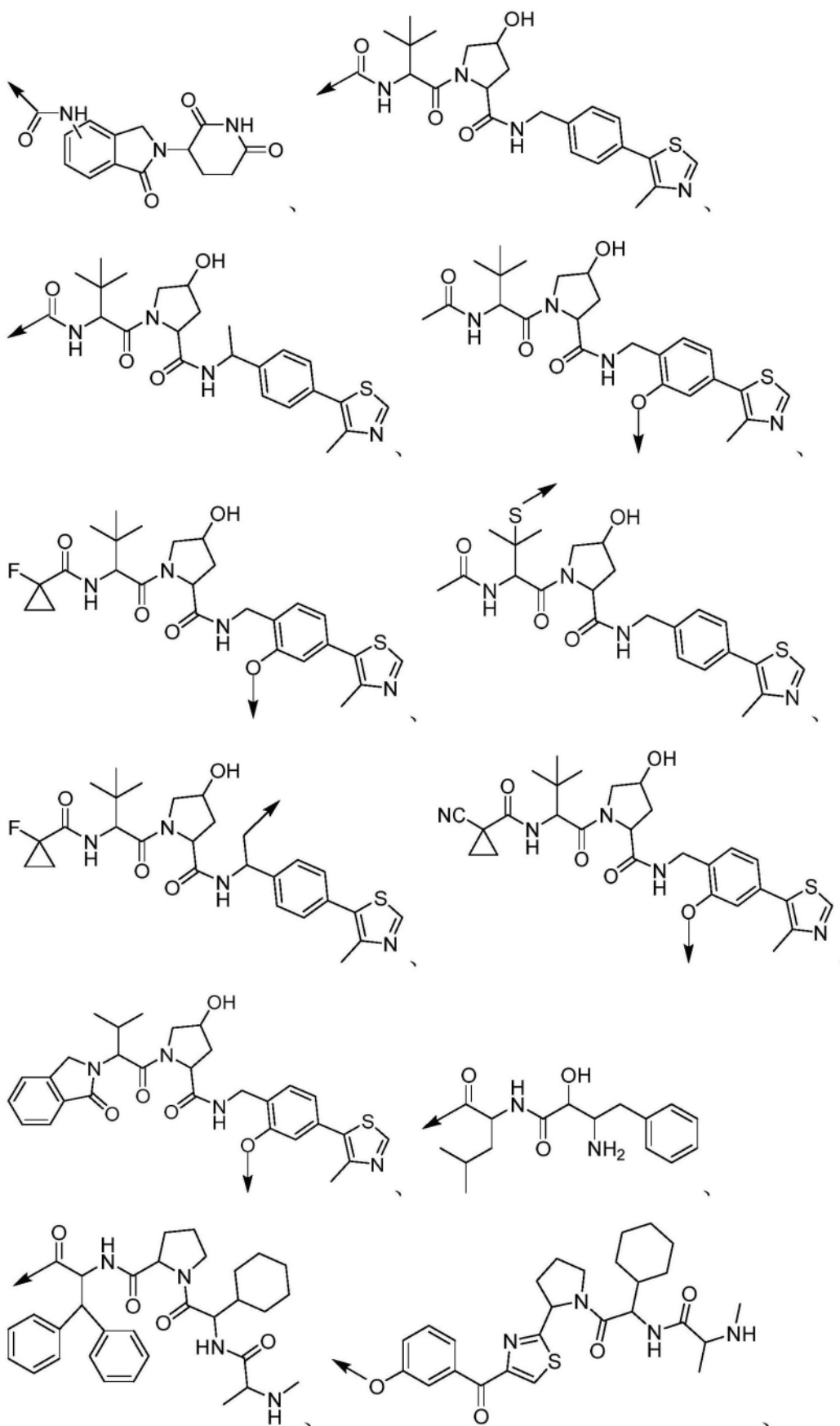
[0558] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0559] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下的基团：



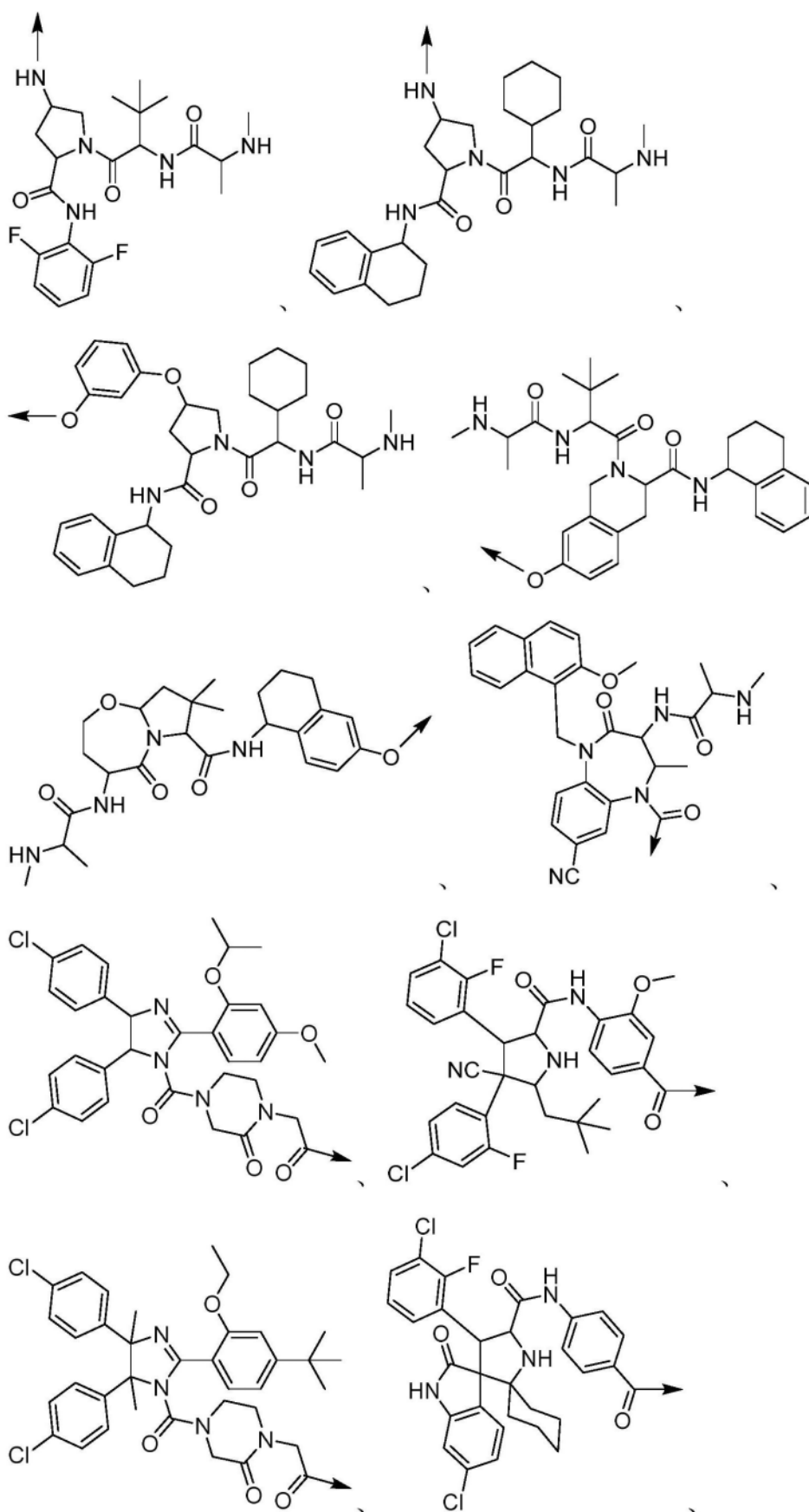
[0560] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:





[0562]

[0563]



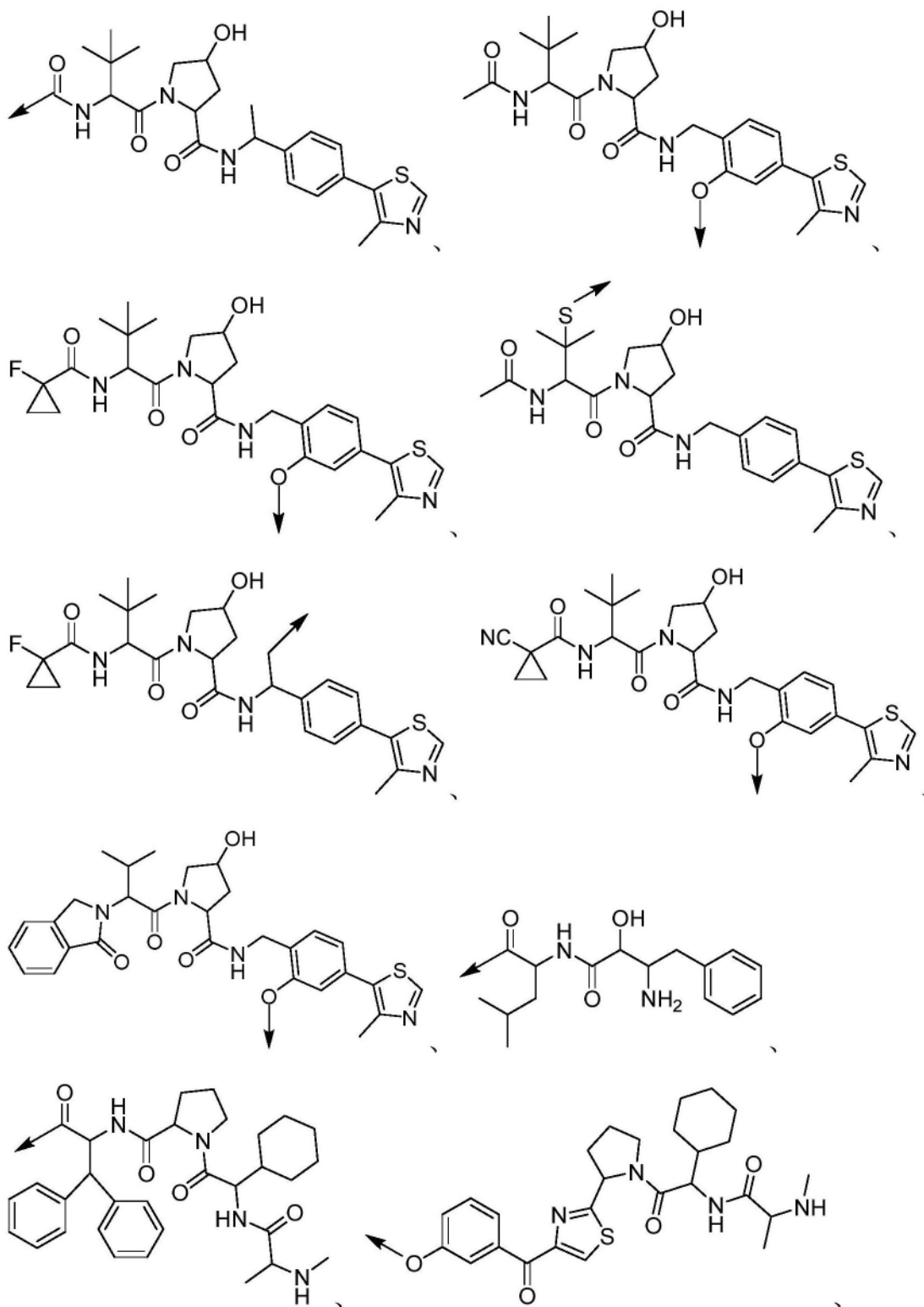
[0565] 其中箭头表示与L的共价键,

[0566] L部分未在结构中描绘,或

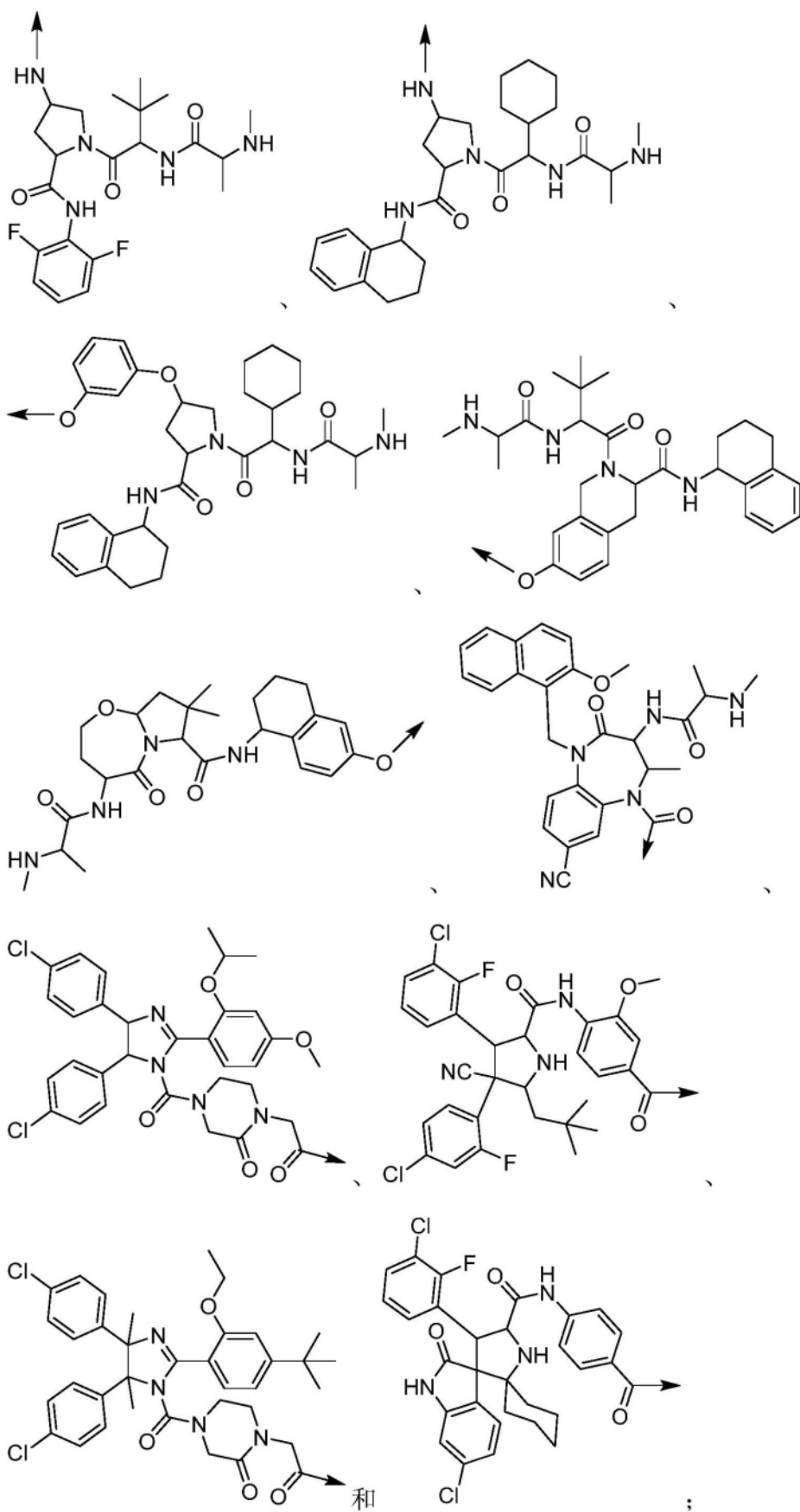
[0567] 其E3连接酶结合衍生物。

[0568] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

[0570]



[0571]

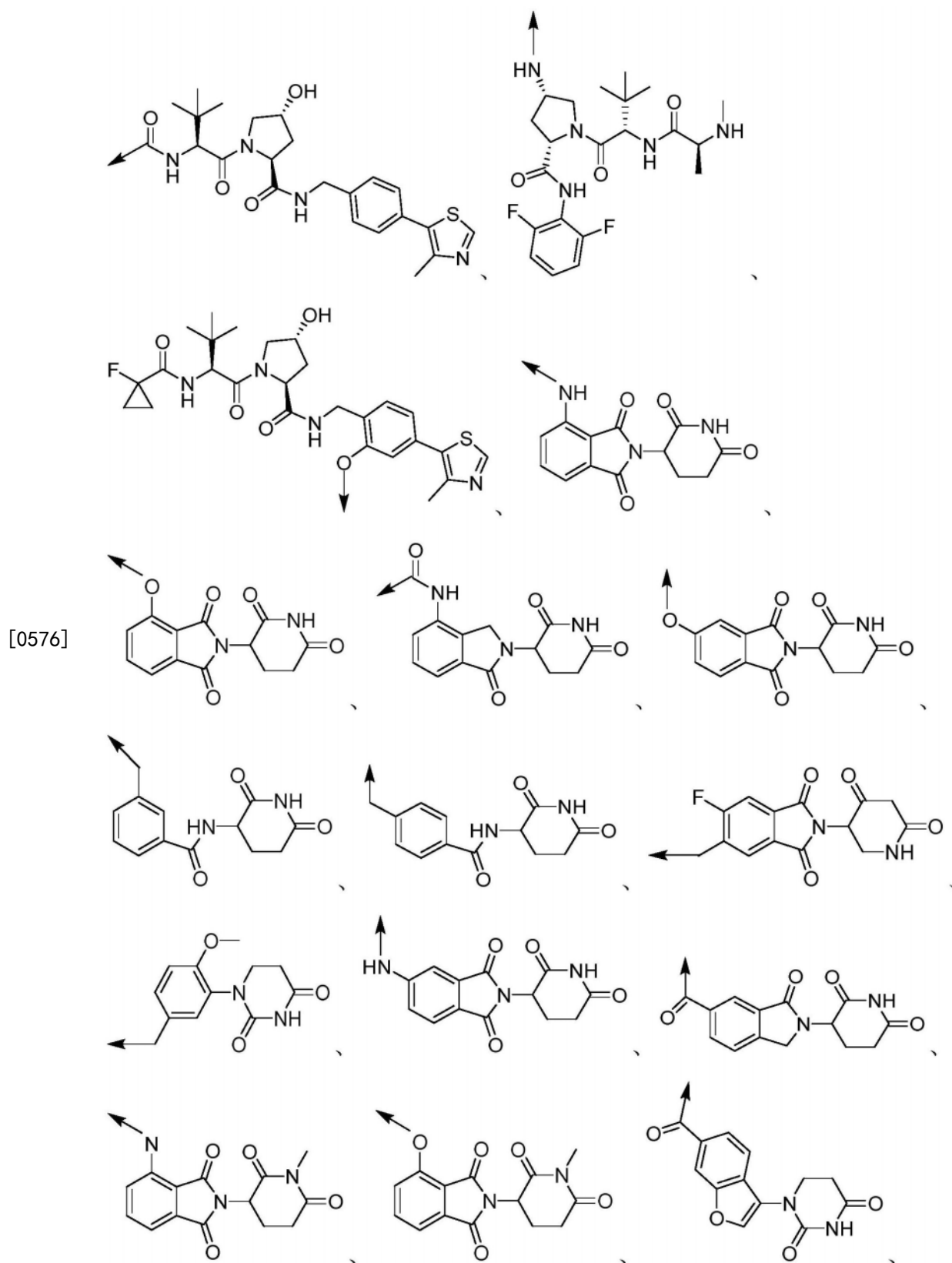


[0572] 其中箭头表示与L的共价键，

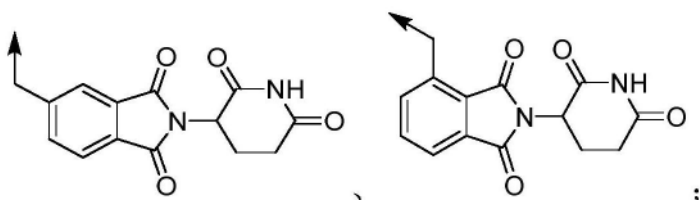
[0573] L部分未在结构中描绘，或

[0574] 其E3连接酶结合衍生物。

[0575] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0577]



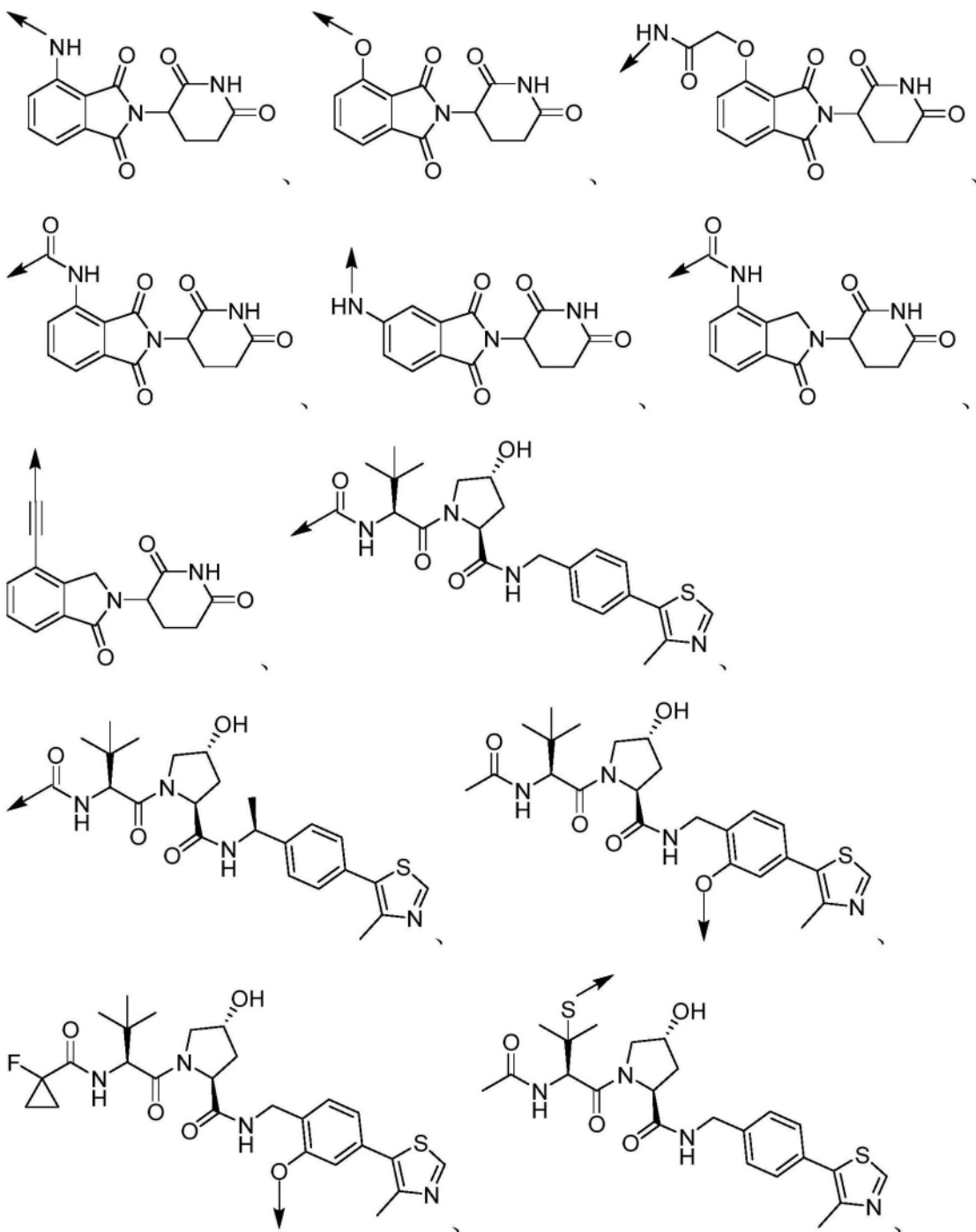
[0578] 其中箭头表示与L的共价键，

[0579] L部分未在结构中描绘，或

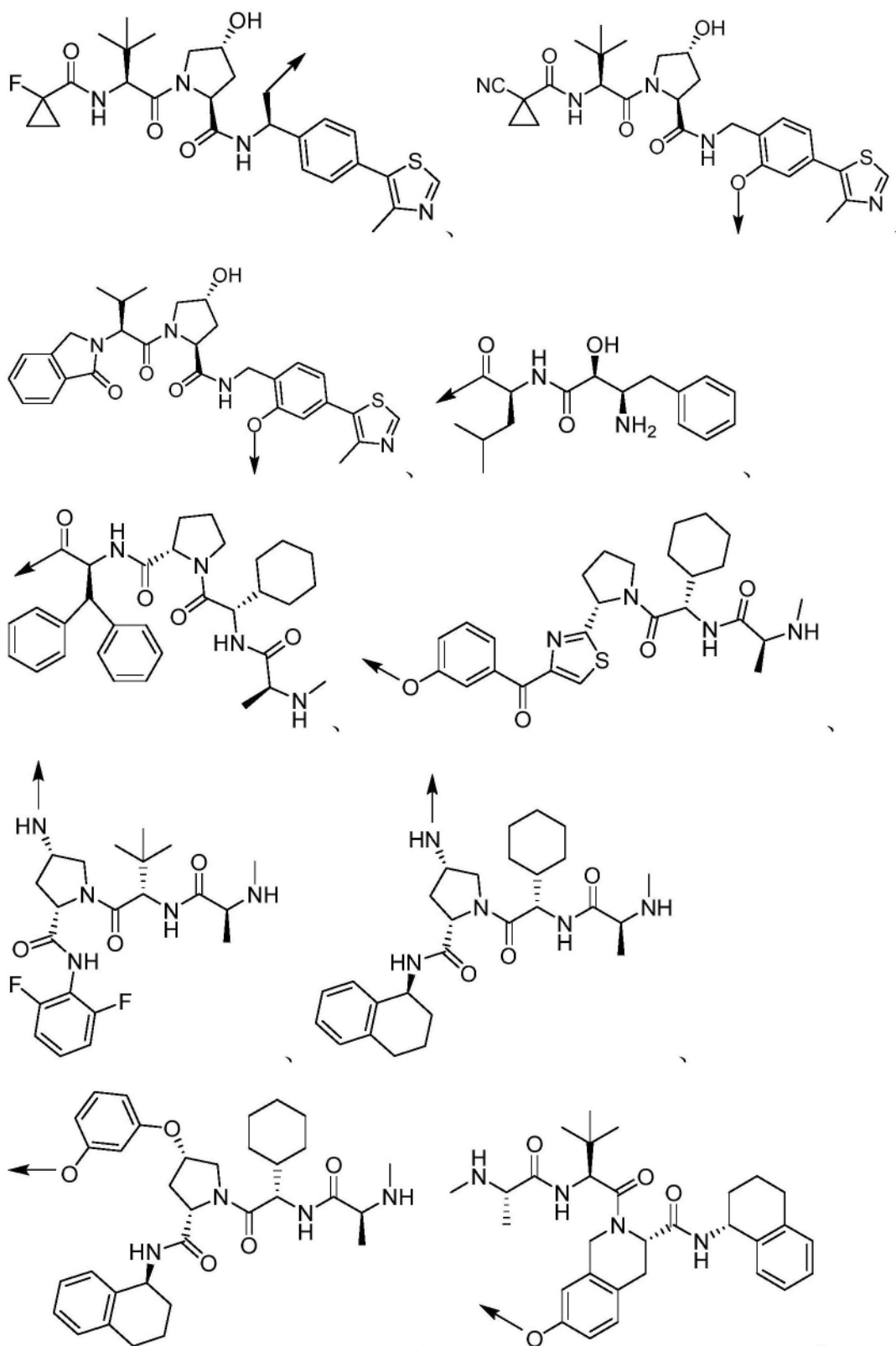
[0580] 其E3连接酶结合衍生物。

[0581] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

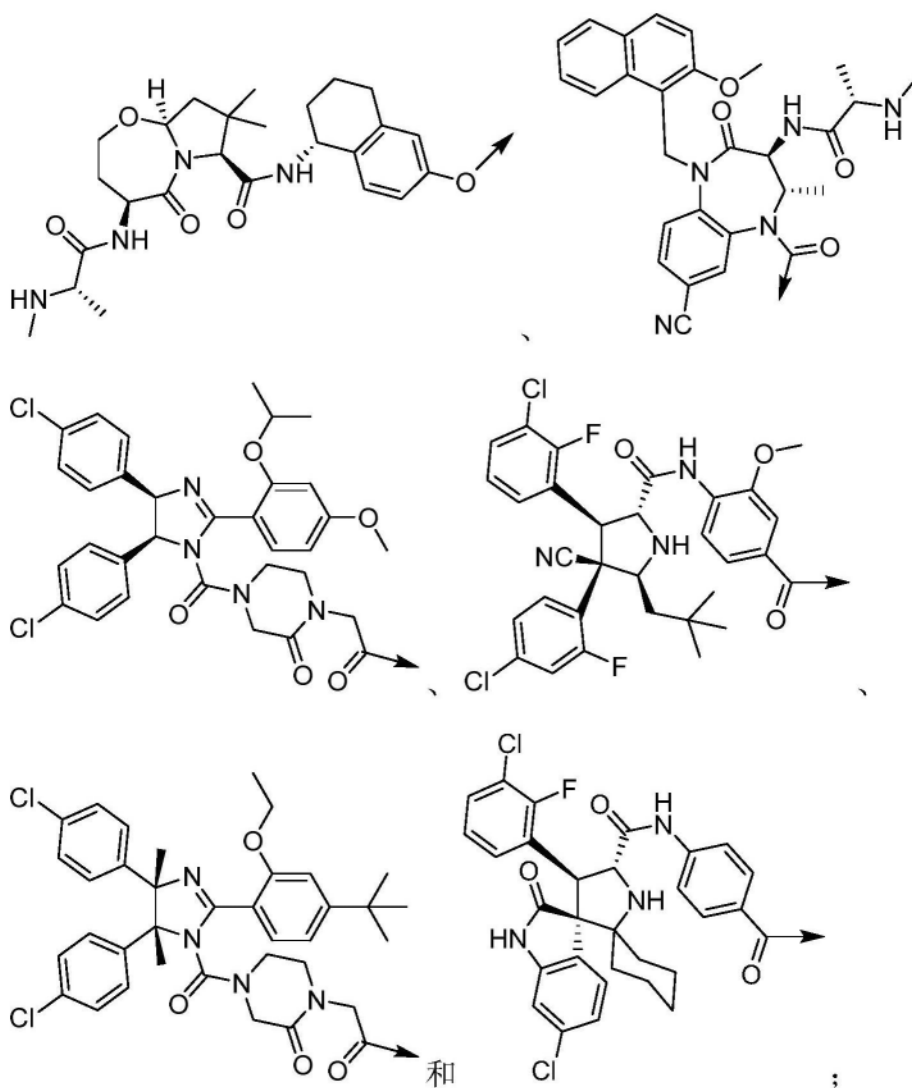
[0582]



[0583]



[0584]



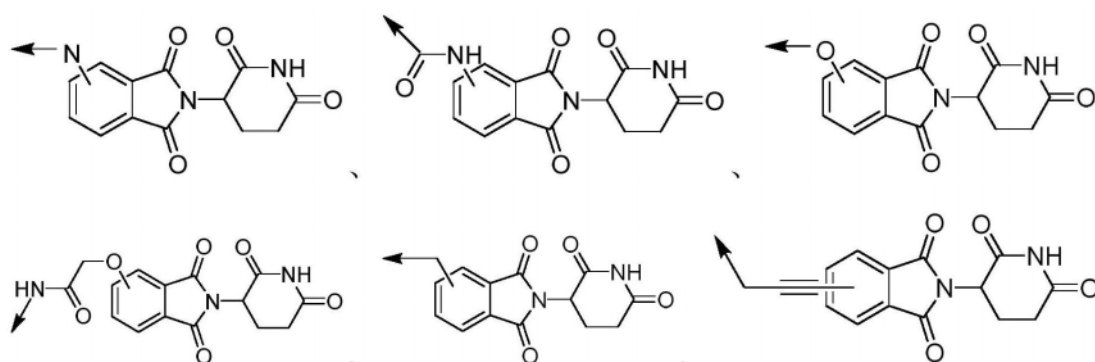
[0585] 其中箭头表示与L的共价键，

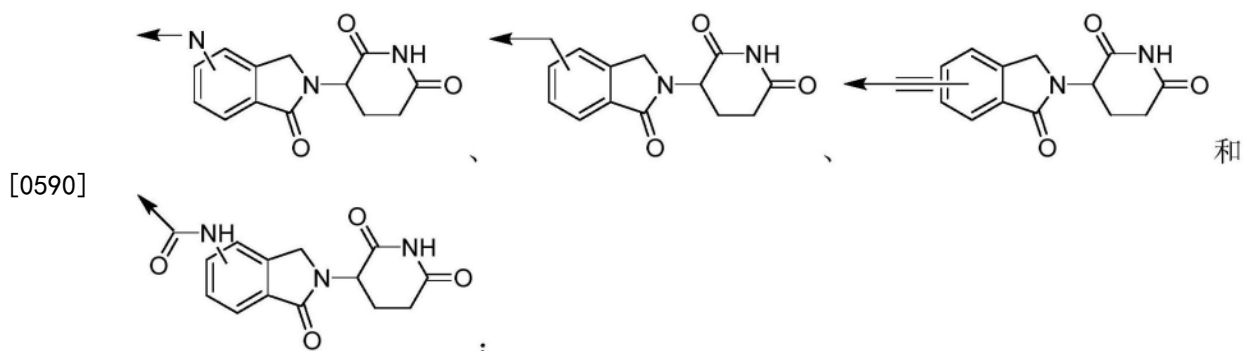
[0586] L部分未在结构中描绘，或

[0587] 其E3连接酶结合衍生物。

[0588] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

[0589]



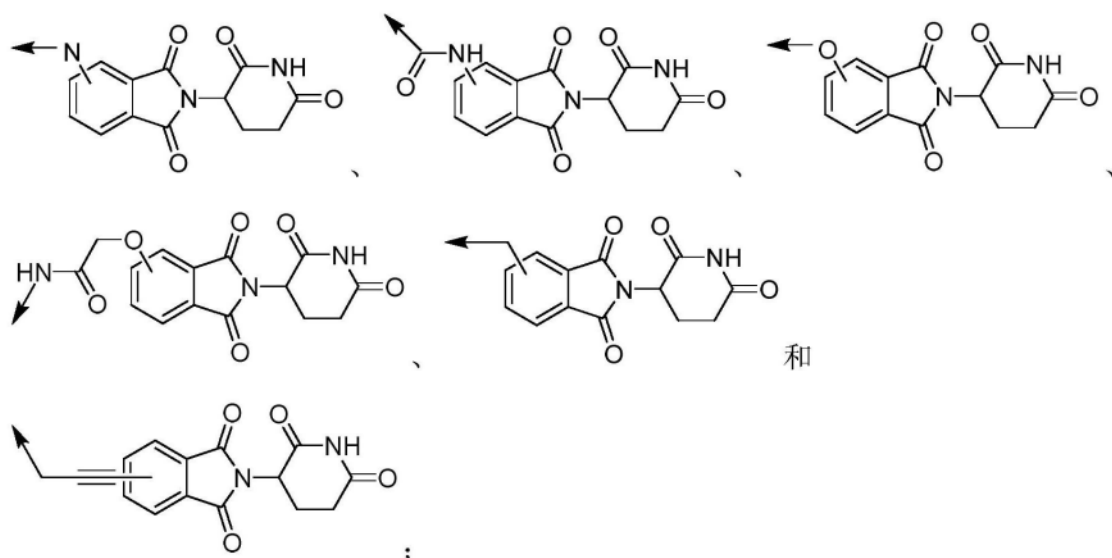


[0591] 其中箭头表示与L的共价键，

[0592] L部分未在结构中描绘，或

[0593] 其E3连接酶结合衍生物。

[0594] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

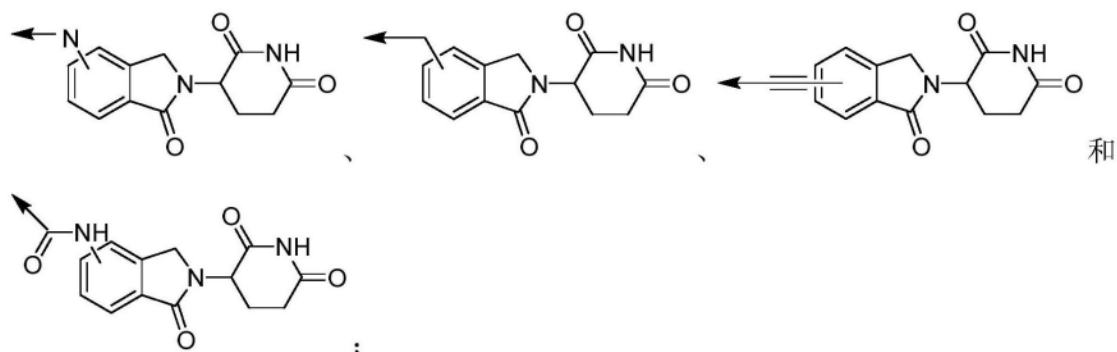


[0595] 其中箭头表示与L的共价键，

[0596] L部分未在结构中描绘，或

[0597] 其E3连接酶结合衍生物。

[0598] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：

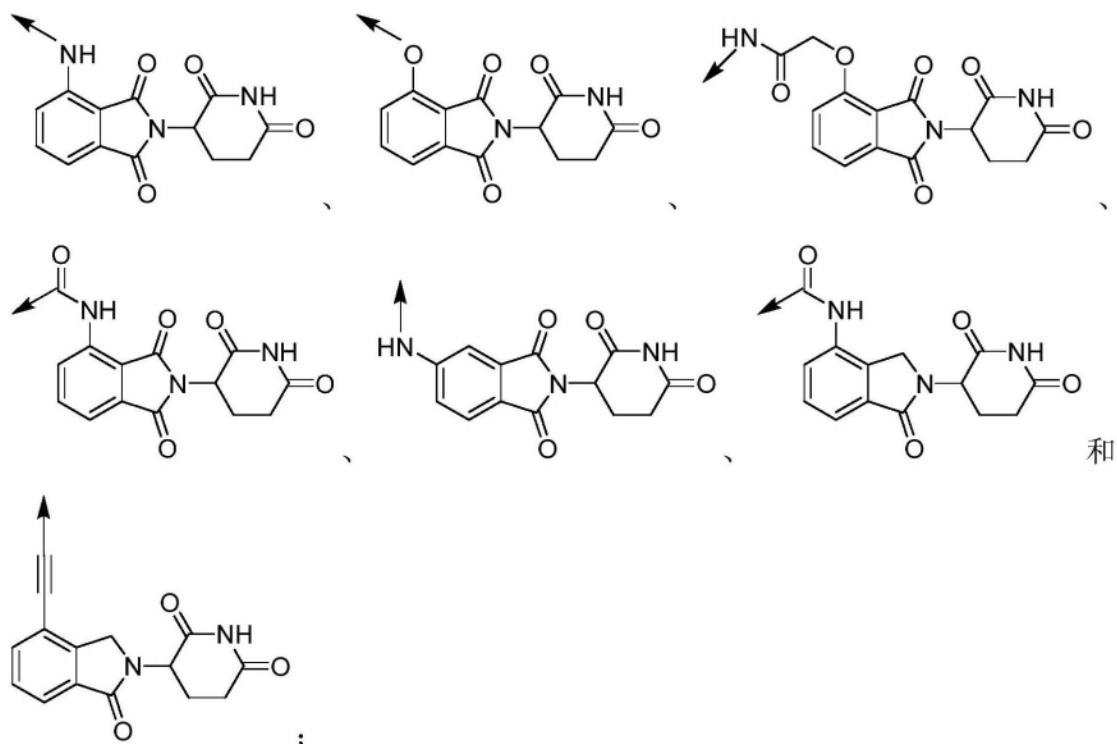


[0599] 其中箭头表示与L的共价键，

[0600] L部分未在结构中描绘，或

[0601] 其E3连接酶结合衍生物。

[0602] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

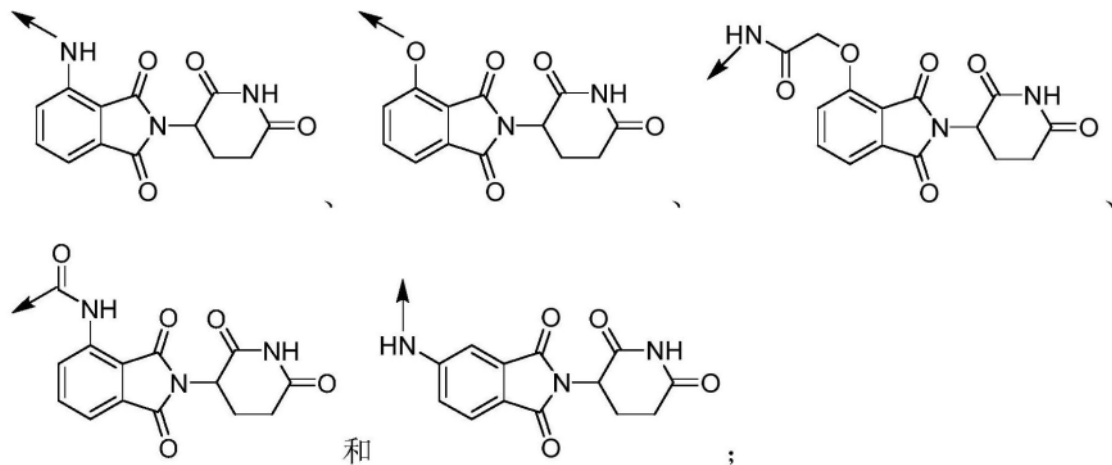


[0603] 其中箭头表示与L的共价键,

[0604] L部分未在结构中描绘,或

[0605] 其E3连接酶结合衍生物。

[0606] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

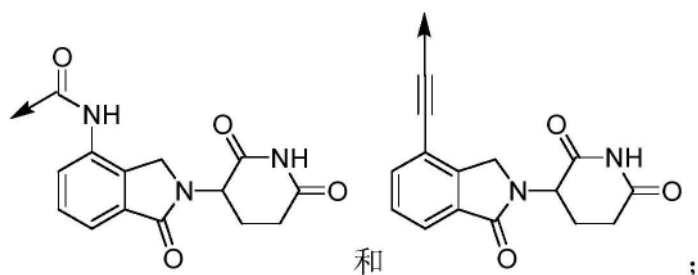


[0607] 其中箭头表示与L的共价键,

[0608] L部分未在结构中描绘,或

[0609] 其E3连接酶结合衍生物。

[0610] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

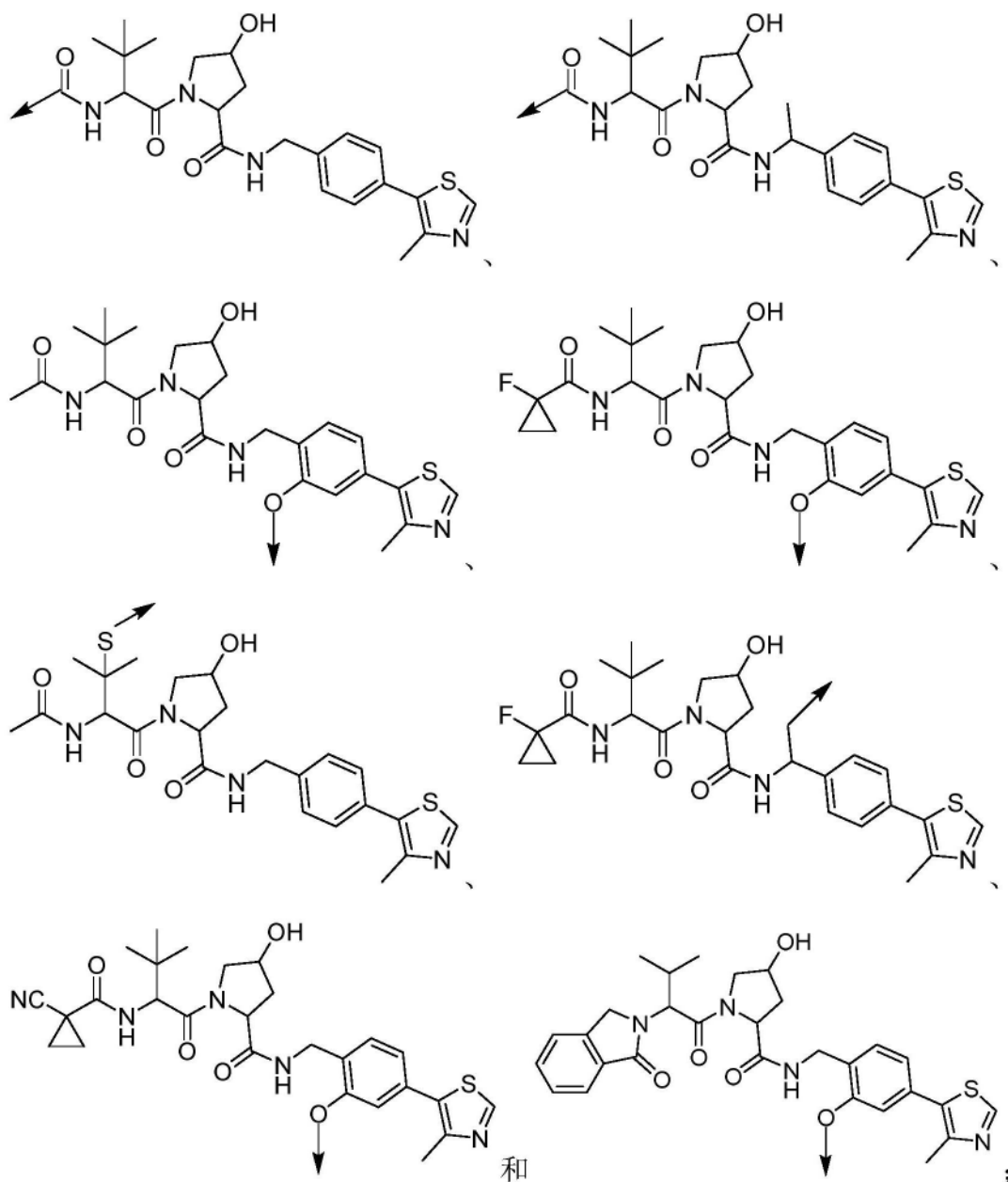


[0611] 其中箭头表示与L的共价键，

[0612] L部分未在结构中描绘，或

[0613] 其E3连接酶结合衍生物。

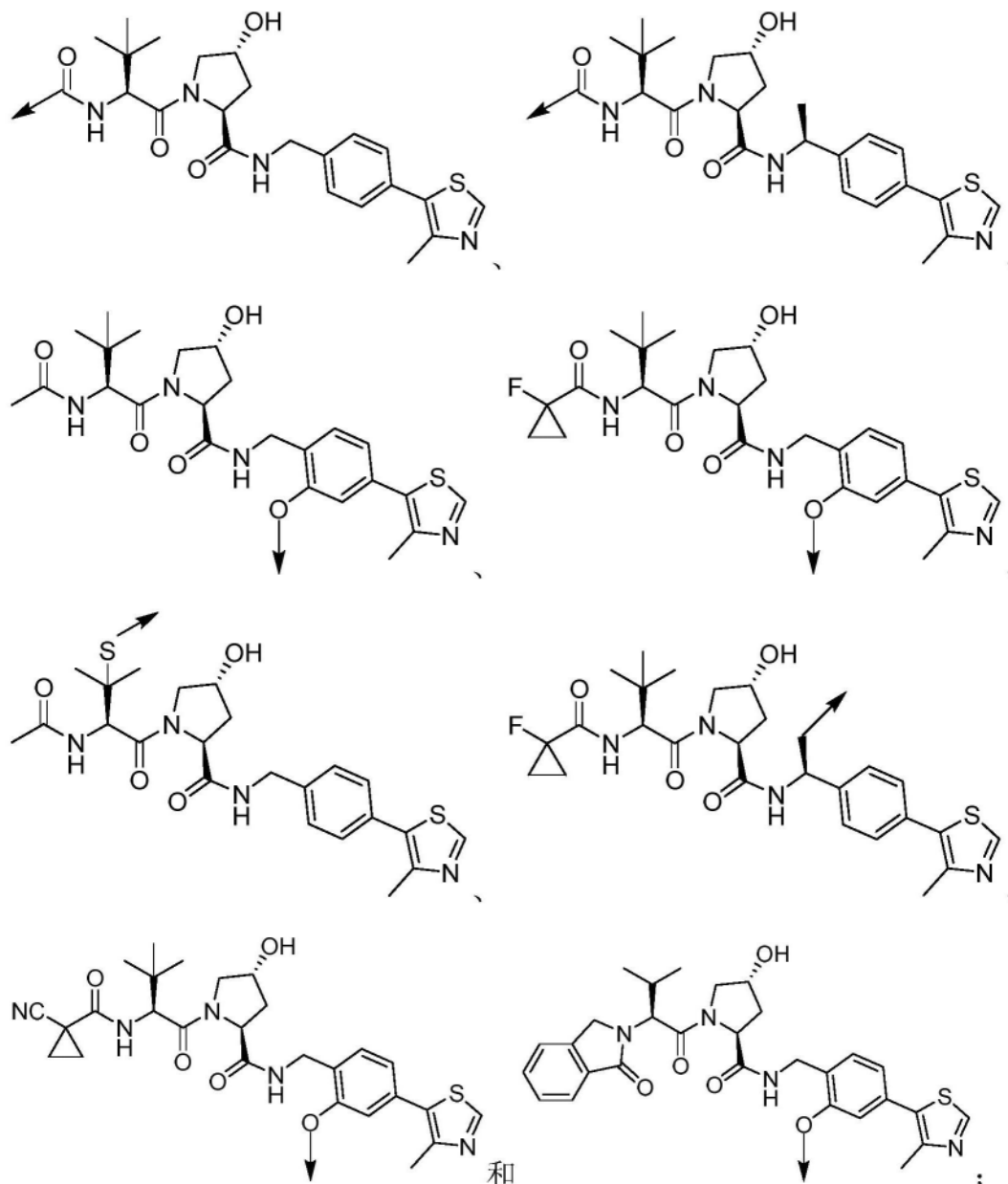
[0614] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：



[0615] 其中箭头表示与L的共价键，

[0616] 或其E3连接酶结合衍生物。

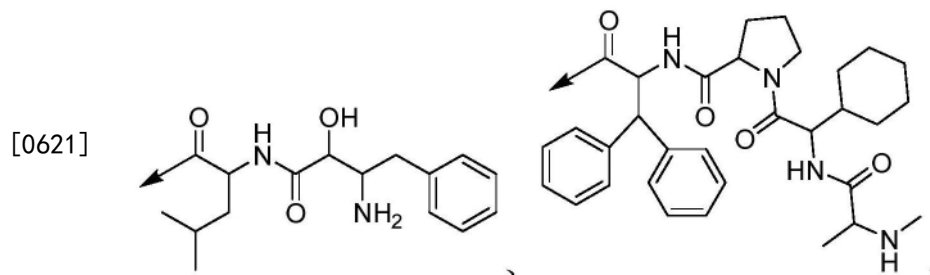
[0617] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

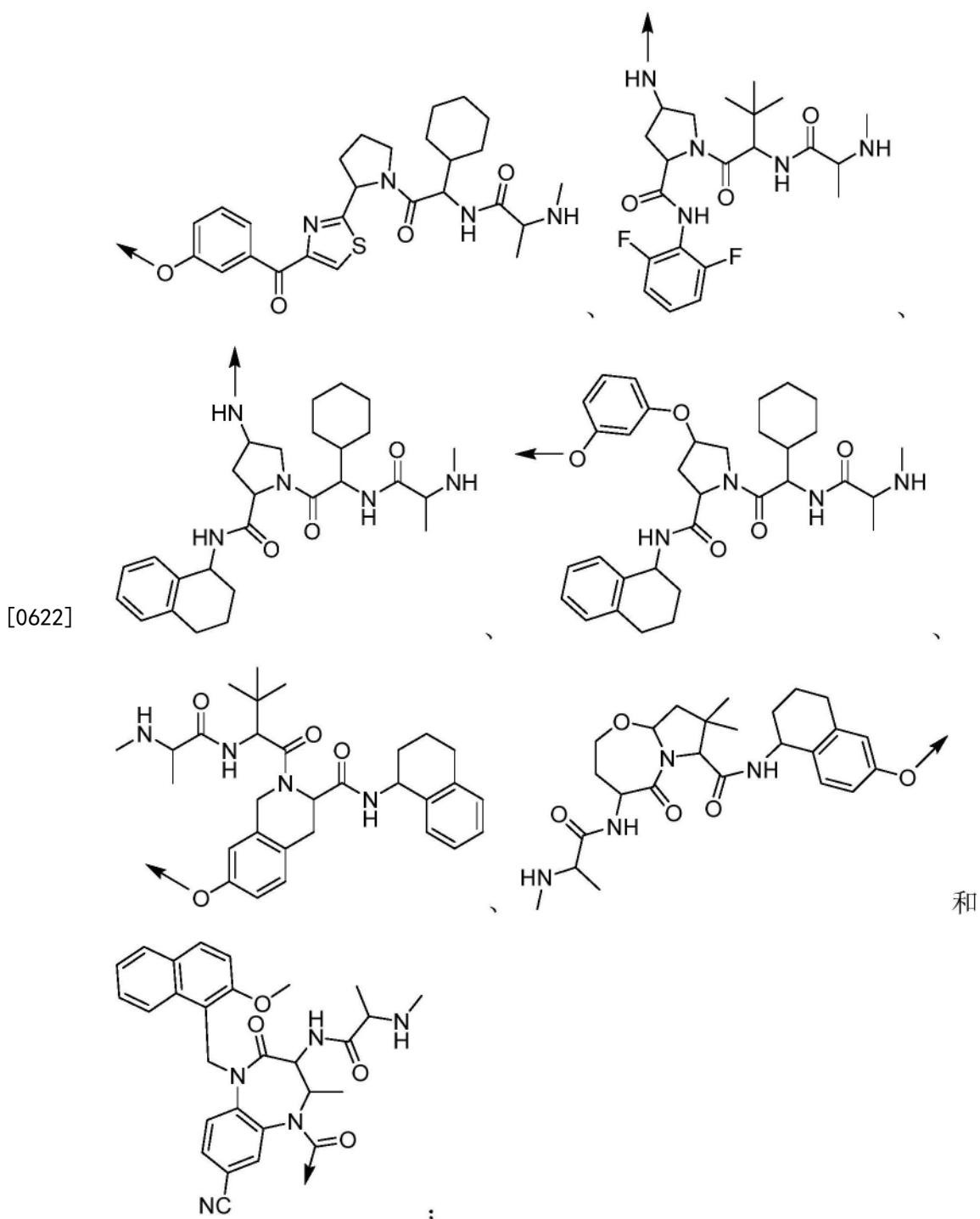


[0618] 其中箭头表示与L的共价键,

[0619] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0620] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:

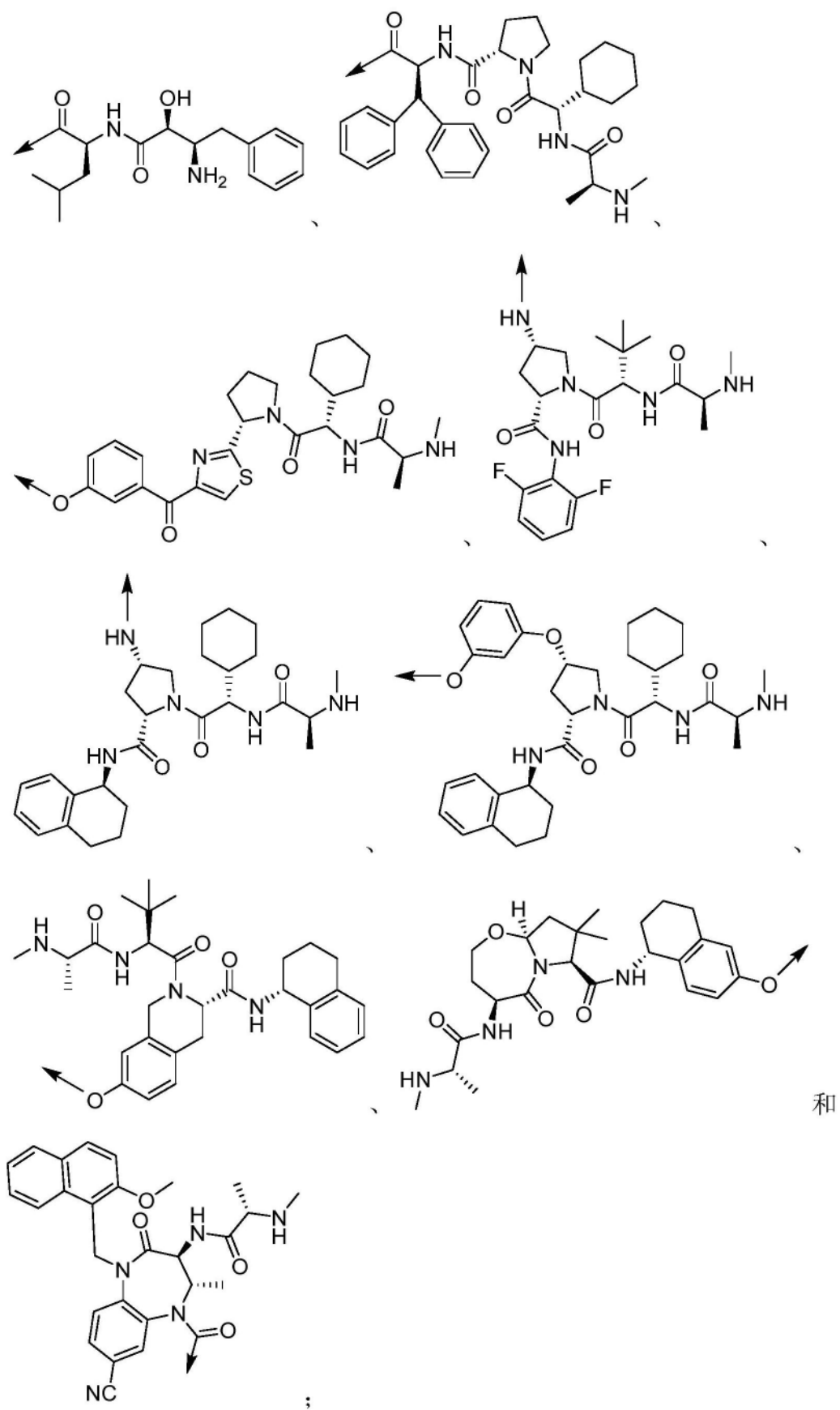




[0623] 其中箭头表示与L的共价键，

[0624] 或其E3连接酶结合衍生物。

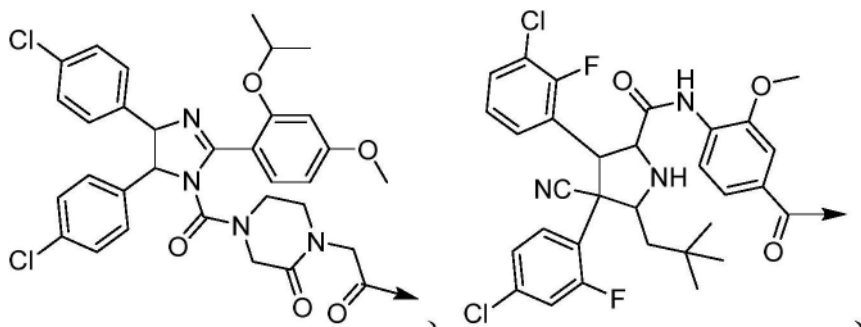
[0625] 在一些实施例中，E3连接酶结合部分选自以下：



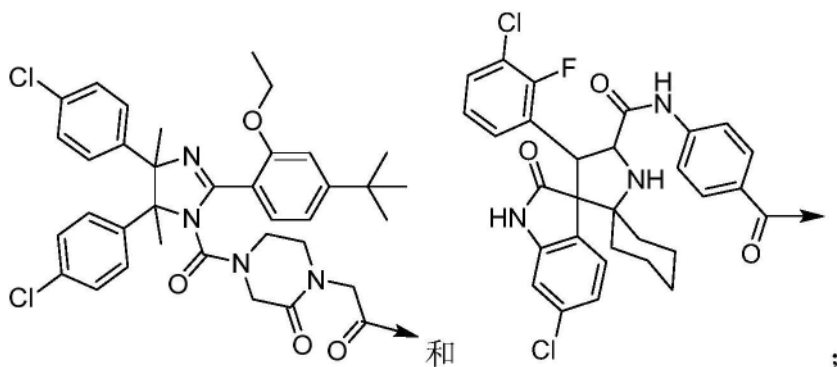
[0626] 其中箭头表示与L的共价键,

[0627] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0628] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



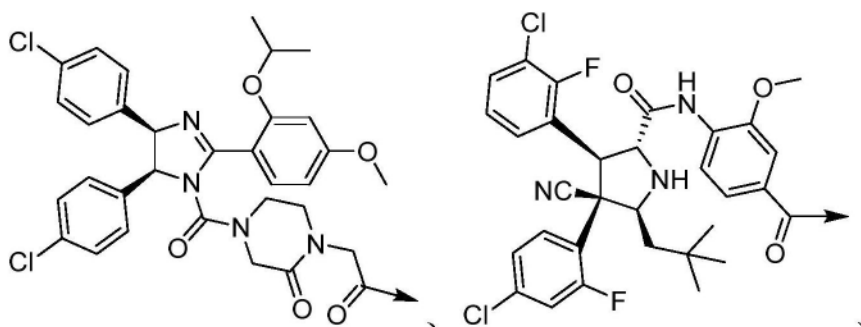
[0629]



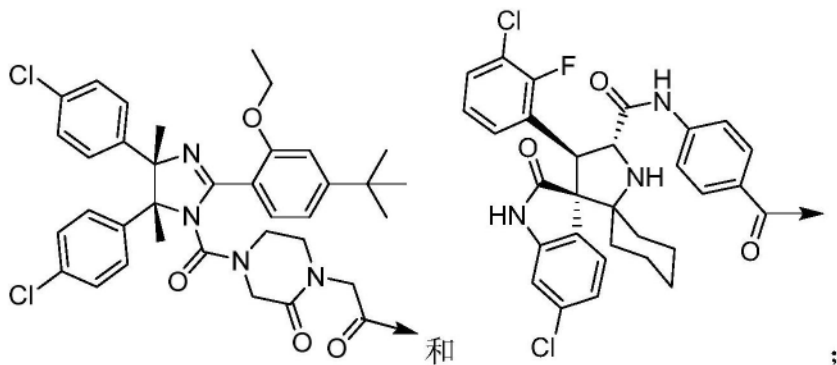
[0630] 其中箭头表示与L的共价键,

[0631] 或其E3连接酶结合衍生物。

[0632] 在一些实施例中,E3连接酶结合部分选自以下:



[0633]



[0634] 其中箭头表示与L的共价键,

[0635] 或其E3连接酶结合衍生物。

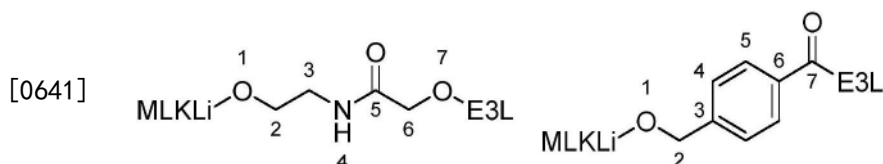
[0636] 在一些实施例中,E3连接酶结合衍生物是本文所描述的E3连接酶结合部分中的任一种的任选取代的衍生物。

[0637] L

[0638] 在式(X)化合物中,L表示共价地连接MLKLi和E3L的接头。可以使用任何合适的连接基团,只要其与MLKLi和E3L相容,不干扰MLKLi和E3L与其相应蛋白靶标的结合,并且允许泛素从E3连接酶转移到MLKL。

[0639] 在一些实施例中,接头的最短线性链长度为1个至50个原子。

[0640] 如本文所使用的,“最短线性链长度”定义了定义本发明化合物中从MLKLi到E3L的最短路径的链中的原子数。例如,以下结构中的每个结构的最短线性链长度是7个原子(在每个结构中对最短链长度进行编号):



[0642] 在一些实施例中,接头的最小最短线性链长度为至少1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个原子。接头的最大最短线性链长度可以不超过50个、45个、40个、35个、30个、25个、20个、15个、10个、9个、8个或7个原子。接头的特征可以是这些最小长度中的任一个到这些最大长度中的任一个的最短线性链长度,只要最小值小于最大值。例如,接头的特征可以是最短线性链长度为1个至35个原子、1-25个原子、1-20个原子、1-10个原子、2-10个原子、3-10个原子或5-9个原子。

[0643] 在一些实施例中,接头是任选地被一个或多个选自以下的基团间杂的 C_{1-50} 烷基:

[0644] a. -O-,

[0645] b. -NR^z-,

[0646] c. C_{3-8} 环烷基,

[0647] d. 芳基,

[0648] e. C_{1-4} 烷芳基,

[0649] f. 杂芳基,

[0650] g. (C_{1-4} 烷氧基)₁₋₄芳基,

[0651] h. 卤代芳基,

[0652] i. 4-8元非芳香族杂环基,

[0653] j. -C(O)NR^z-,

[0654] k. 烯基,

[0655] l. 炔基,

[0656] 其中每个R^z独立地选自H和 C_{1-4} 烷基,

[0657] 并且其中所述一个或多个基团a-1中的每一者可进一步任选地被选自以下的基团取代: C_{3-6} 环烷基、卤代、-OH、-CN、-NR^z₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基酮、-COOH、-C(O)N(R^z)₂和-NR^zC(O)R^z。在一些实施例中,所述一个或多个基团a-1可任选地被选自氧代、-C(O)N(R^z)₂和-NR^zC(O)R^z的基团取代。

[0658] 在一些实施例中,所述一个或多个基团a-1中的每一者可进一步任选地被选自以下的基团取代:卤代、-OH、-CN、-NR^z₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、 C_{1-4} 烷基酮、-COOH、-C(O)N(R^z)₂和-NR^zC(O)R^z。在一些实施例中,所述一个或多个基团a-1可任选地被选自氧代、-C(O)

$N(R^z)_2$, 和 $-NR^zC(O)R^z$ 的基团取代。

[0659] C_{1-50} 烷基可以任选地被任何数量的基团 a-1 间杂, 只要接头的稳定性足以在生理条件下维持 MLKLi 与 E3L 之间的共价连接。通常在沿着 C_{1-50} 烷基链的连续位置处包含不多于 2 个任选的间杂基团。在一些实施例中, C_{1-50} 烷基接头可以任选地被任何数量的基团 a-1 间杂并且任选地被取代。

[0660] 在一些实施例中, C_{1-50} 烷基接头可以包括所述一个或多个基团 a-1 中的 0 个、1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、17 个、18 个、19 个或 20 个。在一些实施例中, C_{1-50} 烷基接头可以包括这些数量中的任何数量至这些数量中任何其它数量的任何数量的基团 a-1, 例如, 1 个至 20 个或 4-12 个基团。

[0661] 在一些实施例中, 杂芳基包括至少一个 N 杂原子, 例如三唑基或吡唑基, 优选地吡唑基。

[0662] 接头可以包括部分 $-(OCH_2CH_2)_v-$, 其中 v 是 1 至 15 的整数。包含重复环氧乙烷部分可以有助于控制本发明的化合物的亲水性 (以及因此的溶解度)。在一些实施例中, 接头可以包括 1-6 个乙二醇单元, 优选地 2-5 个乙二醇单元。

[0663] 接头可以包括至少一个选自一些偶联部分: $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^z-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-NR^zC(O)NR^z-$ 、 $-OC(O)NR^z-$ 、三唑基、芳基、未经 α, β 取代的酮、 β -羟基-酮、4-8 元杂芳基、不饱和和 C_6 环烷基和任选取代的 C_2 烯基, 其中每个 R^z 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基。偶联部分通常是用于将 MLKLi 与 E3L 偶联的反应的产物。在一些实施例中, 偶联部分选自: $-C(O)O$ 、 $C(O)NR^z-$ 、三唑基、芳基、4-8 元杂芳基 (如吡唑基) 和芳基。

[0664] 在一些实施例中, 接头是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的 C_{1-50} 烷基: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷氧基芳基、卤代、 C_{1-6} 烷基卤代、 C_{1-6} 烷氧基卤代、羧基、酯、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、二取代的氨基、酰基、酮、经取代的酮、酰胺、氨基酰基、经取代的酰胺、二取代的酰胺、硫醇、烷硫基、硫代、硫酸酯、磺酸酯、亚磺酰基、经取代的亚磺酰基、磺酰基、经取代的磺酰基、磺酰胺、经取代的磺酰胺、二取代的磺酰胺、芳基、 arC_{1-6} 烷基、杂环基和杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基以及含有其的基团可以进一步任选地被取代。

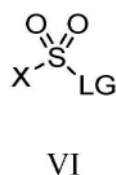
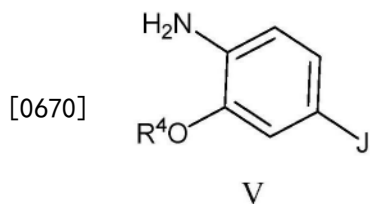
[0665] 在一些实施例中, 接头是任选地被一个或多个选自以下的基团取代的 C_{1-50} 烷基: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-4} 环烷基、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基芳基、卤代、 C_{1-4} 烷基卤代、 C_{1-4} 烷氧基卤代、羧基、酯、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、二取代的氨基、酰基、酮、经取代的酮、酰胺、硫醇、烷硫基、硫代、硫酸酯、磺酸酯、亚磺酰基、杂环基和杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基以及含有其的基团可以进一步任选地被取代。

[0666] C_{1-50} 烷基可以任选地被任何数量的基团取代, 只要接头的稳定性足以在生理条件下维持 MLKLi 与 E3L 之间的共价连接。通常在沿着 C_{1-50} 烷基链的连续位置处包含不多于 2 个任选的取代基团。

[0667] 典型地, 本发明的化合物可通过本领域已知的技术制备。

[0668] 另一方面, 还提供了用于制备式 (I) 化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的方法。在一些实施例中, 所述方法包括以下 4 个步骤中的任一项:

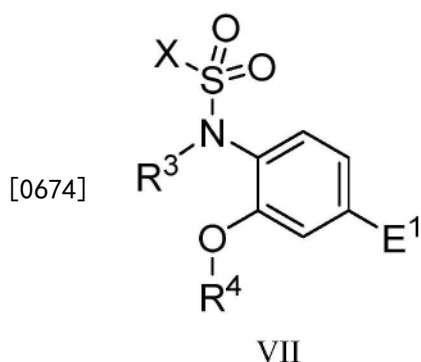
[0669] ●使式(V)化合物与式(VI)化合物反应,



[0671] 其中X、J和R⁴如针对式(I)所定义的,并且

[0672] LG是离去基团,如卤代。离去基团可以是能够作为亲电体激活式(VI)化合物的磺酰基部分的任何基团,所述亲电体能够在适当条件下与式(V)化合物的游离苯胺氮反应。

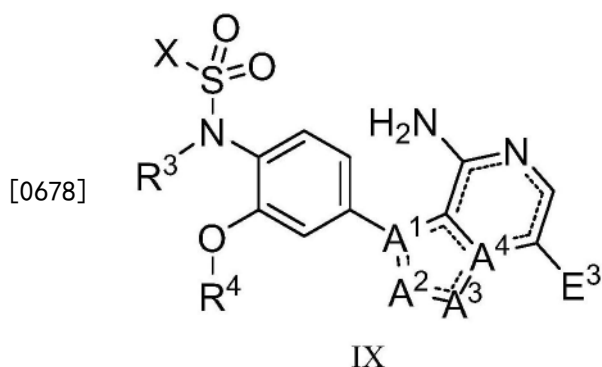
[0673] ●使式(VII)化合物与式(VIII)化合物反应,



[0675] 其中X、R³、R⁴和J如针对式(I)或其任何实施例所定义的;

[0676] E¹和E²是适于引导钯催化的交叉偶联反应的亲电子对。在一些实施例中,E¹和E²选自卤代、硼酸、硼酸酯和三氟甲磺酸酯,或能够转化为这些部分中的任何部分的基团,如羟基、混合酸酐、四氟苯基醚等。在一些实施例中,E¹是卤代,并且E²选自硼酸、硼酸酯和三氟甲磺酸酯。在一些实施例中,E²是卤代,并且E¹选自硼酸、硼酸酯和三氟甲磺酸酯;

[0677] ●使式(IX)化合物与式(X)化合物反应,



[0679] 其中X、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A³和A⁴如针对式(I)或其任何实施例所定义;

[0680] E³和E⁴是适于引导钯催化的交叉偶联反应的亲电子对。在一些实施例中,E³和E⁴选自卤代、硼酸、硼酸酯和三氟甲磺酸酯,或能够转化为这些部分中的任何部分的基团,如羟基、混合酸酐、四氟苯基醚等。在一些实施例中,E³是卤代,并且E⁴选自硼酸、硼酸酯和三氟甲磺酸酯。在一些实施例中,E⁴是卤代,并且E³选自硼酸、硼酸酯和三氟甲磺酸酯;

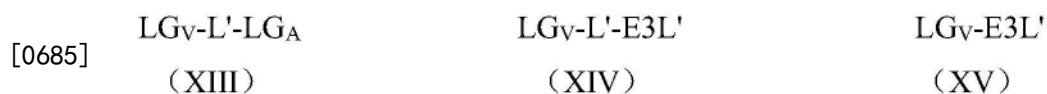
[0681] ●将式(I)化合物转化为其盐之一。

[0682] 在上述方法的一些实施例中,式(V)-(X)化合物中的反应性部分用适当的保护基

团进行官能化。

[0683] 这些步骤的实施例在下文的一般方案中示出。

[0684] 在一些实施例中,所述方法包括与式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 中的一种或多种反应



[0686] 其中

[0687] L' 是接头部分或接头部分的受保护形式;

[0688] E3L' 是E3连接酶结合部分或E3连接酶结合部分的受保护形式;

[0689] LG_V 是在与其偶联配偶体的反应中可裂解的基团,其中所述偶联配偶体选自式 (I)、式 (1A)、式 (1B)、式 (1A')、式 (1B')、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII) 和式 (VIII) 化合物;并且

[0690] LG_A 是H或在使部分L' 与E3L' 反应的后续步骤中可裂解的基团。

[0691] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (I) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0692] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (1A) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0693] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (1B) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0694] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (1A') 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0695] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (1B') 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0696] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (II) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0697] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (III) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0698] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (IV) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0699] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (V) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0700] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (VI) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0701] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (VII) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0702] 在一些实施例中,所述方法包括使式 (VIII) 化合物与选自由式 (XIII)、式 (XIV) 和式 (XV) 组成的组的化合物反应。

[0703] 在一些实施例中,L' 可以在E3L' 脱保护之前脱保护。在一些实施例中,L' 可以在E3L' 的脱保护之后脱保护。

[0704] 在一些实施例中,L'可以在与偶联配偶体偶联之前脱保护。在一些实施例中,L'可以在与偶联配偶体偶联后脱保护。

[0705] 在一些实施例中,L'可以在LG_A裂解之前脱保护。在一些实施例中,L'可以在LG_A裂解后脱保护。

[0706] 在一些实施例中,E3L'可以在与偶联配偶体偶联之前脱保护。在一些实施例中,E3L'可以在与偶联配偶体偶联后脱保护。

[0707] 在一些实施例中,E3L'可以在LG_A裂解之前脱保护。在一些实施例中,E3L'可以在LG_A裂解后脱保护。

[0708] 在一些实施例中,使LG_A在与偶联配偶体偶联之前裂解。在使LG_A在与偶联配偶体偶联之前裂解的优选实施例中,所述方法包括使式(XIII)化合物与式(XIV)化合物反应,由此形成式(XV)化合物。在一些实施例中,使LG_A在与偶联配偶体偶联后裂解。

[0709] 在一些实施例中,涉及与式(XIII)、式(XIV)和式(XV)中的一种或多种反应的方法包括钯介导的交叉偶联反应。

[0710] 在一些实施例中,涉及与式(XIII)、式(XIV)和式(XV)中的一种或多种反应的方法包括氨基蛋白基团的脱保护。

[0711] 在以上方法的一些实施例中,其中PG¹是氨基保护基团,所述方法进一步包括脱保护步骤。

[0712] 这些步骤的实施例在下文的合成中示出。

[0713] 用于进行这些步骤中的每一个的特定试剂和条件将取决于为每个反应配偶体选择的特定取代基。技术人员将容易理解如何确定和/或优化这些试剂和条件。类似地,当起始材料不是可商购的时,技术人员将能够基于先前所描述的技术和反应来设计和实施其制备。这些步骤的实施例参考本文所描述的特定化合物在实例中提供。

[0714] 方法

[0715] 另一方面,提供了用于抑制有需要的受试者中的坏死性凋亡的方法,所述方法包括施用治疗有效量的根据式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

[0716] 不希望受理论束缚,据信本发明的化合物通过与混合谱系激酶结构域样(MLKL)蛋白的假激酶结构域的ATP结合位点结合并通过泛素-蛋白酶体途径触发其泛素化和蛋白质降解来治疗坏死性凋亡。

[0717] 如此,另一方面,存在一种降解混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的方法。如本文在本发明的上下文中所使用的,术语“降解(degrading)”和“降解(degradation)”将被本领域技术人员理解为意指通过泛素-蛋白酶体途径对蛋白质的部分或完全蛋白水解。E3泛素连接酶促使泛素从E2泛素偶联酶转移,导致靶蛋白的泛素化和蛋白酶体的降解。

[0718] 如本文所使用的,术语“有效量”意指将引起例如由研究人员或临床医生所探寻的组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的药物或药剂的量。此外,术语“治疗有效量”意指与未接受此种量的相应受试者相比,导致疾病、病症或副作用的改善的治疗、治愈、防止或缓解,或疾病或障碍的进展率降低的任何量。所述术语在其范围内还包含有效增强正常生理功能的量。

[0719] 在本公开的一个实施例中,根据式(I)的化合物的施用抑制MLKL的构象变化。在另

一个实施例中,MLKL的构象变化涉及MLKL的四螺旋束(4HB)结构域的释放。在另一个实施例中,化合物的施用抑制MLKL的低聚。在又一个实施例中,化合物的施用抑制MLKL向细胞膜的易位。在另外的实施例中,化合物的施用抑制MLKL的构象变化,抑制MLKL的低聚并抑制MLKL向细胞膜的易位。

[0720] 设想本公开的一些化合物可以与多种物种的MLKL结合并抑制坏死性凋亡。

[0721] 如本文所使用的,如本领域技术人员理解的术语“假激酶结构域”意指含有催化失活或催化缺陷的激酶结构域的蛋白质。“假激酶结构域”通常被称为“蛋白激酶样结构域”,因为这些结构域缺乏已知催化磷酸基转移的保守残基。本领域技术人员将理解,尽管预测假激酶结构域主要作为催化独立的蛋白质相互作用模块起作用,但已经将若干个假激酶结构域归因于意想不到的催化功能。因此,在本公开中,术语“假激酶结构域”包含缺乏激酶活性的“假激酶结构域”和具有弱激酶活性的“假激酶结构域”。

[0722] 如本文所使用的,如本领域技术人员理解的术语“ATP结合位点”意指促进ATP附着于靶蛋白的蛋白质亚基的特异序列。ATP结合位点是蛋白质微环境,其中ATP被捕获并水解为ADP,从而释放能量,该能量被蛋白质利用以通过改变蛋白质形状和/或使酶具有催化活性起作用。在假激酶结构域中,“ATP结合位点”通常被称为“假活性位点”。术语“ATP结合位点”也可被称为“核苷酸结合位点”,因为在此位点处的结合包含除ATP以外的核苷酸的结合。本领域技术人员将理解,术语“核苷酸”包含任何核苷酸。示例性核苷酸包含但不限于AMP、ADP、ATP、AMPPNP、GTP、CTP和UTP。

[0723] 如本文所描述的,坏死性凋亡抑制包含坏死性凋亡的完全和部分抑制。在一个实施例中,坏死性凋亡的抑制是完全抑制。在另一个实施例中,坏死性凋亡的抑制是部分抑制。

[0724] 化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合可抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化,或化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合可不抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。如本文所描述的,本公开证明与MLKL蛋白质的假激酶结构域的ATP结合位点结合的化合物可抑制坏死性凋亡,而不抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。在一个实施例中,化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合不抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。在另一个实施例中,化合物与MLKL的假激酶结构域的ATP结合位点的结合抑制效应子激酶对MLKL的磷酸化。

[0725] RIP1、RIP3和MLKL是坏死途径中涉及的三种蛋白质。在坏死刺激(例如在合适的细胞系上使用TNF、SMAC模拟物和QVD-OPh的组合)时,RIP1自动磷酸化,从而导致与RIP3结合,其进而自身自动磷酸化。激活的RIP3使MLKL磷酸化,从而导致引起其坏死活性的公认构象变化(Murphy,《免疫学(Immunity)》,39,第443-453页,2013)。MLKL作用于RIP1和RIP3的下游,并且因此被理解为坏死性凋亡的关键效应子。本发明的化合物可与MLKL结合并阻断这种构象变化或其激活中的任何其它关键事件。

[0726] 本发明的化合物可以对MLKL具有选择性。在一些实施例中,本发明的化合物相对于RIP1对MLKL具有选择性。在一些实施例中,本发明的化合物相对于RIP3对MLKL具有选择性。在一些实施例中,本发明的化合物相对于RIP1和RIP3对MLKL具有选择性。与RIP1和/或RIP3的选择性相比,选择性化合物对MLKL的选择性可以是5倍、10倍、50倍、100倍、500倍、1000倍或更高。典型地,相对选择性可以通过比较与相关蛋白质(即MLKL和RIP1和RIP3中的

任一者或两者)结合的每种相应化合物的 K_D 值来评估。合适的测定条件在下面的实例中描述。对MLKL具有选择性的化合物可以避免与RIP1和/或RIP3功能丧失相关的不期望的副作用。

[0727] 在另一方面,提供了式(X)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药在制备用于抑制受试者中的坏死性凋亡的药物中的用途。

[0728] 在另一方面,提供了包括式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物用于抑制受试者中的坏死性凋亡的用途。

[0729] 在另一方面,提供了式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药用于抑制坏死性凋亡的用途。

[0730] 在另一方面,提供了包括式(X)化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物用于抑制坏死性凋亡的用途。

[0731] 在又另一方面,提供了根据式(X)的化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药,其用于抑制坏死性凋亡。

[0732] 在又另一方面,提供了包括根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物,其用于抑制坏死性凋亡。在一些实施例中,所述组合物是药物组合物。

[0733] 在又另一方面,当用于抑制坏死性凋亡时,提供了根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。

[0734] 在又另一方面,当用于抑制坏死性凋亡时,提供了包括根据式(X)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药的组合物。

[0735] 在另一方面,提供了抑制MLKL的方法,其包括使细胞与有效量的式(X)化合物、或其盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药接触。

[0736] 式(X)化合物的盐优选地是药学上可接受的,但将理解,非药学上可接受的盐也落在本公开的范围,例如,因为这些可用作制备药学上可接受的盐或不需要施用给受试者的方法中的中间体。

[0737] 术语“药学上可接受的”可用于描述其任何盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药,或任何其它化合物,它们在施用给受试者后能够(直接或间接)提供式(X)化合物、或其活性代谢物或残留物并且典型地对受试者无害。

[0738] 合适的药学上可接受的盐包含但不限于药学上可接受的无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氢氟酸和氢溴酸的盐;或药学上可接受的有机酸如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、磺胺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、软脂酸、油酸、月桂酸、泛酸、单宁酸、抗坏血酸和缬氨酸的盐。

[0739] 碱盐包含但不限于与药学上可接受的阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、锌、铵、烷基铵(如由三乙胺形成的盐)、烷氧基铵(如与乙醇胺形成的那些)形成的那些,以及由乙二胺、胆碱或氨基酸如精氨酸、赖氨酸或组氨酸形成的盐。关于药学上可接受的盐的类型和其形成的一般信息是本领域技术人员已知的,并且如一般文本如“《药用盐手册(Handbook of Pharmaceutical salts)》”P.H.Stahl,C.G.Wermuth,第1版,2002,威利-VCH出版社(Wiley-VCH)中所描述。

[0740] 在化合物是固体的情况下,本领域技术人员将理解,本发明的化合物、药剂和盐可以以不同的晶体或多晶型形式存在,所有这些形式都在本发明和指定的式的范围内。

[0741] 本发明包含式(X)化合物的所有晶体形式,包含无水晶体形式、水合物、溶剂化物和混合溶剂化物。如果这些晶体形式中的任一种表现出多态性,则所有多晶型物都在本发明的范围内。

[0742] 在适用情况下,式(X)旨在涵盖化合物的溶剂化形式和非溶剂化形式。因此,式(X)包含具有所示结构的化合物,包括水合形式或溶剂化形式以及非水合形式和非溶剂化形式。

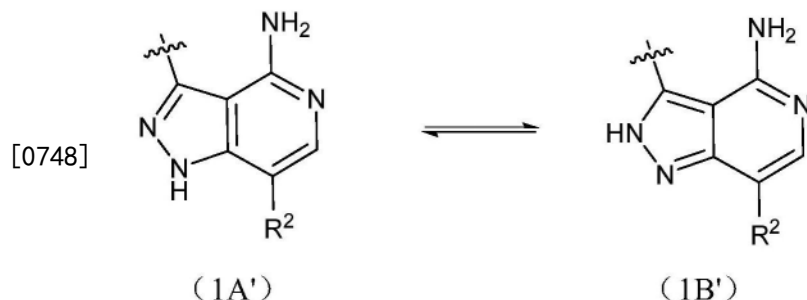
[0743] 式(X)化合物、或其盐、互变异构体、N-氧化物、多晶型物或前药可以以溶剂化物的形式提供。溶剂化物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且可以在结晶过程期间与药学上可接受的溶剂如水、醇如甲醇、乙醇或异丙醇、DMSO、乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、乙酸等形成,其中溶剂化物通过非共价结合或通过占据晶格中的孔形成晶格的一部分。当溶剂为水时形成水合物,当溶剂为醇时形成醇化物。本发明的化合物的溶剂化物可以在本文所描述的过程期间方便地制备或形成。通常,出于本发明的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0744] 碱性含氮基团可以用以下药剂季铵化:如C₁₋₆烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯;以及其它。

[0745] 含氮基团也可被氧化以形成N-氧化物。

[0746] 形成结晶固体的式(X)化合物、或其盐、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和/或前药可表现出多态性。化合物、盐、互变异构体、N-氧化物、溶剂化物和/或前药的所有多晶型形式都在本发明的范围内。

[0747] 式(I)化合物(以及因此式(X)化合物)可以表现出互变异构。互变异构体是典型地存在于平衡中的分子的两种可互换的形式。当作为部分MLKLi包含在本发明的化合物中时,式(I)化合物的任何互变异构体应理解为在本发明的范围内。例如,当R¹是H时,式(1A)和(1B)化合物可以作为互变异构体存在,例如彼此处于平衡。其中R¹是H的式(1A)和(1B)化合物在下面描绘式(1A')和(1B')化合物。处于平衡的式(1A')至(1B')化合物的比例可取决于特定化合物和条件,如溶剂、温度、浓度等。此平衡可如下描述:



[0749] 对于本文所描述的任何含吡唑的化合物,包含式(II)、(III)、(IV)、(VIII)、(IX)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)和(XXIV)化合物以及化合物1-173和化合物1001-1145,可发生类似的互变异构。这些化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内设想和考虑。另外,本文所描述的化合物可能存在另外的互变异构形式,例如取决于所选的各种取代基。

[0750] 式(X)化合物可含有一个或多个立体中心。式(X)化合物的所有立体异构体都在本

发明的范围内。立体异构体包含对映异构体、非对映异构体、几何异构体(E和Z烯烃形式以及顺式和反式取代型)和阻转异构体。在一些实施例中,化合物是式(X)化合物在任何立体中心的立体异构富集形式。化合物可在一种立体异构体中比在另一种立体异构体中富集至少约60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%。

[0751] 式(X)化合物、或其盐、互变异构体、溶剂化物、N-氧化物和/或立体异构体可以关于化合物中存在的原子的一种或多种同位素而同位素富集。例如,化合物可以关于以下少量同位素中的一种或多种富集: ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 和/或 ^{17}O ,优选地 ^2H 。当同位素的丰度大于其自然丰度时,可认为其是富集的。

[0752] “前药”是可能不完全满足本文提供的化合物的结构要求,但在向受试者或患者施用后在体内被修饰,以产生本文提供的式(X)化合物的化合物。例如,前药可以是如本文提供的化合物的酰化衍生物。前药包含其中羟基、羧基、胺基或巯基与以下任何基团结合的化合物,当向哺乳动物受试者施用时,所述基团裂解以分别形成游离的羟基、羧基、氨基或巯基。前药的实例包含但不限于本文提供的化合物中的醇和胺官能团的乙酸酯(盐)、甲酸酯(盐)、磷酸酯(盐)和苯甲酸酯(盐)衍生物。本文提供的化合物的前药可以以这样的方式来制备:对化合物中存在的官能团进行修饰,使得修饰物在体内裂解以产生母体化合物。

[0753] 前药包含其中氨基酸残基、或者两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链与式(X)化合物的游离氨基和酰胺基共价地连接的化合物。氨基酸残基包含通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸,并且还包含4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸(norvlin)、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和蛋氨酸。前药还包含其中碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺和烷基酯通过羰基碳前药侧链与式(X)的以上取代基共价地结合的化合物。

[0754] 药物组合物可由根据式(X)的化合物配制用于任何适当的施用途径,包含例如口服、直肠、鼻腔、阴道、局部(包含经皮、口腔、眼部和舌下)、肠胃外(包含皮下、腹膜内、皮内、血管内(例如静脉内)、肌肉内、脊柱、颅内、鞘内、眼内、眼周、眶内、滑膜内和腹膜内注射、脑池内注射以及任何其它类似的注射或输注技术)、吸入、吹入、输注或植入技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或混悬剂)。

[0755] 在某些实施例中,适合用于口服使用或肠胃外使用的形式的组合物是优选的。合适的口服形式包含例如片剂、糖锭剂、锭剂、水性或油性的混悬剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂,或者糖浆剂或酏剂。对于静脉内、肌肉内、皮下或腹膜内施用,一种或多种化合物可以与无菌水性溶液组合,所述无菌水性溶液优选地与接受者的血液等渗。此类制剂可以通过以下方式制备:将固体活性成分溶解在含有生理相容性物质如氯化钠或甘氨酸钠并具有与生理条件相容的缓冲pH的水中以产生水性溶液,并且使得所述溶液无菌。制剂可以存在于单位剂量容器或多剂量容器(如密封的安瓿或小瓶)中。组分的实例描述于《马丁代尔大药典(Martindale-The ExtraPharmacopoeia)》(伦敦英国医药出版社(Pharmaceutical Press,London)1993)和《雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第21版,2005,利平科特·威廉姆斯和威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins))。所有方法都包含使活性成分,例如由式(X)定义的化合物、或其药学上可接受的盐或其前药与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步

骤。通常,药物组合物是通过以下方式制备:使活性成分,例如由式(X)定义的化合物、或其药学上可接受的盐或其前药与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀且充分地结合,并且然后,如果必要的话,将产物成形为所期望的制剂。在药物组合物中,活性对象化合物以足以产生所期望效果的量包含在内。在一些实施例中,本发明的方法包括施用包含式(X)化合物、或其药学上可接受的盐或其溶剂化物以及药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂的药物。

[0756] 在本说明书的上下文中,术语“施用(administering)”和所述术语的变型包含“施用(administer)”和“施用(administration)”包含通过任何适当的方式使本发明的化合物或组合物接触生物体或表面,或将本发明的化合物或组合物施用、递送或提供给生物体或表面。

[0757] 为了抑制坏死性凋亡,根据本发明的生物活性化合物的剂量可以在宽范围内变化并且可以根据个体需要进行调整。根据本发明的活性化合物通常以治疗有效量施用。每日剂量可以作为单剂量或多剂量施用。可与载体材料组合以产生单剂型的活性成分的量将取决于所治疗的受试者和特定的施用模式而变化。

[0758] 然而,将理解,针对任何特定受试者的具体剂量水平将取决于多种因素,包含所采用的具体化合物的活性、受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、施用时间、施用途径、以及排泄率、药物组合(即用于治疗受试者的其它药物),以及经受疗法的特定病症的严重程度。此类治疗可以根据需要经常施用,并且被施用由治疗医师判断为必要的时间段。本领域技术人员将理解,对于每个个体,可能需要优化待施用的式(X)化合物的剂量方案或治疗有效量。

[0759] 还将理解,治疗不同的病症可能需要不同的剂量。药剂的有效量是引起坏死性凋亡的统计学上显著减少的量。

[0760] 对于体外分析,坏死性凋亡抑制可通过用于测量TSQ诱导的坏死性凋亡的测定来确定,如本文定义的生物学试验中所定义。

[0761] 术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”和“疗法(therapy)”在本文中用于是指治疗性疗法、预防性疗法和防止性疗法。因此,在本公开的上下文中,术语“治疗(treating)”涵盖治愈、缓解或减轻坏死性凋亡和/或相关疾病或其症状的严重程度。

[0762] “防止(Preventing)”或“防止(prevention)”意指防止坏死性凋亡的发生或如果在施用本发明的化合物或药物组合物之后发展坏死性凋亡,则减轻坏死性凋亡的严重程度。

[0763] “受试者”包含任何人或非人动物。因此,本发明的化合物除了可用于人类治疗之外,还可以用于哺乳动物的兽医治疗,哺乳动物包含伴侣动物和农场动物,如但不限于狗、猫、马、牛、羊和猪。

[0764] 术语“抑制”用于描述导致防止、减少或以其它方式缓解坏死性凋亡和/或MLKL功能的任何形式的抑制,包含完全和部分抑制。

[0765] 术语“降解”用于描述靶蛋白的任何程度的降解,其导致MLKL功能减弱,并且以其它方式导致坏死性凋亡的改善。在一些实施例中,本发明的化合物触发其结合的靶MLKL蛋白的基本上完全降解。因此,本文还描述了降解受试者的MLKL的方法,所述方法包括向受试者施用本发明的化合物。

[0766] 由于本发明的化合物包含基于AU 2021904206中描述的一系列MLKL抑制剂的MLKL结合部分-MLKL_i (通过引用完全并入本文), 因此本发明化合物既可以抑制也可以降解MLKL, 这可以增强对受试者坏死性凋亡的改善。

[0767] 本发明的化合物可以与如上文所描述的载体、稀释剂和/或赋形剂一起施用。

[0768] 本公开的方法可用于防止或治疗受试者的以下一种或多种疾病、一种或多种病状和/或一种或多种病症:

[0769] ●骨骼、关节、结缔组织和软骨疾病, 如骨质疏松症、骨髓炎 (包含慢性复发性多病灶性骨髓炎)、关节炎 (包含例如骨关节炎、类风湿性关节炎和银屑病关节炎)、缺血性坏死、进行性骨化性纤维发育不良、佝偻病、库欣综合征;

[0770] ●肌肉疾病, 如肌营养不良, 例如像杜氏肌营养不良、强直性肌营养不良、肌病和肌肉衰弱;

[0771] ●皮肤疾病, 如皮炎、湿疹、牛皮癣、衰老或甚至瘢痕改变;

[0772] ●心血管疾病, 如心脏和/或血管缺血、心肌梗死、缺血性心脏病、慢性或急性充血性心力衰竭、心律失常、心房颤动、心室颤动、阵发性心动过速、充血性心脏衰竭、肥厚性心脏病、缺氧、低氧、由于用抗癌剂的疗法引起的副作用;

[0773] ●循环系统疾病, 如动脉粥样硬化、动脉硬化和外周血管疾病、中风包含脑血管中风、动脉瘤;

[0774] ●血液系统和血管疾病, 如: 贫血、再生障碍性贫血、血管淀粉样变性、出血、镰状细胞病、红细胞分裂综合征、中性粒细胞减少、白细胞减少、髓质发育不全、全血细胞减少症 (pancytopenia)、血小板减少、血友病;

[0775] ●肺病, 包含肺炎、哮喘; 肺部阻塞性慢性疾病, 例如像慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、慢性支气管炎和肺气肿;

[0776] ●胃肠道疾病, 如溃疡; 炎性肠病 (IBD), 包含克罗恩病、溃疡性结肠炎;

[0777] ●肝病, 例如像肝炎特别是病毒来源或具有其它感染原作为病原体的肝炎、自身免疫性肝炎、暴发性肝炎、炎性肝炎、某些遗传性代谢障碍、威尔逊氏病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD), 包含非酒精性肝性脂肪变性和/或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 由于毒素和药物引起的肝病, 如药物诱导的肝损伤、乙醇 (或酒精) 诱导的肝病;

[0778] ●胰腺疾病, 例如像急性或慢性胰腺炎;

[0779] ●代谢疾病, 如糖尿病, 包含糖尿病、糖尿病前期和尿崩症; 甲状腺炎;

[0780] ●肾病, 如急性肾病 (如急性肾损伤 (AKI), 包含缺血再灌注损伤 (IRI)) 或肾小球肾炎;

[0781] ●病毒和细菌感染, 如败血症;

[0782] ●由化学品、毒素或药物引起的严重中毒;

[0783] ●与获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 相关的退行性疾病;

[0784] ●与衰老相关的病症, 如加速衰老综合征;

[0785] ●炎症性疾病, 如末端回肠炎包含克罗恩病、类风湿性多发性关节炎、TNF诱导的全身炎症综合征;

[0786] ●自身免疫疾病, 如红斑狼疮 (包含系统性红斑狼疮)、抗裂RIPK1诱导的自身炎症 (CRIA) 综合征;

- [0787] ●牙科疾病,如导致组织退化的疾病例如像牙周炎;
- [0788] ●眼科疾病或病症,包含糖尿病视网膜病变、青光眼、黄斑变性、视网膜变性、视网膜色素变性、视网膜裂孔或撕裂、视网膜脱离、视网膜缺血、与创伤相关的急性视网膜病、炎症性变性、术后并发症、药物性视网膜病变、白内障、视锥细胞变性;
- [0789] ●听音道病症,如由抗生素引起的耳硬化和耳聋;
- [0790] ●缺血再灌注损伤,包含视网膜缺血再灌注损伤;
- [0791] ●神经元丢失,包含阿尔茨海默病和神经退行性疾病如肌萎缩性侧索硬化(ALS;也称为运动神经元疾病(MND)和夏科氏(Charcot)疾病);
- [0792] ●与线粒体相关的疾病(线粒体病理学),如弗里德里希共济失调、先天性肌营养不良伴结构性线粒体异常、某些肌病(MELAS综合征、MERFF综合征、皮尔逊综合征)、MIDD(线粒体糖尿病和耳聋)综合征、沃尔弗拉姆综合征、肌张力障碍;
- [0793] ●癌症和转移,包含但不限于肺和支气管癌,包含非小细胞肺癌(NSCLC)、鳞状肺癌、细支气管肺泡癌(BAC)、肺腺癌和小细胞肺癌(SCLC);前列腺癌,包含雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌;乳腺癌,包含转移性乳腺癌;胰腺癌;结肠和直肠癌;甲状腺癌;肝和肝内胆管癌;肝细胞癌;胃癌;子宫内膜癌;黑色素瘤;肾癌、肾盂癌、膀胱癌、子宫体癌和子宫颈癌;卵巢癌,包含进行性上皮或原发性腹膜癌;多发性骨髓瘤;食管癌,包含食管鳞状细胞癌和腺癌;急性骨髓性白血病(AML);慢性骨髓性白血病(CML),包含加速CML和CML急变期(CML-BP);淋巴细胞性白血病;骨髓性白血病;急性淋巴细胞白血病(ALL);慢性淋巴细胞白血病(CLL);霍奇金病(HD);非霍奇金淋巴瘤(NHL),包含滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤;B细胞淋巴瘤,包含弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL);T细胞淋巴瘤;多发性骨髓瘤(MM);淀粉样变;瓦尔登斯特罗姆巨球蛋白血症;骨髓增生异常综合征(MDS),包含难治性贫血(RA)、难治性贫血伴环状铁幼粒细胞增多(RARS)、(难治性贫血伴母细胞增多(RAEB)和转化中的RAEB(RAEB-T);和骨髓增生综合征;脑癌,包含胶质瘤/胶质母细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和成人间变性星形细胞瘤;神经内分泌癌,包含转移性神经内分泌肿瘤;头颈癌,包含例如头颈部鳞状细胞癌和鼻咽癌;口腔癌、咽癌和小肠癌;骨癌;软组织肉瘤;以及绒毛结肠腺瘤;以及
- [0794] ●中枢神经系统(CNS)疾病,如多发性硬化(MS)。
- [0795] 在一些实施例中,本公开的方法可用于治疗和/或防止本文公开的任何一种或多种疾病、病状和/或病症。例如,在一些实施例中,提供了用于治疗和/或防止以下任何一种或多种的方法:视网膜缺血再灌注损伤、慢性复发性多病灶性骨髓炎、再生障碍性贫血、CRIA、乙醇诱导的肝病、NASH、炎症性肝炎、急性肾损伤、IRI、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病、中风、系统性红斑狼疮、心肌梗死、糖尿病、克罗恩病、炎症肠病和COPD,包括向有需要的受试者施用有效量的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、N-氧化物、立体异构体和/或前药。
- [0796] 这些方法还可用于保护细胞、组织和/或移植器官,无论是在移植之前、期间(移除、运输和/或再植入)或之后。
- [0797] 在一些实施例中,本发明的化合物可以与另外的活性药物成分(API)组合施用。API可以是适合用于治疗与坏死性凋亡相关的任何疾病、病状和/或病症的任何成分,如本文所描述的那些。本发明的化合物可以与本文所描述的任何药物组合物中的另外API共同

配制,或者本发明的化合物可以以同时、顺序或单独的方式施用。同时施用包含与其它API同时施用本发明的化合物,无论是共同配制的还是通过相同或不同途径施用的单独剂型。顺序施用包含根据决定的剂量方案,通过相同或不同途径施用本发明的化合物和其它API,如在其它的约0.5、1、2、3、4、5或6小时内。当顺序施用时,本发明的化合物可在施用其它API之前或之后施用。单独施用包含根据彼此独立的方案(可以相同或不同)并通过适合于任一活性的任何途径施用本发明的化合物和其它API。

[0798] 这些方法可包括以任何药学上可接受的形式施用式(X)化合物。在一些实施例中,式(X)化合物以药学上可接受的盐、溶剂化物、N-氧化物、多晶型物、互变异构体或前药的形式,或这些形式以任何比率的组合提供。

[0799] 这些方法还可包括将包含式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、N-氧化物、多晶型物、互变异构体或前药的药物组合物施用给有需要的受试者。药物组合物可包括本文所描述的任何药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

[0800] 如本文定义的式(X)化合物、或其药学上可接受的盐或前药可通过任何合适的方式施用,例如,口服、直肠、鼻腔、阴道、局部(包含口腔和舌下)、肠胃外如通过皮下、腹膜内、静脉内、肌肉内或脑池内注射、吸入、吹入、输注或植入技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或混悬剂)。

[0801] 本发明的化合物可以作为药物组合物提供,包含用于口服、直肠、鼻腔、局部(包含口腔和舌下)、肠胃外施用(包含肌肉内、腹膜内、皮下和静脉内)的那些,或以适合于通过吸入或吹入施用的形式。因此,式(X)化合物、或其药学上可接受的盐或前药与常规的辅助剂、载体或稀释剂一起可以制成药物组合物和其单位剂量的形式,并且以这种形式可以作为固体,如片剂或填充胶囊,或液体,如溶液、悬浮液、乳剂、酏剂或填充有其的胶囊使用,全部用于口服使用,或以用于肠胃外(包含皮下)使用的无菌可注射溶液的形式。

[0802] 还提供了一种成套试剂盒,其以分开的部分包括:

[0803] ●式(X)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、N-氧化物、多晶型物、互变异构体或前药;以及

[0804] ●其在本发明的任何方法中的使用说明书。

[0805] 实例

[0806] 本文所描述的化合物、组合物、试剂盒和方法通过以下说明性和非限制性实例描述。

[0807] 化学

[0808] 合成

[0809] 本发明的化合物(包含其盐)可以使用已知的有机合成技术制备并且可以根据多种可能的合成路线中的任一种合成。

[0810] 用于制备本发明的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,这些溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂与起始材料(反应物)、中间体或产物在进行反应的温度,例如,可以在溶剂的冻结温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度下可以是基本上非反应性的。给定反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,用于特定反应步骤的合适溶剂可以由技术人员选择。

[0811] 本发明化合物的制备可以涉及不同化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需

要以及适当的保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学可以例如在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,威利父子出版公司(Wiley&Sons, Inc.),纽约(New York)(1999)中找到,所述文献通过引用整体并入本文。

[0812] 可以根据本领域已知的任何合适的方法来监测反应。例如,可以通过光谱手段,如核磁共振光谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV-可见)或质谱法或通过色谱法,如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法来监测产物形成。

[0813] 如本文所使用的,表达“环境温度”、“室温”和“RT”是本领域所理解的,并且通常是指温度,例如,反应温度,即进行反应的房间的大致温度,例如,约 20°C 至约 30°C 的温度。

[0814] 本发明的化合物可以根据文献中已知的许多制备路线制备。用于制备本发明的化合物的实例合成方法在下面的方案中提供。

[0815] 一般化学方法

[0816] 定义:

[0817] AcCl (乙酰氯);

[0818] Ac_2O (乙酸酐);

[0819] AcOH (乙酸);

[0820] atm (大气);

[0821] B_2pin_2 (双(频哪醇合)二硼);

[0822] BINAP (2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基);

[0823] BnBr (苄基溴);

[0824] Boc_2O (二碳酸二叔丁酯);

[0825] c-Hex (环己烷);

[0826] CDCl_3 (氘代氯仿);

[0827] CD_3OD (氘代甲醇);

[0828] CHCl_3 (氯仿);

[0829] Cs_2CO_3 (碳酸铯);

[0830] CsF (氟化铯);

[0831] conc. (浓缩);

[0832] d (天);

[0833] DAST (二乙基氨基三氟化硫);

[0834] dba (二亚苄基丙酮);

[0835] DCM (二氯甲烷);

[0836] DEAD (偶氮二甲酸二乙酯);

[0837] DIAD (偶氮二甲酸二异丙酯);

[0838] DIPEA (N,N-二异丙基乙胺);

[0839] DMAP (4-二甲基氨基吡啶);

[0840] DME (1,2-二甲氧基乙烷);

[0841] DMF (N,N-二甲基甲酰胺);

[0842] DMSO (二甲基亚砷);

- [0843] DMSO-d₆ (氘代二甲基亚砜) ;
- [0844] EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) ;
- [0845] eq (当量) ;
- [0846] Et₃N (三乙胺) ;
- [0847] Et₂O (二乙醚) ;
- [0848] EtOAc (乙酸乙酯) ;
- [0849] EtOH (乙醇) ;
- [0850] EtSO₂Cl (乙磺酰氯) ;
- [0851] g (克) ;
- [0852] h (小时) ;
- [0853] H₂ (氢) ;
- [0854] HATU (1-[双(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) ;
- [0855] HCl (盐酸/氯化氢) ;
- [0856] HOBt (羟基苯并三唑) ;
- [0857] ¹H NMR (质子核磁共振) ;
- [0858] Hz (赫兹) ;
- [0859] i-PrOH (异丙醇) ;
- [0860] KF (氟化钾) ;
- [0861] L (升) ;
- [0862] LCMS (液相色谱法-质谱法) ;
- [0863] LiHMDS (双(三甲基硅基) 胺基锂) ;
- [0864] M (摩尔) ;
- [0865] MeCN (乙腈) ;
- [0866] Me₂NH (二甲胺) ;
- [0867] MeOH (甲醇) ;
- [0868] MeOD-d₄ (氘代甲醇) ;
- [0869] mg (毫克) ;
- [0870] MHz (兆赫) ;
- [0871] min (分钟) ;
- [0872] mL (毫升) ;
- [0873] mmol (毫摩尔) ;
- [0874] MsCl (甲磺酰氯) ;
- [0875] n-BuLi (正丁基锂) ;
- [0876] NaH (氢化钠) ;
- [0877] NaHCO₃ (碳酸氢钠) ;
- [0878] NaOEt (乙醇钠) ;
- [0879] NaOH (氢氧化钠) ;
- [0880] NaOMe (甲醇钠) ;

- [0881] Na_2SO_4 (硫酸钠) ;
- [0882] NBS (N-溴代琥珀酰亚胺) ;
- [0883] NIS (N-碘代琥珀酰亚胺) ;
- [0884] NH_4Cl (氯化铵) ;
- [0885] NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮) ;
- [0886] Pd/C (活性炭上的钯) ;
- [0887] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (三(二亚苺基丙酮)二钯(0)) ;
- [0888] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1'-双(二苺基磷基)二茂铁]二氯钯(II)) ;
- [0889] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ([1,1'-双(二苺基磷基)二茂铁]二氯钯(II), 与DCM络合) ;
- [0890] $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (碳上的氢氧化钯(II)-皮尔曼催化剂) ;
- [0891] PE (石油醚) ;
- [0892] prep-HPLC (制备型高效液相色谱法) ;
- [0893] prep-TLC (制备型薄层色谱法) ;
- [0894] ppm (百万分之份数) ;
- [0895] psi (磅每平方英寸) ;
- [0896] p-TSA (对苺苯磺酸) ;
- [0897] quant. (定量产率)
- [0898] RT (室温) ;
- [0899] SEMCl (2-(三苺基苺硅烷基)乙氧基苺基氯) ;
- [0900] SPhos (2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苺) ;
- [0901] TBAF (四正苺基氟化铵) ;
- [0902] $t\text{-BuNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (叔苺基肼盐酸盐) ;
- [0903] TFA (三氟乙酸) ;
- [0904] THF (四氢呋喃) ;
- [0905] TLC (薄层色谱法) ;
- [0906] v/v (体积/体积) ;
- [0907] Xantphos (9,9-二苺基-4,5-双(二-叔苺基磷基)氧杂蒽) ;
- [0908] LCMS方法
- [0909] 使用以下方法进行电喷雾质谱法(MS)。
- [0910] 方法A (5分钟) :LC模型:方法A 1200 (泵类型:二元泵,检测器类型:DAD)
- [0911] MS模型:方法A G6110A四极杆。柱:Xbridge-C18, 2.5 μm , 2.1x30mm, 柱温:30 $^{\circ}\text{C}$ 。波长采集:214nm, 254nm。流动相:A:0.07% HCOOH 水溶液, B:MeOH。运行时间:5min。MS:离子源:ES+ (或ES-)。MS范围:50-900m/z。碎裂电压:60。干燥气流:10L/min。雾化器压力:35psi。干燥气体温度:350 $^{\circ}\text{C}$ 。V毛细管:3.5kV。
- [0912] 方法B (3.5分钟) :LC模型:方法A 1200 (泵类型:二元泵,检测器类型:DAD) MS模型:方法A G6110A四极杆。柱:Xbridge-C18, 2.5 μm , 2.1x30mm, 柱温:30 $^{\circ}\text{C}$ 。波长采集:214nm, 254nm。流动相:A:0.07% HCOOH 水溶液, B:MeOH。运行时间:5min。MS:离子源:ES+ (或ES-)。MS范围:50-900m/z。碎裂电压:60。干燥气流:10L/min。雾化器压力:35psi。干燥气体温度:350 $^{\circ}\text{C}$ 。V毛细管:3.5kV。

[0913] 方法C: (8分钟) LC模型: 沃特世2695联盟 (泵: 四元泵, 检测器: 2996光电二极管阵列检测器) MS模型: Micromass ZQ LC: 柱: Xbridge-C18, 3.5 μ m, 2.1x50mm 柱温: 20 $^{\circ}$ C。波长采集: 214nm, 254nm 流动相: A: 0.05% HCOOH水溶液, B: CAN 运行时间: 8min MS: 离子源: ES+ (或ES-) MS范围: 100-1000m/z 毛细管: 3kv 锥孔: 40V 萃取器: 3V 干燥气流: 800升/小时 锥孔: 50升/小时 去溶剂化温度: 500 $^{\circ}$ C 源温度: 120 $^{\circ}$ C

[0914] 方法D: 质量检测器: 安捷伦G6120B MSD泵: 1260Infinity G1312B二元泵自动进样器: 1260Infinity G1367E HiPALS检测器: 1260Infinity G4212B DAD柱: Poroshell 120EC-C18, 2.1x30mm 2.7微米 柱温度: 30 $^{\circ}$ C 注射体积: 2 μ L 流速: 1.0ml/min 溶剂A: 含0.1%甲酸的水 溶剂B: 含0.1%甲酸的乙腈 梯度: 在3.8min内为5-100%B 采集时间: 4.1min 检测: 254nm 和 254nm 离子源: 单四极杆离子模式: API-ES 干燥气体温度: 350 $^{\circ}$ C 毛细管电压 (V): 4000 (正) 毛细管电压 (V): 4000 (负) 扫描范围: 100-1000 步长: 0.1秒

[0915] 方法E: 质量检测器: 安捷伦G6120B MSD泵: 1260Infinity G1312B二元泵自动进样器: 1260Infinity G1367E HiPALS检测器: 1260Infinity G4212B DAD柱: Atlantis T3, 3 μ m, 100A, 3.0x50mm 柱温度: 30 $^{\circ}$ C 注射体积: 1 μ L 流速: 1.0ml/min 溶剂A: 含0.1%甲酸的水 溶剂B: 含0.1%甲酸的乙腈 梯度: 在3.0min内为5-50%B 采集时间: 4.1min 检测: 214和254nm 离子源: 单四极杆离子模式: API-ES 干燥气体温度: 350 $^{\circ}$ C 毛细管电压 (V): 4000 (正) 毛细管电压 (V): 4000 (负) 扫描范围: 100-1000 步长: 0.1秒

[0916] 方法F: 安捷伦: 质量检测器: 安捷伦G6120B MSD, 泵1260Infinity G1312B二元泵, 自动进样器: 1260Infinity G1367E HiPALS, 检测器: 1260Infinity G4212B DAD。LC条件: 柱: Poroshell 120EC-C18, 2.1x30mm 2.7微米, 柱温度: 30 $^{\circ}$ C, 注射体积: 1 μ L, 流速: 1.0ml/min, 溶剂A: 含0.1%甲酸的水, 溶剂B: 含0.1%甲酸的乙腈, 梯度: 在3.8min内为5-100%B, 采集时间: 4.1min, 检测: 214和254nm。MS条件: 离子源: 单四极杆, 离子模式: API-ES, 干燥气体温度: 350 $^{\circ}$ C, 毛细管电压 (V): 4000 (正), 毛细管电压 (V): 4000 (负), 扫描范围: 100-1000, 步长: 0.1秒

[0917] 方法G: 安捷伦高MW: 质量检测器: 安捷伦G6120B MSD, 泵1260Infinity G1312B二元泵, 自动进样器: 1260Infinity G1367E HiPALS, 检测器: 1260Infinity G4212B DAD。LC条件: 柱: Poroshell 120EC-C18, 2.1x30mm 2.7微米, 柱温度: 30 $^{\circ}$ C, 注射体积: 1 μ L, 流速: 1.0ml/min, 溶剂A: 含0.1%甲酸的水, 溶剂B: 含0.1%甲酸的乙腈, 梯度: 在3.8min内为5-100%B, 采集时间: 4.1min, 检测: 214和254nm。MS条件: 离子源: 单四极杆, 离子模式: API-ES, 干燥气体温度: 350 $^{\circ}$ C, 毛细管电压 (V): 4000 (正), 毛细管电压 (V): 4000 (负), 扫描范围: 100-2000, 步长: 0.1秒

[0918] 方法H: 水: 沃特世ZQ 3100- 质量检测器, 沃特世2545- 泵, 沃特世SF0系统流体管理器, 沃特世2996二极管阵列检测器, 沃特世2767样品管理器。LC条件: 反相HPLC分析, 柱: Xbridge TM C18 5 μ m 4.6x100mm, 注射体积10 μ L, 溶剂A: 含0.1%甲酸的水, 溶剂B: 含0.1%甲酸的乙腈, 梯度: 在8min内为10-100%B, 流速: 1.5ml/min, 检测: 100-600nm。MS条件: 离子源: 单四极杆, 离子模式: ES正, 源温度: 150 $^{\circ}$ C, 去溶剂化温度: 350 $^{\circ}$ C, 检测: 离子计数, 毛细管 (KV) -3.00, 锥孔 (V): 30, 萃取器 (V): 3, RF透镜 (V): 0.1, 扫描范围: 100-1000Amu, 扫描时间: 0.5秒, 采集时间: 10min, 气体流量: 去溶剂化升/小时-650, 锥孔升/小时-100

[0919] 制备型HPLC

[0920] 方法A:仪器类型:VARIAN 940LC。泵类型:二元泵。检测器类型:PDA。LC条件:柱:沃特世SunFire prep C18 OBD, 5 μ m, 19x100mm。采集波长:214nm, 254nm。流动相:A:0.07% TFA水溶液(或0.1% HCOOH水溶液), B:MeOH(或CH₃CN)。

[0921] 方法B:沃特世ZQ 3100-质量检测器,沃特世2545-泵,沃特世SF0系统流体管理器,沃特世2996二极管阵列检测器,沃特世2767样品管理器。LC条件:柱:Xbridge TMprep C18 OBD 5 μ m 19x100mm,溶剂A:含0.1%甲酸的水,溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈,梯度:可变,流速:20ml/min,检测:100-600nm MS条件:离子源:单四极杆,离子模式:ES正,源温度:150℃,去溶剂化温度:350℃,检测:离子计数,毛细管(KV) -3.00,锥孔(V):30,萃取器(V):3,RF透镜(V):0.1,扫描范围:100-1000Amu,扫描时间:0.5秒,采集时间:20min气体流量:去溶剂化升/小时-650,锥孔升/小时-100

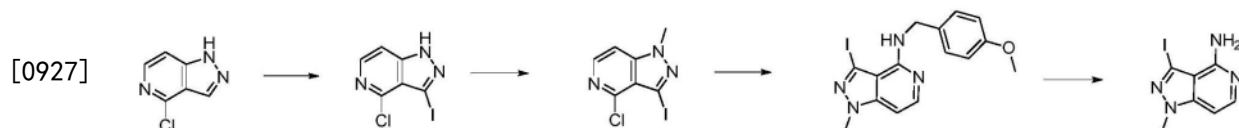
[0922] 方法C:沃特世ZQ 3100-质量检测器,沃特世2545-泵,沃特世SF0系统流体管理器,沃特世2996二极管阵列检测器,沃特世2767样品管理器。LC条件:柱:Xbridge TMprep C18 OBD 5 μ m 19x100mm,溶剂A:水,溶剂B:乙腈,梯度:可变,流速:20ml/min,检测:100-600nm MS条件:离子源:单四极杆,离子模式:ES正,源温度:150℃,去溶剂化温度:350℃,检测:离子计数,毛细管(KV) -3.00,锥孔(V):30,萃取器(V):3,RF透镜(V):0.1,扫描范围:100-1000Amu,扫描时间:0.5秒,采集时间:20min气体流量:去溶剂化升/小时-650,锥孔升/小时-100

[0923] NMR

[0924] 如所指示的,在Bruker 400MHz或300MHz仪器上记录¹H核的核磁共振光谱。按照说明在氘代溶剂中记录样品,并在25℃下采集数据。化学位移在 δ 标度上以ppm报告并参考适当的溶剂峰。在报告波谱数据时,使用了以下缩写:s,单峰;bs,宽单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰。

[0925] 中间体A的合成

[0926] 中间体A1:3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



[0928] 步骤1:4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0929] 向4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(25g, 162mmol)于DMF(200mL)中的溶液中添加NIS(43.6g, 194mmol),并将混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物用水(2,500mL)稀释,并过滤固体,以得到呈黄色固体的标题产物(43.0g, 94%)。LCMS(方法A):2.99min, m/z:279.9[M+H]⁺。

[0930] 步骤2:4-氯-3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0931] 在0℃下,向4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(43g, 153mmol)于DMF(200mL)中的预冷却溶液中添加NaH(60%于油中, 18.4g, 765mmol)。将混合物在0℃下在N₂下搅拌10min。然后缓慢添加碘甲烷(32.5g, 229mmol),并将混合物在rt下搅拌1h。添加水(2,000mL),并用EtOAc(2x1000mL)萃取产物。将合并的有机物经MgSO₄干燥,在减压下浓缩,并且将残留物通过柱色谱法(DCM/PE=4/1, v/v)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(23.5g, 52%)。LCMS(方法A):3.42min, m/z:293.8[M+H]⁺。

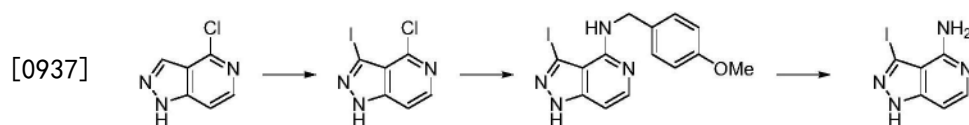
[0932] 步骤3:3-碘-N-(4-甲氧基苄基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[0933] 向4-氯-3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (23.5g, 80.0mmol) 于1-丁醇 (200mL) 中的溶液中添加 (4-甲氧基苄基) 甲胺 (44.0g, 320mmol), 并将混合物在110℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 然后添加水 (2,000mL)。滤出沉淀物, 以得到呈白色固体的标题产物 (33.0g)。LCMS (方法A): 2.58min, m/z: 395.0 [M+H]⁺。

[0934] 步骤4:3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[0935] 将3-碘-N-[(4-甲氧基苄基) 甲基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (33g, 83.7mmol) 于TFA (60mL) 中的溶液在70℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 并将残留物在Na₂CO₃ (250mL) 与DCM (250mL) 的水溶液之间分配。将有机物用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物 (16.4g, 71%, 经2个步骤)。LCMS (方法A): 0.91min, m/z: 275.0 [M+H]⁺。

[0936] 中间体A2:3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



[0938] 步骤1:4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0939] 向4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (25g, 162mmol) 于DMF (200mL) 中的溶液中添加NIS (43.6g, 194mmol), 并将反应在85℃下搅拌过夜。将混合物用水 (2500mL) 稀释并将沉淀物通过过滤收集, 以得到呈黄色固体的标题产物 (43.0g, 95%)。LCMS (方法A): 2.99min, m/z: 279.9 [M+H]⁺。

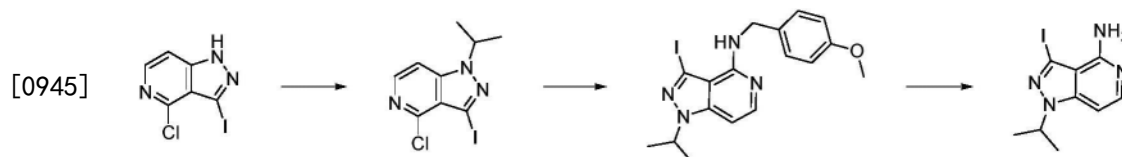
[0940] 步骤2:3-碘-N-[(4-甲氧基苄基) 甲基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[0941] 将4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (5g, 17.8mmol) 和1-(4-甲氧基苄基) 甲胺 (12.2g, 89.0mmol) 于DMSO (100mL) 中的混合物在150℃下搅拌6h。将混合物倒入水 (100mL) 中, 并用EtOAc (50mLx2) 萃取。将合并的有机相 (Na₂SO₄) 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc = 3/1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (2.2g, 33%)。LCMS (方法D): 0.70min, m/z: 381.0 [M+H]⁺。

[0942] 步骤3:3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[0943] 将3-碘-N-[(4-甲氧基苄基) 甲基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (1.91g, 5.02mmol) 于TFA (15mL) 中的溶液在75℃下搅拌过夜。用饱和Na₂CO₃水溶液将混合物调节至pH为7-8, 并用DCM (50mLx2) 萃取。将有机物浓缩, 并将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH = 20/1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (600mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 13.38 (bs, 1H), 7.60 (d, J = 6.4Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.4Hz, 1H), 6.17 (bs, 2H)。

[0944] 中间体A3:3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



[0946] 步骤1:4-氯-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[0947] 向4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (6g, 21.4mmol) 和Cs₂CO₃ (20.8g, 64.1mmol)

于乙腈(200mL)中的混合物中添加2-溴丙烷(5.26g, 42.8mmol), 并将反应混合物在70℃下搅拌过夜。添加水(200mL), 并将产物用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩, 并且将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=4/1至1/4, v/v)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(4g, 58%)。LCMS(方法A): 2.60min, m/z: 322.0[M+H]⁺。

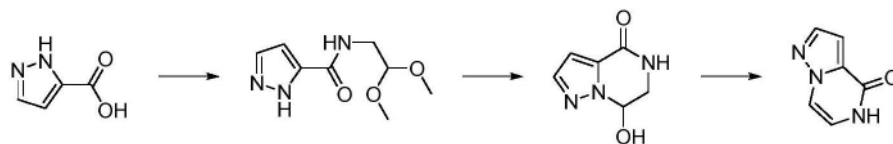
[0948] 步骤2: 3-碘-1-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[0949] 向4-氯-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(4g, 12.4mmol)于1-丁醇(40mL)中的溶液中添加(4-甲氧基苄基)甲胺(8.50g, 62.0mmol), 并将混合物在110℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物在水(200mL)与EtOAc(200mL)之间分配。将层分离, 并且将水层用EtOAc(100mL)进一步萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到呈棕色油的粗产物(2g, 38%)。LCMS(方法A): 2.95min, m/z: 423.1[M+H]⁺。

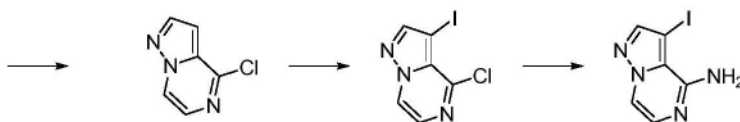
[0950] 步骤3: 3-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[0951] 将3-碘-1-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(3.7g, 8.76mmol)于TFA(20mL)中的溶液在70℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 并将残留物在Na₂CO₃(250mL)与DCM(250mL)的水溶液之间分配。将有机物用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物(500mg, 19%)。LCMS(方法A): 1.83min, m/z: 303.0[M+H]⁺。

[0952] 中间体A4: 3-碘吡唑并[1,5-a]吡啶-4-胺



[0953]



[0954] 步骤1: N-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0955] 将1H-吡唑-5-甲酸(10g, 89.2mmol)和羰基二咪唑(15.9g, 98.1mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的混合物在50℃下在N₂下搅拌1小时, 然后添加2,2-二甲氧基乙-1-胺(10.3g, 98.1mmol), 并将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将残留物倒入水(500mL)中。用1M HCl将水溶液调节至pH=5, 并将有机物用EtOAc(2x250mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物(15g, 84%)。LCMS(方法A): 3.32min; m/z: 222.1[M+H]⁺。

[0956] 步骤2: 7-羟基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮

[0957] 将N-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(15g, 75.2mmol)于DCM(100mL)和TFA(100mL)中的溶液在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 以得到呈棕色油的标题产物(12g, 100%)。

[0958] 步骤3: 吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮

[0959] 在145℃下将7-羟基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮(12g, 78.3mmol)于多聚磷酸(50mL)中的溶液搅拌5小时。用NaOH水溶液将反应混合物调节至pH=10。将混合物

在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈棕色固体的标题产物 (6.1g, 58%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, J=11.5Hz, 1H)。

[0960] 步骤4: 4-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪

[0961] 将吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮 (6.1g, 45.1mmol) 于POCl₃ (50mL) 和DMF (4滴) 中的溶液在130℃下搅拌过夜。将反应混合物缓慢倒入冰水 (300mL) 中,然后用NaOH水溶液调节至pH=10。将有机物用EtOAc (2x100mL) 萃取,并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的标题产物 (3.6g, 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.86 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.05 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[0962] 步骤5: 4-氯-3-碘吡唑并[1,5-a]吡嗪

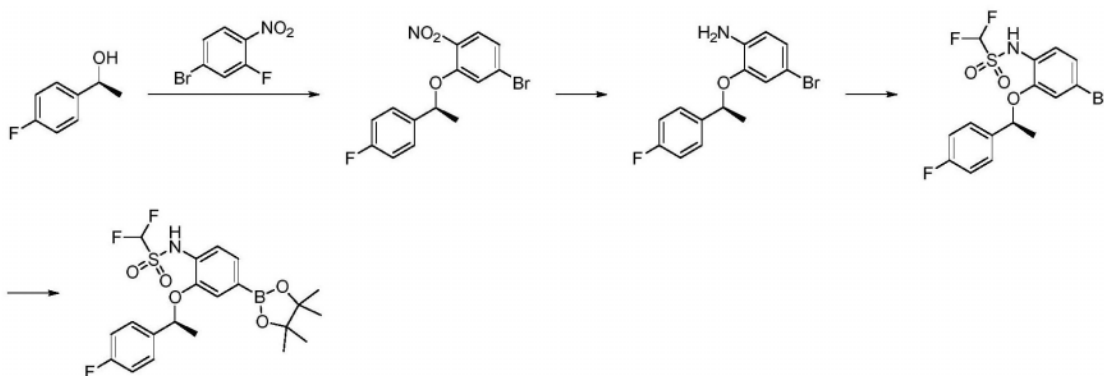
[0963] 向4-氯吡唑并[1,5-a]吡嗪 (3.6g, 23.4mmol) 于DMF (100mL) 中的溶液中添加NIS (10.5g, 46.8mmol), 并将反应在85℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (100mL) 中,过滤固体,用水洗涤并在减压下干燥,以得到呈白色固体的标题产物 (4.9g, 75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.93 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.7Hz, 1H)。

[0964] 步骤6: 3-碘吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-胺

[0965] 向4-氯-3-碘吡唑并[1,5-a]吡嗪 (4.9g, 17.5mmol) 于MeOH (50mL) 中的溶液中添加氨于MeOH中的溶液 (7M, 100mL), 并将混合物在110℃下在密封管中搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=50/1, v/v) 纯化,以得到呈白色固体的标题产物 (3.00g, 11.5mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.08 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=11.8Hz, 1H), 7.26 (t, J=4.7Hz, 1H), 6.68 (d, J=37.2Hz, 2H)。

[0966] 中间体B的合成

[0967] 中间体B1: (S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺



[0968]

[0969] 步骤1: (S)-4-溴-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-1-硝基苯

[0970] 向(1S)-1-(4-氟苯基)乙-1-醇 (40g, 285mmol) 于THF (600mL) 中的溶液中添加NaH (60%于油中, 57.1g, 1425mmol), 并将混合物在0℃下在N₂下搅拌30min。然后添加4-溴-2-氟-1-硝基苯 (62.6g, 285mmol), 并将混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物用水 (500mL) 稀释并用EtOAc (3x500mL) 萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的粗产物 (70g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.26 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.20 (t, J=

=8.8Hz, 1H), 5.89 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0971] 步骤2: 4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯胺

[0972] 向4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-1-硝基苯(70g, 205mmol)于MeOH(500mL)中的溶液中添加Zn粉(67.0g, 1025mmol), 然后添加饱和NH₄Cl水溶液(170mL)。将混合物在60℃下搅拌6h, 然后用水(500mL)稀释并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=100/1, v/v)纯化, 以得到呈棕色油的标题产物(40g, 63%)。LCMS(方法A): 4.13min, m/z: 311.0, 312.0[M+H]⁺。

[0973] 步骤3: N-{4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[0974] 向4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯胺(40g, 128mmol)于DCM(200mL)和吡啶(40.5g, 512mmol)中的溶液中添加二氟甲磺酰氯(24.9g, 166mmol)。在RT下搅拌过夜后, 将残留物用水(500mL)稀释并用DCM(3x500mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=100/1)纯化, 以得到呈棕色油的标题产物(39g, 72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.43 (s, 1H), 7.57 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.98 (t, J=52.4Hz, 1H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.0Hz, 3H)。

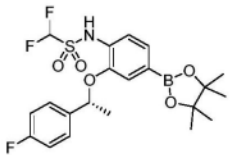
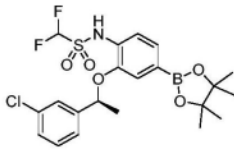
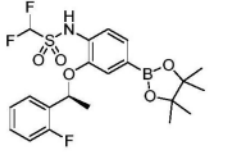
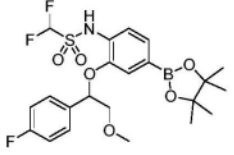
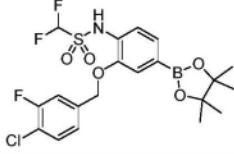
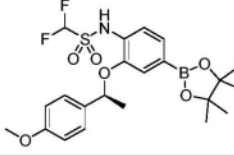
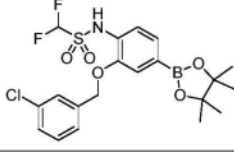
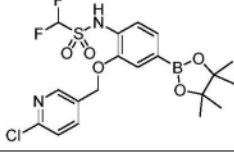
[0975] 步骤4: (S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺

[0976] 向N-{4-溴-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺(39g, 91.9mmol)于二噁烷(300mL)中的溶液中添加KOAc(26.9g, 275mmol)、B₂pin₂(34.7g, 137mmol)和Pd(dppf)Cl₂(2.01g, 2.75mmol)。将混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜, 然后在减压下浓缩。将残留物用水(500mL)稀释并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=50/1)纯化, 以得到呈黄色油的期望产物(41g, 94%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.41 (s, 1H), 7.58 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.27 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J=52.4Hz, 1H), 5.63 (q, J=6.4Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.25 (d, J=4.8Hz, 12H)。

[0977] 根据(S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(中间体B1)的制备, 由合适的苯甲醇(步骤1)类似地制备以下中间体B

[0978] 表1: 中间体B2至B16

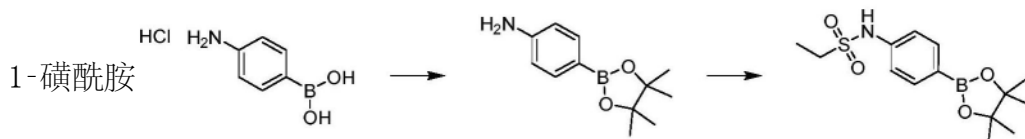
[0979]

中间体	名称	结构	SM
B2	(R)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		(1R)-1-(4-氟苯基)乙-1-醇
B3	(S)-N-(2-(1-(3-氯苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(S)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇
B4	(S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(2-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		(1S)-1-(2-氟苯基)乙-1-醇
B5	1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙-1-醇
B6	N-(2-((4-氯-3-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(4-氯-3-氟苯基)甲醇
B7	(S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-甲氧基苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-醇
B8	N-(2-((3-氯苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(3-氯苯基)甲醇
B9	N-(2-((6-氯吡啶-3-基)甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(6-氯吡啶-3-基)甲醇

[0980]

B10	1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)环丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		1-(4-氟苯基)环丙-1-醇
B11	1,1-二氟-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)甲磺酰胺		噻唑-2-基甲醇
B12	1,1-二氟-N-(2-异丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		异丙醇
B13	N-(2-(环己基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		环己基甲醇
B14	1,1-二氟-N-(2-(噁唑-2-基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺		噁唑-2-基甲醇
B15	(S)-N-(2-(1-(4-氯苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(S)-1-(4-氯苯基)乙-1-醇
B16	N-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基甲醇

[0981] 中间体B17:N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-



[0982] 步骤1:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[0983] 将(4-氨基苯基)硼酸盐(2g, 11.5mmol)、频哪醇(1.48g, 12.6mmol)、MgSO₄(4.15g, 34.5mmol)和NaHCO₃(1.93g, 23.0mmol)于无水THF(11.5mL)中的混合物在N₂下在RT下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,经硅藻土过滤,并浓缩,以得到灰白色固体。将固体用Et₂O研磨,通过过滤收集,用Et₂O洗涤并风干,以得到呈白色固体的标题化合物(1.49g, 59%)。LCMS(方法F):1.44min,m/z:220.4[M+H]⁺。

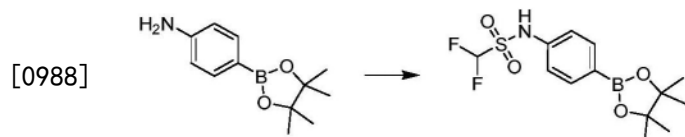
[0984] 步骤2:N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺

[0985] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.49g, 6.80mmol)于无水DCM(13.6mL)中的溶液中添加吡啶(2.74mL, 33.9mmol)和EtSO₂Cl(1.28mL,

13.6mmol), 并将反应在RT下在N₂下搅拌4h。将混合物浓缩, 并将残留物用H₂O (50mL) 稀释, 并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (0-50% EtOAc:c-Hex) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (1.88g, 89%)。LCMS (方法F): 1.98min, m/z: 312.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.77 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.15 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0986] 中间体B18: 1,1-二氟-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]苯基

[0987] 甲磺酰胺

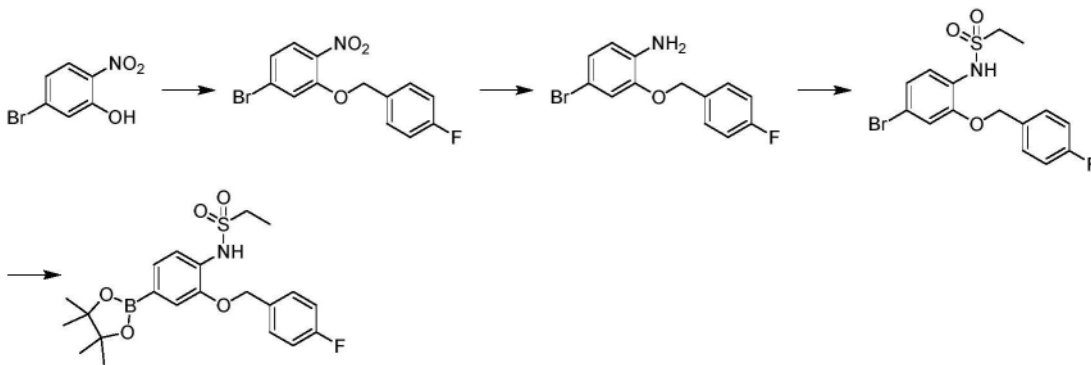


[0989] 步骤1: 1,1-二氟-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]苯基

[0990] 甲磺酰胺

[0991] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (500mg, 2.28mmol) 于DCM (8mL) 中的溶液中添加吡啶 (921μL, 11.4mmol) 和二氟甲磺酰氯 (241μL, 2.73mmol), 并将反应在RT下在N₂下搅拌。在1h之后, 将混合物浓缩, 并且然后用PhMe (10mL) 共沸。将残留物通过快速色谱法 (0-25% EtOAc/庚烷) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (555mg, 73%)。LCMS (方法F): 2.47min, m/z: 334.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.81-7.79 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 6.25 (t, J=53.5Hz, 1H), 1.33 (s, 12H)。

[0992] 中间体B19: N-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺



[0994] 步骤1: 4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)-1-硝基苯

[0995] 将5-溴-2-硝基酚 (10g, 45.8mmol)、K₂CO₃ (12.6g, 91.6mmol) 和1-(溴甲基)-4-氟苯 (8.65g, 45.8mmol) 于MeCN (100mL) 中的混合物在70℃下在N₂下搅拌16h。将混合物用H₂O (100mL) 稀释, 用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 并且然后在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物 (15.0g, 100%)。

[0996] 步骤2: 4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯胺

[0997] 向4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)-1-硝基苯 (15g, 45.9mmol) 于MeOH (300mL) 和饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 中的溶液中添加Zn粉 (14.9g, 229mmol), 并将反应混合物在60℃下搅拌4h。将混合物过滤, 并将滤液在减压下浓缩。将残留物在H₂O (250mL) 与EtOAc (300mL) 之间分配, 并将有机层分离, 干燥 (Na₂SO₄), 并且然后在减压下浓缩, 以得到呈黑色油的标题产物

(13.0g, 96%)。LCMS (方法A): 4.24min; m/z: 296.0 [M+H]⁺。

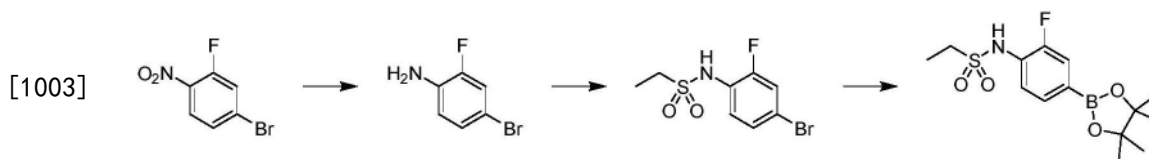
[0998] 步骤3: N-(4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

[0999] 将4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯胺 (13g, 43.8mmol)、EtSO₂Cl (8.43g, 65.6mmol)、吡啶 (50mL) 和CHCl₃ (50mL) 的混合物在RT下搅拌3h。将混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 1:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (12.5g, 73%)。LCMS (方法A): 4.24min; m/z: 410.0 [M+H]⁺。

[1000] 步骤4: N-(2-((4-氟苄基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙磺酰胺

[1001] 将N-(4-溴-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺 (12.5g, 32.1mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.46g, 1.60mmol)、AcOK (6.29g, 64.2mmol) 和B₂pin₂ (8.96g, 35.2mmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (200mL) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩, 并将粗残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 2:1) 纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (14.8g, >100%)。LCMS (方法A): 4.51min; m/z: 453.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.99 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.03 (q, J=14.8, 7.2Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1002] 中间体B20: N-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺



[1004] 步骤1: 4-溴-2-氟苯胺

[1005] 向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (5g, 22.7mmol) 于MeOH (12mL) 和饱和NH₄Cl水溶液 (4mL) 中的溶液中添加Zn (7.39g, 113mmol), 并将反应在60℃下6h。将混合物浓缩, 并将残留物用水 (150mL) 稀释, 并用EtOAc (150mLx3) 萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化, 以得到呈棕色油的标题产物 (2.5g, 58%)。LCMS (方法A): 3.39min, m/z: 189.9, 191.9 [M+H]⁺。

[1006] 步骤2: N-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺

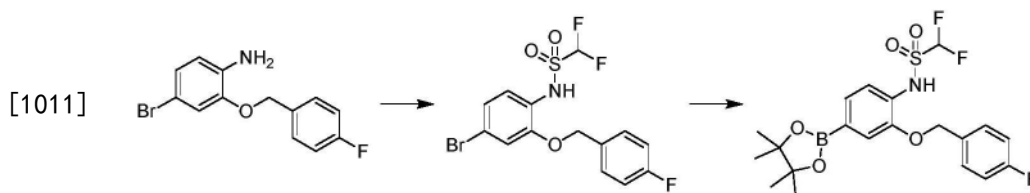
[1007] 向4-溴-2-氟苯胺 (5g, 26.3mmol) 于吡啶 (20mL) 和DCM (80mL) 中的溶液中添加EtSO₂Cl (3.38g, 26.3mmol), 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc (x3) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1, v/v) 纯化, 以得到以得到呈白色固体的标题产物 (6.67g, 90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.77 (s, 1H), 9.63 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 3.11 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.24, (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1008] 步骤3: N-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙烷-1-磺酰胺

[1009] 将N-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺 (1.1g, 3.89mmol)、B₂(pin)₂ (987mg, 3.89mmol)、AcOK (763mg, 7.78mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (317mg, 389μmol) 于二噁烷 (10mL) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用水 (200mL) 稀释并用DCM

(150mLx3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (200mL), 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过 prep-TLC (DCM/MeOH=20/1, v/v) 纯化, 以得到呈黑色油的标题化合物 (1g, 78%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.87 (bs, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.11 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.22, (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1010] 中间体B21: 1,1-二氟-N-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺



[1012] 步骤1: N-{4-溴-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

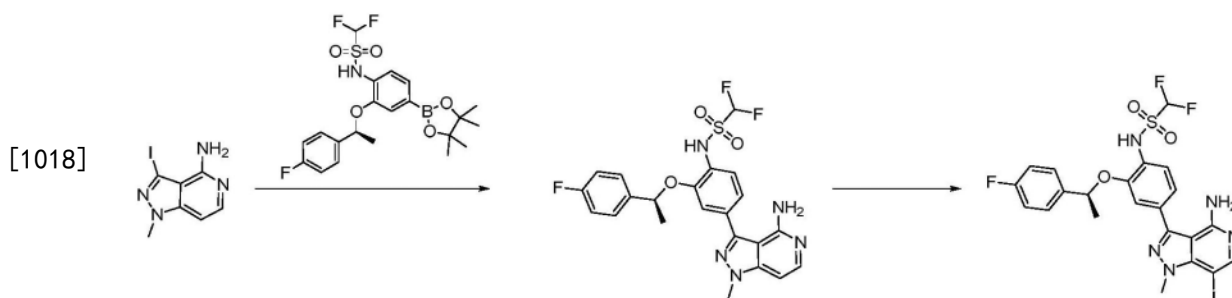
[1013] 向4-溴-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯胺 (8.2g, 27.6mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加吡啶 (6.54g, 82.8mmol) 和二氟甲磺酰氯 (4.98g, 33.1mmol), 并将所得混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc=30/1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (7.77g, 69%)。

[1014] 步骤2: 1,1-二氟-N-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺

[1015] 将N-{4-溴-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 (7.77g, 18.9mmol)、 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (5.25g, 20.7mmol)、AcOK (3.70g, 37.8mmol) 和Pd(dppf) Cl_2 (1.38g, 1.89mmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (100mL) 中的混合物在 N_2 下在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE/EtOAc=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (7.14g, 82%)。

[1016] 中间体AB的合成

[1017] 中间体A1B1: N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1019] 步骤1: N-(4-{4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (化合物17)

[1020] 向3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (8g, 29.1mmol) 于脱气的1,4-二噁烷和 H_2O (4/1, 150mL) 中的溶液中添加1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺 (15.0g, 32.0mmol)、 Na_2CO_3 (6.16g, 58.2mmol) 和Pd(dppf) Cl_2 (1.18g, 1.45mmol), 并将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至RT, 并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=40/1) 纯化, 以得

到呈黄色固体的标题产物 (12.0g, 84%)。LCMS (方法A) : 2.92min, m/z: 492.2 [M+H]⁺。

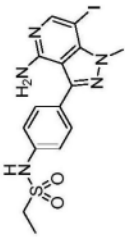
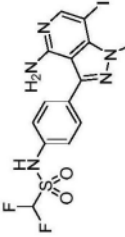
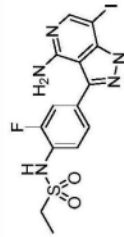
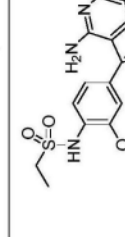
[1021] 步骤2: N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1022] 向N-(4-{4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (12g, 24.4mmol) 于DMF (150mL) 中的溶液中添加NIS (6.57g, 29.2mmol), 并将混合物在85℃下搅拌过夜。添加水 (1500mL), 过滤出固体, 用水 (200mL) 洗涤, 并在减压下干燥。将固体通过柱色谱法 (PE/EA=1/1) 进一步纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (8.00g, 53%)。LCMS (方法A) : 3.35min, m/z: 618.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.00 (s, 1H), 7.56 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.02 (t, J=52.4Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.64 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4Hz, 3H)。

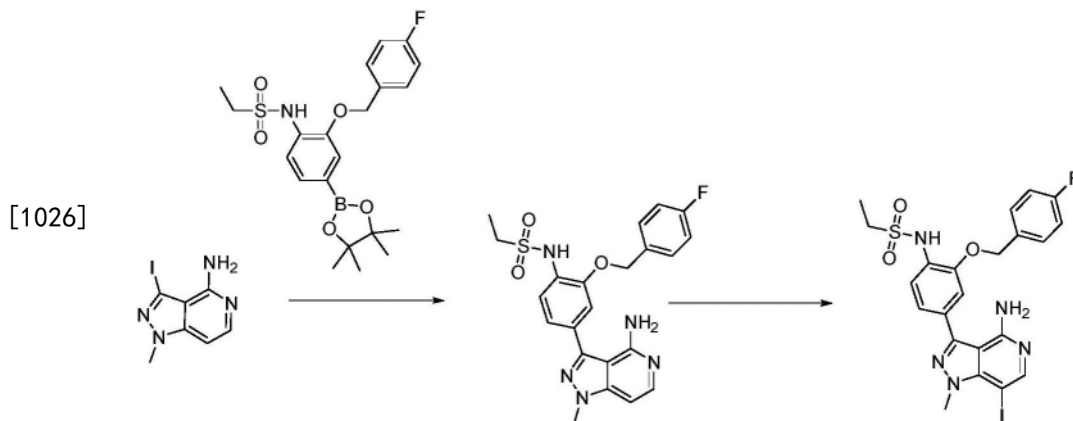
[1023] 以下中间体根据针对中间体A1B1的合成的程序, 由合适的中间体A和合适的中间体B类似地制备。

[1024]

表 2：中间体 AB

中间体	名称	结构	分析数据	SM
A1B17	N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺		LCMS (方法 A): 2.63 min, m/z 458.0 [M+H] ⁺ 。	中间体 A1 和 中间体 B17
A1B18	N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		LCMS (方法 A): 2.80 min, m/z: 480.0 [M+H] ⁺ 。	中间体 A1 和 中间体 B18
A1B20	N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺		LCMS (方法 A): 2.65 min, m/z: 475.8 [M+H] ⁺ 。	中间体 A1 和 中间体 B20
A2B19	N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 3.31 min, m/z: 582.0 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.13 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2 H, 7.18-7.15 (m, 1H), 6.08 (bs, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 2.89 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	中间体 A2 和 中间体 B19

[1025] 中间体A1B19:N- (4- (4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基) -2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺



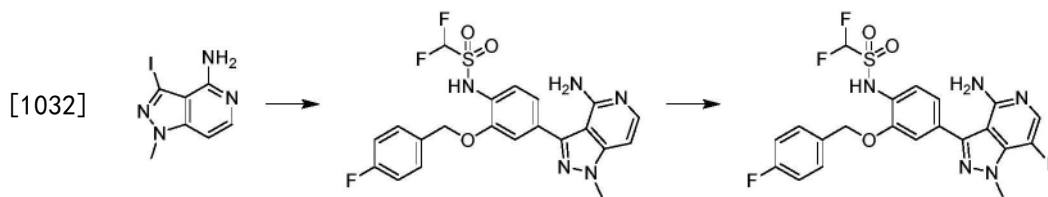
[1027] 步骤1:N-(4-{4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1028] 将3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(50mg,182 μ mol)、N-{2-[(4-氟苄基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺(94.8mg,218 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(14.8mg,18.2 μ mol)和Na₂CO₃(57.8mg,546 μ mol)于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1,10mL)中的混合物在100℃下在 μ W下搅拌1h。将混合物倒入水(10mL)中并用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(20mg,24%)。

[1029] 步骤2:N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

[1030] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(3.5g,7.68mmol)和NIS(3.44g,15.3mmol)于DMF(100mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物倒入水(100mL)中并将有机物用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=4/1至1/4,v/v)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.5g,47%)。

[1031] 中间体A1B21:N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1033] 步骤1:N-(4-{4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物10)

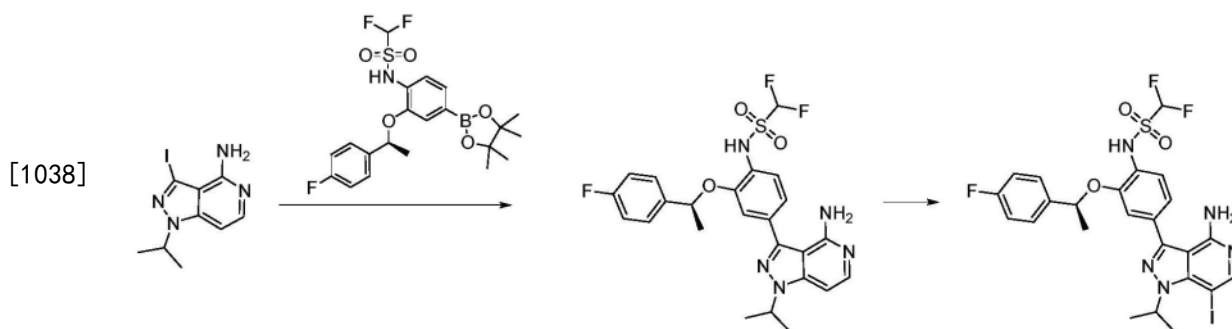
[1034] 将甲基3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(100mg,0.365mmol)、1,1-二氟-N-{2-[(4-氟苄基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(166mg,0.365mmol)、Na₂CO₃(77.3mg,0.7296mmol)和Pd(dppf)Cl₂(29.7mg,0.03648mmol)于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1,7.5mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈灰色固体的标题产物(130mg,

75%)。LCMS (方法A): 3.04min, m/z : 478.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.03-6.76 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)。

[1035] 步骤2: N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1036] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (1.28g, 2.68mmol)、NIS (661mg, 2.94mmol) 于DMF (15mL) 中的混合物在85℃下在 N_2 下搅拌16h。将混合物倒入水 (100mL) 中并用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (550mg, 34%)。LCMS (方法A): 3.60min, m/z : 604.2 $[M+H]^+$ 。

[1037] 中间体A3B1: (S)-N-(4-(4-氨基-7-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1039] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (化合物53)

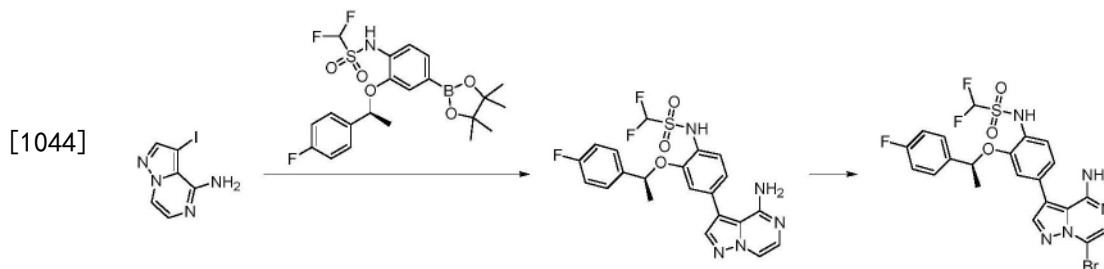
[1040] 向3-碘-1-(丙-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (500mg, 1.65mmol) 于脱气的1,4-二噁烷和水 (4/1, 20mL) 中的溶液中添加1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苄基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺 (1.16g, 1.82mmol)、 Na_2CO_3 (98.9mg, 0.9334mmol) 和Pd(dppf) Cl_2 (38.1mg, 0.04667mmol),并将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至RT,并且在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=40/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (950mg, >100%)。LCMS (方法A): 3.17min, m/z : 520.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 11.32 (s, 1H), 7.76 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 5H), 7.00 (t, $J=52.4$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.64 (q, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 1.58 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.45 (q, $J=4.8$ Hz, 6H)。

[1041] 步骤2: (S)-N-(4-(4-氨基-7-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苄基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1042] 向N-{4-[4-氨基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苄基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 (980mg, 1.88mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加NIS (1.05g, 4.70mmol),并将混合物在85℃下搅拌过夜。添加水 (300mL),并将固体过滤,用水 (200mL) 洗涤,并在减压下干燥。将固体通过柱色谱法 (DCM/MeOH=200/1) 进一步纯化,以得到呈棕色固体的标题产物 (450mg, 37%)。LCMS (方法A): 3.65min, m/z : 646.1 $[M+H]^+$ 。

[1043] 中间体A4B1: (S)-N-(4-(4-氨基-7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(1-(4-氟苄基)

基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



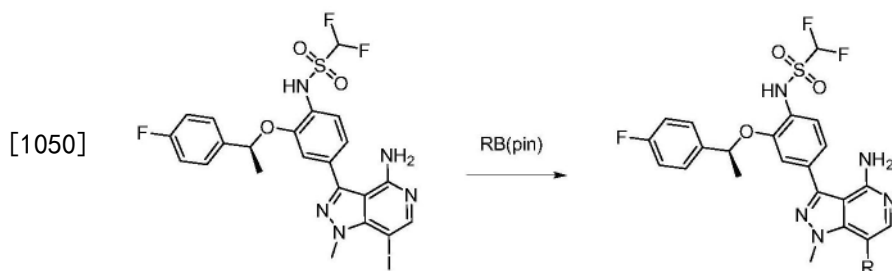
[1045] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物22)

[1046] 将3-碘吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-胺(2.3g, 8.84mmol)、1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(4.16g, 8.84mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.43g, 1.76mmol)和Na₂CO₃(1.86g, 17.6mmol)于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1, 100mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(2x70mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=80/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(3g, 71%)。LCMS(方法A): 4.62min, m/z: 478.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.45(s, 1H), 8.02(d, J=4.7Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.58(dd, J=8.7, 5.6Hz, 2H), 7.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30(d, J=4.7Hz, 1H), 7.17(t, J=8.9Hz, 2H), 7.05-6.88(m, 3H), 5.99(s, 2H), 5.68(q, J=6.2Hz, 1H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H)。

[1047] 步骤2: (S)-N-(4-(4-氨基-7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1048] 向(S)-N-(4-(4-氨基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(300mg, 628μmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NBS(122mg, 690μmol),并将反应在室温下搅拌1h。将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc(4x50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=50/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(100mg, 28%)。

[1049] 中间体A1B1与硼酸酯之间的铃木反应的一般程序A1



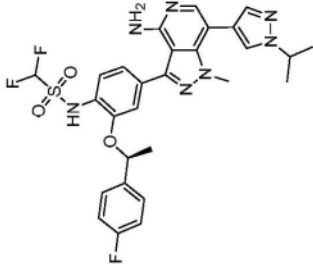
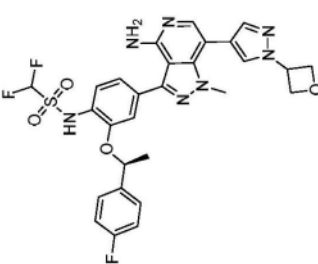
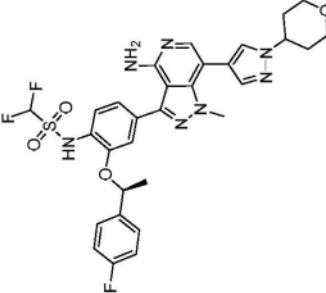
[1051] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、硼酸酯(1.1eq)、Na₂CO₃(3eq)和Pd(dppf)Cl₂(0.1eq)于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1, 0.2M)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜(或在μW辐射的情况下在80℃下持续2h)。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH)纯化,以得到标题化合物。

[1052] 以下化合物按照一般程序A1用中间体A1B1和对应硼酸酯制备。

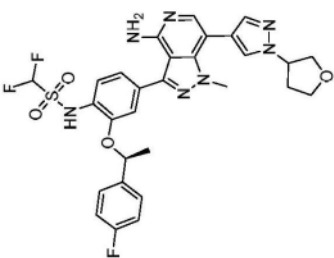
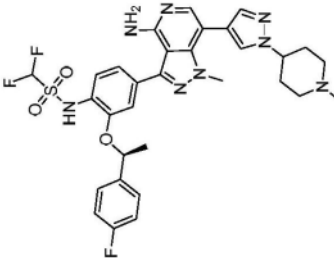
[1053] 表 3：化合物按照一般程序 A 用中间体 A1B1 和对应硼酸酯制备

化合物编号	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
24	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		42%	(方法 B): 2.92 min, m/z: 583.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.59 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.22-6.86 (m, 5H), 5.91 (s, 2H), 5.66 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72-3.58 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。	2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
30	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-环戊基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		39%	(方法 A): 3.14 min, m/z: 626.3 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.97 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dddd, <i>J</i> = 17.7, 9.7, 7.2, 2.1 Hz, 4H), 5.82 (s, 2H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 1.97 (dq, <i>J</i> = 12.9, 6.2, 3.2 Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。	1-环戊基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶

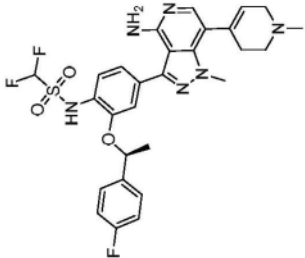
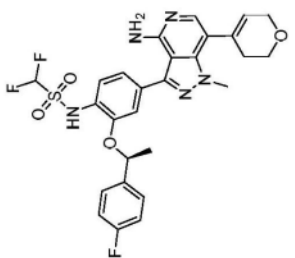
[1054]

31	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		46%	(方法 A): 3.22 min, m/z: 600.3 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.94 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	1-(丙-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
38	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		68%	(方法 A): 2.94 min, m/z: 614.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.68-5.61 (m, 2H), 4.96 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
19	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		49%	(方法 A): 3.08 min, m/z: 642.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49-4.24 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1055]

41	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 	30%	(方法 A): 2.97 min, m/z: 628.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.61 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-6.90 (m, 6H), 5.11 (ddt, J = 9.2, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.85 (td, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.33 (dddd, J = 13.1, 8.1, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	1-(氧杂环戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
46	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 	36%	(方法 A): 2.53 min, m/z: 655.3 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.64 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 4H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑基)-1H-吡唑-1-基)哌啶

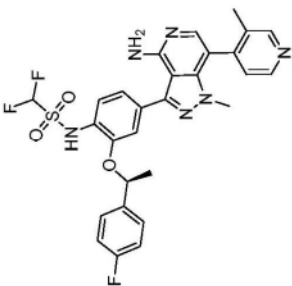
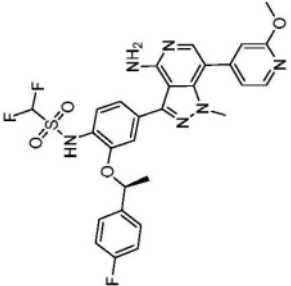
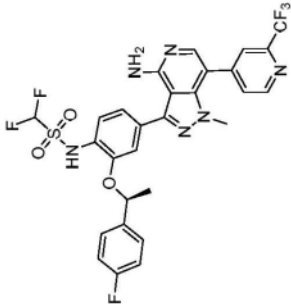
[1056]

21	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		58%	(方法 A): 2.60 min, m/z: 587.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.56-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶
43	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		90%	(方法 A): 3.14 min, m/z: 574.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.57 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

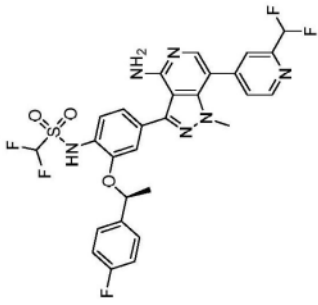
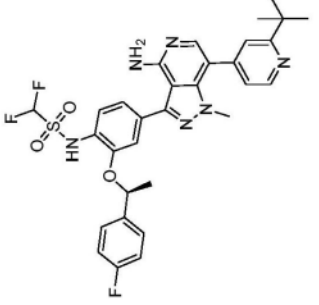
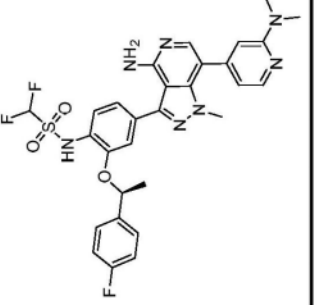
[1057]

28	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		69%	(方法 A): 3.24 min, m/z: 599.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.98 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.23 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.13 (ddp, <i>J</i> = 11.4, 7.9, 3.7 Hz, 1H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.29 (td, <i>J</i> = 12.3, 4.4 Hz, 2H)。	2-甲氧基 -5-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧杂硼杂环戊 烷-2-基)吡啶
26	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		50%	(方法 A): 2.80 min, m/z: 583.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.53 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (q, <i>J</i> = 5.6, 5.0 Hz, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.66 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	2-甲基 -5-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧杂硼杂环戊 烷-2-基)吡啶
25	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		49%	(方法 A): 2.94 min, m/z: 569.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.68 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dt, <i>J</i> = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.89 (m, 5H), 5.99 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H),	3-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧杂硼杂环戊 烷-2-基)吡啶

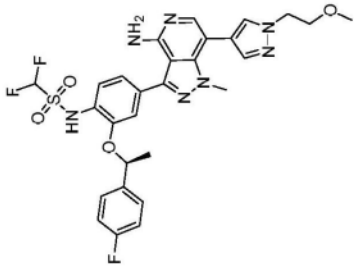
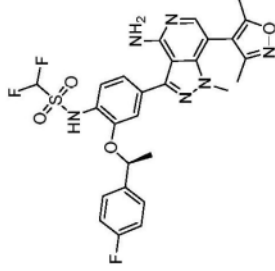
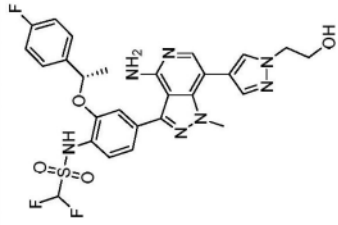
[1058]

32	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		25%	(方法 A): 3.04 min, m/z: 583.2 [M+H] ⁺ .	1.58 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.3 Hz, 3H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	3-甲基吡啶-4-基硼酸
27	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		63%	(方法 A): 3.25 min, m/z: 599.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, <i>J</i> = 52.3 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H).	2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
23	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		50%	(方法 A): 3.26 min, m/z: 637.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.58 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.12-6.89 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

[1059]

57	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		34%	(方法 A): 3.28 min, m/z: 619.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.57 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
48	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(2-(叔丁基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		22%	(方法 A): 3.42 min, m/z: 625.6 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, MeOH-d ₄): 8.58 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H).	2-(叔丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
49	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		57%	(方法 A): 2.75 min, m/z: 612.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.03 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺

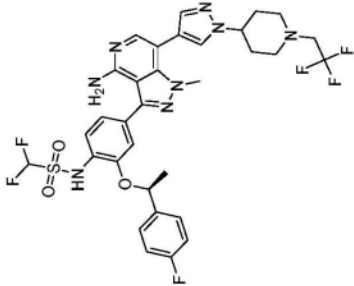
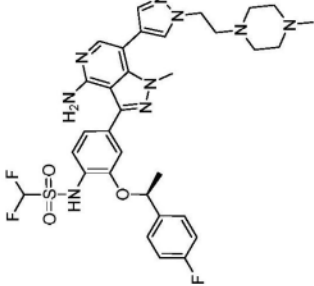
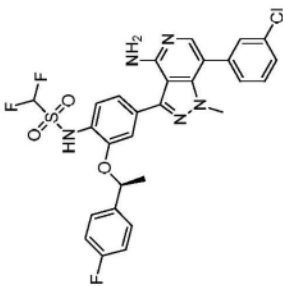
[1060]

29	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		60%	(方法 A): 2.99 min, m/z: 616.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.02 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.58 (q, J = 6.0 Hz, 3H).	1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
33	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		21%	(方法 A): 3.15 min, m/z: 587.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, MeOD-d ₄): δ 10.82 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 7.14-6.88 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-噁唑
15	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		51%	(方法 A): 3.23 min, m/z: 602.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.90 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-6.88 (m, 5H), 5.81 (s, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙-1-醇

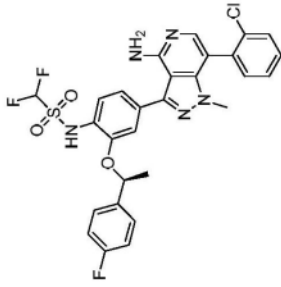
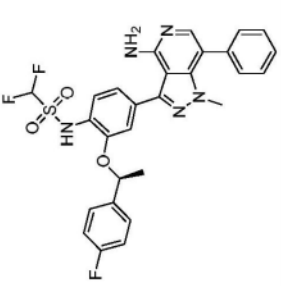
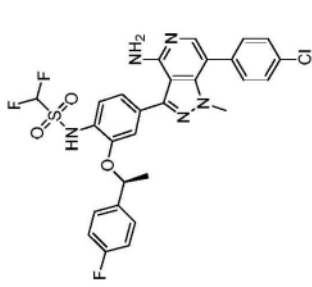
[1061]

20	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		35%	(方法 A): 3.04 min, m/z: 572.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.88 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.84 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
18	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		42%	(方法 A): 2.95 min, m/z: 569.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
34	(S)-N-(4-(4-氨基-7-苄基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		21%	(方法 A): 3.35 min, m/z: 582.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 11.35 (s, 1H), 7.56 (s, 3H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 8H), 6.98 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	2-苄基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

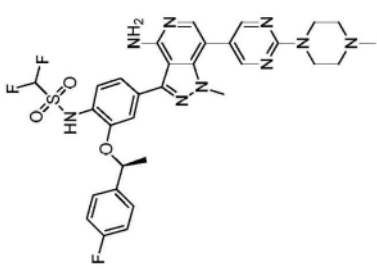
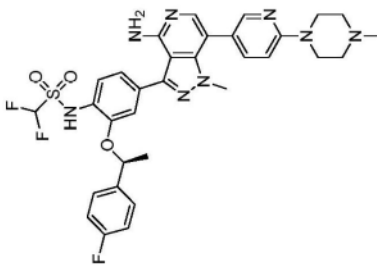
[1062]

61	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		51%	(方法 A): 2.95 min, m/z: 723.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.62 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 5.73 (bs, 2H), 5.65 (q, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 5H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	中间体 C1
60	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		17%	(方法 A): 2.55 min, m/z: 684.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.92 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.63 (m, 3H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (bs, 4H), 2.55 (bs, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	中间体 C2
84	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		26%	(方法 A): 2.99 min, m/z: 602.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.60 (s, 1H), 7.53 (dt, J = 25.8, 8.3 Hz, 7H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	2-(3-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

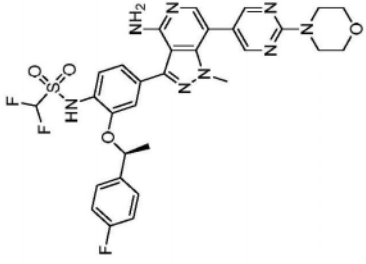
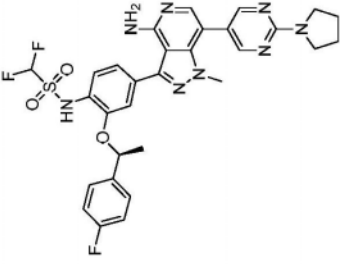
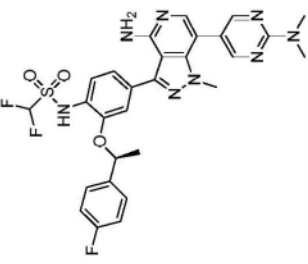
[1063]

85	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		35%	(方法 A): 2.93 min, m/z: 602.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7.63 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (qd, J = 6.4, 5.6, 2.1 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.16-6.88 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	2-(2-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷
86	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-苯基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		55%	(方法 A): 2.81 min, m/z: 568.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.80 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.58-7.41 (m, 6H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.03 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.59 (t, J = 8 Hz, 3H).	苯基硼酸
87	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		27%	(方法 A): 2.99 min, m/z: 602.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.60 (s, 1H), 7.53 (dt, J = 25.8, 8.3 Hz, 7H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	2-(4-氯苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷

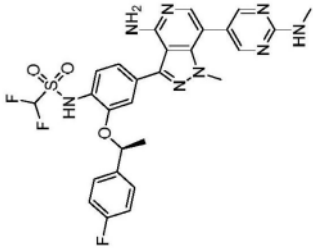
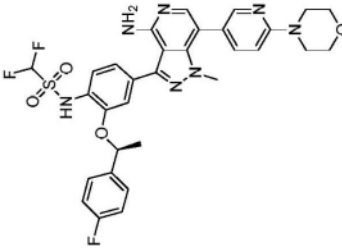
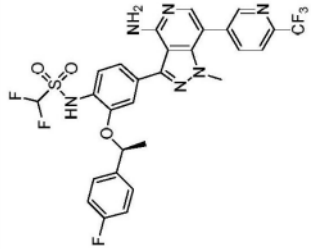
[1064]

105	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		46%	(方法 A): 2.65 min, m/z: 669.0 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.81 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.50 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶
107	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		75%	(方法 A): 2.56 min, m/z: 667.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 0.5H), 6.74 (s, 0.2H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H)。	1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌嗪

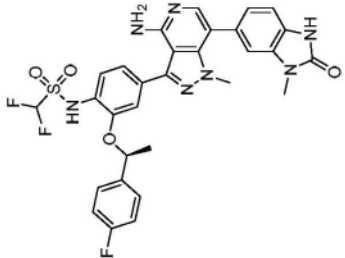
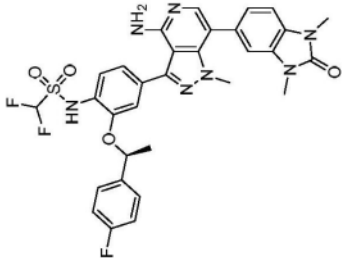
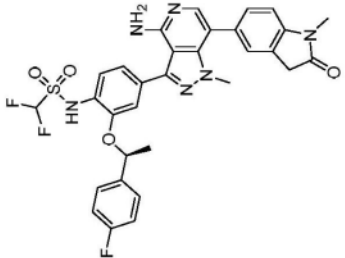
[1065]

110	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		71%	(方法 A): 3.05 min, m/z: 655.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.77 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 0.5H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 0.3H), 6.88 (s, 0.2H), 5.91 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吗啉
114	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		49%	(方法 A): 3.31 min, m/z: 639.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.45, 7.60-7.56 (m), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21-7.11 (m), 6.98 (t, <i>J</i> = 52.6 Hz), 6.14, 5.66 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz), 3.69, 3.54 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz), 1.99-1.95 (m), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz)。	2-(吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶
106	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		47%	(方法 A): 3.00 min, m/z: 613.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56 (q, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 88 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 20 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 1.57 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H)	N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺

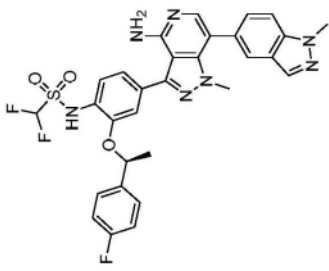
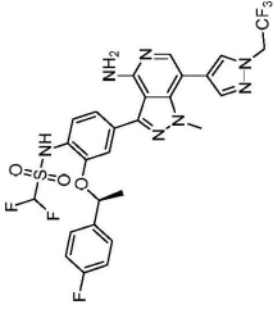
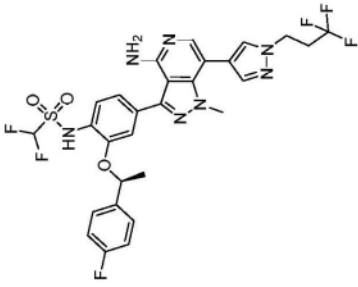
[1066]

138	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		41%	(方法 A), 2.92 min, m/z 665.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.95 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4 Hz, 3 H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H)。	N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶
115	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		38%	(方法 A): 3.07 min, m/z: 654.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.19 (d, J = 1.9 Hz), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.60-7.54 (m), 7.41 (d, J = 8.0 Hz), 7.21-7.09 (m), 6.93 (d, J = 8.8 Hz), 5.76, 5.66 (d, J = 6.4 Hz), 3.76-3.70 (m), 3.62, 3.53-3.49 (m), 1.58 (d, J = 6.1 Hz)。	4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]吗啉
117	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		25%	(方法 A): 3.44 min, m/z: 637.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 6.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

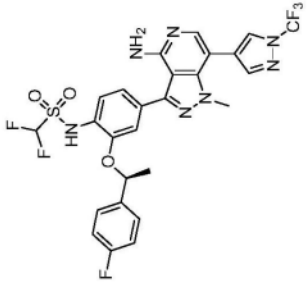
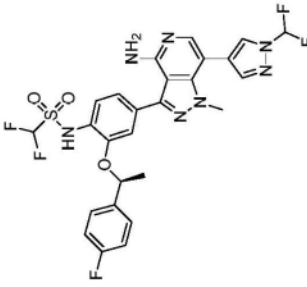
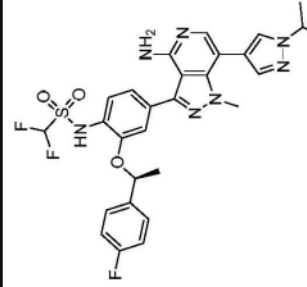
[1067]

160	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.62 min, m/z: 638.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.94 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H)	1-甲基 -6-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧杂硼杂环戊 烷-2-基)-1,3- 二氢-2H-苯并 [d]咪唑-2-酮
161	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.72 min, m/z: 652.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 7H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H)	1,3-二甲基 -5-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧杂硼杂环戊 烷-2-基)-1,3- 二氢-2H-苯并 [d]咪唑-2-酮
165	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-2-氧代咪唑啉-5-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.76 min, m/z: 637.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.66 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H)	1-甲基 -5-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧杂硼杂环戊 烷-2-基)咪唑 啉-2-酮

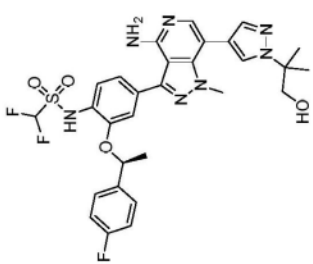
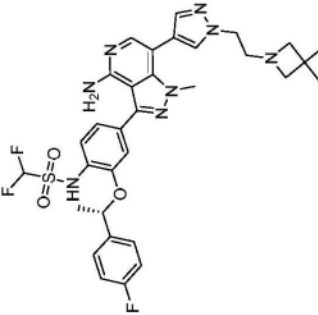
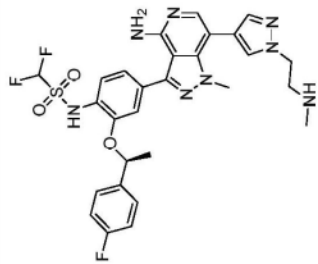
[1068]

166	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺			(方法 A): 2.74 min, m/z: 622.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 5.81 (s, 2H), 5.67 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.59 (d, J = 4 Hz, 3H)	1-甲基-5-(4,4,5,5-四氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
116	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		39%	(方法 A): 3.17 min, m/z: 640.0 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.07, 7.77, 7.57, 7.41 (d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.10 (m), 6.94 (d, J = 52.6 Hz), 5.78, 5.66 (d, J = 6.3 Hz), 5.21 (q, J = 9.1 Hz), 3.68, 1.58 (d, J = 6.2 Hz).	4-(4,4,5,5-四氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑
113	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺			(方法 A): 3.27 min, m/z: 654.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 19.6, 10.6 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.02-2.89 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-四氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑

[1069]

134	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺			(方法 A): 3.37 min, m/z: 626.0 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 6.96 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑
123	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		30%	(方法 A): 3.39 min, m/z: 608.0 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 59.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.94 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
142	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺			(方法 A): 3.31 min, m/z: 654.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.10 (t, J = 32 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.74 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑

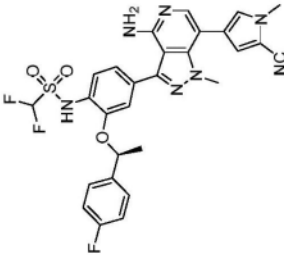
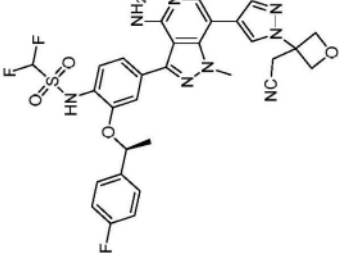
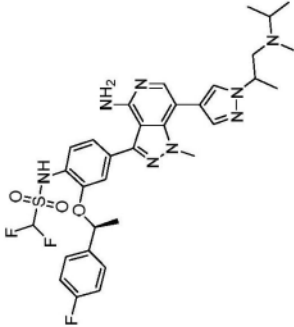
[1070]

97	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		53%	(方法 A): 3.07 min, m/z: 630.3 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.66 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 4 Hz, 4 Hz, 2 H), 1.59 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H)。	2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-1-醇
75	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		52%	(方法 A): 2.58 min, m/z: 669.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.66-5.63 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.07-3.04 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H)。	中间体 C3
82	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		19%	(方法 A): 2.01 min, m/z: 615.3 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3 H), 7.37- 7.35 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.57-6.30 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.52 (s, 3 H), 1.53-1.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。	中间体 C4

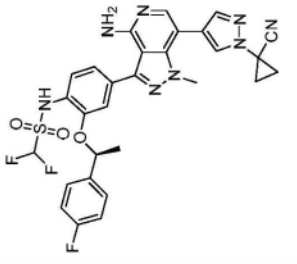
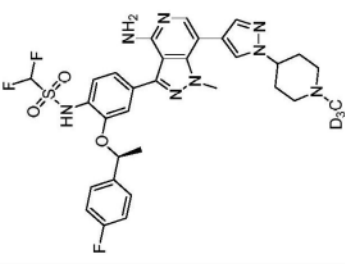
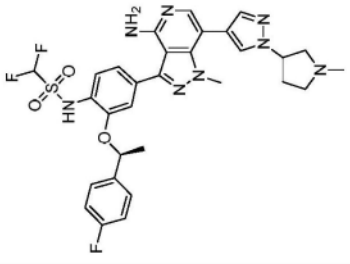
[1071]

100	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		33%	(方法 A): 1.99 min, m/z: 629.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1 H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.96-6.69 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 3H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3 H), 2.85-2.82 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 1.57-1.56 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H)。	中间体 C5
73	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		24%	(方法 A): 2.80 min, m/z: 681.5 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 47.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (dt, <i>J</i> = 27.3, 9.1 Hz, 4H), 5.65 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 20.6 Hz, 3H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.73 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	中间体 C6
126	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		3%	(方法 A): 3.21 min, m/z: 571.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, CDCl ₃) 7.66 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (dt, <i>J</i> = 15.5, 2.2 Hz, 2H), 6.33 (t, <i>J</i> = 53.8 Hz, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.44 (q, <i>J</i> = 6.4	1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯

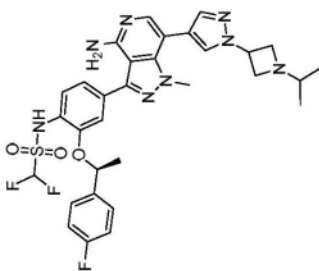
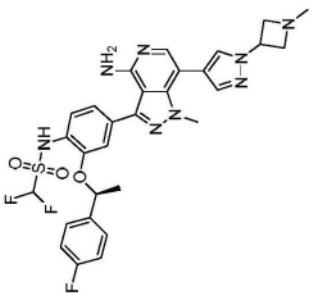
[1072]

83	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(5-氧基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		3%	(方法 C): 4.08 min, m/z: 596.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 7.63-7.49 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.15 (td, J = 15.5, 13.5, 6.9 Hz, 5H), 6.95 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	中间体 C7
98	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(3-(氧基甲基)氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		9%	(方法 A): 3.04 min, m/z: 653.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	中间体 C8
101	N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-(异丙基(甲基)氨基)丙-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		46%	(方法 C): 2.16 min, m/z: 671.3 [M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 7.93 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3 H), 7.02-6.56 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3 H), 2.83-2.67 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.58-1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.46-1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95-0.84 (m, 6 H)。	中间体 C9

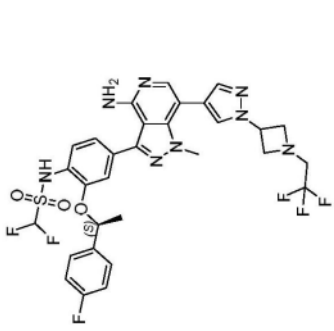
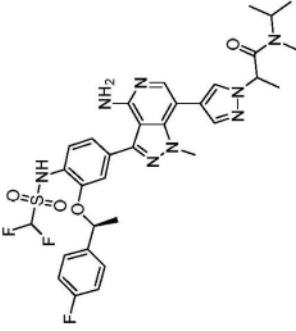
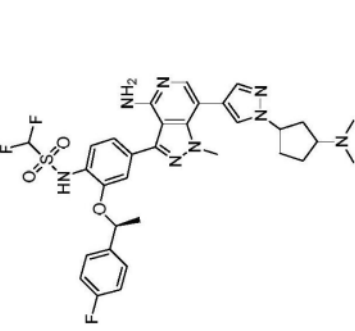
[1073]

96	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-氧基环丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		43%	(方法 C): 2.94 min, m/z: 623.3 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10.59 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-6.88 (m, 5H), 5.77 (brs, 2H), 5.66 (q, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。	中间体 C10
103	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-(甲基-d3)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		19%	(方法 A): 2.54 min, m/z: 658.1 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.70 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.67-5.62 (m, 3H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3 H), 3.13-3.10 (m, 3H), 2.11-2.00 (m, 5H), 1.54 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。	中间体 C11
93	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		25%	(方法 A): 2.79 min, m/z: 641.3 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.10 (tt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 16.4 Hz, 3H),	中间体 C16

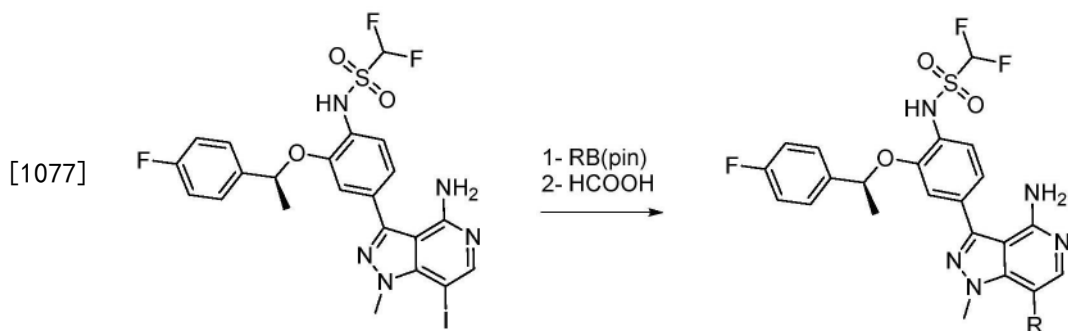
[1074]

76	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		21%	(方法 A): 3.10 min, m/z: 655.1 [M+H] ⁺ .	2.98-2.88 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19-6.82 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.27-4.22 (br, 2H), 4.06 (br, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)。	中间体 C17
92	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		18%	(方法 A): 3.05 min, m/z: 627.0 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.36 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 5.51 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (td, <i>J</i> = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 8.9, 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	中间体 C18

[1075]

77	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		33%	(方法 C): 3.00 min, m/z: 695.1 [M+H] ⁺ .	中间体 C19 (400 MHz, DMSO-d ₆) 10.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.00-6.87 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 3.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.74-3.71 (m, 5H), 3.40-3.35 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
81	2-(4-(4-氨基-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-1-基)-N-异丙基-N-甲基丙酰胺		36%	(方法 A): 2.66 min, m/z: 685.3 [M+H] ⁺	中间体 C20 (400 MHz, DMSO-d ₆) 10.61 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.19-6.86 (m, 5H), 5.75-5.74 (m, 2H), 5.70-5.63 (m, 1.5H), 5.58-5.53 (m, 0.5H), 4.67-4.60
168	N-(4-(4-氨基-7-(1-(3-(二甲基氨基)环戊基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		11%	(方法 A): 2.34 min, m/z: 669.2 [M+H] ⁺	中间体 C22 (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 54 Hz, 1H), 5.75-5.62 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.32-1.74 (m, 7H), 1.54 (d, J = 6 Hz, 3H)

[1076] 中间体A1B1与Boc保护的硼酸酯之间的铃木反应随后是酸性脱保护的一般程序A2



[1078] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、Boc保护的硼酸酯(1.1eq)、 Na_2CO_3 (3eq)和Pd(dppf) Cl_2 (0.1eq)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 0.2M)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜(或在 μW 辐射的情况下在80℃下持续2h)。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH)纯化,以得到Boc保护的产物。

[1079] 将固体溶解于HCOOH纯(2M)中,并将反应混合物在RT下搅拌30min或直至完成。将反应混合物在减压下浓缩,并用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残留物调节至pH=8。将残留物用水进一步稀释并将有机物用EtOAc(3次)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH)纯化,如果需要的话,随后通过制备型HPLC(中性条件方法C)纯化,以得到期望产物。

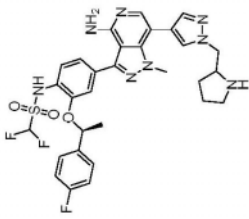
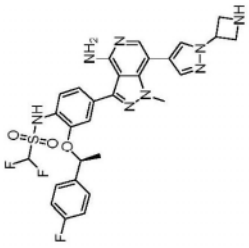
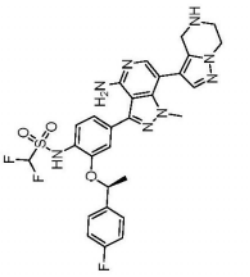
[1080] 以下化合物按照一般程序A2制备。

[1081]

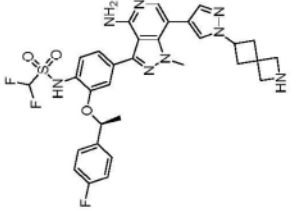
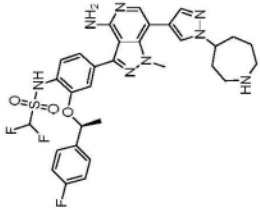
表 4：按照一般程序 A2 制备的化合物

化合物编号	名称	结构	产率（经 2 个步骤）	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
59	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		17%	LCMS（方法 A）： 2.72 min, m/z: 641.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 5.64 - 5.62 (m, 3H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.02 - 2.96(m, 2H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯
95	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(5-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑并-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		26%	(方法 A)： 2.67 min, m/z: 655.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 0.3H), 6.83 (s, 0.4H), 6.70 (s, 0.3H), 5.74 (s, 1H), 5.64 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.17 (d, <i>J</i> = 12.0Hz, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	中间体 C12

[1082]

88	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		17%	(方法 A): 2.06 min, m/z: 641.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.87-6.86 (brs, 1H), 5.65-5.64 (m, 3H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31-3.09 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H)。	中间体 C13
94	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		13%	(方法 A): 2.94 min, m/z: 613.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-6.89 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.64 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.49 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
90	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		14%	(方法 A): 2.74 min, m/z: 613.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, MeOD-d ₄): 8.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 5.57 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。	3-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

[1083]

78	(S)-N-(4-(7-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		26%	(方法 A): 2.75 min, m/z: 653.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 5H), 5.68 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.83 (p, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 1.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H).	中间体 C14
74	N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-(氮杂环庚烷-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		14%	(方法 C): 3.15 min, m/z: 655.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.52 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.38-6.10 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 3H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 6H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	中间体 C15

以下化合物按照一般程序 A1 用 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和中间体 B2-B5

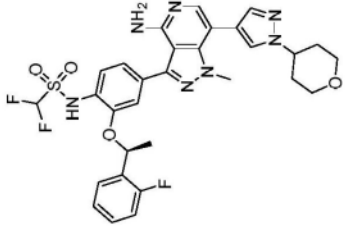
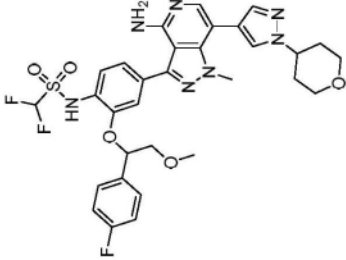
制备

[1084]

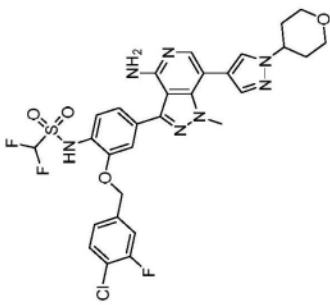
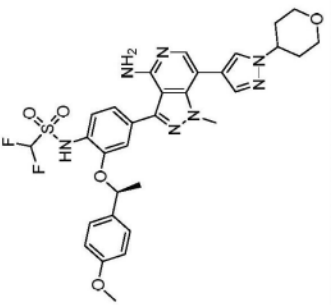
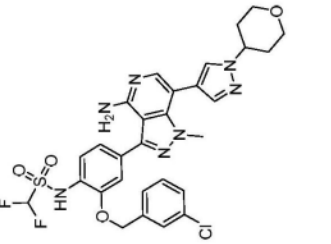
表 5：化合物按照一般程序 A1 用 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和中间体 B2-B16 制备

化合物编号	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	中间体 B
121	(R)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(4-并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,1-二氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 C): 3.10 min, m/z: 642.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.93 (d, <i>J</i> = 52.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (tt, <i>J</i> = 10.3, 5.3 Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (td, <i>J</i> = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 2.00 (td, <i>J</i> = 11.2, 10.3, 4.5 Hz, 4H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。	B2
122	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(1-(3-氯苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.07 min, m/z: 658.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.00 (t, <i>J</i> = 52 Hz, 1H), 5.71-5.66 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	B3

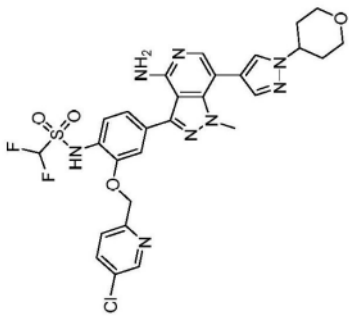
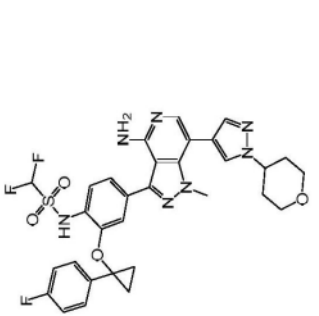
[1085]

118	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-(1-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.98 min, m/z: 642.0 [M+H] ⁺ 。	B4 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 0.2H), 6.23 (s, 1.5H), 5.81 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。
102	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.11 min, m/z: 672.1 [M+H] ⁺ 。	B5 (400 MHz, CDCl ₃) 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 4.42 (tt, <i>J</i> = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 12.6, 11.8, 4.3 Hz, 4H)。

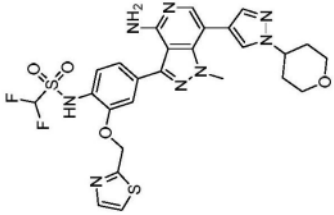
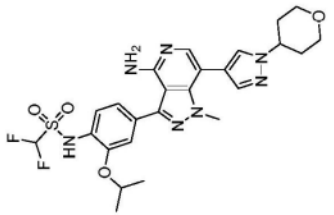
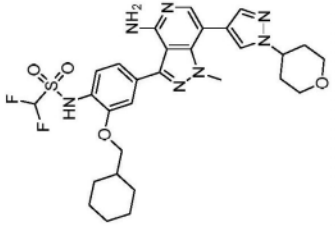
[1086]

132	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氯-3-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.08 min, m/z: 662.0 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.04 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 14.4, 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.08-6.76 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (tt, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 3H), 2.03 (q, J = 4.4 Hz, 3H)。	B6
129	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-甲氧基苄基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 1.70 min, m/z: 652.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.23 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.08-5.51 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.00 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.03 (d, J = 18.1 Hz, 5H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.38-1.17 (m, 3H)。	B7
130	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((3-氯苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.17 min, m/z: 644.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆) 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.47 (tt, J = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 12.2, 3.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.2, 3.3 Hz, 2H), 2.03 (q, J = 4.4 Hz, 4H)。	B8

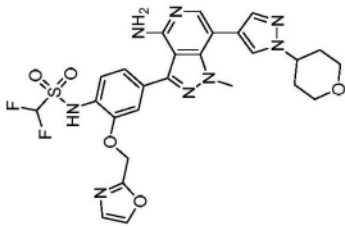
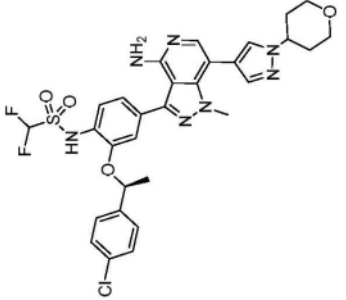
[1087]

136	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.90 min, m/z: 645.1 [M+H] ⁺ 。	B9 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 22.2 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 2.05 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H)。
140	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)环丙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.10 min, m/z: 654.1 [M+H] ⁺ 。	B10 (400 MHz, CDCl ₃) 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (t, <i>J</i> = 53.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.40 (ddd, <i>J</i> = 15.8, 10.7, 4.5 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 2.20-2.02 (m, 5H), 1.43 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H)。

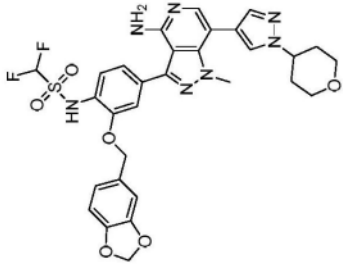
[1088]

143	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.77 min, m/z: 617.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, CDCl ₃) 7.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.44 (dt, <i>J</i> = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H)	B11
144	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-异丙氧基苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 4.25 min, m/z: 562.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.73 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (td, <i>J</i> = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.02 (td, <i>J</i> = 10.8, 10.0, 4.0 Hz, 4H), 1.33 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H)。	B12
150	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(环己基甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.40 min, m/z: 616.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) 7.91 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.45 (m, 4H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (dt, <i>J</i> = 11.5, 3.3 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (td, <i>J</i> = 11.3, 3.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.12 (q, <i>J</i> = 4.0	B13

[1089]

					Hz, 3H), 1.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 1.42-1.22 (m, 6H), 1.12 (td, $J = 12.1, 11.5, 4.4$ Hz, 3H)。	
151	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(噁唑-2-基甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.34 min, m/z: 601.2 [M+H] ⁺ 。		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.98 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 52$ Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.51-5.43 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H)。	B14
137	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.08 min, m/z: 658.1 [M+H] ⁺ 。		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.46 (dt, $J = 10.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (ddd, $J = 14.0, 10.8, 3.3$ Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。	B15

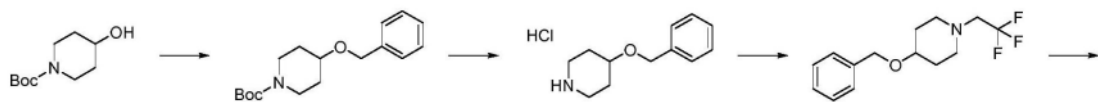
[1090]

169	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.91 min, m/z: 654.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H)。	B16
------------	--	---	--	---	-----

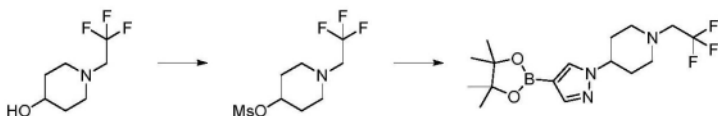
[1091] 硼酸酯中间体C的合成

[1092] 中间体C1: 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-

基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶



[1093]



[1094] 步骤1:4-(苄氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1095] 在0℃下向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.96mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%于油中,238mg,9.92mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后添加(氯甲基)苯(755mg,5.95mmol),并将混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在水(10mL)与EtOAc(10mL)之间分配。将水层用EtOAc(3x30mL)萃取,并且将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(1.30g,92%)。¹HNMR(400MHz,MeOD-d₄):7.27-7.18(m,5H),4.48(s,2H),3.73-3.67(m,2H),3.51-3.46(m,1H),3.06-3.00(m,2H),1.80-1.75(m,2H),1.55-1.48(m,2H),1.38(s,9H)。

[1096] 步骤2:4-(苄氧基)哌啶盐酸盐

[1097] 向4-(苄氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.46mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加含HCl的二噁烷(4M,10mL)中,并将反应混合物在RT下搅拌过夜。将溶液在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(2.10g,100%)。¹HNMR(400MHz,MeOD-d₄):7.38-7.26(m,5H),4.58(s,2H),3.81-3.76(m,1H),3.37-3.31(m,2H),3.16-3.10(m,2H),2.08-2.01(m,2H),1.97-1.91(m,2H)。

[1098] 步骤3:4-(苄氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶

[1099] 向4-(苄氧基)哌啶盐酸盐(2.1g,9.22mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加1,1,1-三氟-2-碘乙烷(5.79g,27.6mmol)和K₂CO₃(3.81g,27.6mmol)。将反应混合物在μW辐射的情况下在130℃下搅拌1.5h。将反应混合物在水(10mL)与EtOAc(10mL)之间分配,并用EtOAc(2x20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(896mg,36%)。¹HNMR(400MHz,MeOD-d₄):7.36-7.24(m,5H),4.54(s,2H),3.50-3.43(m,1H),3.07-2.99(m,2H),2.92-2.87(m,2H),2.51-2.45(m,2H),1.95-1.89(m,2H),1.70-1.61(m,2H)。

[1100] 步骤4:1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-醇

[1101] 向4-(苄氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶(890mg,3.25mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂(91.2mg)。将混合物在H₂下在55℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤,并将有机物在减压下浓缩,以得到呈无色油的标题产物(590mg,98%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃):3.72-3.67(m,1H),3.00-2.91(m,2H),2.90-2.85(m,2H),2.51-2.44(m,2H),1.91-1.84(m,2H),1.64-1.55(m,2H)。

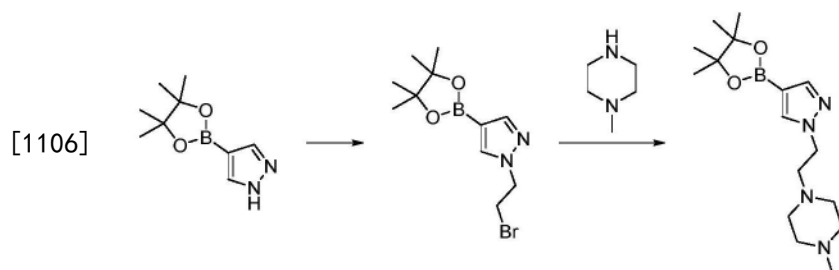
[1102] 步骤5:4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶

[1103] 向1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-醇(590mg,3.22mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加

加Et₃N(1.45g, 14.4mmol), 然后添加MsCl(1.10g, 9.66mmol), 并将混合物在RT下搅拌过夜。将混合物在水(10mL)与DCM(10mL)之间分配, 并将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的粗甲磺酸酯(880mg, 100%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): 4.78-4.73(m, 1H), 3.13(s, 1H), 3.01-2.94(m, 7H), 2.90-2.85(m, 2H), 2.64-2.60(m, 2H), 2.05-1.99(m, 2H), 1.94-1.88(m, 2H)。

[1104] 将粗甲磺酸酯溶于DMF(10mL)中, 并添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(465mg, 2.40mmol)、Cs₂CO₃(1.30g, 4.00mmol)和KI(44.3mg, 267μmol)。将反应混合物在100℃下在密封管中搅拌过夜。添加水(10mL), 并将混合物用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(PE/EtOAc=70/30, v/v)纯化, 以得到呈无色油的标题产物(70.0mg, 7%)。LCMS(方法A): 1.36min, m/z: 360.2[M+H]⁺。

[1105] 中间体C2: 1-甲基-4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪



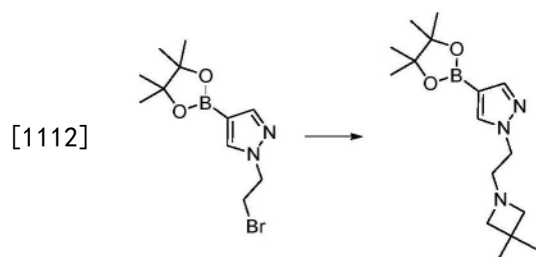
[1107] 步骤1: 1-(2-溴乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1108] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg, 2.57mmol)于DMSO(5mL)中的溶液中添加KOH(1.43g, 25.6mmol)。在RT下搅拌1h之后, 添加1,2-二溴乙烷(9.63g, 51.3mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜, 然后用水(10mL)稀释并用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=5/1)纯化, 以得到呈无色油的标题产物(320mg, 41%)。LCMS(方法A): 2.03min, m/z 301.1/303.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.99(s, 1H), 7.62(s, 1H), 4.52(d, J=6.4Hz, 2H), 3.85(d, J=6.0Hz, 2H), 1.26(s, 12H)。

[1109] 步骤2: 1-甲基-4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪

[1110] 向1-(2-溴乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(100mg, 332μmol)于MeCN(3mL)中的搅拌溶液中添加1-甲基哌嗪(49.8mg, 498μmol)和Cs₂CO₃(216mg, 664μmol)。将混合物在90℃下搅拌6h。添加水(10mL)并将有机物用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到呈浅黄色油的标题产物(60.0mg, 56%), 所述标题产物无需进一步纯化即可直接使用。LCMS(方法B): 1.43min, m/z: 321.3[M+H]⁺。

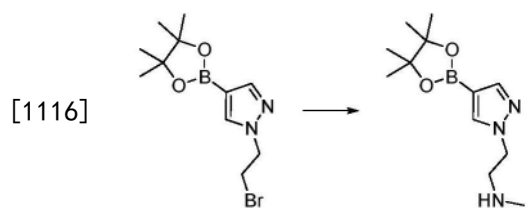
[1111] 中间体C3: 1-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑



[1113] 步骤1: 1-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1114] 向1-(2-溴乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (100mg, 332 μ mol) 于MeCN (3mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (540mg, 1.66mmol) 和3,3-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (60.5mg, 498 μ mol)。将反应混合物回流4h。将混合物冷却至RT, 过滤, 并将残留物用MeCN (2x3mL) 洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩, 以得到呈浅黄色固体的标题产物 (105mg, >100%)。所述标题产物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。LCMS (方法A): 0.32min; m/z: 307.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.72 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.26-1.24 (m, 12H), 1.12 (s, 6H)。

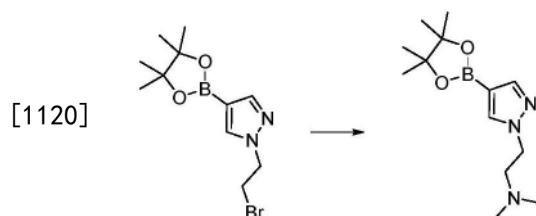
[1115] 中间体C4: N-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺



[1117] 步骤1: N-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺

[1118] 在RT下向1-(2-溴乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (100mg, 332 μ mol) 于MeCN (3mL) 中的溶液中添加甲胺盐酸盐 (44.1mg, 664 μ mol)、Cs₂CO₃ (540mg, 1.66mmol) 和KI (5.51mg, 33.2 μ mol)。将反应混合物在N₂气氛下回流4h。将反应混合物过滤, 并将滤液在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (118mg, >100%)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。LCMS (方法A): 0.30min; m/z 169.9 [M+H]⁺。

[1119] 中间体C5: N,N-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺

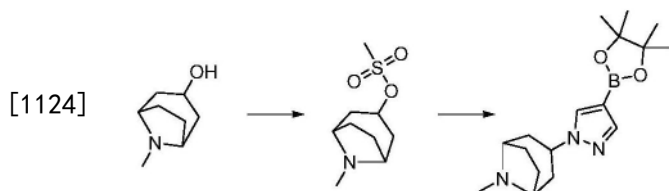


[1121] 步骤1: N,N-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺

[1122] 在RT下向1-(2-溴乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (100mg, 0.332mmol) 于MeCN (3mL) 中的溶液中添加二甲胺 (22.4mg, 0.498mmol)、

Cs_2CO_3 (540mg, 1.66mmol) 和 KI (5.51mg, 0.033mmol)。将反应混合物在 90°C 下在 N_2 下搅拌 4h。通过过滤去除固体, 用 EtOAc (5mL) 洗涤, 并将合并的有机物在减压下浓缩, 以得到呈黑色油的标题产物 (120mg, >100%)。所述标题产物在下一步骤中直接用作粗品。LCMS (方法A): 0.45min, m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1123] 中间体C6: 8-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷



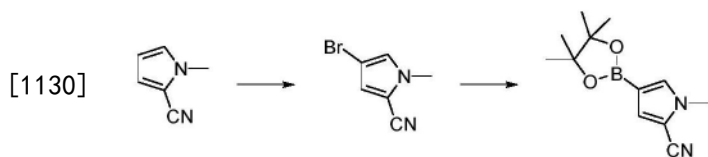
[1125] 步骤1: 甲磺酸8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯

[1126] 将8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇 (3g, 21.2mmol) 和 Et_3N (5.57g, 55.1mmol) 于 DCM (30mL) 中的混合物在 0°C 下搅拌。在 0°C 下添加 MsCl (3.14g, 27.5mmol), 并在 RT 下将反应混合物搅拌 2h。将混合物倒入水 (40mL) 中, 并用 EtOAc (40mLx2) 萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 以得到呈橙色固体的粗标题产物 (2.00g, 9.11mmol)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。LCMS (方法A): 0.72min, m/z 219.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1127] 步骤2: 8-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[1128] 将甲磺酸8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基酯 (500mg, 2.27mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (440mg, 2.27mmol) 和 K_2CO_3 (941mg, 6.81mmol) 于 MeCN (10mL) 中的混合物在 80°C 下搅拌 12h。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物倒入水中 (40mL) 并用 EtOAc (40mLx2) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 ($\text{PE}:\text{EtOAc}$; 4/1至1/4) 纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (200mg, 28%)。LCMS (方法B): 2.58min, m/z 318.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1129] 中间体C7: 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯-2-甲腈



[1131] 步骤1: 4-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

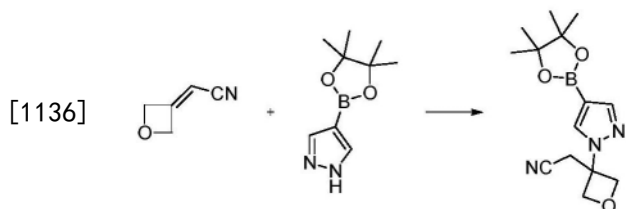
[1132] 向1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈 (500mg, 4.71mmol) 于 DMF (5mL) 中的溶液中添加 NBS (838mg, 4.71mmol)。将反应混合物在 RT 下搅拌过夜。将混合物倒入水 (20mL) 中并用 EtOAc (50mLx2) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 ($\text{PE}:\text{EtOAc}$; 4:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (700mg, 80%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 6.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.77 (s, 3H)。

[1133] 步骤2: 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯-2-甲腈

[1134] 向4-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈 (300mg, 1.62mmol)、 B_2pin_2 (431mg, 1.70mmol) 和

AcOK (476mg, 4.86mmol) 于脱气的1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (74.1mg, 81.0μmol)。将混合物在N₂下在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 2:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(200mg, 53%)。无质量离子

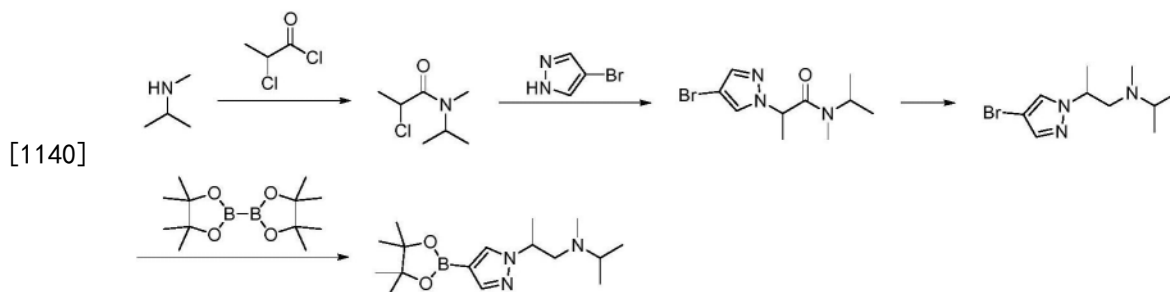
[1135] 中间体C8:2-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氧杂环丁烷-3-基}乙腈



[1137] 步骤1:2-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氧杂环丁烷-3-基}乙腈

[1138] 向2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙腈(200mg, 2.10mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(520mg, 2.68mmol)于MeCN(15mL)中的混合物中添加DBU(639mg, 4.20mmol),并将反应混合物在60℃下搅拌18h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过Prep-TLC(PE/EtOAc; 4/1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(250mg, 41%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.30(s, 1H), 7.76(s, 1H), 5.01(d, J=7.2Hz, 2H), 4.74(d, J=7.2Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 1.27(s, 12H)。

[1139] 中间体C9:N-异丙基-N-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺



[1141] 步骤1:2-氯-N-异丙基-N-甲基丙酰胺

[1142] 在0℃下向甲基(丙-2-基)胺(1g, 13.6mmol)于DCM(14mL)中的溶液中添加Et₃N(2.28g, 22.6mmol),然后添加2-氯丙酰氯(1.43g, 11.3mmol)。将溶液在0℃下在N₂下搅拌1h。将溶液用EtOAc(50mL)稀释,用水(10mL)和盐水(3mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到呈白色油的标题产物(1.70g, 76%)。LCMS(方法C): 0.74min; m/z: 163.9[M+H]⁺

[1143] 步骤2:2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基-N-甲基丙酰胺

[1144] 在RT下向2-氯-N-甲基-N-(丙-2-基)丙酰胺(1.56g, 9.53mmol)于DMF(25mL)中的溶液中添加4-溴-1H-吡唑(1.16g, 7.94mmol)和K₂CO₃(3.28g, 23.8mmol)。将溶液在N₂下在130℃下搅拌过夜。将溶液用水(25mL)稀释并将有机物用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc; 5:1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(2.00g, 76%)。LCMS(方法C):

1.20min;m/z:275.9[M+H]⁺

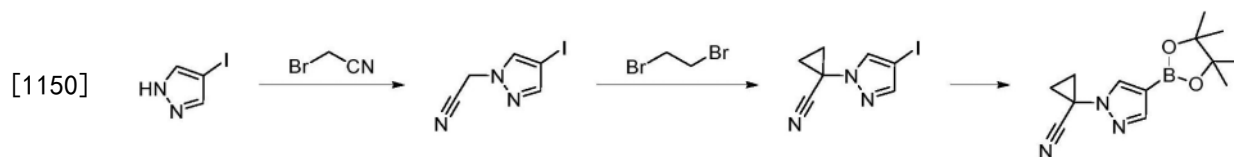
[1145] 步骤3:2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基-N-甲基丙-1-胺

[1146] 在RT下向2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-甲基-N-(丙-2-基)丙烯酰胺(500mg, 1.82mmol)于THF(8mL)中的溶液中添加LiAlH₄(138mg, 3.64mmol)。将溶液在RT下在N₂下搅拌1h。将溶液用水(25mL)稀释并将有机物用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH,100:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(205mg,43%)。LCMS(方法C):0.29min;m/z 259.9[M+H]⁺

[1147] 步骤4:甲基(丙-2-基){2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙基}胺

[1148] 向2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N-异丙基-N-甲基丙-1-胺(100mg,384μmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中添加B₂pin₂(146mg,576μmol)、Pd(dppf)Cl₂(28.0mg,38.4μmol)和AcOK(94.2mg,960μmol)。将溶液在100℃在N₂下搅拌8h。将溶液浓缩并将粗品通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到呈白色油的标题化合物(18.0mg,15%)。LCMS(方法C):0.36min;m/z:307.9[M+H]⁺

[1149] 中间体C10:1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷-1-甲腈



[1151] 步骤1:2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙腈

[1152] 在RT下向4-碘-1H-吡唑(1g,5.15mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加K₂CO₃(1.42g, 10.3mmol)和2-溴乙腈(678mg,5.66mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(2x30mL)萃取,并且将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc;5:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(1.10g,92%)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆):8.02(s,1H),7.68(s,1H),5.49(s,2H)。

[1153] 步骤2:1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)环丙烷-1-甲腈

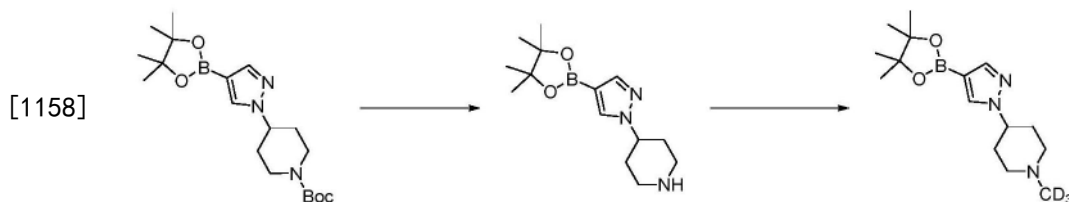
[1154] 在0℃下向2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙腈(1.1g,4.72mmol)于DMSO(8mL)中的溶液中添加NaH(60%于油中,451mg,18.8mmol),并将混合物在0℃下搅拌30min。逐滴添加含1,2-二溴乙烷(2.64g,14.1mmol)的DMSO(2mL),并将反应在RT下搅拌8h。将反应用水(10mL)猝灭,并将有机物用EtOAc(30mLx2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc;10/1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(274mg,22%)。LCMS(方法E):0.95min;m/z:259.9[M+H]⁺

[1155] 步骤3:1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷-1-甲腈

[1156] 在RT下向1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)环丙烷-1-甲腈(255mg,984μmol)于脱气的DMSO(10mL)中的溶液中添加B₂(pin)₂(373mg,1.47mmol)、Pd(dppf)Cl₂(71.9mg,98.3μmol)和AcOK(289mg,2.95mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌3h。将混合物在H₂O(10mL)与EtOAc

(10mL)之间分配,并分离各层。将水性级分用EtOAc (30mLx2)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc;20/1至5/1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(150mg,59%)。LCMS(方法E):1.03min; m/z :259.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1157] 中间体C11:1-(甲基-d3)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶



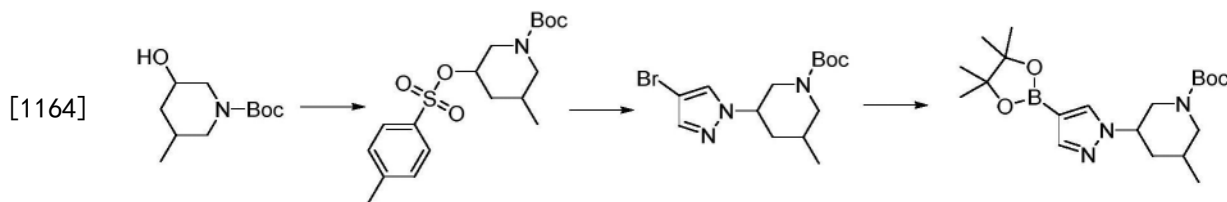
[1159] 步骤1:4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶

[1160] 将4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(377mg,999 μmol)于 HCOOH (2mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,以得到无色油的甲酸盐形式的标题化合物(270mg,97%)。LCMS(方法A):2.17min, m/z 278.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1161] 步骤2:1-(甲基-d3)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶

[1162] 向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶(270mg,974 μmol)于MeCN(5mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (134mg,974 μmol)和 CD_3I (141mg,974 μmol)。将反应混合物在80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2h。将混合物倒入水(5mL)中并用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(290mg,>100%)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。LCMS(方法A):2.09min, m/z 295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1163] 中间体C12:3-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1165] 步骤1:3-甲基-5-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1166] 向3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(575mg,2.67mmol)于DCM(10mL)和吡啶(10mL)中的溶液中添加TsCl(610mg,3.20mmol)。在RT下搅拌过夜之后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc,25:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(800mg,81%)。LCMS(方法A):4.28min;392.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1167] 步骤2:3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

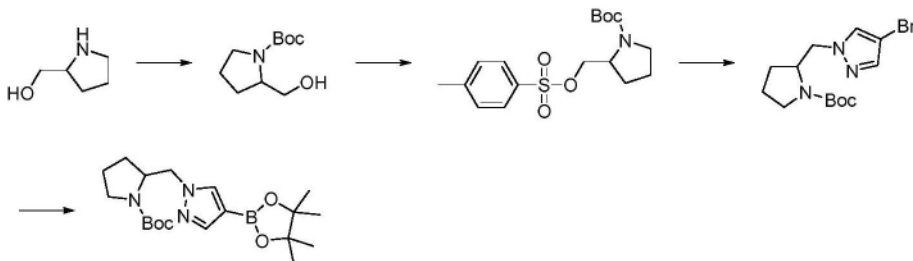
[1168] 向3-甲基-5-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.35mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加4-溴-1H-吡唑(257mg,1.75mmol)和 Cs_2CO_3 (1.31g,4.05mmol)。在100 $^\circ\text{C}$ 下在

N_2 下搅拌过夜之后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc; 5:1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(230mg;50%)。LCMS(方法A):4.19min; m/z :288.0, 290.0[M+H]⁺

[1169] 步骤3:3-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1170] 向3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.581mmol)于DME(10mL)中的溶液中添加AcOK(113mg,1.16mmol)、 B_2pin_2 (221mg,871 μ mol)和Pd(dppf) Cl_2 (42.4mg,58.0 μ mol)。在100℃下在 N_2 下搅拌过夜之后,将混合物在减压下浓缩。将残留物用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mLx3)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩,以得到呈黑色油的标题产物(400mg,>100%)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。LCMS(方法A):3.50min; m/z :392.3[M+H]⁺

[1171] 中间体C13:2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[1172]

[1173] 步骤1:2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1174] 向(吡咯烷-2-基)甲醇(500mg,4.94mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加 Et_3N (2.49g,24.7mmol),然后添加 Boc_2O (1.29g,5.92mmol)。将反应混合物在RT下搅拌16h。在减压下去除溶剂,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA,1:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(850mg,85%)。

[1175] 步骤2:2-[[4-(4-甲基磺酰基)氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1176] 向2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(850mg,4.22mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TsCl(2.40g,12.6mmol)和 Et_3N (2.56g,25.3mmol)。将混合物在RT下搅拌过夜。添加水(10mL)并将有机物用DCM(2x10mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA,4:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(1.40g,93%)。

[1177] 步骤3:2-[(4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

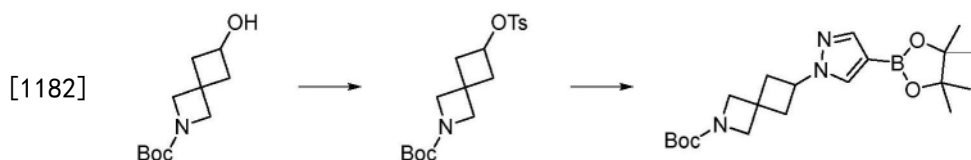
[1178] 向2-[[4-(4-甲基磺酰基)氧基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g,3.93mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (3.80g,11.7mmol)和4-溴-1H-吡唑(692mg,4.71mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h。添加水(10mL)并将有机物用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA,2:1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(1.30g,100%)。

[1179] 步骤4:2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1180] 向2-[(4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.3g,3.93mmol)于DME(10mL)中的溶液中添加AcOK(1.14g,11.7mmol)、 $B_2(pin)_2$ (1.19g,4.71mmol)和Pd(dppf) Cl_2

(287mg, 393 μ mol)。将反应混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 3:1)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(1.0g, 67%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 9H), 1.24 (s, 12H)

[1181] 中间体C14: 6-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯



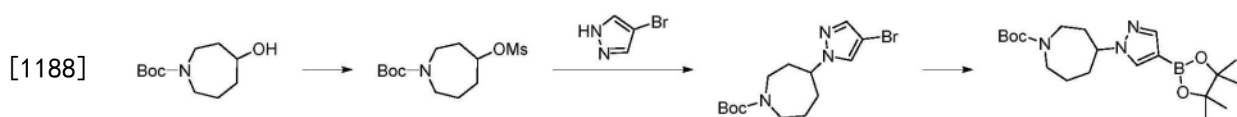
[1183] 步骤1: 6-[(4-甲基磺酰基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1184] 向6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.0g, 14.0mmol)于DCM/吡啶(4/1, 100mL)中的溶液中添加TsCl(2.93g, 15.4mmol)。将混合物在RT下搅拌12h。添加水(50mL)并将有机物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA, 5:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(3.00g, 58%)。

[1185] 步骤2: 6-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1186] 向6-[(4-甲基磺酰基)氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.2g, 3.26mmol)于DMF(40mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(2.12g, 6.52mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(632mg, 3.26mmol),并将混合物在100℃下搅拌过夜。将溶剂在减压下去除,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA, 3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(800mg, 63%)。

[1187] 中间体C15: 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1189] 步骤1: 4-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1190] 在0℃下向4-羟基氮杂环丙烷-1-甲酸叔丁酯(860mg, 3.99mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加Et₃N(808mg, 7.98mmol)和MsCl(684mg, 5.98mmol)。将反应在室温下在N₂下搅拌1h。添加水(10mL)并将有机物用DCM(3x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(1.1g, 94%)。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆): 3.36-3.32 (m, 3H), 3.22 (brs, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[1191] 步骤2: 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

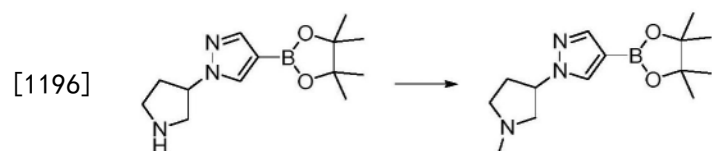
[1192] 在RT下向4-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g, 3.74mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(3.64g, 11.2mmol)和4-溴-1H-吡唑(549mg, 3.74mmol)。将反应混合物回流4h。在减压下去除溶剂,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5:1)纯化,

以得到呈黄色油的标题产物 (1.0g, 77%)。LCMS (方法A): 1.20min; m/z 287.7, 289.7 [M+H-tBu]⁺。¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆): 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 5H), 1.61-1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

[1193] 步骤3: 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1194] 将4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (700mg, 2.03mmol)、AcOK (595mg, 6.08mmol)、B₂(pin)₂ (771mg, 3.04mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (147mg, 202μmol) 在脱气的1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物在80℃下在N₂下搅拌8h。将反应混合物过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc, 5:1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (700mg, 1.78mmol)。LCMS (方法A): 1.80min; m/z 391.9 [M+H]⁺

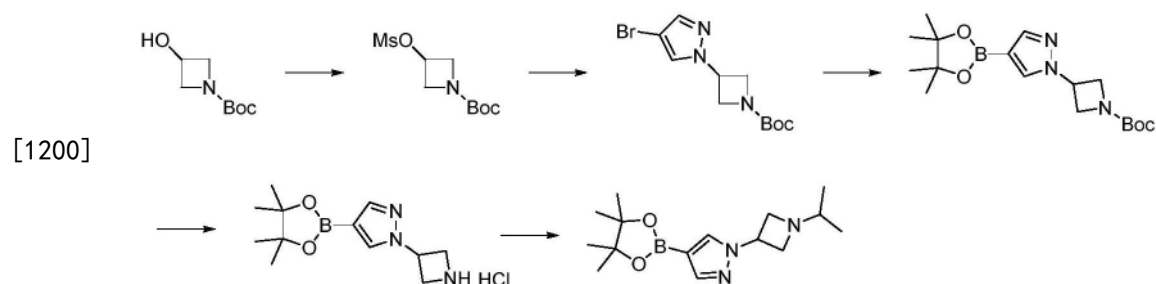
[1195] 中间体C16: 1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑



[1197] 步骤1: 1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1198] 将1-(吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (200mg, 760μmol)、甲醛 (184mg, 2.28mmol) 和NaBH(OAc)₃ (1.28g, 6.07mmol) 于DCM (10mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物倒入水中并用EtOAc (50mLx3) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA:95/5) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (140mg, 67%)。LCMS (方法A): 3.04min; m/z 278.2 [M+H]⁺

[1199] 中间体C17: 1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑



[1201] 步骤1: 3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1202] 在0℃下向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (5.0g, 28.9mmol) 和Et₃N (8.75g, 86.60mmol) 于DCM (50mL) 中的混合物中添加MsCl (4.94g, 43.30mmol), 并将反应在0℃下搅拌3h。添加水 (20mL), 并将有机物用DCM (2x20mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的标题化合物 (7.2g, >100%)。LCMS (方法C): 1.07min; m/z 195.8 [M+H-tbu]⁺

[1203] 步骤2: 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1204] 向3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.2g, 28.65mmol)于DMF(200ml)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (27.9g, 85.95mmol)和4-溴-1H-吡唑(4.63g, 31.51mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌3h。添加水(200mL),并将有机物用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 5/1)纯化,以得到标题化合物(7.7g)。LCMS(方法C):0.79min; m/z 245.0 $[\text{M}+\text{H}-\text{tbu}]^+$

[1205] 步骤3:3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1206] 向3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.7g, 25.48mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (1.86g, 2.55mmol)和AcOK(7.49g, 76.44mmol)于脱气的1,4-二噁烷(500mL)中的混合物中添加 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (9.71g, 38.22mmol),并将反应在100℃下在 N_2 下搅拌6h。将反应混合物在减压下浓缩并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc, 3:1)纯化,以得到呈无色油的标题化合物(8.2g)。LCMS(方法C):1.04min; m/z 293.5 $[\text{M}+\text{H}-\text{tbu}]^+$

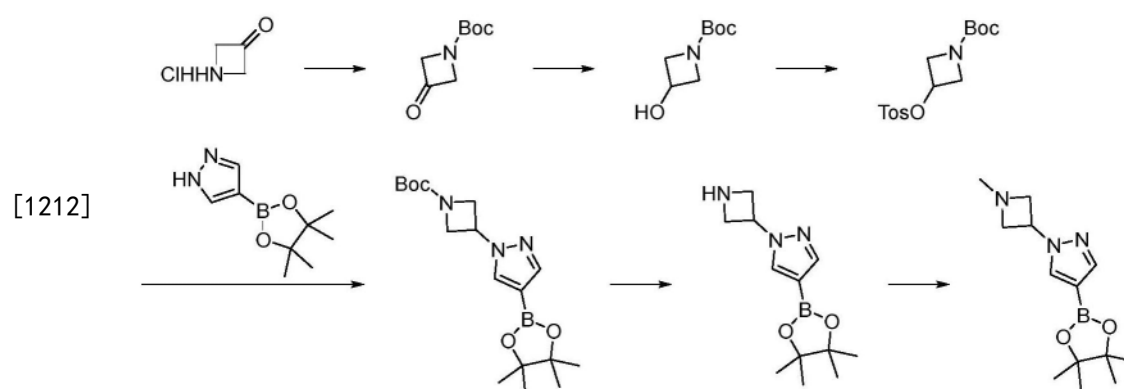
[1207] 步骤4:1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑盐酸盐

[1208] 向3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(8.2g, 23.47mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加HCl(4M于1,4-二噁烷中;20mL),并将反应混合物在RT下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(6.7g)。LCMS(方法C):0.76min; m/z 250.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1209] 步骤5:1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1210] 向1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg, 2.00mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加2-碘丙烷(1.01g, 6.00mmol)和 K_2CO_3 (276mg, 2.00mmol),并将反应在45℃下搅拌过夜。添加水(10mL)并将有机物用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH;50:1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(70mg)。LCMS(方法C):0.44min; m/z 292.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1211] 中间体C18:1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑



[1213] 步骤1:3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1214] 将氮杂环丁烷-3-酮盐酸盐(1g, 9.29mmol)、 Boc_2O (3.03g, 13.9mmol)和 Et_3N

(2.81g, 27.8mmol) 于DCM(40mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物用盐水 (2x20mL) 洗涤, 并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (1.17g, 73.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 4.67 (s, 4H), 1.42 (s, 9H)。

[1215] 步骤2: 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1216] 将3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (6.77g, 39.5mmol) 和NaBH₄ (2.98g, 79.0mmol) 于MeOH(80mL) 中的混合物在RT下搅拌30min。将混合物在减压下浓缩, 以得到呈淡黄色油的标题产物 (4.30g, 63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.62 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.36 (qt, J=6.7, 4.5Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.57 (dd, J=9.2, 4.5Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[1217] 步骤3: 3-[(4-甲磺酰基)氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1218] 将3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (2g, 11.5mmol)、TsCl (2.28g, 12.0mmol) 和Et₃N (2.32g, 23.0mmol) 于DCM (5mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物用盐水 (50mLx2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (1.25g, 33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.08 (tt, J=6.6, 3.9Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。

[1219] 步骤4: 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1220] 将3-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.45g, 4.42mmol)、Cs₂CO₃ (2.88g, 8.84mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.28g, 6.63mmol) 于DMF (40mL) 中的混合物在110℃下搅拌过夜。将混合物倒入水 (150mL) 中并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (2x100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc; 10:1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (750mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.22 (ddd, J=13.2, 8.0, 5.3Hz, 1H), 4.26 (t, J=8.3Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 12H)。

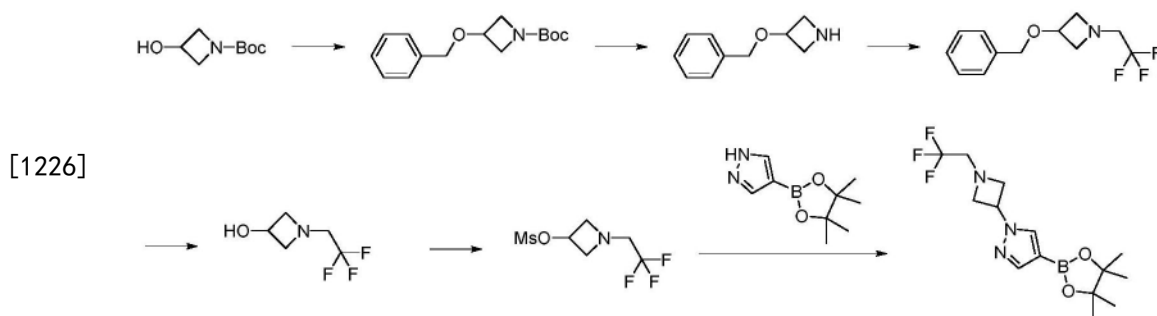
[1221] 步骤5: 1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1222] 将3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.43mmol) 于HCl水溶液 (1M, 2mL) 中的混合物在RT下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (350mg, 1.40mmol, 98.3%)。LCMS (方法A): 1.03min, m/z 250.0 [M+H]⁺。

[1223] 步骤6: 1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1224] 将1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (500mg, 1.40mmol)、多聚甲醛 (337mg, 4.19mmol) 和NaBH(OAc)₃ (2.37g, 11.2mmol) 于DCM (30mL) 中的混合物在RT下搅拌45min。将溶液用DCM (30mL) 稀释, 然后添加饱和NaHCO₃水溶液 (30mL)。将水层用DCM/MeOH混合物 (9:1; 3x10mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (70mg, 19%)。LCMS (方法A): 1.39min, m/z 264.1 [M+H]⁺。

[1225] 中间体C19: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑



[1227] 步骤1:3-(苄氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1228] 向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5g, 28.9mmol)于DMF(50mL)中的0℃溶液中添加NaH(60%于油中, 2.3g, 57.8mmol)。将溶液在0℃下搅拌1h。在0℃将苄基氯(4.4g, 34.7mmol)添加到溶液中,并将反应混合物在RT下搅拌2h。添加水(250mL),并将有机物用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(7.1g, 93%)。LCMS(方法C): 1.53min; m/z 208[M+H-tBu]⁺

[1229] 步骤2:3-(苄氧基)氮杂环丁烷

[1230] 向3-(苄氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(4.8g, 18.2mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(10mL),并将溶液在RT下搅拌2h。将溶液在减压下浓缩,并将残留物溶解于MeOH(3mL)中。通过添加饱和NaHCO₃水溶液将pH调节至pH=8。将有机物用DCM(2x50mL)萃取,并将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,以得到无色油的标题产物(4.10g, >100%)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.36-7.35(m, 5H), 4.46(s, 2H), 4.43-4.38(m, 1H), 4.03-3.98(m, 2H), 3.77-3.74(m, 2H)。

[1231] 步骤3:3-(苄氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷

[1232] 向3-(苄氧基)氮杂环丁烷(200mg, 1.22mmol)和1,1,1-三氟-2-碘乙烷(768mg, 3.66mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加K₂CO₃(337mg, 2.44mmol),并将反应在130℃下搅拌90min。添加水(20mL),并将有机物用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc; 10:1)纯化,以得到呈浅黄色油的标题化合物(80mg, 27%)。LCMS(方法A): 1.82min; m/z: 246.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.37-7.29(m, 5H), 4.39(s, 2H), 4.19-4.15(m, 1H), 3.60-3.57(m, 2H), 3.22-3.08(m, 4H)。

[1233] 步骤4:1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-醇

[1234] 向3-(苄氧基)-1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷(130mg, 530μmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd(OH)₂(37.2mg, 265μmol),并将反应混合物在H₂下搅拌过夜。将混合物经硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到呈无色油的标题产物(80.0mg, 97%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 5.37(s, 1H), 4.23-4.19(m, 1H), 3.61-3.58(m, 2H), 3.17-3.09(m, 2H), 3.00-2.96(m, 2H)。

[1235] 步骤5:甲磺酸1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基酯

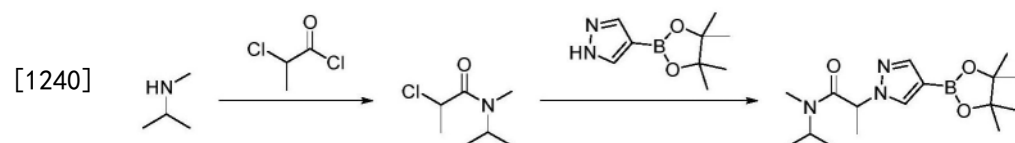
[1236] 向1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-醇(80mg, 515μmol)于DCM(5mL)中的0℃溶液中添加Et₃N(103mg, 1.02mmol)和MsCl(70.7mg, 618μmol)。将溶液在RT下搅拌1h,然后倒入水中(10mL),并且然后用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并在减压下浓

缩,以得到呈浅黄色油的标题产物(100mg,83%)。LCMS(方法C):0.72min; m/z :233.8[M+H]⁺

[1237] 步骤6:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-吡唑

[1238] 向甲磺酸1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基酯(500mg,2.14mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(1.04g,3.21mmol)、KI(935mg,0.21mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(372mg,1.92mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌2h。添加水(10mL),并将有机物用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EA;5:1至1:1)纯化,以得到呈无色油的标题产物(130mg;20%)。LCMS(方法C):1.25min; m/z :331.9[M+H]⁺

[1239] 中间体C20:N-甲基-N-(丙-2-基)-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H吡唑-1-基]丙烯酰胺



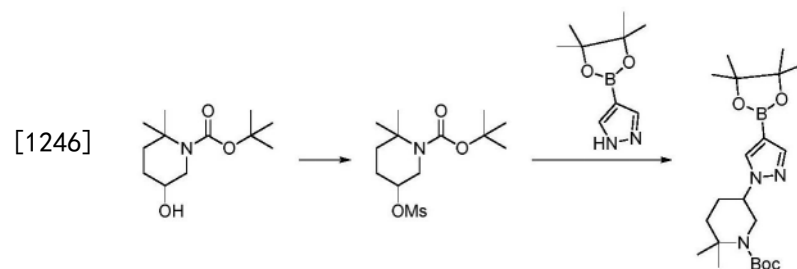
[1241] 步骤1:得到2-氯-N-甲基-N-(丙-2-基)丙烯酰胺

[1242] 在0℃下向甲基(丙-2-基)胺(1g,13.6mmol)于DCM(14mL)中的溶液中添加Et₃N(2.28g,22.6mmol)和2-氯丙酰氯(1.43g,11.3mmol)。将溶液在0℃下在N₂下搅拌1h。将溶液在水(20mL)与DCM(20mL)之间分配,然后收集有机物,用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc;5/1)纯化,以得到呈白色油的标题产物(1.46g,66%)。

[1243] 步骤2:N-甲基-N-(丙-2-基)-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙烯酰胺

[1244] 向2-氯-N-甲基-N-(丙-2-基)丙酰胺(1.45g,8.86mmol)于DMF(25mL)中的溶液中添加K₂CO₃(3.05g,22.1mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H吡唑(1.43g,7.38mmol)。将溶液在N₂下在130℃下搅拌过夜。添加水(20mL)并将有机物用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc,5:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(1.46g,51%)。

[1245] 中间体C21:2,2-二甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1247] 步骤1:2,2-二甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

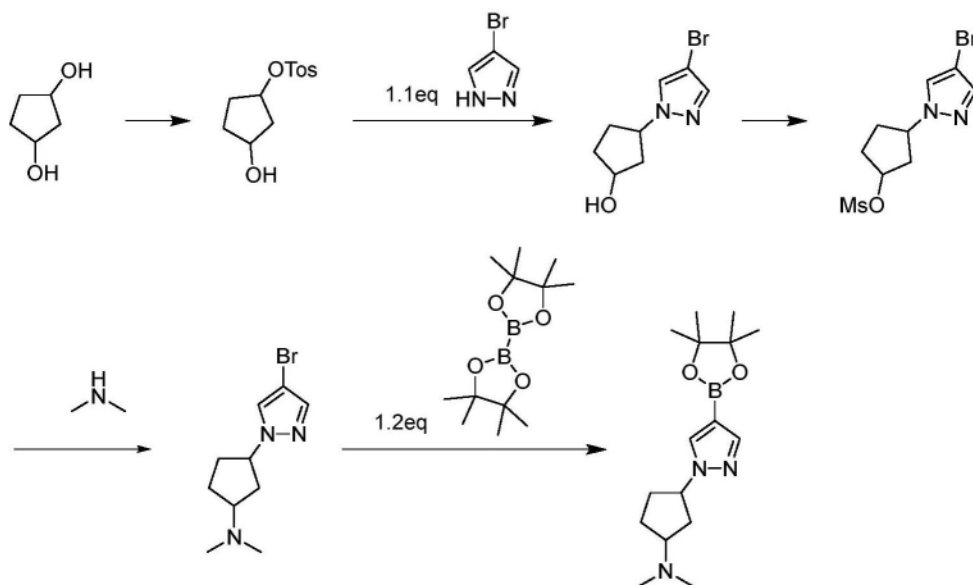
[1248] 向5-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,218μmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加Et₃N(51.7mg,654μmol)和MsCl(29.8mg,261μmol),并将混合物在RT下搅拌过夜。

将混合物倒入水(10mL)中并将有机物用EtOAc (3x10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水(10mL) 洗涤,并在减压下浓缩,以得到呈无色油的标题化合物(60.0mg, 89%)。

[1249] 步骤2: 2,2-二甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1250] 将2,2-二甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370mg, 1.20mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(242mg, 1.25mmol)和Cs₂CO₃(779mg, 2.40mmol)于DMF(15mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc (10mLx2) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM/MeOH=99/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物。

[1251] 中间体C22: N,N-二甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]环戊烷-1-胺



[1253] 步骤1: 4-甲苯-1-磺酸3-羟基环戊酯

[1254] 将环戊烷-1,3-二醇(1g, 9.79mmol)、Et₃N(3.95g, 39.1mmol)和TsCl(1.94g, 10.2mmol)于DCM(5mL)中的混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用H₂O(100mL) 稀释,并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=2:1) 纯化,以得到呈黄色油的标题产物(1.20g, 48%)。LCMS(方法A): 2.93min, m/z 279.0[M+Na]⁺

[1255] 步骤2: 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环戊烷-1-醇

[1256] 将4-甲苯-1-磺酸3-羟基环戊酯(1.2g, 4.68mmol)、Cs₂CO₃(2.77g, 4.68mmol)和4-溴-1H-吡唑(687mg, 4.68mmol)于DMF(30mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物用水(30mL) 稀释,并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(750mg, 69%)。LCMS(方法A): 4.25min; m/z 231.0[M+H]⁺

[1257] 步骤3: 4-甲苯-1-磺酸3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环戊酯

[1258] 将3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环戊烷-1-醇(750mg, 3.24mmol)、Et₃N(1.30g, 12.9mmol)和TsCl(739mg, 3.88mmol)于DCM(5mL)中的混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用

H₂O (100mL) 稀释,并用EtOAc (3x200mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=2:1) 纯化,以得到呈黄色油的标题产物 (100mg, 8%)。LCMS (方法A): 2.93min, m/z 386.0 [M+H]⁺。

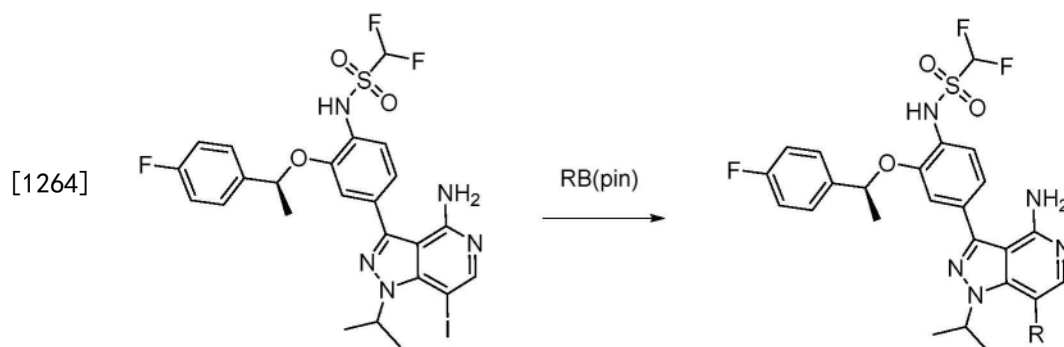
[1259] 步骤4: 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基环戊烷-1-胺

[1260] 向4-甲苯-1-磺酸3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环戊酯 (100mg, 259μmol) 和K₂CO₃ (253mg, 777μmol) 于DMF (3mL) 中的混合物中添加二甲胺 (1.2eq), 并将混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物用水 (30mL) 稀释,并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (110mg, >100%)。LCMS (方法B): 1.00min; m/z 258.0 [M+H]⁺。

[1261] 步骤5: N,N-二甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]环戊烷-1-胺

[1262] 将3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基环戊烷-1-胺 (110mg, 426μmol)、B₂(pin)₂ (129mg, 511μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (31.1mg, 42.6μmol) 和AcOK (83.6mg, 852μmol) 在脱气的1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (60mg, 46%)。LCMS (方法B): 3.5min; m/z 306.0 [M+H]⁺。

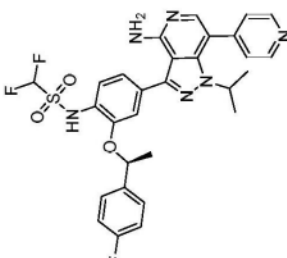
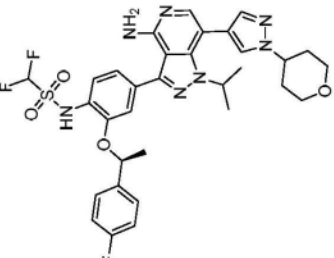
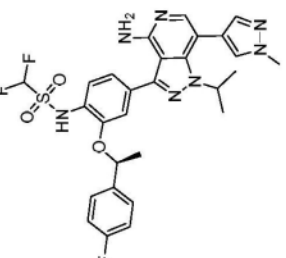
[1263] 中间体A3B1与硼酸酯之间铃木反应的一般程序A3



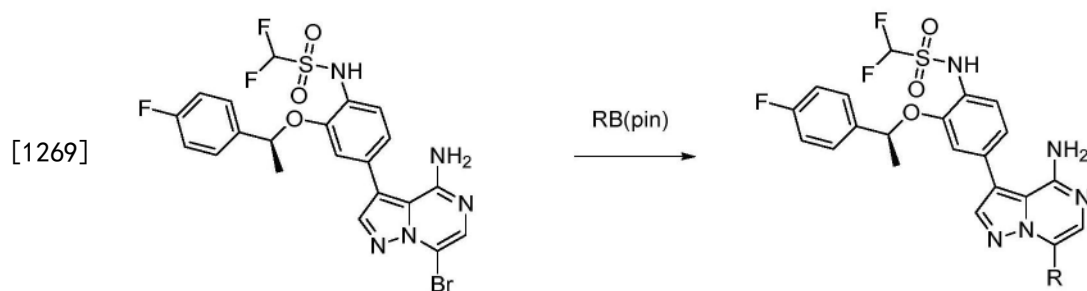
[1265] 将(S)-N-(4-(4-氨基-7-碘-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (1eq)、硼酸酯 (1.1eq)、Na₂CO₃ (3eq) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.1eq) 于脱气的1,4-二噁烷/H₂O (4/1, 0.2M) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用水稀释并将有机物用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物。

[1266] 以下化合物按照一般程序A3制备

[1267]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
50	(S)-N-(4-(4-氨基-1-异丙基-7-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		55%	(方法 A): 3.07 min, m/z: 597.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.64 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (dd, J = 2.4, 2.0 Hz, 6H)。	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
51	(S)-N-(4-(4-氨基-1-异丙基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		19%	(方法 A): 3.28 min, m/z: 670.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 4H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。	1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
52	(S)-N-(4-(4-氨基-1-异丙基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		16%	LCMS (方法 A): 3.19 min, m/z: 600.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.92 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (s, 0.4H), 6.90 (s, 0.2H), 6.33 (s, 2H), 5.62 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.59 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 5.6 Hz, 6H)。	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1268] 中间体A4B1与硼酸酯之间铃木反应的一般程序A4



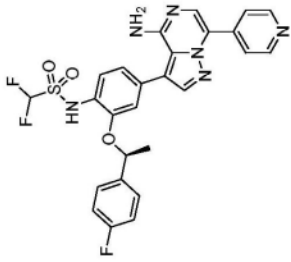
[1270] 将(S)-N-(4-(4-氨基-7-溴吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、硼酸酯(1.1eq)、 Na_2CO_3 (3eq)和Pd(dppf) Cl_2 (0.1eq)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1,0.2M)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用水稀释并将有机物用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH或PE/EtOAc)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物。

[1271] 以下化合物按照一般程序A4制备

[1272]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
35	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		31%	(方法 A): 3.36 min, m/z: 558.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, CDCl ₃): 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
36	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		52%	(方法 A): 3.41 min, m/z: 628.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11-6.64 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 2.10-1.92 (m, 5H), 1.59 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。	1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑
37	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		32%	(方法 A): 3.10 min, m/z: 588.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.10-6.59 (m, 4H), 5.90 (s, 2H), 5.68 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-1-基]乙醇

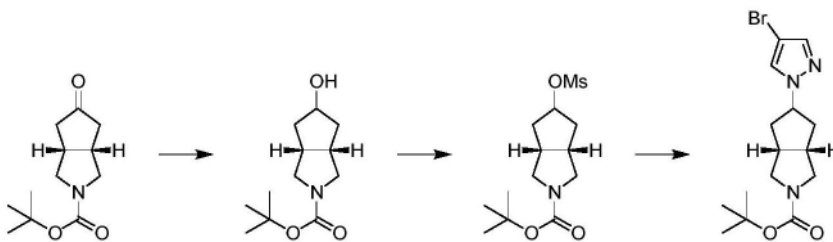
[1273]

39	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		33%	(方法 A): 3.15 min, m/z: 555.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.50 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 22.1 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.10-6.86 (m, 3H), 6.42-6.22 (m, 2H), 5.68 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
-----------	---	---	-----	--	---	--------------------------------------

[1274] 卤代吡唑中间体D的合成

[1275] 中间体D1: (3aR,6aS) -5- (4-溴-1H-吡唑-1-基) -八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

[1276]



[1277] 步骤1: (3aR,6aS)-5-羟基-八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

[1278] 向 (3aR,6aS)-5-氧代-八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 (2.3g, 10.2mmol) 于 MeOH (50mL) 中的溶液中添加 NaBH₄ (1.92g, 50.9mmol), 并将混合物在 60℃ 下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 并且将残留物在 DCM (10mL) 与 H₂O (10mL) 之间分配。将有机相去除, 并将水性用 DCM (2x25mL) 萃取。将合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (2.20g, 95%)。LCMS: (方法A): 2.70min; m/z: 228.1 [M+H]⁺

[1279] 步骤2: (3aR,6aS)-5-(甲磺酰基氧基)-八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

[1280] 向 (3aR,6aS)-5-羟基-八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 (2.2g, 9.67mmol) 和 Et₃N (2.93g, 29.0mmol) 于 DCM (50mL) 中的溶液中添加 MsCl (1.65g, 14.5mmol)。将混合物在 RT 下搅拌 1h。将有机物用 DCM (2x100mL) 萃取, 并将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (3.00g, >100%)。LCMS: (方法A): 3.22min; m/z: 306.1 [M+H]⁺。

[1281] 步骤3: (3aR,6aS)-5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯

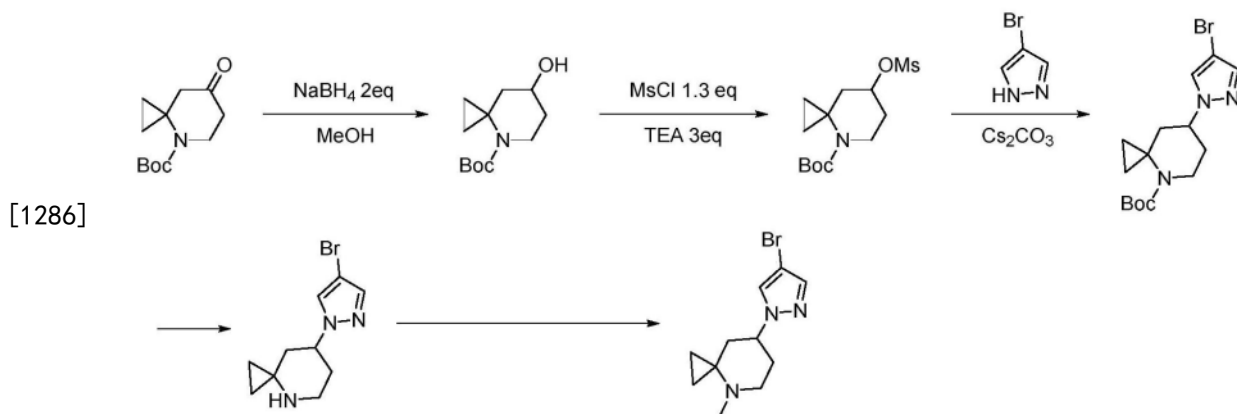
[1282] 向 (3aR,6aS)-5-(甲磺酰基氧基)-八氢环戊[c]吡咯-2-甲酸叔丁酯 (3g, 9.82mmol) 和 Cs₂CO₃ (6.38g, 19.6mmol) 于 MeCN (60mL) 中的混合物中添加 4-溴-1H-吡唑 (2.16g, 14.7mmol), 并将混合物在 80℃ 下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 并且将残留物在 DCM (10mL) 和 H₂O (10mL) 中分配。将有机相收集, 并将水性用 DCM (2x25mL) 萃取。将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (2.17g, 62%)。LCMS: (方法A): 2.19min; m/z: 378.1, 380.1 [M+Na]⁺

[1283] 以下中间体 D13 根据中间体 D1 与 4-碘-1H-吡唑和 4-氧代-2-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成制备

[1284]

卤代吡唑	LCMS 数据	中间体 D
	(方法 A): 4.13 min, m/z: 446.1 [M+H] ⁺	中间体 D13

[1285] 中间体 D2: 7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷



[1287] 步骤1:7-羟基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯

[1288] 向7-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯 (25g, 110mmol) 于MeOH (400mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (12.4g, 330mmol), 并将混合物在RT下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 并将残留物用EtOAc (200mL) 稀释。将有机物用水 (3x200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (26.0g, >100%)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。LCMS: (方法A): 1.29min, m/z 250.2 [M+Na]⁺

[1289] 步骤2:7-(甲磺酰基氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯

[1290] 向7-羟基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯 (26g, 114mmol) 和Et₃N (34.5g, 342mmol) 于DCM (300mL) 中的溶液中添加MsCl (15.5g, 136mmol), 并将混合物在RT下搅拌1h。将混合物用水 (3x200mL) 洗涤, 然后将有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (34.0g, 97%)。LCMS: (方法A): 2.04min, m/z 328.2 [M+Na]⁺

[1291] 步骤3:7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯

[1292] 将7-(甲磺酰基氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯 (34g, 111mmol)、4-溴-1H-吡唑 (19.5g, 133mmol) 和Cs₂CO₃ (72.3g, 222mmol) 于MeCN (350mL) 中的混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=20/1至1/1) 纯化, 以得到呈无色油的标题产物 (28.0g, 71%)。LCMS: (方法A): 1.90min, m/z 378.2, 380.2 [M+Na]⁺

[1293] 步骤4:7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷

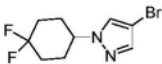
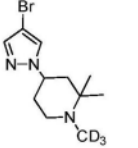
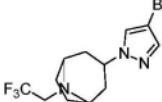
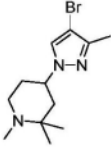
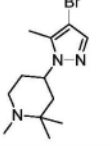
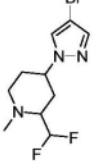
[1294] 将7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯 (28g, 78.5mmol) 于含HCl的二噁烷 (4M, 60mL) 中的溶液在RT下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的HCl盐标题产物 (26.0g)。LCMS: (方法A) 0.93min, m/z 256.1, 258.1 [M+H]⁺

[1295] 步骤5:7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷

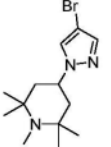
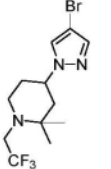
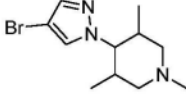
[1296] 向7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷 (26g, 101mmol) 和(CH₂O)_n (15.2g, 505mmol) 于DCM (300mL) 中的溶液中添加NaBH(OAc)₃ (31.9g, 151mmol), 并将混合物在RT下搅拌1h。添加H₂O (100mL) 并分离有机物。将有机层用水 (2x100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (20.0g, 73%)。LCMS: (方法A) 0.64min, m/z 270.2, 272.2 [M+H]⁺

[1297] 以下中间体D3-D10、D15根据中间体D2的合成制备

[1298]

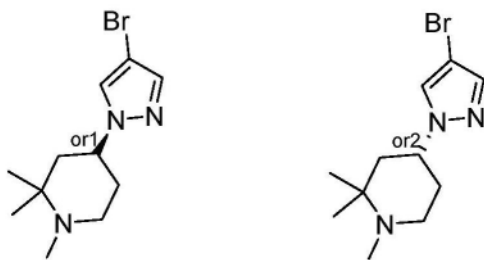
卤代吡唑	LCMS 数据	中间体 D
	(方法 A): 1.37 min, m/z: 270.1, 272.1 [M+H] ⁺	中间体 D3
	(方法 A): 4.09 min, m/z: 275.1, 277.1 [M+H] ⁺	中间体 D4
	(方法 A): 3.65 min, m/z: 338.1, 340.1 [M+H] ⁺	中间体 D5
	(方法 A): 1.88 min, m/z: 286.1, 288.1 [M+H] ⁺	中间体 D6
	(方法 A): 1.82 min, m/z: 286.1, 288.1 [M+H] ⁺	中间体 D7
	(方法 A): 1.26 min, m/z: 294.0, 296.0 [M+H] ⁺	中间体 D8

[1299]

	(方法 A): 1.97 min, m/z: 300.1, 302.1 [M+H] ⁺	中间体 D9
	(方法 A): 3.86 min, m/z: 340.1, 342.1 [M+H] ⁺	中间体 D10
	(方法 B): 1.49 min, m/z: 272.1, 274.1 [M+H] ⁺	中间体 D15

[1300] 中间体D11和D12: (R)-4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶和(S)-4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶

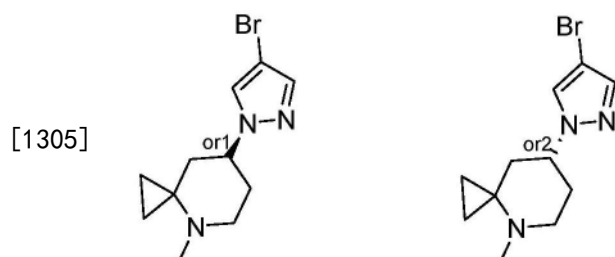
[1301]



[1302] (R)-4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶和(S)-4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶通过外消旋混合物(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸酯(由4-(4-(4-氨基-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯,步骤4化合物13,随后合成中间体D2,步骤4和5)的手性SFC纯化来获得。仪器SFC-150mgm,柱:YMC纤维素-SC(20*250mm,5um),温度:30℃,流动相:CO₂/IPA[0.5%NH₃(7M于MeOH中)]=95/5,流速:40ml/min,背压:100bar。峰1=0.89min,峰2=1.09min

[1303] 在UPCC(沃特世)上计算对映异构体过量,柱:YMC纤维素-SC(4.6*100mm 3um),温度:40℃,流动相:CO₂/IPA[1.0%NH₃(7M于MeOH中)]=90/10,流速:3mL/min。两种对映异构体的对映异构体过量过剩均>98% ee。

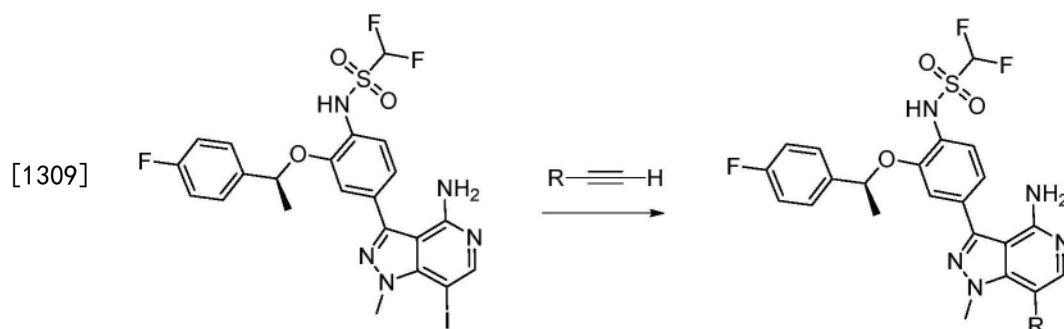
[1304] 中间体D13和D14: (R)-7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷和(S)-7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷



[1306] (R)-7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷和(S)-7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷通过外消旋7-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛烷(中间体D2)的手性HPLC纯化来获得。柱: CHIRALCEL®AD-H;柱大小: 21.2x250mm, 5μm;流动相:正己烷/乙醇/二乙胺=70/30/0.1(v/v/v);流速:20mL/min;温度:35℃。

[1307] 计算对映异构体过量: CHIRALCEL®AD-H,柱大小:0.46cm I.D.x25cm Lx5μm,注射:5μL,流动相:正己烷/乙醇/二乙胺=70/30/0.1(v/v/v),流速:1.0mL/min,样品溶液:1.1mg/mL于MeOH/EtOH=1/1(v/v)中。峰1=4.72min,峰2=9.64min。两种对映异构体的对映异构体过量>99% ee。

[1308] 中间体A1B1与炔烃之间的Sonogashira反应的一般程序B



[1310] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq.)、CuI(1eq.)、Et₃N(3eq)和炔烃(2eq)于脱气的DMF(0.2M)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(0.1eq),并将混合物在130℃下在μW辐射的情况下下搅拌1h,或者直至通过TLC检查到反应完成。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色

谱法 (DCM/MeOH) 或prep-TLC纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物。

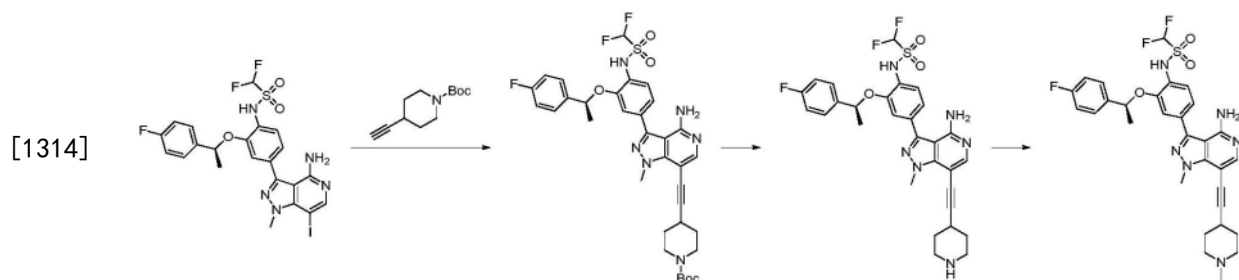
[1311] 以下化合物按照一般程序B制备。

[1312]

表 6: 按照一般程序 B 制备的化合物

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	炔烃 SM
56	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(丙-1-炔-1-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		35%	(方法 A): 3.37 min, m/z: 530.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.85 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	丙炔 (1 M 于 DMF 中)
58	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		62%	(方法 A): 3.29 min, m/z: 600.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.66-7.16 (m, 8H), 6.09-5.74 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.32-2.96 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 3H)	4-乙炔基四氢-2H-吡喃
128	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-((1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)乙炔基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		11%	(方法 A): 3.54 min, m/z: 681.1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.17 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.59 (d, J = 4 Hz, 3H)	4-乙炔基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶

[1313] 化合物79和80



[1315] 步骤1: 4-(2-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1316] 按照一般程序B, 用4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯, 以得到呈黄色固体的标题化合物(88%)。

[1317] 步骤2: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(哌啶-4-基乙炔基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物79)

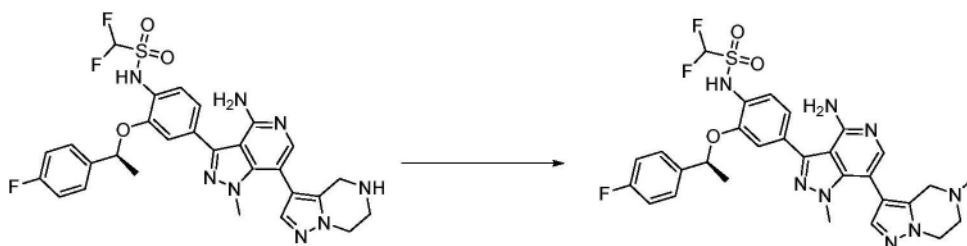
[1318] 在RT下将4-(2-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 429 μ mol)于HCO₂H(2mL)中的溶液搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩, 并用饱和Na₂CO₃水溶液将残留物调节至pH=8。将残留物用水(5mL)稀释并将有机物用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH:95/5)纯化, 以得到呈白色固体的标题产物(140mg, 54%)。LCMS(方法A): 2.83min, m/z 599.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.80(s, 1H), 7.64-7.53(m, 1H), 7.50(q, J=4Hz, 2H), 7.34(d, J=8Hz, 1H), 7.12(t, J=8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.18-7.10(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.33(t, J=52Hz, 1H), 6.00(s, 2H), 5.63(q, J=8Hz, 1H), 4.15(s, 3H), 3.23(s, 2H), 3.00(s, 3H), 2.04(s, 2H), 1.76(s, 2H), 1.50(d, J=6.2Hz, 3H)

[1319] 步骤3: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物80)

[1320] 向N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[2-(哌啶-4-基)乙炔基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(120mg, 0.2mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加多聚甲醛(11.9mg, 0.4mmol)和NaBH(OAc)₃(127mg, 0.6mmol), 并将反应混合物在RT下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过prep-TLC(MeOH/DCM: 1/20)纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg, 32%)。LCMS(方法A): 2.80min, m/z 613.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.96(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.57(q, J=4Hz, 2H), 7.40(d, J=8Hz, 1H), 7.18-7.10(m, 4H), 7.13(t, J=52Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 5.65(q, J=4Hz, 1H), 4.22(s, 3H), 3.16(s, 2H), 2.89(s, 1H), 2.70(s, 3H), 2.18-1.98(m, 4H), 1.57(d, J=6.2Hz, 3H), 1.23(s, 2H)。

[1321] 化合物91: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1322]



[1323] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

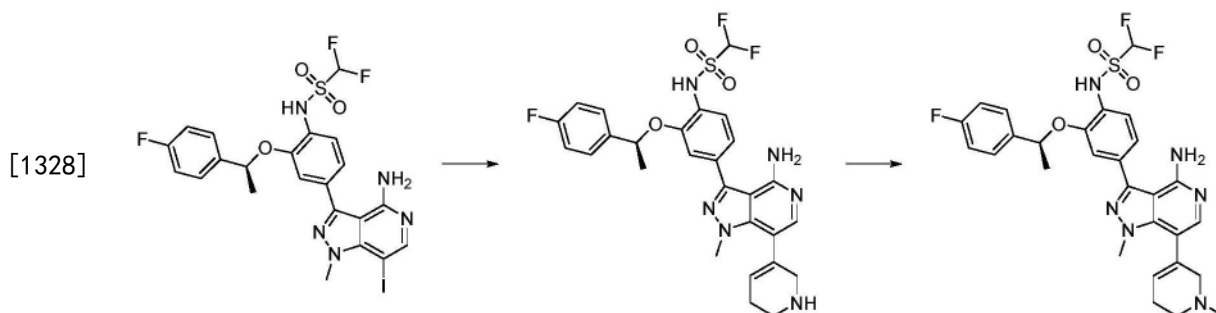
[1324] 向(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物90, 34mg, 55.4 μ mol)于DCM(5mL)中的溶液中添加多聚甲醛(5.37mg, 66.4 μ mol)和NaBH(OAc)₃(58.7mg, 277 μ mol)。将反应混合物在RT下搅拌45min, 然后添加饱和NaHCO₃(10mL)水溶液, 并将水层用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机物在减压下浓缩, 并且将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH; 10:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(10mg, 29%)。LCMS(方法B): 2.85min; m/z: 627.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.60(s, 1H), 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.4, 5.4Hz, 3H), 7.16(d, J=8.1Hz, 1H), 7.10-7.02(m, 3H), 5.56(q, J=6.2Hz, 1H), 4.29(t, J=5.5Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.04(t, J=5.4Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 1.69(d, J=6.3Hz, 3H)。

[1325] 以下化合物以与化合物91的方式类似的方式制备

[1326]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
99	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		19%	(方法 A): 2.78 min, m/z: 667.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, MeOD-d ₄): 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 5.55 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 4H), 2.84 (s, 4H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	78
148	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-甲基-2-(三氟甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		23%	(方法 A): 2.92 min, m/z: 723.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, MeOD-d ₄): 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.58 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.12 (td, J = 13.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	149
164	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(3aR,6aS)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		31%	(方法 A): 2.29 min, m/z: 681.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 6.78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s 2 H), 2.96 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 4H), 1.55 (d, J = 4 Hz, 3H)	163

[1327] 化合物54和化合物55



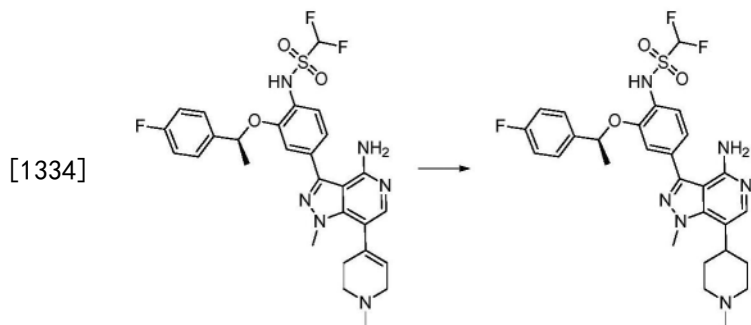
[1329] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物54)

[1330] 向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1g, 3.23mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的溶液中添加含2M HCl的二噁烷(10mL),并将混合物在RT下搅拌10min。将溶液在减压下浓缩,以得到白色固体。将固体溶解于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1, 10mL)中,并添加(S)-N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(700mg, 1.13mmol)、Na₂CO₃(358mg, 3.38mmol)和Pd(dppf)Cl₂(92.2mg, 113μmol)。然后将溶液在100℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物倒入水(20mL)中并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(300mg, 46%)。LCMS(方法A): 2.63min, m/z: 573.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.85(s, 1H), 7.54(dd, J=8.7, 5.6Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.37(d, J=8.1Hz, 1H), 7.15(t, J=8.9Hz, 2H), 7.06-6.98(m, 2H), 5.87(s, 1H), 5.64(q, J=6.3Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.52(s, 2H), 2.99(s, 2H), 2.61(s, 3H), 2.47(s, 2H), 1.55(d, J=6.3Hz, 3H)。

[1331] 步骤2: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(化合物55)

[1332] 将(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(20mg, 34.9μmol)和多聚甲醛(20.8mg, 348μmol)于MeOH(3mL)中的混合物在RT下搅拌12h。添加NaBH₃CN(8.73mg, 139μmol),并将混合物在RT下搅拌20min。将反应混合物倒入水中(40mL),并将有机物用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(10.0mg, 49%)。LCMS(方法A): 3.73min, m/z: 611.2 [M+Na]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.85(s, 1H), 7.54(dd, J=8.7, 5.6Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.37(d, J=8.1Hz, 1H), 7.15(t, J=8.9 Hz, 2H), 7.06-6.98(m, 2H), 5.87(s, 1H), 5.64(q, J=6.3 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.52(s, 2H), 2.99(s, 2H), 2.61(s, 3H), 2.47(s, 2H), 1.55(d, J=6.3 Hz, 3H)。

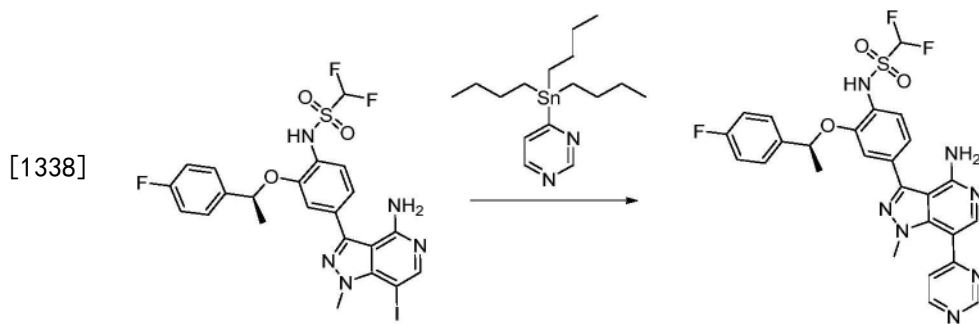
[1333] 化合物42: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1335] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1336] 将(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(90 mg, 153 μ mol)、NaBH₄(11.5mg, 306 μ mol)和AcOH(27.5 mg, 459 μ mol)于THF(10 mL)中的混合物在45℃下搅拌过夜。添加HCl(1 M, 5 mL),并将反应混合物搅拌5 min。用饱和Na₂CO₃水溶液将反应混合物调节至pH=8,并将有机物用EtOAc(2x30 mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(7 mg, 7%)。LCMS(方法A):3.30 min, m/z 589.2[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):7.86(s, 1H), 7.69(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.15(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.35(t, J=53.6 Hz, 1H), 5.72(s, 2H), 5.43(q, J=6.1 Hz, 1H), 4.21(s, 3H), 3.26(d, J=8.1 Hz, 2H), 2.99(s, 2H), 2.74(s, 3H), 2.22(d, J=15.3 Hz, 1H), 2.00(s, 2H), 1.82(s, 2H), 1.70(d, J=6.4 Hz, 3H)。

[1337] 化合物40: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

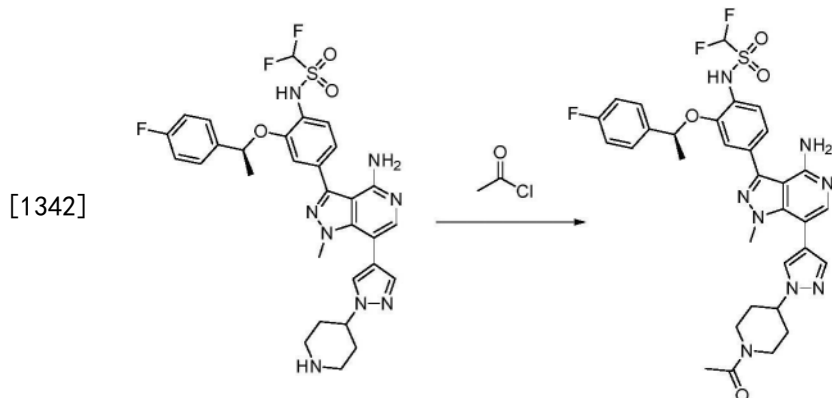


[1339] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(嘧啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1340] 向(S)-N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(70mg, 113 μ mol)于脱气的MePh(2mL)中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(13.0mg, 11.3 μ mol)、KF(32.8mg, 565 μ mol)和4-(三丁基锡烷基)嘧啶(41.7mg, 113 μ mol),并在 μ W辐射的情况下将混合物在130℃下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过Prep TLC(DCM/MeOH=40/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(7.0mg, 11%)。LCMS(方法C):3.30min, m/z 570.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):9.30(s, 1H), 8.81(d, J=5.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(d, J=4.4Hz, 1H), 7.32(q, J=4.4Hz, 2H), 7.21(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 3H), 6.35(t, J=53.6Hz, 1H), 5.47

(q, J=6.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.69 (d, J=6.4Hz, 3H)。

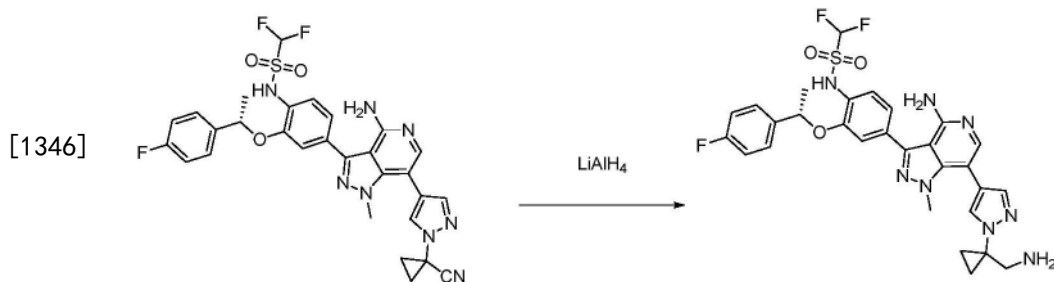
[1341] 化合物109: (S)-N-(4-(7-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1343] 步骤1: (S)-N-(4-(7-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1344] 向化合物59(150mg, 234 μ mol)和Et₃N(70.9mg, 702 μ mol)于DCM(10mL)中的溶液中添加AcCl(18.3mg, 234 μ mol)。将反应混合物在RT下搅拌10min。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH; 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(80.0mg, 50%)。LCMS(方法A) 2.88min; m/z 683.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.43-7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 4H), 6.99 (t, J=52Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.66 (q, J=4Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.60 (d, J=8Hz, 3H)。

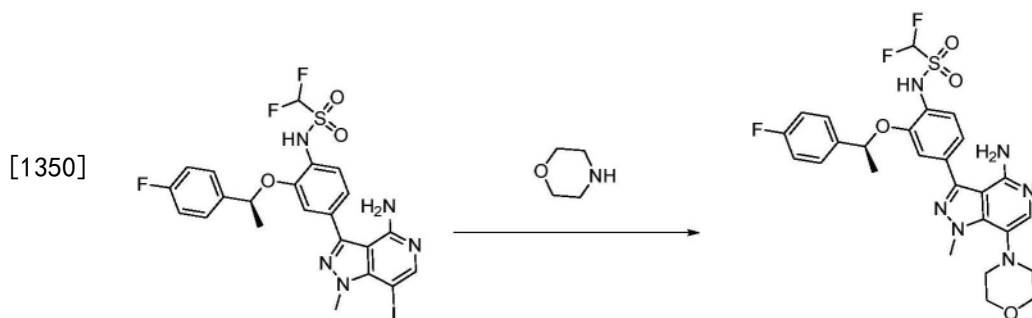
[1345] 化合物89: (S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-(氨基甲基)环丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1347] 步骤1: (S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(1-(氨基甲基)环丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1348] 向N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-氰基环丙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺96(30mg, 48.1 μ mol)于无水THF(2mL)中的0℃溶液中添加LiAlH₄(3.65mg, 96.2 μ mol)。将反应混合物在RT下在N₂下搅拌1h,然后在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH; 98:2)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(15.0mg, 50%)。LCMS(方法E): 0.34min, m/z: 627.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.40 (t, J=14.4Hz, 1H), 5.65 (brs, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.52-1.23 (m, 7H)。

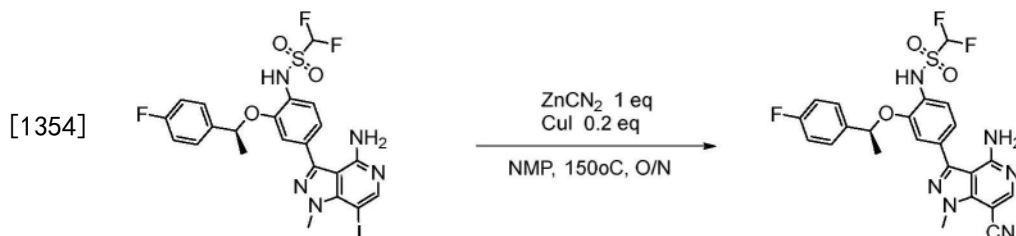
[1349] 化合物141:N- {4-[4-氨基-1-甲基-7-(吗啉-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺



[1351] 步骤1:N- {4-[4-氨基-1-甲基-7-(吗啉-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[1352] 将N- (4- {4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基} -2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(300mg, 485 μ mol)、吗啉(422mg, 4.85mmol)和K₂CO₃(200mg, 1.45mmol)于乙二醇(3mL)中的混合物在130℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将粗混合物通过Prep-TLC(DCM/MeOH:99/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(8mg, 3%)。LCMS(方法A):3.04min, m/z:577.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):7.67(d, J=8.2Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.16(dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 3H), 6.35(t, J=53.6Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 5.46(q, J=6.3Hz, 1H), 4.35(s, 3H), 3.97(d, J=9.4Hz, 2H), 3.82-3.67(m, 2H), 3.00(d, J=16.7Hz, 4H), 1.68(d, J=6.4Hz, 3H)。

[1353] 化合物133:N- (4- {4-氨基-7-氰基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基} -2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

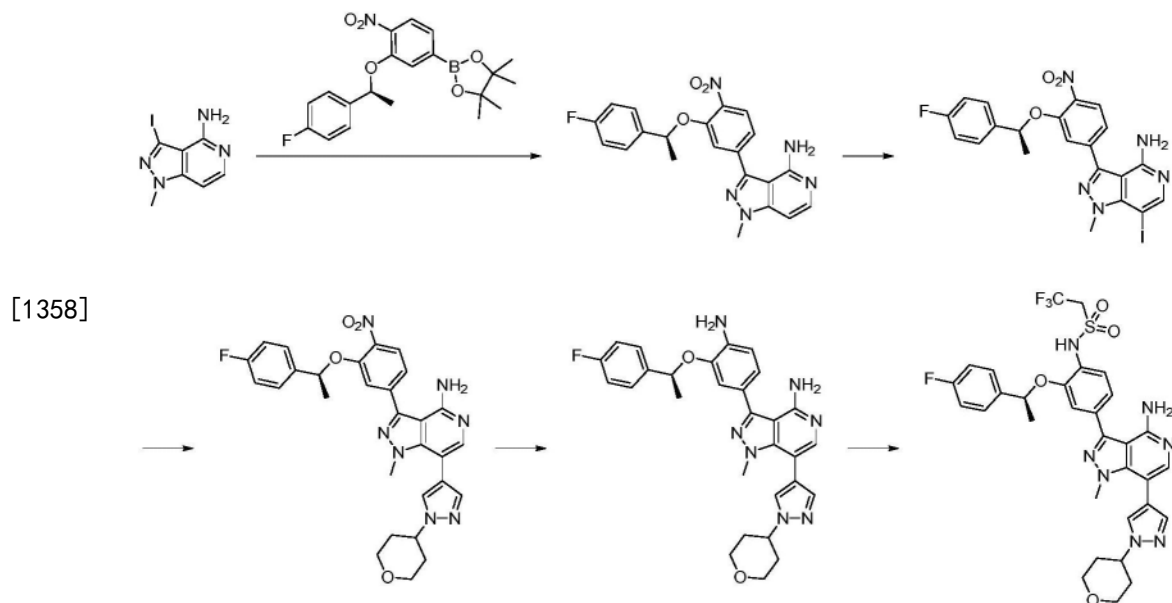


[1355] 步骤1:N- (4- {4-氨基-7-氰基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基} -2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1356] 将N- (4- {4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基} -2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(50mg, 80.9 μ mol)、CuI(15.4mg, 80.9 μ mol)和Zn(CN)₂(9.49mg, 80.9mmol)于NMP(4mL)中的混合物在130℃下在N₂下搅拌过夜。将反应倒入EtOAc(20mL)中,然后将有机物用水(20mLx3)和盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(7mg, 17%)。LCMS(方法A):3.69min, m/z 517.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):8.21(s, 1H), 7.70(d, J=8.5Hz, 1H), 7.32(t, J=6.9Hz, 2H), 7.18(d, J=8.5Hz, 1H), 7.06(t, J=8.4Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 6.35(t, J=52Hz, 1H), 5.47(q, J=6.6Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.27(s, 3H), 1.71(d, J=6.4Hz, 3H)。

[1357] 化合物44:(S)-N- (4- (4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-

磺酰胺



[1359] 步骤1: (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[1360] 将3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(4g, 14.5mmol)、(S)-2-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(5.61g, 14.5mmol)、 K_2CO_3 (6.01g, 43.5mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (1.18g, 1.45mmol)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 125mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌10h。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=4:1至1:4)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(5.2g, 88%)。LCMS(方法A): 3.31min, m/z : 408.4[M+H]⁺。

[1361] 步骤2: (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[1362] 将(S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(2.5g, 6.13mmol)和NIS(2.74g, 12.2mmol)于DMF(50mL)中的混合物在85℃下在 N_2 下搅拌6h。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=4:1至1:4)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.1g, 33%)。LCMS(方法A): 3.51min, m/z : 534.3[M+H]⁺。

[1363] 步骤3: (S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[1364] 将(S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1.1g, 2.06mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(573mg, 2.06mmol)、 K_2CO_3 (854mg, 6.18mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (168mg, 206μmol)于1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 25mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌10h。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=4:1至1:4)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(0.9g, 76%)。LCMS(方法A): 3.10min, m/z : 558.6[M+H]⁺。

[1365] 步骤4: (S)-3-(4-氨基-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[1366] 将(S)-3-(3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-硝基苯基)-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡

喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(0.9g,1.61mmol)和Zn粉(525mg,8.04mmol)于MeOH(18mL)和饱和NH₄Cl水溶液(6mL)中的混合物在60℃下搅拌8h。将混合物倒入水(20mL)中,并将有机物用DCM(2x10mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=1/4至1:10)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(330mg,39%)。LCMS(方法A):2.85min,m/z:528.6[M+H]⁺。

[1367] 步骤5: (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺

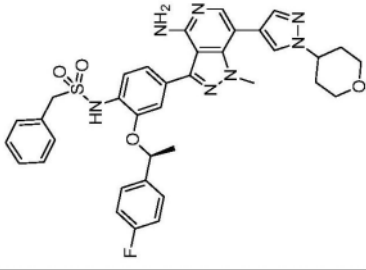
[1368] 将(S)-3-(4-氨基-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(100mg,189μmol)和2,2,2-三氟乙磺酰氯(51.6mg,283μmol)于DCM(2.5mL)和吡啶(0.5mL)中的溶液在35℃下搅拌10h。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(7g,6%)。LCMS(方法A):3.17min,m/z:674.7[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.71(d,J=8.2Hz,1H),7.62(s,1H),7.58(s,1H),7.54(s,1H),7.36-7.28(m,2H),7.25-7.20(m,1H),7.11-7.00(m,3H),5.47(q,J=6.4Hz,1H),4.43(tt,J=10.4,4.8Hz,1H),4.15(dt,J=11.8,3.1Hz,2H),3.92(q,J=8.7Hz,2H),3.77(s,3H),3.59(td,J=11.6,2.8Hz,2H),2.26-2.09(m,4H),1.69(d,J=6.4Hz,3H)。

[1369] 以下化合物以与步骤5中用所指示的磺酰氯合成(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺(化合物44)的方式类似的方式来制备。

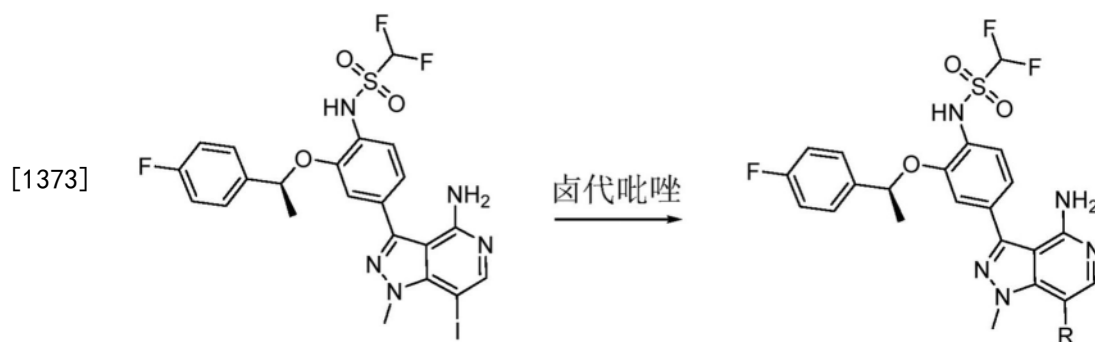
[1370]

化合物编号	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	磺酰氯
45	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)乙磺酰胺		26%	LCMS (方法 A): 2.97 min, m/z: 620.7 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.02 (q, J = 4.3 Hz, 4H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34-1.28 (m, 3H)。	乙磺酰氯
119	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)甲磺酰胺		43%	LCMS (方法 A): 3.04 min, m/z: 606.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.34-6.05 (m, 2H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.01 (tt, J = 11.6, 5.6 Hz, 4H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	甲磺酰氯
124	3-{4-[(二甲基氨基磺酰基)氨基]-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1-甲基-7-[1-9 噁烷-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺		78%	LCMS (方法 A): 3.03 min, m/z: 635.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.67 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.46 (tt, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (td, J = 11.0, 3.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。	N,N-二甲基氨基磺酰氯

[1371]

125	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺		LCMS (方法 A): 3.32 min, m/z: 682.0 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 6H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.67 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H)。	苯基甲磺酰氯
------------	--	---	--	--	--------

[1372] 中间体A1B1与卤代吡唑D之间的交叉偶联反应的一般程序C1



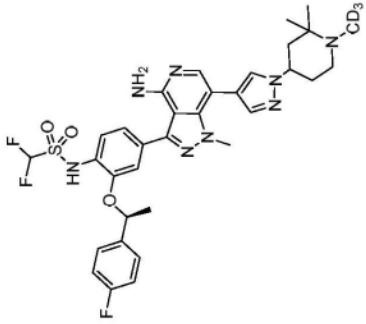
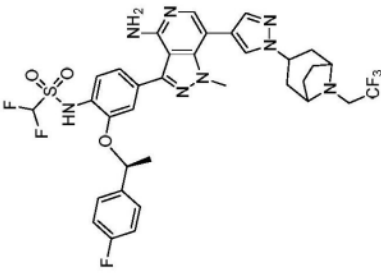
[1374] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、卤代吡唑(1.0eq)、 $B_2(\text{pin})_2$ (2eq)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2eq)、双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.4eq)和 K_2CO_3 (2eq)的混合物溶解于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 0.2M)中,并将溶液在 100°C 下在 N_2 下搅拌过夜(或在 80°C 下在 μW 辐射的情况下搅拌2h)。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH或EtOAc/PE)或prep TLC(DCM/MeOH)纯化

[1375] 以下化合物按照一般程序C1制备

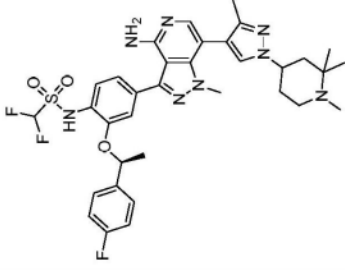
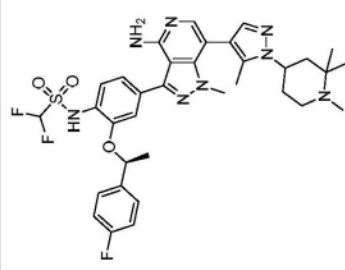
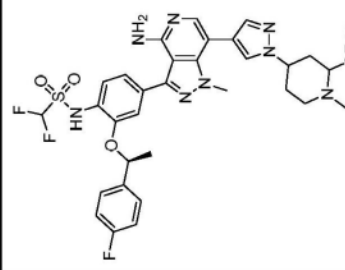
[1376]

化合物	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	中间体 D
145	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.31 min, m/z: 681.1 [M+H] ⁺	(400 MHz, CDCl ₃): 8.09 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.02 (m, 4H), 6.89 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.25-1.23 (m, 1H), 0.66-0.40 (m, 4H)。	D2
146	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.00 min, m/z: 676.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.02 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.00 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.65 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 8H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H)。	D3

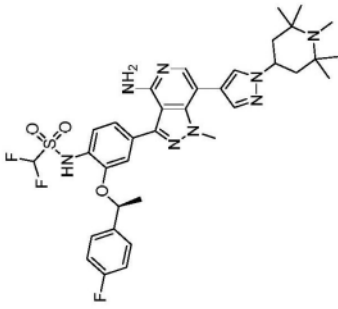
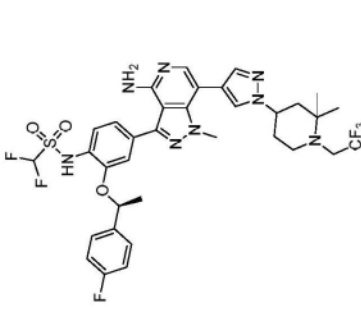
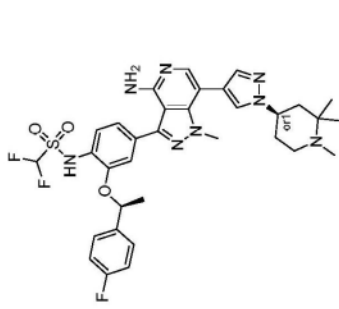
[1377]

152	N-(4-(4-氨基-7-(1-(2,2-二甲基-1-(甲基-d3)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.29 min, m/z: 686.2 [M+H] ⁺	D4 (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.69 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.64 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.55 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 20 Hz, 6H)
153	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.99 min, m/z: 749.2 [M+H] ⁺	D5 (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.17 (s, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.07 (m, 5H), 6.93 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 3.08 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.32 (dt, J = 14.2, 4.1 Hz, 2H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.91-0.75 (m, 1H)

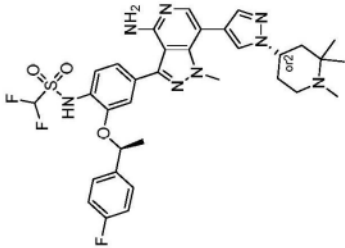
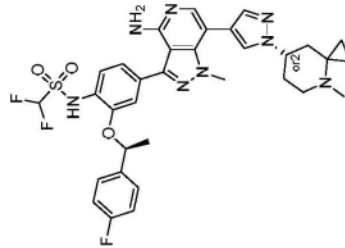
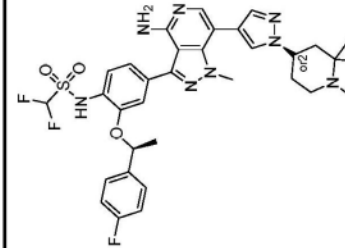
[1378]

156	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(3-甲基-1-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.35 min, m/z: 697.3 [M+H] ⁺	D6 (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.81 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.66 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 16 Hz, 6H), 1.30-1.21 (m, 2H)
157	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(5-甲基-1-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.29 min, m/z: 697.3 [M+H] ⁺	D7 (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.81 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 6.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 16 Hz, 6H)
158	N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-(二氟甲基)-1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.36 min, m/z: 706.2 [M+H] ⁺	D8 (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 6.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22-1.82 (m, 5H), 1.58 (d, J = 4 Hz, 3H)

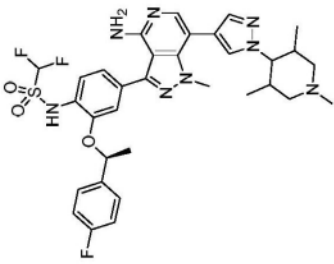
[1379]

162	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.30 min, m/z: 711.3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.98 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.68 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.54 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 12 Hz, 12H)	D9
167	N-(4-(4-氨基-7-(1-(2,2-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 3.12 min, m/z: 751.3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.96 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)	D10
154	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(R*)-1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.36 min, m/z: 683.3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.97 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.58 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 16 Hz, 6H)	D11

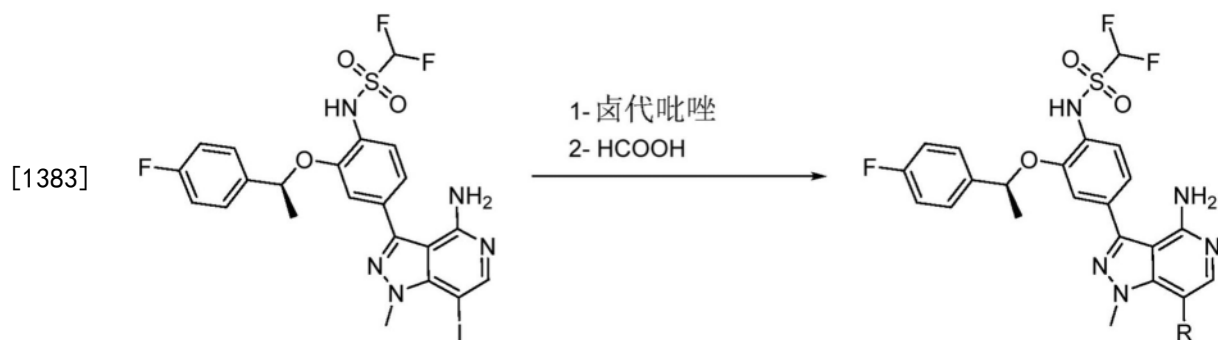
[1380]

155	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-((S*)-1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.34 min, m/z: 683.1 [M+H] ⁺	D12 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 6.99 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 6H)
170	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-((S*)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 B): 1.45 min, m/z: 341.2 [M+2H] ²⁺	D13 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 3H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 0.70 (m, 2H) 0.54-0.45 (m, 2H)
171	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-((R*)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 B): 1.42 min, m/z: 341.2 [M+2H] ²⁺	D14 (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.55-0.46 (m, 2H)

[1381]

172	N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 B): 1.76 min, m/z: 683.1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 5H), 6.99 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.48 (t, J=4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.58 (d, J=6Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	D15
------------	---	---	--	---	------------

[1382] 中间体A1B1与Boc保护的卤代吡唑D之间的交叉偶联反应然后进行酸性脱保护的一般程序C2



[1384] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、卤代吡唑(1.0eq)、 $B_2(\text{pin})_2$ (2eq)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2eq)、双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.4eq)和 K_2CO_3 (2eq)的混合物溶解于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 0.2M)中,并将溶液在 100°C 下在 N_2 下搅拌过夜(或在 80°C 下在 μW 辐射的情况下搅拌2h)。将混合物用水稀释并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH或EtOAc/PE)或prep-TLC(DCM/MeOH)纯化

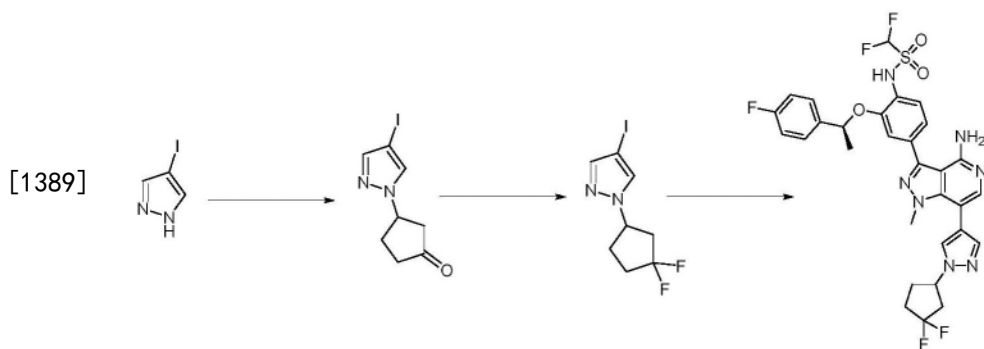
[1385] 将固体溶解于HCOOH纯(2M)中,并将反应混合物在RT下搅拌30min或直至完成。将反应混合物在减压下浓缩,并用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残留物调节至 $\text{pH}=8$ 。将残留物用水进一步稀释并将有机物用EtOAc(3次)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH)纯化,如果需要的话,随后通过制备型HPLC(中性条件方法C)纯化,以得到期望产物。

[1386] 以下化合物按照一般程序C2制备

[1387]

化合物	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	中间体 D
149	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.61 min, m/z: 709.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, MeOD-d ₄): 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.69 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 12.0, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (ddd, J = 11.9, 7.0, 2.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.86 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	D13
163	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-((3aR,6aS)-八氢环戊[c]吡咯-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.27 min, m/z: 667.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.86 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d, J = 8 Hz, 4H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.56 (d, J = 4 Hz, 3H)	D1

[1388] 化合物120:N-(4-{4-氨基-7-[1-(3,3-二氟环戊基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1390] 步骤1: 3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)环戊烷-1-酮

[1391] 向4-碘-1H-吡唑(500mg, 2.57mmol)和环戊烷-2-烯-1-酮(316mg, 3.85mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加 ScCl_3 (77.7mg, 514 μmol)。将反应混合物在RT下搅拌4h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc 95/5至20/80)纯化,以得到呈澄清油的标题产物(657mg, 93%)。LCMS(方法A): 3.21min, m/z 277.0[M+H]⁺

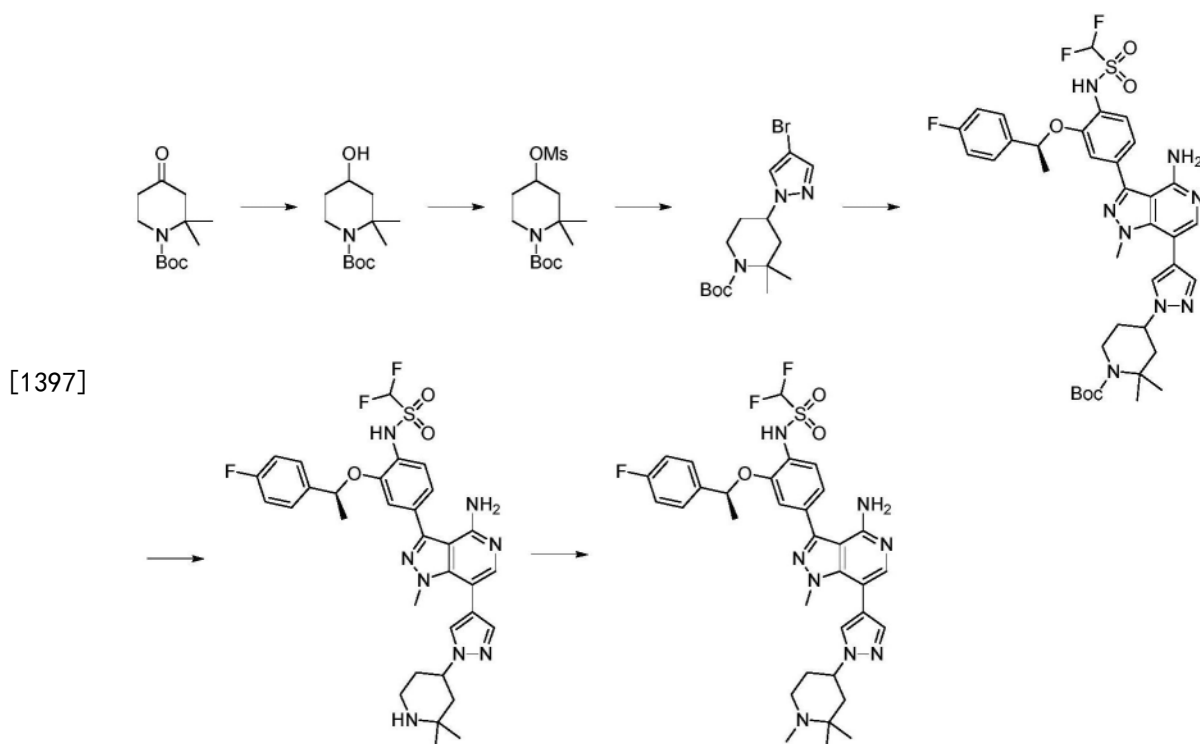
[1392] 步骤2: 1-(3,3-二氟环戊基)-4-碘-1H-吡唑

[1393] 向3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)环戊烷-1-酮(1.43g, 5.17mmol)于无水DCM(10mL)中的0℃溶液中逐滴添加DAST(2.49g, 15.5mmol),并将反应混合物温热至RT并在N₂下搅拌过夜。将反应混合物用1.5M KH_2PO_4 (10mL)猝灭,并将有机物用EtOAc萃取3次。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc 95/5至20/80)纯化,以得到呈澄清油的标题产物(978mg, 63%)。

[1394] 步骤3: N-(4-{4-氨基-7-[1-(3,3-二氟环戊基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1395] 将1-(3,3-二氟环戊基)-4-碘-1H-吡唑(47.9mg, 161 μmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.61mg, 16.1 μmol)、 K_2CO_3 (22.2mg, 161 μmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(11.5mg, 32.3 μmol)和 B_2Pin_2 (40.8mg, 161 μmol)于脱气的1,4-二噁烷(4mL)和 H_2O (1mL)中的混合物在100℃下在N₂下加热12h。将溶剂蒸发,并将残留物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc 80/20至20/80)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(5.00mg, 9%)。LCMS(方法A): 3.86min, m/z 662.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.03(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.54(d, J=1.7Hz, 1H), 7.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 4H), 7.10-6.85(m, 1H), 5.75(s, 2H), 5.65(q, J=6.3Hz, 1H), 5.00(p, J=7.4Hz, 1H), 2.80-2.70(m, 1H), 2.64(dd, J=15.7, 7.5Hz, 1H), 2.37(dddd, J=19.1, 9.7, 6.0, 4.0Hz, 2H), 2.28-2.16(m, 2H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H)。

[1396] 化合物113: N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1398] 步骤1: 4-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1399] 向2,2-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1g, 4.39mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液中添加 NaBH_4 (495mg, 13.1mmol)。将反应混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过硅胶柱色谱法 (PE/EtOAc: 90/10至10:90) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (740mg)。

[1400] 步骤2: 4-(甲磺酰基氧基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1401] 向4-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (740mg, 3.22mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加 Et_3N (764mg, 9.66mmol) 和 MsCl (553mg, 4.83mmol)。将混合物在RT下搅拌16h。将混合物倒入水 (20mL) 中, 并将有机物用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (900mg, 2.92mmol)。所述标题产物在下一步骤中用作粗品。LCMS (方法A): 3.96min, m/z 674.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1402] 步骤3: 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1403] 将4-(甲磺酰基氧基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (900mg, 2.92mmol)、4-溴-1H-吡唑 (557mg, 3.79mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.84g, 8.76mmol) 于DMF (20mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入水 (50mL) 中并将有机物用EtOAc (50mLx2) 萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC (PE/EtOAc; 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (420mg, 40%)。

[1404] 步骤4: 4-(4-(4-氨基-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1405] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (344mg, 558 μmol) 和4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 558 μmol) 于脱气的1,4-二噁烷 (8mL) 和 H_2O (2mL) 中的混

合物中添加Pd(OAc)₂ (24.9mg, 111μmol)、K₂CO₃ (153mg, 1.11mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦 (79.9mg, 223μmol) 和B₂pin₂ (281mg, 1.11mmol)。将混合物在N₂下在100℃下搅拌12h。将混合物倒入水 (50mL) 中并将有机物用EtOAc (50mLx2) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=95/5) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (170mg, 39%)。LCMS (方法A): 3.57min, m/z 769.1 [M+H]⁺

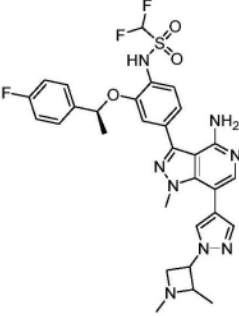
[1406] 步骤5: N-(4-(4-氨基-7-(1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1407] 将4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 195μmol) 于HCOOH (3mL) 中的溶液在RT下在N₂下搅拌4h。通过添加饱和Na₂CO₃水溶液将混合物调节至pH=8, 并在减压下浓缩。将固体用EtOAc (2x5mL) 洗涤并在减压下干燥, 以得到呈白色固体的标题产物 (120mg, 92%)。LCMS (方法A): 2.73min, m/z 670.1 [M+H]⁺

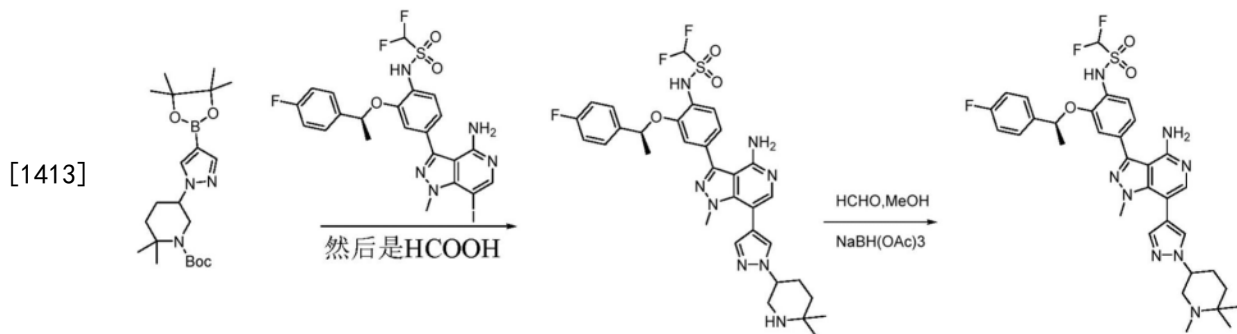
[1408] 步骤6: N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1409] 将N-(4-{4-氨基-7-[1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (120mg, 179.4μmol)、多聚甲醛 (72.7mg, 897μmol) 和NaBH(OAc)₃ (190mg, 897μmol) 于MeOH (5mL) 中的混合物在RT下搅拌45min。将混合物在减压下浓缩, 并将残留物通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH; 95/5) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (30mg, 25%)。LCMS (方法A): 2.88min, m/z 683.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.50 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.64 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.58 (dd, J=10.9, 5.4Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

[1410] 以下化合物以与化合物113的方式类似的方式制备

化合物	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据
147	N-(4-(4-氨基-7-(1-(1,2-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		(方法 A): 2.19 min, m/z: 641.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.55 m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.98 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.65 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1 H), 3.72 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 8 Hz, 3H)

[1412] 化合物104: N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(1,6,6-三甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



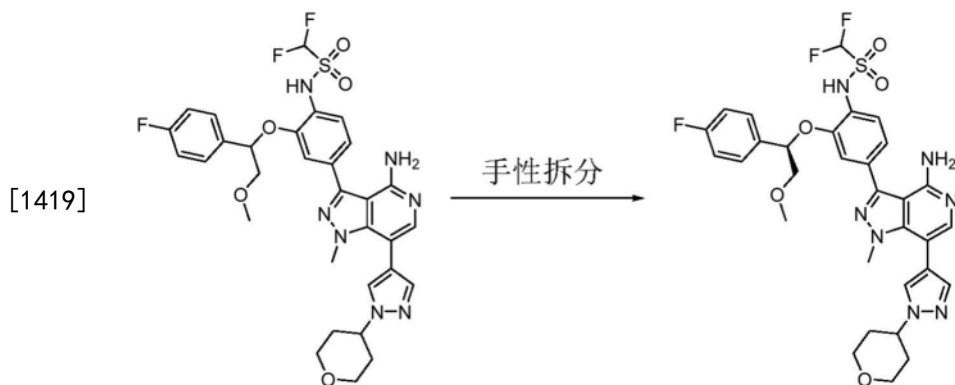
[1414] 步骤1: N-(4-{4-氨基-7-[1-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1415] 在中间体A1B1与2,2-二甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体C21, 100mg, 246 μ mol)之间,按照铃木反应,然后进行酸性脱保护的一般程序A2,获得呈无色油的标题化合物(20mg, 19%)。LCMS(方法A): 2.71min, m/z 335.2[M+2H]²⁺

[1416] 步骤2: N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(1,6,6-三甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1417] 将N-(4-{4-氨基-7-[1-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(30mg, 44.8 μ mol)、多聚甲醛(5.43mg, 67.2 μ mol)和NaBH(OAc)₃(47.4mg, 224 μ mol)于MeOH(5mL)中的混合物在RT下搅拌45min。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)和DCM(30mL)稀释。将水层用DCM/MeOH混合物(9/1; 3x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残留物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH 97/3)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(10.0mg, 19%)。LCMS(方法A): 2.64min; m/z 683.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.65(d, J=3.6Hz, 2H), 7.56(m, 2H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.20(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.06-7.01(m, 3H), 6.35(t, J=53.6Hz, 1H), 5.47(q, J=2.4Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.30-3.22(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.30-2.12(m, 4H), 1.80-1.76(m, 1H), 1.69(d, J=6.4Hz, 3H), 1.29(s, 6H)。

[1418] 化合物111: (R)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1420] (R)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺通

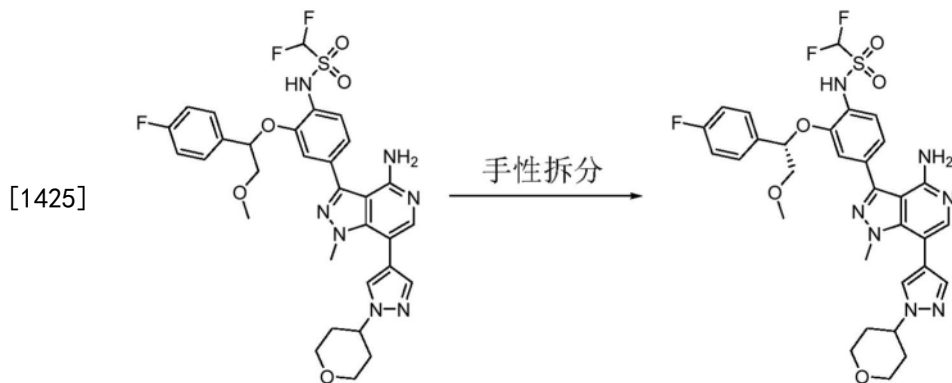
过外消旋混合物(化合物102)的手性HPLC纯化来获得。使用正己烷/乙醇/TFA=50/50/0.1作为流动相,并且流速为25mL/min,在25℃下在UniChiral CND-5H(柱大小21.2mm I.D.x250mmL)上进行分离。产物保留时间=5.38min。

[1421] 用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残留物调节至pH=8。将残留物用水进一步稀释并将有机物用EtOAc(3次)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。

[1422] 在UniChiral CND-5H,4.6*250mm上计算对映异构体过量(50%正己烷/50%乙醇/0.1%TFA,流速1mL/min,注射10 μL ,温度30℃,保留时间5.38min) ee>98%

[1423] LCMS(方法A):3.10min,m/z 672.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.58(s,1H),7.56(s,1H),7.41(dd,J=8.5,5.2Hz,2H),7.28-7.27(m,1H),7.12(t,J=8.6Hz,2H),6.86(d,J=1.5Hz,1H),6.40(t,J=53.5Hz,1H),4.96(dd,J=9.6,2.7Hz,1H),4.43(tt,J=10.2,4.8Hz,1H),4.19-4.11(m,2H),3.76(s,3H),3.58(t,J=2.8Hz,4H),3.55(s,3H),2.17-2.09(m,4H)。

[1424] 化合物112:(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1426] (S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺通过外消旋混合物(化合物102)的手性HPLC纯化来获得。使用正己烷/乙醇/TFA=50/50/0.1作为流动相,并且流速为25mL/min,在25℃下在UniChiral CND-5H(柱大小21.2mm I.D.x250mmL)上进行分离。产物保留时间=7.14min。

[1427] 用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残留物调节至pH=8。将残留物用水进一步稀释并将有机物用EtOAc(3次)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。

[1428] 在UniChiral CND-5H,4.6*250mm上计算对映异构体过量(50%正己烷/50%乙醇/0.1%TFA,流速1mL/min,注射10 μL ,温度30℃,保留时间5.38min) ee>98%

[1429] LCMS(方法A):3.12min,m/z 672.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.68(s,1H),7.60(s,1H),7.41(dd,J=8.5,5.2Hz,2H),7.28-7.27(m,1H),7.10(t,J=8.6Hz,2H),6.86(d,J=1.5Hz,1H),6.37(t,J=53.5Hz,1H),4.99(dd,J=9.6,2.7Hz,1H),4.43(tt,J=10.2,4.8Hz,1H),4.19-4.11(m,2H),3.76(s,3H),3.58(t,J=2.8Hz,4H),3.55(s,3H),2.17-2.09(m,4H)。

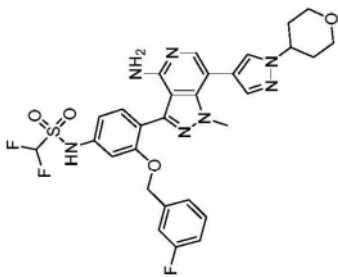
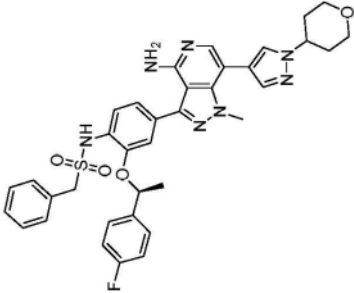
[1430] 通过与本文所描述的方法类似的方法制备的另外的示例性化合物在下表7中详细说明

[1431]

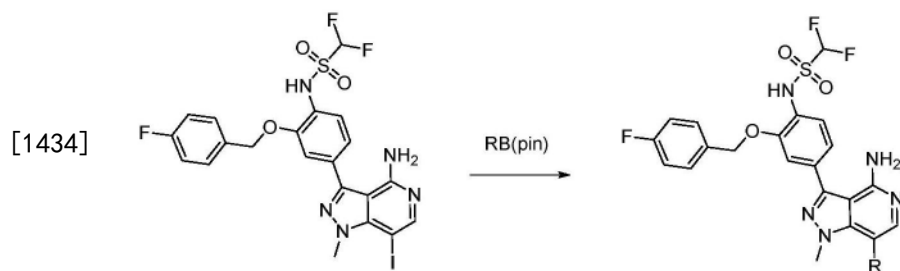
表 7: 化合物 139、159、135 和 127

化合物	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据
139	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		LCMS: (方法 A), 2.57 min, m/z: 685.1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.77 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 3H)。
159	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(1,2,2-三甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((S)-1-(4-氯苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		LCMS: (方法 A), 3.03 min, m/z 699.2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.59 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.66-5.64 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 6H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.53 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12 Hz, 6H)。

[1432]

135	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-((3-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		LCMS: (方法 A), 2.95 min, m/z 628.1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (q, J = 7.4, 6.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (dt, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.02 (dt, J = 12.0, 5.5 Hz, 4H)。
127	(S)-N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺		LCMS: (方法 A), 3.16 min, m/z 682.1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 6H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.68-5.66 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (td, J = 10.8, 2.8 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6 Hz, 3H)

[1433] 中间体A1B21与硼酸酯之间的铃木反应的一般程序A5



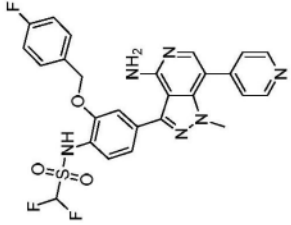
[1435] 将N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (1eq)、硼酸酯 (1.1eq)、 Na_2CO_3 (3eq) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.1eq) 于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 0.2M) 中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用水稀释并将有机物用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物。

[1436] 以下化合物按照一般程序A5制备

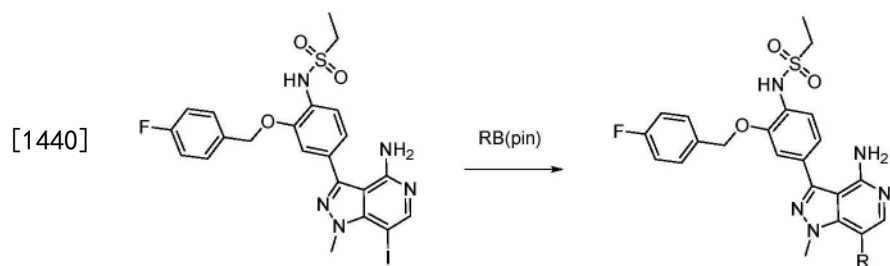
[1437]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
13	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		48%	(方法 A): 3.14 min, m/z: 628.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.04 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.89 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 4H).	1-(噁烷-4-基)-4-(3,3,4,4-四甲基硼杂环戊烷-1-基)-1H-吡唑
12	N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		51%	(方法 A): 3.07 min, m/z: 588.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.93 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.92 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.96-4.93 (m, 3H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.76 (s, 2H).	2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙-1-醇
16	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		38%	(方法 A): 3.12 min, m/z: 558.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1438]

14	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		38%	(方法 A): 2.93 min, m/z: 554.1 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.93 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶
-----------	---	---	-----	--	--	--------------------------------------

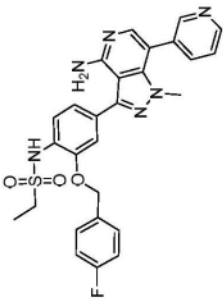
[1439] 中间体A1B19与硼酸酯/硼酸之间的铃木反应的一般程序A6



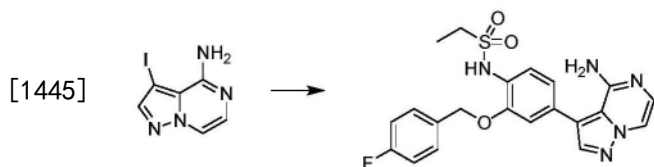
[1441] 将N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺(1eq)、硼酸酯/硼酸(1.1eq)、 Na_2CO_3 (3eq)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.1eq)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 0.2M)中的混合物在 100°C 下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用水稀释并将有机物用 EtOAc (3x)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的期望产物。

[1442] 以下化合物按照一般程序A6制备

[1443]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
1	N-(4-(4-氨基-1-甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苯基)苯基)乙磺酰胺		39%	(方法 A): 2.95 min, m/z: 533.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, CDCl ₃): 9.13 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, 8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz), 1.16 (t, J = 7.4 Hz)。	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-3-基)吡啶

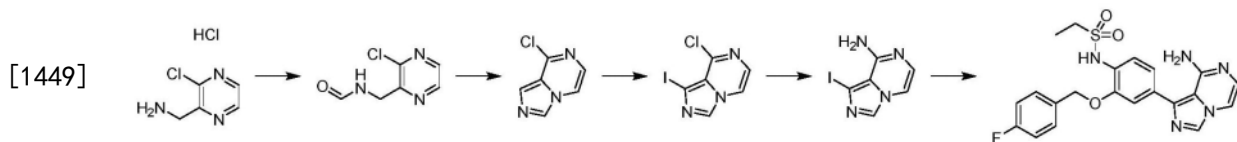
[1444] 化合物64:N-(4-(4-氨基吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)乙烷-1-磺酰胺



[1446] 步骤1:N-(4-(4-氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1447] 向3-碘吡唑并[1,5-a]吡啶-4-胺(20mg,0.08mmol)、N-(2-((4-氟苯基)甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺(36.8mg,0.08mmol)和 Na_2CO_3 (16.3mg,0.15mmol)于1,4-二噁烷/水(4/1,2mL)中的混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (5.62mg,8 μmol),并在 μW 辐射的情况下在120℃下加热反应1h。将混合物经硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-100%EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(5.6mg,17%)。LCMS(方法D):1.45min, m/z 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3):7.88(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),7.84(s,1H),7.66(d, $J=8.2\text{Hz}$,1H),7.37(dd, $J=8.7,5.3\text{Hz}$,2H),7.31(d, $J=5.0\text{Hz}$,1H),7.13-7.07(m,4H),5.12(s,2H),3.15(q, $J=7.4\text{Hz}$,2H),1.36(t, $J=7.4\text{Hz}$,3H)。

[1448] 化合物63:N-(4-(8-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)乙烷-1-磺酰胺



[1450] 步骤1:N-((3-氯吡唑-2-基)甲基)甲酰胺

[1451] 将1-(3-氯吡唑-2-基)甲胺盐酸盐(1.0g,5.55mmol)于 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (6.06mL,55.5mmol)中的溶液在110℃下在 N_2 气氛下加热过夜。将混合物在真空中浓缩,并将残留物溶于DCM中。将有机相用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(772mg,81%)。LCMS(方法E):0.33min, m/z 172.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3):8.46(d, $J=2.6\text{Hz}$,1H),8.38(d, $J=1.0\text{Hz}$,1H),8.35-8.33(m,1H),6.94(bs,1H),4.76-4.74(m,2H)。

[1452] 步骤2:8-氯咪唑[1,5-a]吡啶

[1453] 将N-((3-氯吡唑-2-基)甲基)甲酰胺(0.83g,4.83mmol)于MeCN(20mL)中的溶液冷却至0℃,然后逐滴添加 POCl_3 (1.34mL,14.4mmol)。在添加DMF(2滴)之前,将反应在0℃下搅拌5min。将反应温热至RT并搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,并将残留物用水稀释。用饱和 NaHCO_3 水溶液将pH调节至约为8,并将含水混合物用DCM萃取。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩,以得到呈粉红色固体的标题产物(631mg,85%)。LCMS(方法D):0.62min, m/z 154.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$):8.70(d, $J=0.6\text{Hz}$,1H),8.39(dd, $J=4.9,1.0\text{Hz}$,1H),7.88(d, $J=1.0\text{Hz}$,1H),7.41(d, $J=4.9\text{Hz}$,1H)。

[1454] 步骤3:8-氯-1-碘咪唑[1,5-a]吡啶

[1455] 向8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶(150mg,0.98mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加NIS(240mg,1.07mmol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-

5% MeOH:DCM) 纯化,以得到呈淡黄色固体的标题产物(51.9mg,19%)。LCMS(方法D):1.15min,m/z 280.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.68(s,1H),8.43(d,J=4.9Hz,1H),7.40(d,J=4.9Hz,1H)。

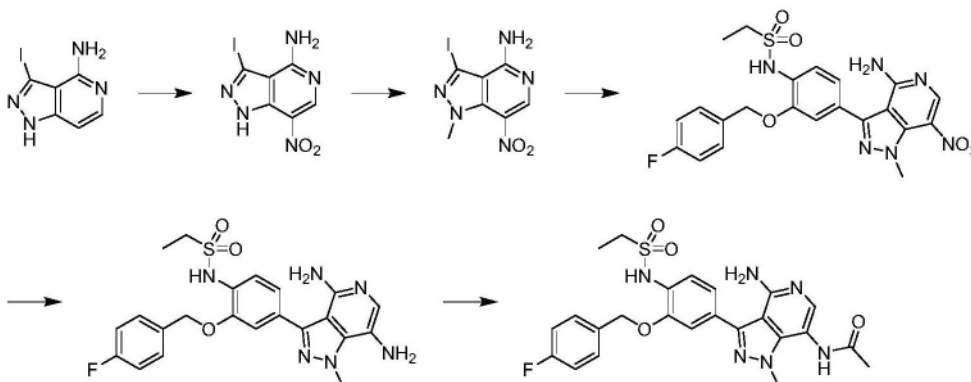
[1456] 步骤4:1-碘咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺

[1457] 向8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪(50mg,0.18mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中添加含7M NH₃的MeOH(3mL),并将反应在100℃下在密封管中加热过夜。一旦冷却,将混合物在真空中浓缩,并将残留物通过柱色谱法(0-10%MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(24.9mg,54%)。LCMS(方法D):0.21min,m/z 261.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.35(s,1H),7.23(d,J=4.9Hz,1H),6.98(d,J=4.9Hz,1H),6.58(bs,2H)。

[1458] 步骤5:N-(4-(8-氨基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1459] 向1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(50mg,0.19mmol)、N-(2-((4-氟苯基)甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺(92.0mg,0.21mmol)和Na₂CO₃(40.7mg,0.38mmol)于脱气的1,4-二噁烷/水(4/1,3mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(14.0mg,19.2μmol),并在μW辐射的情况下在120℃下加热反应1h。将混合物经硅藻土过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化,然后通过prep-HPLC(方法B,梯度30-60%MeCN)纯化,以得到呈橙色固体(甲酸盐)的标题产物(12.1mg,14%)。LCMS(方法D):1.26min,m/z 442.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):9.06(s,1H),8.43(s,1H),8.14(s,1H),7.70(d,J=4.8Hz,1H),7.64-7.59(m,2H),7.40(d,J=8.1Hz,1H),7.36(s,1H),7.27-7.16(m,3H),7.04(d,J=4.8Hz,1H),6.13(s,2H),5.19(s,2H),3.04(q,J=7.3Hz,2H),1.15(t,J=7.3Hz,3H)。

[1460] 化合物2:N-(4-氨基-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙酰胺



[1461]

[1462] 步骤1:3-碘-7-硝基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[1463] 向3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(500mg,1.92mmol)于H₂SO₄(50mL)中的溶液中添加HNO₃(238μL,5.76mmol),并将溶液在25℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(150mL)中,并且用NaOH水溶液调节至pH=8。将混合物用EtOAc(250mLx3)萃取,并且将合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(270mg,46%)。LCMS(方法A):2.34min,m/z:305.9[M+H]⁺。

[1464] 步骤2:3-碘-1-甲基-7-硝基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[1465] 将3-碘-7-硝基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(160mg, 0.52mmol)、 K_2CO_3 (72.3mg, 0.52mmol)和碘甲烷(74.4mg, 0.52mmol)于DMF(4mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。添加水(20mL),并且将固体过滤。将滤饼用水(5mL)洗涤并在减压下干燥,以得到标题产物(160mg, 96%)。LCMS(方法A):3.14min, m/z :319.9[M+H]⁺。

[1466] 步骤3:N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-硝基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1467] 将3-碘-1-甲基-7-硝基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(190mg, 0.59mmol)、N-{2-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}乙烷-1-磺酰胺(259mg, 0.60mmol)、Pd(dppf)Cl₂(24.3mg, 0.03mmol)和 K_2CO_3 (245mg, 1.78mmol)于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1, 2.5mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg, 67%)。LCMS(方法A):3.78min, m/z :501.1[M+H]⁺。

[1468] 步骤4:N-(4-{4,7-二氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1469] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-硝基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(125mg, 0.25mmol)和Zn粉(81.0mg, 1.24mmol)于MeOH(5mL)和饱和NH₄Cl(5mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物倒入水(50mL)中,并将有机物用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(27mg, 23%)。LCMS(方法A):2.97min, m/z :471.1[M+H]⁺。

[1470] 步骤5:N-(4-氨基-3-(4-(乙基磺酰胺基)-3-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙酰胺

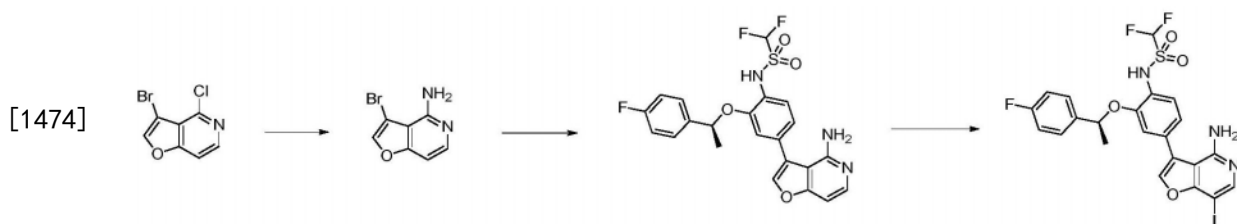
[1471] 向N-(4-{4,7-二氨基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(27mg, 0.057mmol)、AcOH(3.44mg, 57μmol)和DIEA(22.2mg, 0.17mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(30.5mg, 0.12mmol),并在RT下搅拌反应6h。将混合物倒入水(10mL)中,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(8mg, 27%)。LCMS(方法B):2.80min, m/z :513.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):9.60(s, 1H), 9.08(bs, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.35(d, J=1.6Hz, 1H), 7.26-7.19(m, 3H), 5.78(s, 2H), 5.20(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.05(q, J=7.6Hz, 2H), 2.09(s, 3H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1472]

类似地，在化合物 2 合成的步骤 3 中使用**中间体 B1**(S)-1,1-二氟-N-(2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺制备以下化合物。

化合物	名称	结构	LCMS 数据	¹ H NMR 数据
47	(S)-N-(4-氨基-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)-3-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)乙酰胺		(方法 A): 2.92 min, m/z: 549.2 [M+H] ⁺ 。	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.61 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.92 (t, <i>J</i> = 52.7 Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。

[1473] 中间体E1:N- (4- {4-氨基-7-碘吡喃并[3,2-c]吡啶-3-基} -2- [(1S) -1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基) -1,1-二氟甲磺酰胺



[1475] 步骤1:3-溴咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

[1476] 将3-溴-4-氯咪喃并[3,2-c]吡啶(1g, 4.30mmol)于 NH_3 水溶液(200mL)和1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在150℃下在密封管中搅拌36h。将混合物在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱法(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(400mg, 44%)。LCMS(方法A): 0.89min, m/z: 212.9, 214.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

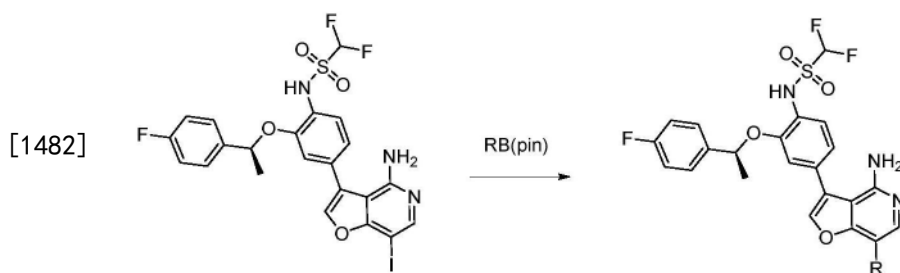
[1477] 步骤2:N-(4-{4-氨基咪喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1478] 向3-溴咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(350mg, 1.64mmol)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 20mL)中的溶液中添加1,1-二氟-N-{2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基}甲磺酰胺(772mg, 0.542mmol)、 Na_2CO_3 (396mg, 3.74mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (152mg, 0.187mmol)。将反应在 N_2 下在100℃下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并将残留物用水(50mL)稀释。将有机物用EtOAc(2x50mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=50/1)纯化,以得到呈黑色固体的标题产物(400mg, 51%)。LCMS(方法A): 3.02min, m/z: 478.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1479] 步骤3:N-(4-{4-氨基-7-碘咪喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1480] 向N-(4-{4-氨基咪喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(400mg, 0.838mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NIS(375mg, 1.67mmol)。在85℃下在 N_2 下搅拌4h之后,将混合物在真空中浓缩。将残留物用水(50mL)稀释并将有机物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=25/1)纯化,以得到呈黑色固体的标题产物(90mg, 18%)。LCMS(方法A): 3.82min, m/z: 604.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1481] 中间体E1与硼酸酯之间的铃木反应的一般程序A7



[1483] 将N-(4-{4-氨基-7-碘咪喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、硼酸酯(1.1eq)、 Na_2CO_3 (3eq)和Pd(dppf) Cl_2 (0.1eq)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 0.2M)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用水稀释并将有机物用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物。

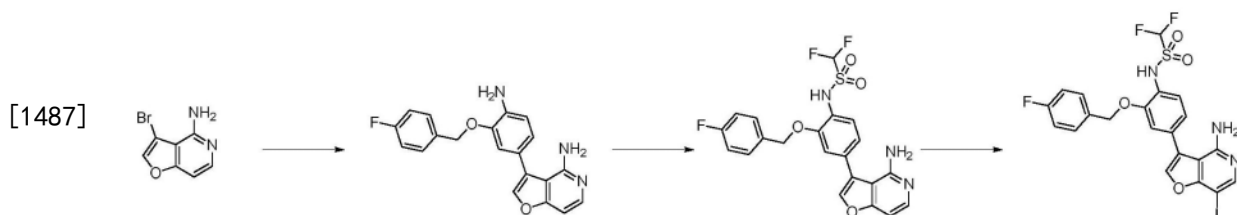
[1484] 以下化合物按照一般程序A7制备

[1485]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	SM
7	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		48%	(方法 A): 3.28 min, m/z: 628.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.01 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.58 (d, J = 4.0 Hz, 3H)。	1-(噁烷-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶
9	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		34%	(方法 A): 3.07 min, m/z: 588.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 8.19 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.67 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。	2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙-1-醇
8	(S)-N-(4-(4-氨基-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-(1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		45%	(方法 A): 3.22 min, m/z: 558.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.48 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.97 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.58 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶

[1486] 中间体E2: N-(4-{4-氨基-7-碘呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧

基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1488] 步骤1:3-{4-氨基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

[1489] 向3-溴呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(400mg,1.87mmol)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1,20mL)中的溶液中添加2-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(641mg,0.5418mmol)、 Na_2CO_3 (396mg,3.74mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (152mg,0.187mmol)。在100℃下在 N_2 下搅拌过夜之后,将混合物在减压下浓缩。将残留物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=50/1)纯化,以得到呈棕色油的标题产物(460mg,70%)。LCMS(方法A):2.89min, m/z :350.1[M+H]⁺。

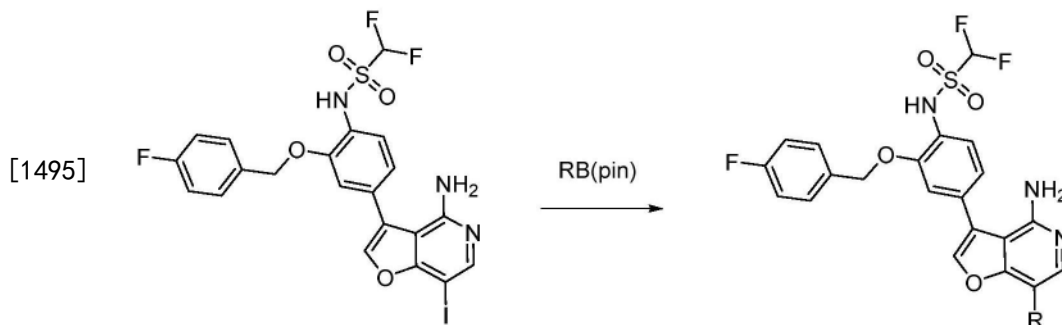
[1490] 步骤2:N-(4-{4-氨基呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1491] 向3-{4-氨基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(480mg,1.37mmol)于DCM(10mL)和吡啶(541mg,6.85mmol)中的溶液中添加二氟甲磺酰氯(550μL,2.05mmol)。在RT下搅拌过夜之后,将混合物在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=50/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(240mg,38%)。LCMS(方法A):3.22min, m/z :464.1[M+H]⁺。

[1492] 步骤3:N-(4-{4-氨基-7-碘呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1493] 向N-(4-{4-氨基呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(120mg,0.259mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加NIS(116mg,0.518mmol)。在85℃下在 N_2 下搅拌6h之后,将混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=25/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(20mg,13%)。LCMS(方法A):3.78min, m/z :590.0[M+H]⁺。

[1494] 中间体E2与硼酸酯之间的铃木反应的一般程序A8

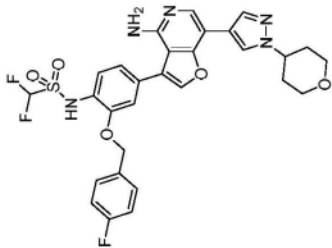
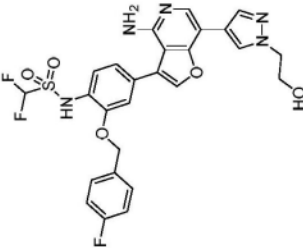


[1496] 将N-(4-{4-氨基-7-碘呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1eq)、硼酸酯(1.1eq)、 Na_2CO_3 (3eq)和Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.1eq)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1,0.2M)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用水稀释

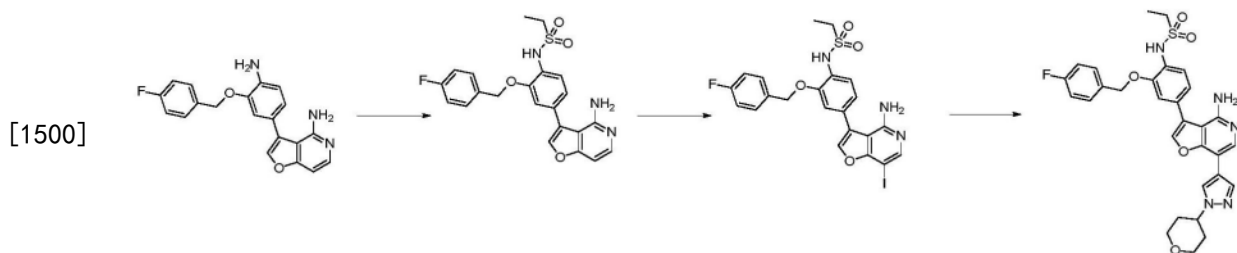
并将有机物用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物。

[1497] 以下化合物按照一般程序A8制备

[1498]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
5	N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		48%	(方法 A): 3.28 min, m/z: 614.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.98 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 4H)。	1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶
6	N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基)咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺		51%	(方法 A): 3.04 min, m/z: 574.1 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 10.55 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.92 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H)。	2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙-1-醇

[1499] 化合物3:N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺



[1501] 步骤1:N-(4-{4-氨基呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺

[1502] 向3-{4-氨基-3-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基}呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(420mg, 1.20mmol)于DCM(20mL)和吡啶(510 μ L, 5.99mmol)中的溶液中添加EtSO₂Cl(230mg, 1.79mmol)。将溶液在RT下搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=50/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(400mg, 76%)。LCMS(方法A):3.04min, m/z: 442.1[M+H]⁺。

[1503] 步骤2:N-(4-{4-氨基-7-碘呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺

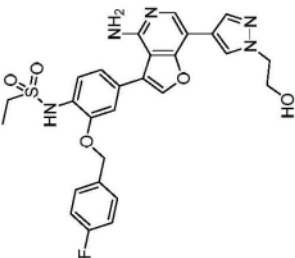
[1504] 向N-(4-{4-氨基呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(200mg, 0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NIS(203mg, 0.91mmol)。在85℃下在N₂下搅拌6h之后,将混合物在减压下浓缩。将残留物用水(50mL)稀释并将有机物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=25/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(80mg, 31%)。LCMS(方法A):3.63min, m/z: 568.0[M+H]⁺。

[1505] 步骤3:N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺

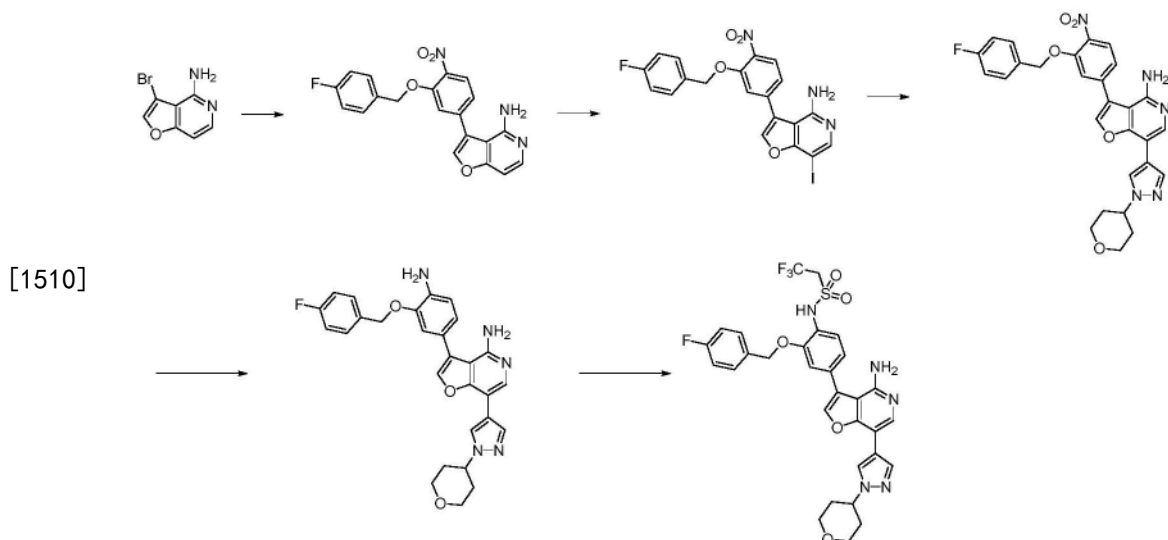
[1506] 向N-(4-{4-氨基-7-碘呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基)乙烷-1-磺酰胺(50mg, 88 μ mol)于脱气的1,4-二噁烷/H₂O(4/1, 1.25mL)中的溶液中添加1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(24.0mg, 88 μ mol)、Pd(dppf)₂Cl₂(7.19mg, 8.8 μ mol)和Na₂CO₃(18.6mg, 0.1762mmol)。在 μ W辐射的情况下在100℃下搅拌1h之后,将混合物在减压下浓缩。将残留物用水(5mL)稀释并将有机物用EtOAc(2x5mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(30mg, 58%)。LCMS(方法A):3.13min, m/z: 592.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.10(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.63(t, J=5.6Hz, 2H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.24(t, J=9.2Hz, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 5.21(s, 2H), 4.51-4.46(m, 1H), 3.99(d, J=8.8Hz, 2H), 3.52-3.46(m, 2H), 3.02(q, J=7.6Hz, 2H), 2.04-1.98(m, 4H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1507] 以下化合物在化合物3的步骤3之后类似地制备

[1508]

化合物	名称	结构	产率	LCMS 数据	¹ H NMR 数据	硼酸酯
4	N-(4-(4-氨基-7-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺		69%	(方法 A): 2.93 min, m/z: 552.2 [M+H] ⁺ .	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇

[1509] 化合物11:N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺



[1511] 步骤1: 3-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

[1512] 向3-溴咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(570mg, 2.67mmol)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 30mL)中的溶液中添加2-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(996mg, 2.67mmol)、 Na_2CO_3 (396mg, 3.74mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (152mg, 0.19mmol)。在100℃下在 N_2 下搅拌过夜之后,将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=100/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(610mg, 60%)。LCMS(方法A): 3.13min, m/z : 380.1[M+H]⁺。

[1513] 步骤2: 3-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-7-碘咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

[1514] 向3-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(550mg, 1.44mmol)于DMF(11mL)中的溶液中添加NIS(647mg, 2.88mmol)。在85℃下在 N_2 下搅拌4h之后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用水(50mL)稀释并将有机物用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(530mg, 73%)。LCMS(方法A): 4.01min, m/z : 506.0[M+H]⁺。

[1515] 步骤3: 3-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-7-[1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-4-基]咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

[1516] 向3-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-7-碘咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(200mg, 396μmol)于脱气的1,4-二噁烷/ H_2O (4/1, 5mL)中的溶液中添加1-(噁烷-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(110mg, 396μmol)、Pd(dppf) Cl_2 (32.3mg, 39.6μmol)和 Na_2CO_3 (83.9mg, 0.79mmol)。在μW辐射的情况下在100℃下搅拌2h之后,将混合物在减压下浓缩。将残留物用水(5mL)稀释并将有机物用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(45mg, 22%)。LCMS(方法A): 3.40min, m/z : 530.2[M+H]⁺。

[1517] 步骤4: 3-{4-氨基-3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-7-[1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-4-基]咪喃并[3,2-c]吡啶-4-胺

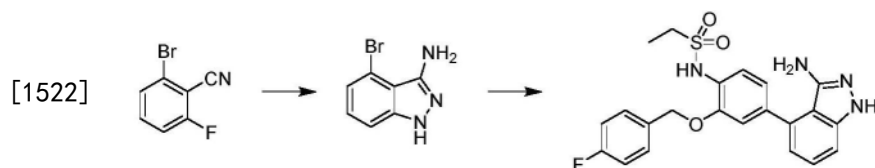
[1518] 向3-{3-[4-(4-氟苯基)甲氧基]-4-硝基苯基}-7-[1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-4-基]

呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(45mg, 0.085mmol)于MeOH(6mL)中的溶液中添加饱和NH₄Cl水溶液(2mL),然后添加Zn粉(27.7mg, 0.425mmol)。在60℃下搅拌过夜之后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用水(5mL)稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(40mg, 94%)。LCMS(方法A):3.16min, m/z:500.2[M+H]⁺。

[1519] 步骤5:N-(4-(4-氨基-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺

[1520] 向3-{4-氨基-3-[(4-氟苄基)甲氧基]苯基}-7-[1-(噁烷-4-基)-1H-吡唑-4-基]呋喃并[3,2-c]吡啶-4-胺(50mg, 0.1mmol)于DCM(5mL)和吡啶(40.2μL, 0.5mmol)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(18.2mg, 0.1mmol)。在RT下搅拌过夜之后,将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(30mg, 47%)。LCMS(方法A):3.32min, m/z:646.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):9.92(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.60(t, J=8.0Hz, 2H), 7.40(d, J=1.0Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.23(t, J=8.0Hz, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.21(s, 2H), 4.51-4.44(m, 1H), 4.29(q, J=9.6Hz, 2H), 3.98(d, J=11.2Hz, 4H), 2.01(s, 4H)。

[1521] 化合物62:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-2-((4-氟苄基)甲氧基)苯基)乙烷-1-磺酰胺



[1523] 步骤1:4-溴-1H-吡唑-3-胺

[1524] 向2-溴-6-氟苯甲腈(200mg, 1.00mmol)于EtOH(2mL)中的溶液中添加NH₂NH₂·H₂O(241μL, 4.99mmol),并将反应加热回流12h。添加水,并且将混合物在冰上冷却。将沉淀物通过过滤收集,并风干,以得到呈白色固体的标题产物(195mg, 92%)。LCMS(方法D):1.07min, m/z 214.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):7.26(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.13-7.05(m, 2H), 5.13(s, 2H)。

[1525] 步骤2:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑-4-基)-2-((4-氟苄基)甲氧基)苯基)乙烷-1-磺酰胺

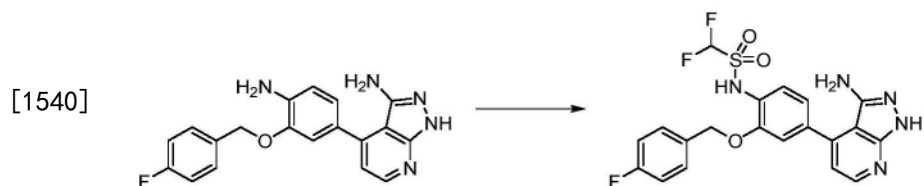
[1526] 向4-溴-1H-吡唑-3-胺(50mg, 0.24mmol)、N-(2-((4-氟苄基)甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺(112mg, 0.26mmol)和Na₂CO₃(49.9mg, 0.47mmol)于1,4-二噁烷/H₂O(4/1, 5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(17.2mg, 0.02μmol),并在μW辐射的情况下在100℃下加热反应30min。将混合物经硅藻土过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(89.9mg, 87%)。LCMS(方法D):1.88min, m/z 441.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):9.06(s, 1H), 7.61(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.40(d, J=8.1Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 5H), 7.04(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.82(dd, J=3.8, 3.8Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.34(s, 2H), 3.04(q, J=7.3Hz, 2H), 1.16(t, J=7.3Hz, 3H)。

[1536] 向4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺(878mg, 2.31mmol)于EtOH:THF:H₂O(4:4:1, 36mL)中的溶液中添加Fe(642mg, 11.5mmol)和NH₄Cl(123mg, 2.31mmol), 并将反应加热回流过夜。虽然热, 但是将混合物经硅藻土过滤, 并用EtOH冲洗垫。将合并的滤液在真空中浓缩, 并将残留物通过柱色谱法(0-20% MeOH:DCM)纯化, 以得到呈黄色玻璃的标题产物(445mg, 55%)。LCMS(方法D): 1.50min, m/z 350.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.16(s, 1H), 8.29(d, J=4.8Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.72(dd, J=8.8Hz, 2H), 7.16(d, J=1.8Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 6.84(d, J=4.8Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.61(s, 2H)。

[1537] 步骤5: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺

[1538] 向4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺(103.5mg, 0.29mmol)于CHCl₃(3mL)中的溶液中添加吡啶(71.1μL, 0.88mmol)和2,2,2-三氟乙磺酰氯(80.7mg, 0.44mmol), 并将反应在N₂下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩, 并将残留物通过柱色谱法(0-10% MeOH:DCM)纯化, 然后进行prep-HPLC纯化(方法B, 梯度30-60% MeCN), 以得到呈黄色固体的标题化合物(13.3mg, 9%)。LCMS(方法D): 1.93min, m/z 496.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.33(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.40(d, J=4.7Hz, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.44(d, J=8.1Hz, 1H), 7.40(d, J=1.8Hz, 1H), 7.29-7.15(m, 3H), 6.95(d, J=4.7Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.33(q, J=9.8Hz, 2H)。

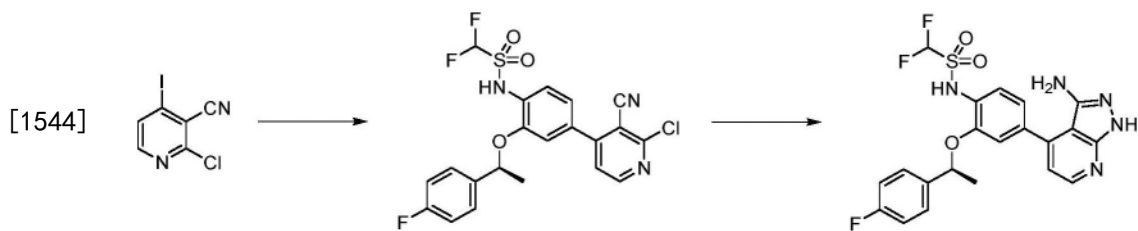
[1539] 化合物66: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1541] 步骤1: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1542] 向4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺(90mg, 0.26mmol)于吡啶(2.5mL)中的溶液中添加二氟甲磺酰氯(45.6μL, 0.52mmol), 并将反应在RT下在N₂下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩, 并将残留物用MePh共沸地蒸馏。将残留物通过柱色谱法(0-20% MeOH:DCM)纯化, 然后通过prep-HPLC(方法B, 梯度30-60% MeCN)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(3.50mg, 3%)。LCMS(方法D): 1.78min, m/z 464.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.54(s, 1H), 8.38(d, J=4.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.41(d, J=8.1Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.23(t, J=8.9Hz, 2H), 7.15(d, J=7.6Hz, 1H), 6.93(d, J=4.8Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.62(s, 2H)。

[1543] 化合物72: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



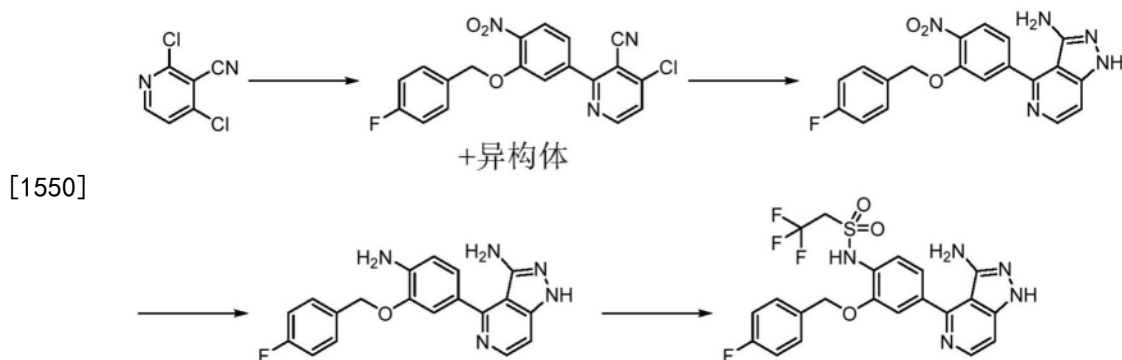
[1545] 步骤1: N-(4-(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)-2-((1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1546] 向2-氯-4-碘吡啶-3-甲腈(150mg, 0.57mmol)、1,1-二氟-N-(2-((1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(294mg, 0.62mmol)和 Na_2CO_3 (119mg, 1.13mmol)于1,4-二噁烷/水(9/1, 6mL)中的混合物中添加Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (46.3mg, 0.06mmol),并在100℃下在 N_2 下加热反应23h。一旦冷却,将混合物在真空中浓缩,并将残留物在EtOAc(20mL)与水(20mL)之间分配。将各相分离,并将水相用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机级分用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-50%EtOAc:n-Hep)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(214mg, 78%)。LCMS(方法D): 2.46min, m/z 482.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.61(s, 1H), 8.70(d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.57(m, 3H), 7.43(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.15(m, 3H), 7.04(t, $J=52.3\text{Hz}$, 1H), 5.70(q, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 1.59(d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[1547] 步骤2: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1548] 向N-(4-(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)-2-((1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(210mg, 0.44mmol)于i-PrOH(5mL)中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (63.1 μL , 1.30mmol),并在 μW 辐射下在80℃下加热反应1h。一旦冷却,将混合物用水(25mL)稀释,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-10%MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(145mg, 70%)。LCMS(方法D): 1.86min, m/z 478.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.51(s, 1H), 8.35(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(dd, $J=8.7, 5.5\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.07(m, 2H), 7.03(t, $J=51.6\text{Hz}$, 1H), 6.77(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 5.72(q, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.47(s, 2H), 1.59(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。

[1549] 化合物65: N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺



[1551] 步骤1: 4-氯-2-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)吡啶-3-甲腈

[1552] 向2,4-二氯吡啶-3-甲腈(692mg,4.0mmol)、2-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.64g,4.40mmol)和 Na_2CO_3 (847mg,8.00mmol)于1,4-二噁烷:水(9/1,40mL)中的混合物中添加Pd(dppf) Cl_2 (292mg,0.4mmol),并在100℃下在 N_2 下加热反应18h。一旦冷却,将混合物用EtOAc稀释,经硅藻土过滤并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-50%EtOAc:c-Hex)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物和其位置异构体(5:2,1.02g,48%)。LCMS(方法D):2.47min, m/z 384.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1553] 步骤2:4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺

[1554] 向4-氯-2-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)吡啶-3-甲腈和其位置异构体(191mg,0.5mmol)于i-PrOH(5mL)中的混合物中添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (48.4 μL ,1.0mmol),并在 μW 辐射的情况下在80℃下加热反应1h。一旦冷却,通过过滤收集沉淀物,以得到黄色固体的标题产物(133mg,70%)。LCMS(方法D):1.46min, m/z 380.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6):12.34(s,1H),8.29(d, $J=5.9\text{Hz}$,1H),8.06(d, $J=8.3\text{Hz}$,1H),7.77(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),7.55-7.47(m,3H),7.33(d, $J=5.9\text{Hz}$,1H),7.26(dd, $J=8.9\text{Hz}$,2H),5.38(s,2H),4.96(s,2H)。

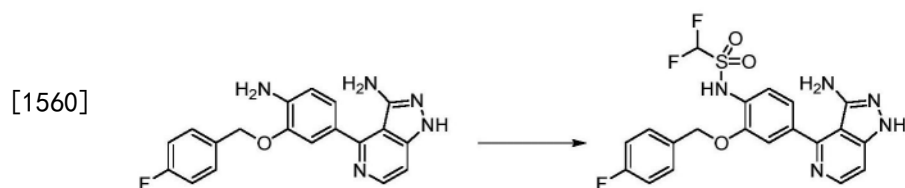
[1555] 步骤3:4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺

[1556] 向4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺(210mg,0.55mmol)于EtOH:THF: H_2O (4:4:1,18mL)中的溶液中添加Fe(154mg,2.76mmol)和 NH_4Cl (29.6mg,0.55mmol),并将反应加热回流过夜。虽然热,但是将混合物经硅藻土过滤,并用EtOH冲洗垫。将合并的滤液在真空中浓缩,并将残留物通过柱色谱法(0-20%MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色玻璃的标题产物(127mg,66%)。LCMS(方法D):1.21min, m/z 350.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6):12.33(bs,1H),8.13(d, $J=6.2\text{Hz}$,1H),7.57(dd, $J=8.9$,5.6Hz,2H),7.32(d, $J=1.8\text{Hz}$,1H),7.25-7.19(m,3H),7.12(dd, $J=8.0$,1.8Hz,1H),6.82(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),5.28(s,2H),5.16(s,2H),4.94(s,2H)。

[1557] 步骤4:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺

[1558] 向4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺(120mg,0.34mmol)于吡啶(3.43mL)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙磺酰氯(125mg,0.69mmol),并将反应在RT下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,并将残留物用MePh共沸地蒸馏。将残留物通过柱色谱法(0-20%MeOH:DCM)纯化,然后通过prep-HPLC(方法B,梯度30-60%MeCN)纯化,以得到呈黄色固体(呈甲酸盐)的标题产物(13.4mg,8%)。LCMS(方法D):1.50min, m/z 496.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6):12.35(s,2H),9.90(s,1H),8.24(d, $J=6.0\text{Hz}$,1H),8.13(s,1H),7.66-7.56(m,2H),7.51(d, $J=1.8\text{Hz}$,1H),7.44(d, $J=8.1\text{Hz}$,1H),7.31(dd, $J=8.1$,1.8Hz,1H),7.29-7.18(m,3H),5.23(s,2H),4.88(s,2H),4.35(q, $J=9.9\text{Hz}$,2H)。

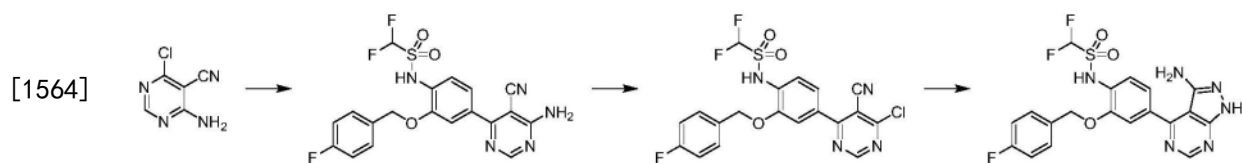
[1559] 化合物68:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1561] 步骤1:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1562] 向4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-胺(160.3mg, 0.46mmol)于CHCl₃(4.57mL)中的溶液中添加吡啶(109μL, 1.37mmol)和二氟甲磺酰氯(60.7μL, 0.69mmol),并将反应在RT下在N₂下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,并将残留物通过柱色谱法(0-10%MeOH:DCM)纯化,然后进行prep-HPLC纯化(方法B,梯度30-60%MeCN),以得到呈黄色固体的标题产物(5.34g, 3%)。LCMS(方法D):1.98min, m/z 464.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.62(d, J=5.8Hz, 1H), 7.64(d, J=5.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.7, 5.6Hz, 2H), 7.28(d, J=1.9Hz, 1H), 7.26-7.16(m, 2H), 7.07(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 6.82(d, J=8.1Hz, 1H), 5.89(s, 2H), 5.30(s, 2H), 5.14(s, 2H)。

[1563] 化合物69:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1565] 步骤1:N-(4-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1566] 向4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈(76.0mg, 0.49mmol)、1,1-二氟-N-(2-((4-氟苯基)甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(225mg, 0.49mmol)和Na₂CO₃(104mg, 0.98mmol)于二噁烷:H₂O(9/1, 5.0mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(40.1mg, 0.05mmol),并在100℃下在N₂下加热反应24h。一旦冷却,将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-100%EtOAc:n-Hep)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(93.1mg, 42%)。LCMS(方法D):1.92min, m/z 450.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.61(s, 1H), 8.60(d, J=2.8Hz, 1H), 7.94(bs, 2H), 7.63-7.58(m, 3H), 7.49(dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.42(d, J=8.2Hz, 1H), 7.27-7.21(m, 2H), 6.96(t, J=52.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H)。

[1567] 步骤2:N-(4-(6-氯-5-氰基嘧啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

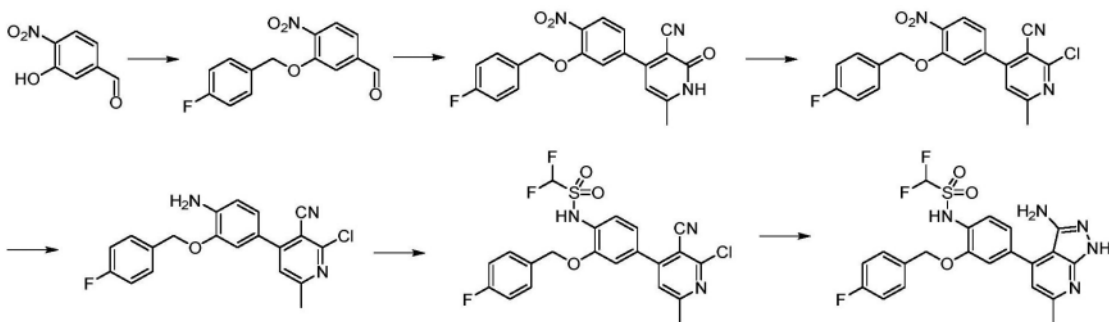
[1568] 向N-(4-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(93.1mg, 0.21mmol)于MeCN(2.0mL)中的溶液中添加CuCl₂(55.6mg, 0.41mmol)和亚硝酸异戊酯(55.6μL, 0.41mmol),并在65℃下加热反应5h。一旦冷却,用1M HCl将混合物酸化至pH为3,并用DCM(10mL)萃取。将有机相经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-50%EtOAc:n-Hep)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(26.0mg, 27%)。LCMS(方法D):2.45min, m/z 469.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 9.12(s, 1H), 7.87-7.75(m, 3H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.13(dd, J=8.7Hz, 2H), 6.31(t, J=53.5Hz, 1H), 5.21(s, 2H)。

[1569] 步骤3:N-(4-(3-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1570] 向N-(4-(6-氯-5-氰基嘧啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(26mg, 0.06mmol)于i-PrOH(554μL)中的溶液中添加NH₂NH₂·H₂O(5.37μL, 0.11mmol), 并将反应在80℃下在密封管中加热1h。一旦冷却, 通过过滤收集沉淀物, 以得到呈黄色固体的标题产物(4.20mg, 16%)。LCMS(方法D): 1.68min, m/z 465.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 9.29(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.58(ddd, J=8.6, 5.5, 2.6Hz, 2H), 7.52(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.38(d, J=8.3Hz, 1H), 7.26-7.16(m, 2H), 6.61(t, J=53.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H)。

[1571] 化合物70:N-(4-(3-氨基-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1572]

[1573] 步骤1:3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯甲醛

[1574] 向3-羟基-4-硝基苯甲醛(2.0g, 11.9mmol)于MeCN(24mL)中的溶液中添加K₂CO₃(1.96g, 14.2mmol)和4-氟苄基溴(1.54mL, 12.4mmol), 并将反应加热回流2h。一旦冷却, 添加水(100mL), 并将混合物用Et₂O(4x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在真空中浓缩, 以得到呈淡黄色固体的标题产物(7.33g, 99%)。LCMS(方法D): 2.24min, m/z 276.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 10.03(s, 1H), 7.94(d, J=8.1Hz, 1H), 7.63(d, J=1.5Hz, 1H), 7.56(dd, 8.1, 1.5Hz, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.12-7.06(m, 2H), 5.26(s, 2H)。

[1575] 步骤2:4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1576] 向AcONH₄(2.23g, 29.0mmol)于n-BuOH(15mL)中的悬浮液中添加丙酮(267μL, 3.63mmol)、2-氰基乙酸甲酯(319μL, 3.63mmol)和3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯甲醛(1.0g, 3.63mmol), 并将反应加热回流3h。一旦冷却, 通过过滤收集沉淀物, 用EtOH和n-Hep洗涤, 并风干, 以得到呈浅橙色固体的标题产物(351mg, 26%)。LCMS(方法D): 1.99min, m/z 378.8[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=1.6Hz, 1H), 7.53-7.49(m, 2H), 7.34(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 2H), 6.36(s, 1H), 5.33(s, 2H), 2.33(s, 3H)。

[1577] 步骤3:2-氯-4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-甲腈

[1578] 将4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(0.43g, 1.13mmol, 多次迭代)和PCl₅(470mg, 2.26mmol)于POCl₃(5mL)中的混合物加热回流5h。一旦冷却, 将混合物倒入冰水中, 并用饱和NaHCO₃中和。通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤并在真空下干燥15h, 以得到呈浅橙色固体的标题产物(425mg, 95%)。LCMS(方法D): 2.64min, m/z 398.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.09(d, J=8.3Hz, 1H), 7.81(d, J=

1.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.45 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。

[1579] 步骤4: 4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2-氯-6-甲基吡啶-3-甲腈

[1580] 向2-氯-4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-甲腈(425mg, 1.06mmol)于EtOH(10.6mL)中的溶液中分批添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.19g, 5.30mmol),并在70℃下在 N_2 下加热反应2h。一旦冷却,将混合物倒入 NH_4OH (25%, 25mL)中,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机物用盐水(2x25mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-10%MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(94.7mg, 24%)。LCMS(方法D): 2.45min, m/z 368.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 7.59-7.54 (m, 3H), 7.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

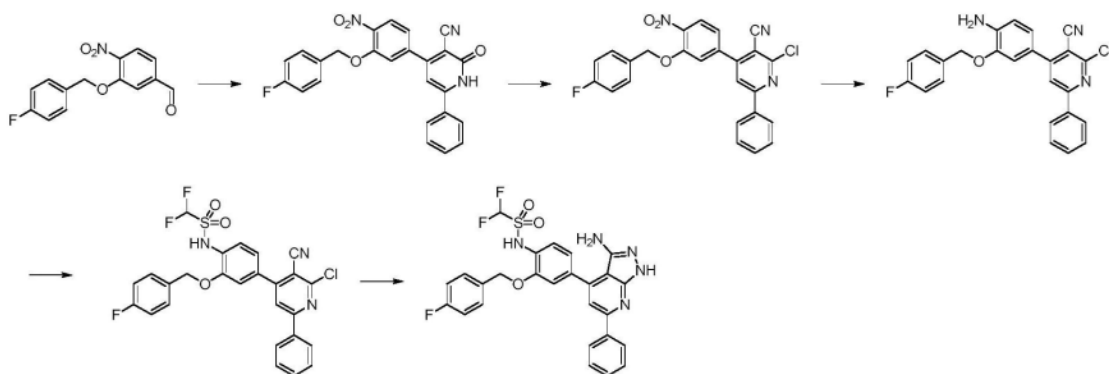
[1581] 步骤5: N-(4-(2-氯-3-氰基-6-甲基吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1582] 向4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2-氯-6-甲基吡啶-3-甲腈(90mg, 0.24mmol)于 CHCl_3 (2.5mL)中的溶液中添加吡啶(98.2μL, 1.22mmol)和二氟甲磺酰氯(43.3μL, 0.49mmol),并将反应在RT下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,并将残留物用MePh共沸地蒸馏。将残留物通过柱色谱法(0-50%EtOAc:n-Hep)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(65.9mg, 56%)。LCMS(方法D): 2.80min, m/z 480.8[M-H]⁻。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 7.72-7.64 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.49 (t, J=51.5Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.9Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)。

[1583] 步骤6: N-(4-(3-氨基-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1584] 向N-(4-(2-氯-3-氰基-6-甲基吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(65mg, 0.13mmol)于i-PrOH(2mL)中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.9μL, 0.27mmol),并在μW辐射下在80℃下加热反应1h。一旦冷却,将混合物在EtOAc(10mL)与水(10mL)之间分配。将各相分离,并将水性级分用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法(0-10%MeOH:DCM)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(16.3mg, 25%)。LCMS(方法D): 1.83min, m/z 478.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 12.14 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 5.7Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.18 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.94 (t, J=52.7Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[1585] 化合物71: N-(4-(3-氨基-6-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[1586]

[1587] 步骤1: 4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1588] 向AcONH₄ (2.23g, 29.0mmol) 于n-BuOH (15mL) 中的悬浮液中依次添加乙酰苯 (423μL, 3.63mmol)、2-氰基乙酸甲酯 (319μL, 3.63mmol) 和3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯甲醛 (1.0g, 3.63mmol), 并将反应加热回流3h。一旦冷却, 通过过滤收集沉淀物, 用EtOH和n-Hep洗涤, 并风干, 以得到呈浅橙色固体的标题产物 (687mg, 43%)。LCMS (方法D): 2.38min, m/z 442.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.78 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 6H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.90 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.37 (s, 2H)。

[1589] 步骤2: 2-氯-4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-6-苯基吡啶-3-甲腈

[1590] 将4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (680mg, 1.54mmol) 和PCl₅ (641mg, 3.08mmol) 于POCl₃ (7mL) 中的混合物加热回流5h。一旦冷却, 将混合物倒入冰水中, 并用饱和NaHCO₃中和。通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤并在真空下干燥15h, 以得到呈淡黄色固体的标题产物 (703mg, 99%)。LCMS (方法D): 2.37min, 未观察到分子离子。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.08 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.79 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.37 (s, 2H)。

[1591] 步骤3: 4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2-氯-6-苯基吡啶-3-甲腈

[1592] 向2-氯-4-(3-((4-氟苯基)甲氧基)-4-硝基苯基)-6-苯基吡啶-3-甲腈 (700mg, 1.52mmol) 于EtOH (15mL) 中的溶液中分批添加SnCl₂·2H₂O (1.73g, 7.70mmol), 并在70℃下在N₂下加热反应2h。一旦冷却, 将混合物倒入NH₄OH (25%, 25mL) 中, 并用EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法 (0-10% MeOH:DCM) 纯化, 以得到呈黄色玻璃的标题产物 (48.5mg, 7%)。LCMS (方法D): 3.04min, m/z 430.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.21-8.18 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 5H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.19 (s, 2H)。

[1593] 步骤4: N-(4-(2-氯-3-氰基-6-苯基吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

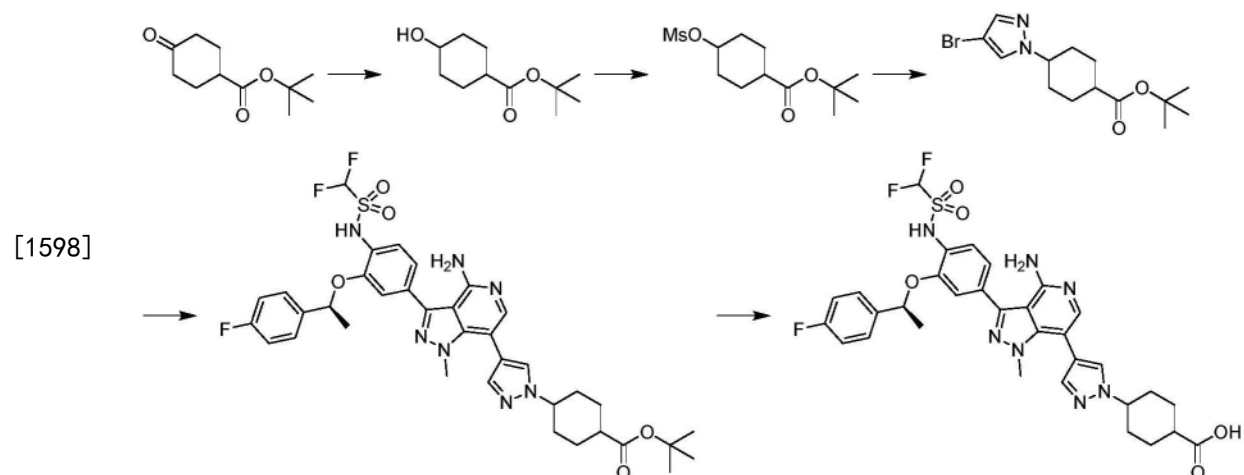
[1594] 向4-(4-氨基-3-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-2-氯-6-苯基吡啶-3-甲腈 (45mg, 0.10mmol) 于CHCl₃ (1.0mL) 中的溶液中添加吡啶 (42.0μL, 0.52mmol) 和二氟甲磺酰氯 (18.4μL, 0.21mmol), 并将反应在RT下在N₂下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩, 并将残留物用MePh共沸地蒸馏。将残留物通过柱色谱法 (0-20% EtOAc:n-Hep) 纯化, 以得到呈黄色固体的

标题产物 (48.5mg, 85%)。LCMS (方法D): 3.21min, m/z 544.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 8.34 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.79 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 7H), 7.51 (t, $J=51.5$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.33 (s, 2H)。

[1595] 步骤5: N-(4-(3-氨基-6-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1596] 向N-(4-(2-氯-3-氰基-6-苯基吡啶-4-基)-2-((4-氟苯基)甲氧基)苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (48mg, 0.09mmol) 于 *i*-PrOH (1.0mL) 中的溶液中添加 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (8.55 μ L, 0.18mmol), 并在 μ W辐射下在80℃下加热反应1h。一旦冷却, 将混合物在EtOAc (10mL) 与水 (10mL) 之间分配。将各相分离, 并将水性级分用EtOAc (2x10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法 (0-10% MeOH: DCM) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (6.50mg, 14%)。LCMS (方法D): 2.35min, m/z 540.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 12.40 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 6H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.95 (t, $J=52.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.65 (s, 2H)。

[1597] 化合物173: 4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸



[1599] 步骤1: 4-羟基环己烷-1-甲酸叔丁酯

[1600] 向4-氧代环己烷-1-甲酸叔丁酯 (3g, 15.1mmol) 于MeOH (20mL) 中的0℃溶液中分批添加 $NaBH_4$ (2.85g, 75.5mmol), 并将混合物在0℃下搅拌1h。将混合物在减压下浓缩, 然后用 H_2O (60mL) 稀释并用 Et_2O (3x80mL) 萃取。将合并的有机物在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (3.08g, >100%)。

[1601] 步骤2: 4-(甲磺酰基氧基)环己烷-1-甲酸叔丁酯

[1602] 向4-羟基环己烷-1-甲酸叔丁酯 (4.36g, 21.7mmol) 和 Et_3N (10.9g, 108mmol) 于MeCN (40mL) 中的0℃混合物中缓慢添加 $MsCl$ (4.97g, 43.4mmol) 于MeCN (15mL) 中的溶液, 并在0℃下搅拌反应1h。将混合物在减压下浓缩, 然后用 H_2O (120mL) 稀释并用EtOAc (3x150mL) 萃取。将合并的有机物在减压下浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (6.62g, >100%)。

[1603] 步骤3: 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸叔丁酯

[1604] 将4-(甲磺酰基氧基)环己烷-1-甲酸叔丁酯 (6.11g, 21.9mmol)、 Cs_2CO_3 (21.3g, 65.6mmol) 和4-溴-1H-吡唑 (3.21g, 21.9mmol) 于MeCN (60mL) 中的混合物在80℃下搅拌过

夜。将混合物在减压下浓缩,然后用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x120mL)萃取。将合并的有机物在减压下浓缩并通过柱色谱法(PE:EA=30/1至20:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(4.07g,56%)。LCMS(方法B):2.68min,m/z 329.1,331.1[M+H]⁺。

[1605] 步骤4:4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸叔丁酯

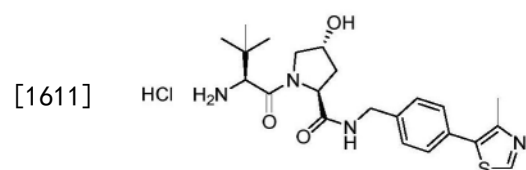
[1606] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(850mg,1.37mmol)、4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸叔丁酯(583mg,1.78mmol)、B₂pin₂(1.08g,4.26mmol)、Pd(OAc)₂(260mg,1.16mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(695mg,1.94mmol)和K₂CO₃(803mg,5.81mmol)于1,4-二噁烷/H₂O(4/1,30mL)中的混合物在N₂下在80℃下搅拌2.5h。将混合物在减压下浓缩,然后用H₂O(80mL)稀释,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机物在减压下浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=70:1至60:1)纯化,以得到呈黑色固体的标题产物(488mg,24%)。LCMS(方法B):2.37min,m/z 740.3[M+H]⁺。

[1607] 步骤5:4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸

[1608] 将4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸叔丁酯(488mg,0.66mmol)于HCOOH(15mL)中的溶液在RT下在N₂下搅拌4h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黑色固体的标题产物(80mg,18%)。LCMS(方法B):1.93min;682.2[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.98(s,1H),7.62-7.53(m,4H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.08(m,4H),5.97(s,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),4.27(dd,J=8.9,4.4Hz,1H),3.69(s,3H),2.62-2.55(m,1H),2.48(s,1H),2.12(s,1H),2.00(dt,J=25.2,8.5Hz,5H),1.58(d,J=6.2Hz,3H),1.23(s,1H)。

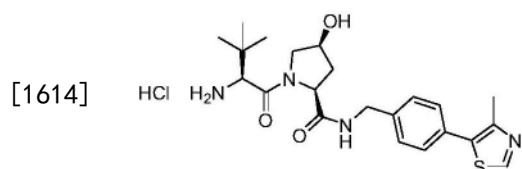
[1609] VHL中间体的合成

[1610] 中间体1:(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



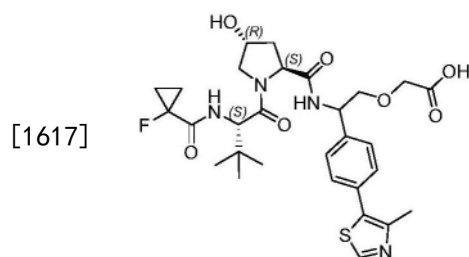
[1612] 中间体1根据以下中例示的已知方法来制备:Carles Galdeano,Morgan S.Gadd,Pedro Soares,Salvatore Scaffidi,Inge Van Molle,Ipek Birced,Sarah Hewitt,David M.Dias和Alessio Ciulli,《药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry)》,2014,57(20),8657-8663.LCMS(方法E):2.54min,m/z:431.2[M+H]⁺。

[1613] 中间体2:(2S,4S)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐



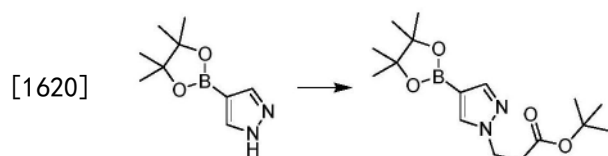
[1615] 在合适的步骤中使用N-Boc-(2S,4S)-4-羟基脯氨酸,根据针对中间体1的已知程序制备中间体2。LCMS(方法G):0.95min,m/z:431.0[M+H]⁺。

[1616] 中间体3:2-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]-2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙氧基)乙酸



[1618] 根据Kofink,C.,Trainor,N.,Mair,B.等人,《自然通讯(Nat Commun)》,13,5969(2022)中例示的已知方法制备中间体3。LCMS(方法G):1.49min,m/z:605.2[M+H]⁺。

[1619] 中间体F1:3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯



[1621] 步骤1:3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯

[1622] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(200mg,1.03mmol)、3-溴丙酸叔丁酯(215mg,1.03mmol)、Cs₂CO₃(1g,3.09mmol)和NaI(77.1mg,515μmol)于MeCN(40mL)中的混合物在70℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(50mLx2)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(280mg,85%)。LCMS(方法A):3.99min,m/z:323.2[M+H]⁺。

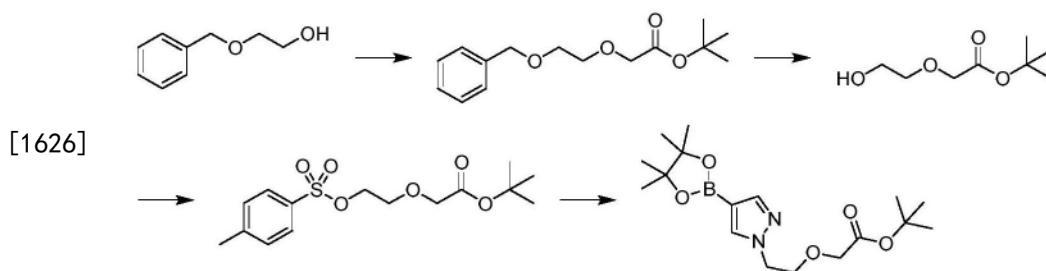
[1623] 以下中间体根据中间体F1的合成程序,由4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和合适的酯类似地制备。

[1624]

表 8: 中间体 F2-F5

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
F2	5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]戊酸叔丁酯		LCMS (方法 A): 4.20 min, m/z: 351.2 [M+H] ⁺ 。	5-溴戊酸叔丁酯
F3	N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺		LCMS (方法 A): 3.69 min, m/z: 379.2 [M+H] ⁺ 。	7-溴庚酸叔丁酯
F4	6-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]己酸叔丁酯		LCMS (方法 A): 2.45 min, m/z: 365.2 [M+H] ⁺ 。	6-溴己酸叔丁酯
F5	8-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]辛酸叔丁酯		LCMS (方法 A): 2.82 min, m/z: 393.2 [M+H] ⁺ 。	8-溴辛酸叔丁酯

[1625] 中间体F6:2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯



[1627] 步骤1:2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1628] 向2-(苄氧基)乙-1-醇(1.0g,6.57mmol)于DCM(13.1mL)中的溶液中添加37%NaOH水溶液(13.1mL),然后是2-溴乙酸叔丁酯(3.86mL,26.2mmol)和 Bu_4NCl (1.82g,6.57mmol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(3x25mL)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-20%EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈无色油的标题产物(1.85g,>100%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3):7.35-7.33(m,5H),4.58(s,2H),4.40(s,2H),3.76-3.73(m,2H),3.68-3.65(m,2H),1.47(s,9H)。

[1629] 步骤2:2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯

[1630] 向2-[2-(苄氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯(1.86g,6.98mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中添加10%Pd/C(742mg),并将反应在RT下在 H_2 下搅拌过夜。将反应经硅藻土过滤,并浓缩,以得到呈无色油的标题产物(1.34g,>100%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3):4.09(s,1H),4.01(s,2H),3.75-3.72(m,2H),3.70-3.66(m,2H),1.48(s,9H)。

[1631] 步骤3:2-{2-[4-(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯

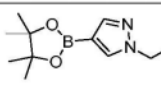
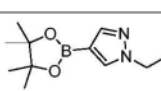
[1632] 向2-(2-羟基乙氧基)乙酸叔丁酯(1.35g,7.66mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加p-TsCl(1.60g,8.42mmol)和 Et_3N (1.58mL,11.4mmol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-100%EtOAc:n-Hep)纯化,以得到呈无色油的标题产物(1.66g,66%)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3):7.80(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),7.34(dd, $J=0.7,8.0\text{Hz}$,2H),4.21-4.17(m,2H),3.94(s,2H),3.78-3.75(m,2H),2.44(s,3H),1.46(s,9H)。

[1633] 步骤4:2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯

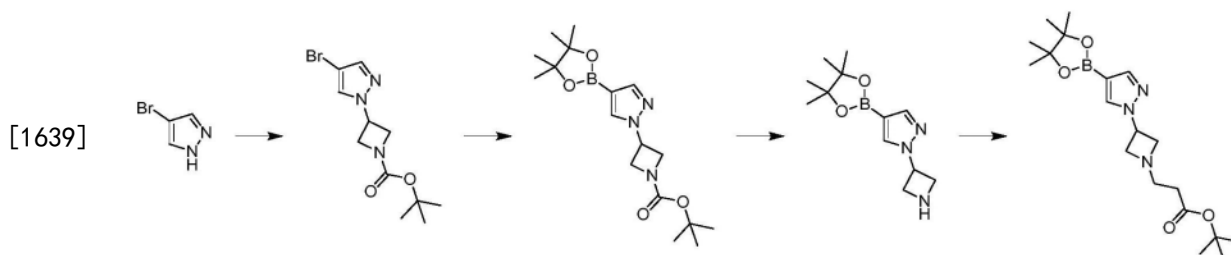
[1634] 将2-{2-[4-(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯(500mg,1.51mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(293mg,1.51mmol)、 Cs_2CO_3 (1.47g,4.53mmol)和NaI(113mg,755 μmol)于MeCN(40mL)中的混合物在70℃下搅拌过夜。将混合物用 H_2O (50mL)稀释并用EtOAc(100mLx3)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(400mg,75%)。LCMS:2.64min,m/z:271.0[M+H] $^+$ 。

[1635] 以下中间体根据针对中间体F6的合成的程序,由合适的醇类似地制备。

[1636] 表9:中间体F7和F8

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
F7	2-(2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙氧基)乙酸叔丁酯		LCMS（方法A）：3.94 min, m/z: 397.1 [M+H] ⁺ .	二甘醇单苄基醚
F8	N-(4-(4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-((4-氟苄基)氧基)苯基)乙磺酰胺		LCMS（方法A）：3.71 min, m/z: 441.3 [M+H] ⁺ .	三甘醇单苄基醚

[1638] 中间体F9: 3-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酸叔丁酯



[1640] 步骤1: 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1641] 向3-(甲磺酰基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (7g, 27.8mmol) 和4-溴-1H-吡唑 (4.48g, 30.5mmol) 于DMF (200ml) 中的混合物中添加Cs₂CO₃ (27.1g, 83.4mmol), 并在80℃下搅拌反应3h。添加水, 并将混合物用EtOAc萃取。将有机级分用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc=5/1, v/v) 纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (7.70g, 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.55 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.99 (p, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

[1642] 步骤2: 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1643] 向3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (7.7g, 25.4mmol)、AcOK (7.45g, 76.1mmol) 和双(频哪醇合)二硼 (9.64g, 38.0mmol) 于1,4-二噁烷 (500mL) 中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (1.85g, 2.54mmol), 并将反应在100℃下在N₂下搅拌6h。将混合物浓缩并将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc=3/1, v/v) 纯化, 以得到呈无色油的标题化合物 (8.20g, 92%)。LCMS (方法D): 1.39min, m/z: 349.4 [M+H]⁺。

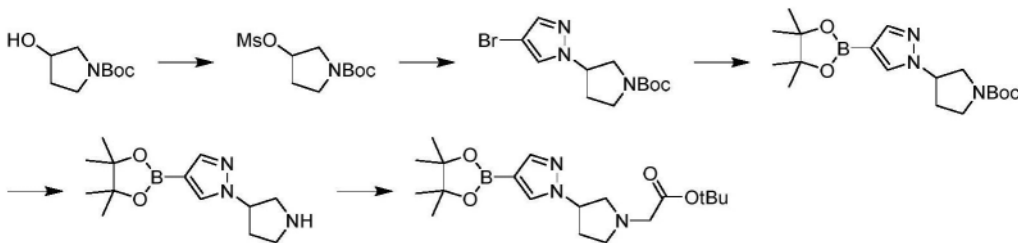
[1644] 步骤3: 1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1645] 向3-[4-[4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (8.1g, 23.1mmol) 于1,4-二噁烷 (10ml) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (8.43ml, 231mmol), 并将反应在RT下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩, 以得到呈淡黄色油的标题化合物 (6.20g, >100%)。LCMS (方法A): 1.30min, m/z: 250.2 [M+H]⁺。

[1646] 步骤4: 3-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-1-基}丙酸叔丁酯

[1647] 将1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg, 2.00mmol)和丙-2-烯酸叔丁酯(512mg, 4.00mmol)于MeOH(5mL)中的混合物在30℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,以得到呈黄色油的标题产物(450mg, 60%)。LCMS(方法A): 3.37min, m/z: 378.3 [M+H]⁺。

[1648] 中间体F10: 2-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基]乙酸叔丁酯



[1649]

[1650] 步骤1: 3-(甲磺酰基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1651] 向3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5g, 26.7mmol)于DCM(50mL)中的0℃溶液中添加Et₃N(5.40g, 53.4mmol)和MsCl(4.58g, 40.0mmol)。将反应在0℃下在N₂下搅拌1h。将混合物用水稀释并用DCM(100mLx2)萃取。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩,以得到呈白色油的标题化合物(7.90g, >100%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 5.24(s, 1H), 3.48(bs, 1H), 3.44-3.39(m, 2H), 3.31-3.25(m, 1H), 3.23(s, 3H), 2.12(bs, 2H), 1.40(s, 9H)。

[1652] 步骤2: 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1653] 向3-(甲磺酰基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.9g, 29.7mmol)于DMF(90mL)中的溶液中添加4-溴-1H-吡唑(5.23g, 35.6mmol)和Cs₂CO₃(29.0g, 89.1mmol),并将反应在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc(100mLx2)萃取。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到无色油(7.70g, 82%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.06(s, 1H), 7.58(s, 1H), 4.93(bs, 1H), 3.69-3.66(m, 1H), 3.55-3.51(m, 1H), 3.46-3.33(m, 2H), 2.32-2.22(m, 1H), 1.39(s, 9H)。

[1654] 步骤3: 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1655] 向3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4g, 12.6mmol)于1,4-二噁烷(60mL)中的溶液中添加AcOK(3.70g, 37.8mmol)、双(频哪醇合)二硼(3.83g, 15.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(921mg, 1.26mmol),并将反应在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=1:1, v/v)纯化,以得到呈黄色油的标题化合物(3.80g, 83%)。LCMS(方法D): 1.59min, m/z: 364.0 [M+H]⁺。

[1656] 步骤4: 1-(吡咯烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

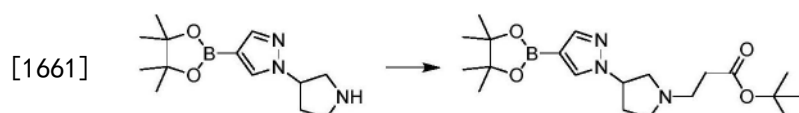
[1657] 向3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g, 2.75mmol)于1,4-二噁烷(11mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(11mL),并将反应在RT下在N₂下搅拌1h。将混合物浓缩,以得到呈白色油的标题产物

(824mg, >100%)。LCMS (方法B): 0.43min, m/z: 264.0 [M+H]⁺。

[1658] 步骤5: 2- {3- [4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基} 乙酸叔丁酯

[1659] 向1- (吡咯烷-3-基) -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑 (145mg, 551μmol) 于MeCN (5mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (379mg, 2.75mmol) 和2-溴乙酸叔丁酯 (139mg, 716μmol), 并将反应在25℃下搅拌1h。将混合物浓缩, 并将残留物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20:1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (110mg, 53%)。LCMS (方法D): 1.40min, m/z: 378.1 [M+H]⁺。

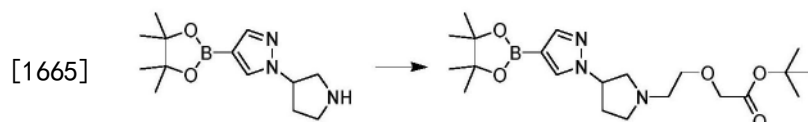
[1660] 中间体F11: 3- {3- [4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基} 丙酸叔丁酯



[1662] 步骤1: 3- {3- [4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基} 丙酸叔丁酯

[1663] 将1- (吡咯烷-3-基) -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑 (280mg, 1.06mmol) 和丙-2-烯酸叔丁酯 (271mg, 2.12mmol) 于MeOH (8mL) 中的混合物在RT下搅拌过夜。将反应浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (380mg, 92%)。LCMS (方法D): 1.21min, m/z: 392.0 [M+H]⁺。

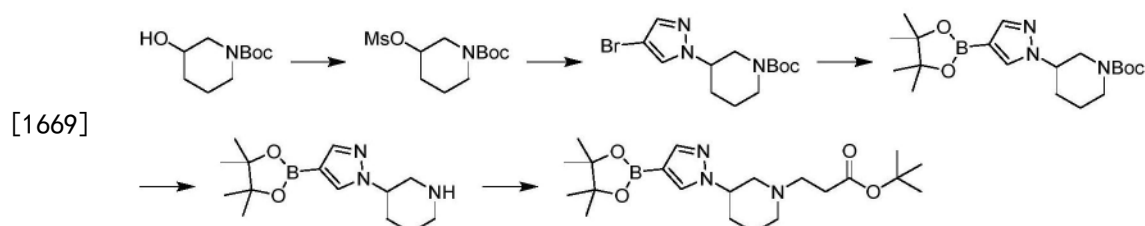
[1664] 中间体F12: 2- (2- {3- [4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基} 乙氧基) 乙酸叔丁酯



[1666] 步骤1: 2- (2- {3- [4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基} 乙氧基) 乙酸叔丁酯

[1667] 向1- (吡咯烷-3-基) -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑 (549mg, 2.09mmol) 于MeCN (10mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (1.43g, 10.4mmol), 并将混合物在RT下在N₂下搅拌20分钟, 然后添加2- (2-溴乙氧基) 乙酸叔丁酯 (500mg, 2.09mmol)。将反应在RT下在N₂下搅拌2h, 然后过滤。将滤液浓缩, 以得到呈白色油的标题化合物 (510mg, 58%)。LCMS (方法D): 1.14min, m/z: 422.1 [M+H]⁺。

[1668] 中间体F13: 3- {3- [4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基} 丙酸叔丁酯



[1670] 步骤1: 3- (甲磺酰基氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1671] 向3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g, 24.8mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加MsCl(4.26g, 37.2mmol)和Et₃N(5.01g, 49.6mmol), 并将所得混合物在0℃下搅拌1h。将混合物浓缩, 并将残留物用DCM稀释。将有机级分用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物(6.90g, 99%)。

[1672] 步骤2: 3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1673] 将3-(甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.75g, 24.1mmol)、4-溴-1H-吡唑(3.54g, 24.1mmol)和NaH(1.71g, 43.3mmol)于DMF(60mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物浓缩, 并将残留物溶于DCM中。将有机级分用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法(EtOAc/PE=1/5, v/v)纯化, 以得到呈黄色油的标题产物(2.50g, 31%)。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): 7.82(s, 1H), 7.49(s, 1H), 4.24-4.13(m, 1H), 3.86(bs, 1H), 3.86(bs, 1H), 3.04-2.98(m, 1H), 2.14-2.09(m, 2H), 1.80(bs, 1H), 1.63-1.56(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

[1674] 步骤3: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1675] 将3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g, 8.47mmol)、双(频哪醇合)二硼(2.56g, 10.1mmol)、AcOK(2.49g, 25.4mmol)和Pd(dppf)Cl₂(619mg, 847μmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌3h。将混合物浓缩, 并将残留物通过柱色谱法(EtOAc/PE=1:5, v/v)纯化, 以得到呈黄色油的标题产物(2.50g, 78%)。

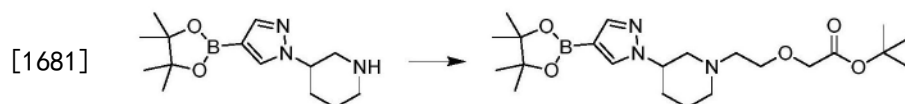
[1676] 步骤4: 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶

[1677] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.3g, 795μmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(2.27mL, 9.08mmol)中, 并在RT下搅拌反应1h。将混合物浓缩, 以得到呈黄色油的标题化合物(200mg, 96%), 所述标题化合物直接用于下一步骤。LCMS(方法B): 0.72min, m/z: 278.0[M+H]⁺。

[1678] 步骤5: 3-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙酸叔丁酯

[1679] 向3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶(0.2g, 721μmol)于MeOH(3mL)中的溶液中以及丙-2-烯酸叔丁酯(208μL, 1.44mmol), 并在RT下搅拌反应16h。将反应浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物(280mg, 96%)。LCMS(方法B): 0.94min, m/z: 406.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.95(s, 1H), 7.66(s, 1H), 4.35(t, 1H), 3.08(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.72(q, 2H), 2.43(m, 3H), 2.19(t, 1H), 2.08(t, 1H), 1.83(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.30(s, 12H)。

[1680] 中间体F14: 2-(2-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}乙氧基)乙酸叔丁酯

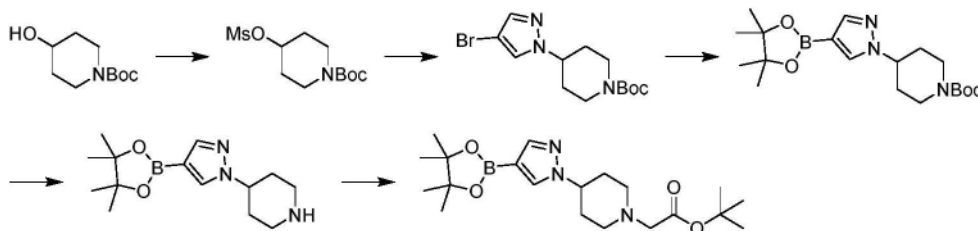


[1682] 步骤1: 2-(2-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}乙氧基)乙酸叔丁酯

[1683] 向3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶

(0.22g, 793 μ mol) 于MeCN中的溶液中添加K₂CO₃ (327mg, 2.37mmol) 和2-(2-溴乙氧基) 乙酸叔丁酯 (189mg, 793 μ mol), 并在RT下搅拌反应16h。将混合物用水稀释并用DCM萃取。将有机相干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 以得到黄色油 (300mg, 87%)。

[1684] 中间体F15: 2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基} 乙酸叔丁酯



[1685]

[1686] 步骤1: 4-(甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1687] 将4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (15g, 74.5mmol)、MsCl (10.2g, 89.3mmol) 和Et₃N (11.2g, 111mmol) 于DCM (200mL) 中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物倒入水 (200mL) 中, 并用DCM (50mLx3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (19.5g, 94%)。LCMS (方法A): 3.38min, m/z: 302.1 [M+Na]⁺。

[1688] 步骤2: 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1689] 将4-溴-1H-吡唑 (5g, 34.0mmol)、4-(甲磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10.4g, 37.4mmol) 和Cs₂CO₃ (22.1g, 68.0mmol) 于DMF (100mL) 中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物倒入水 (40mL) 中, 并用EtOAc (40mLx3) 萃取。将合并的有机相 (Na₂SO₄) 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc=5/1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (9g, 80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.05 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=0.4Hz, 1H), 4.34 (p, J=7.2Hz, 1H), 4.02 (d, J=13.6Hz, 2H), 2.88 (bs, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[1690] 步骤3: 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1691] 向4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.8g, 11.5mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加AcOK (3.38g, 34.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (841mg, 1.15mmol) 和双(频哪醇合)二硼 (4.36g, 17.2mmol), 并将反应在110℃下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物通过柱色谱法 (PE/EtOAc=5:1) 纯化, 以得到呈油的标题化合物 (2.80g, 7.42mmol)。

[1692] 步骤4: 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶

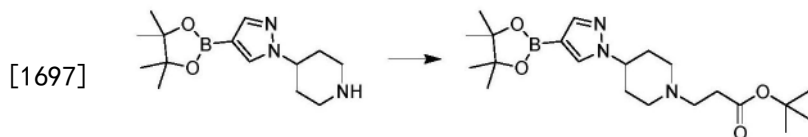
[1693] 向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3g, 7.95mmol) 于1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (20mL), 并在RT下搅拌反应2h。将混合物浓缩, 用饱和Na₂CO₃水溶液将残留物调节至pH=8。将沉淀物通过过滤收集, 以得到呈黄色胶的标题产物 (2g, 91%)。LCMS (方法A): 3.81min, m/z: 278.1 [M+H]⁺。

[1694] 步骤5: 2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基} 乙酸叔丁酯

[1695] 在0℃下向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-

基]哌啶(1.1g, 3.96mmol)和 K_2CO_3 (2.72g, 19.7mmol)于MeCN(10mL)中的混合物中添加2-溴乙酸叔丁酯(1.15g, 5.93mmol), 并将反应在RT下搅拌2h。将混合物浓缩, 然后将残留物倒入水(10mL)中, 并用EtOAc(10mLx3)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(PE/EA=2/1, v/v)纯化, 以得到呈黄色油的标题产物(550mg, 36%)。LCMS(方法A): 2.88min, m/z: 392.1 $[M+H]^+$ 。

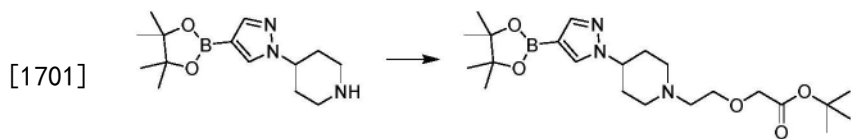
[1696] 中间体F16: 3-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙酸叔丁酯



[1698] 步骤1: 3-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙酸叔丁酯

[1699] 向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶(235mg, 847 μ mol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酸叔丁酯(108mg, 847 μ mol), 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩, 以得到呈油的标题化合物(340mg, 99%)。LCMS(方法B): 0.71min, m/z: 406.0 $[M+H]^+$ 。

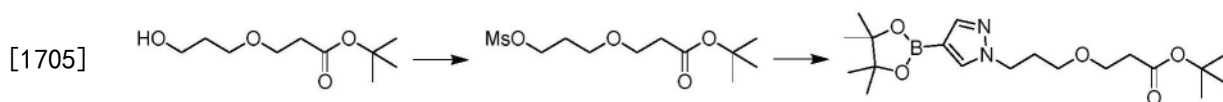
[1700] 中间体F17: 2-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}乙氧基)乙酸叔丁酯



[1702] 步骤1: 2-(2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}乙氧基)乙酸叔丁酯

[1703] 向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶(231mg, 836 μ mol)于MeCN(5mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (288mg, 2.09mmol), 并将混合物在RT下搅拌30min。然后, 在0℃下添加2-(2-溴乙氧基)乙酸叔丁酯(100mg, 418 μ mol), 并将溶液在RT下在 N_2 下搅拌2h。将混合物用EtOAc(5mLx2)萃取, 并将合并的有机物用水(5mL)和盐水(3mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过反相色谱法纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物(59.0mg, 32%)。LCMS(方法A): 1.23min, m/z: 436.3 $[M+H]^+$ 。

[1704] 中间体F18: 3-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙氧基}丙酸叔丁酯



[1706] 步骤1: 3-[3-(甲磺酰基氧基)丙氧基]丙酸叔丁酯

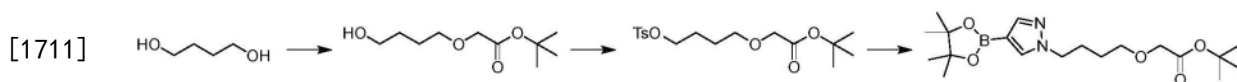
[1707] 向3-(3-羟基丙氧基)丙酸叔丁酯(500mg, 2.44mmol)和 Et_3N (987mg, 9.76mmol)于DCM(5mL)中的0℃混合物中添加 $MsCl$ (558mg, 4.88mmol)。将反应温热至RT并搅拌2h。将混合物浓缩, 并且将残留物倒入水(40mL)中, 并用DCM(40mLx3)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物(500mg, 58%)。LCMS(方法A): 3.81min, m/z: 305.2

[M+Na]⁺。

[1708] 步骤2: 3-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙氧基}丙酸叔丁酯

[1709] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (300mg, 1.54mmol)、3-[3-(甲磺酰基氧基)丙氧基]丙酸叔丁酯 (519mg, 1.84mmol) 和Cs₂CO₃ (1g, 3.08mmol) 于MeCN (10mL) 中的混合物在70℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物倒入水 (40mL) 中, 并用EtOAc (40mLx3) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过反相色谱法纯化, 以得到呈无色油的标题产物 (400mg, 68%)。LCMS (方法A): 3.74min, m/z: 381.2 [M+H]⁺。

[1710] 中间体F19: 2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁氧基}乙酸叔丁酯



[1712] 步骤1: 2-(4-羟基丁氧基)乙酸叔丁酯

[1713] 向2-溴乙酸叔丁酯 (2.0g, 10.2mmol)、MeCN (10mL) 的溶液中添加丁烷-1,4-二醇 (1.09g, 12.2mmol) 和Cs₂CO₃ (9.93g, 30.5mmol), 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用水 (500mL) 稀释并用EtOAc (3x500mL) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (3.00g, >100%)。

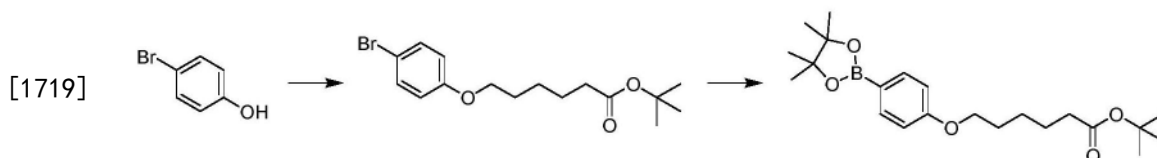
[1714] 步骤2: 2-{4-[(4-甲磺酰基)氧基]丁氧基}乙酸叔丁酯

[1715] 向2-(4-羟基丁氧基)乙酸叔丁酯 (3.0g, 14.6mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加Et₃N (4.43g, 43.8mmol) 和TsCl (3.05g, 16.0mmol), 并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用水 (500mL) 稀释并用EtOAc (3x500mL) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (2.50g, 48%)。

[1716] 步骤3: 2-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁氧基}乙酸叔丁酯

[1717] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (40mg, 185μmol) 于MeCN (10mL) 中的溶液中添加2-{4-[(4-甲磺酰基)氧基]丁氧基}乙酸叔丁酯 (86.0mg, 240μmol) 和Cs₂CO₃ (180mg, 555μmol), 并将反应在80℃下搅拌16小时。将混合物过滤, 并浓缩, 以得到呈无色油的标题产物 (30mg, 43%)。LCMS (方法A): 2.90min, m/z: 381.0 [M+H]⁺。

[1718] 中间体F20: 6-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]己酸叔丁酯



[1720] 步骤1: 6-(4-溴苯氧基)己酸叔丁酯

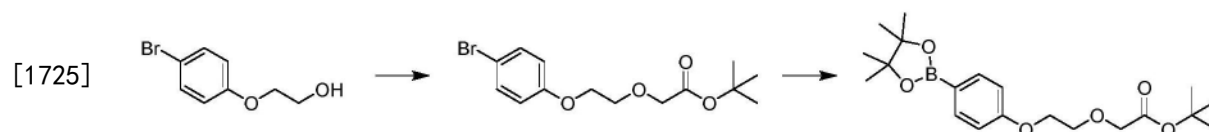
[1721] 将4-溴苯酚 (500mg, 2.89mmol)、6-溴己酸叔丁酯 (869mg, 3.46mmol) 和Cs₂CO₃ (1.88g, 5.78mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物在80℃下在N₂下搅拌16h。将混合物倒入水

(100mL)中,并用EtOAc (50mLx2)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈白色油的标题产物(545mg, 55%)。

[1722] 步骤2: 6-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]己酸叔丁酯

[1723] 将6-(4-溴苯氧基)己酸叔丁酯(200mg, 582 μmol)、双(频哪醇合)二硼(221mg, 872 μmol)、AcOK (170mg, 1.74mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (40.8mg, 58.2 μmol)于二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌16h。将混合物倒入水(100mL)中,并用EtOAc (50mLx2)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(93mg, 41%)。

[1724] 中间体F21: 2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯



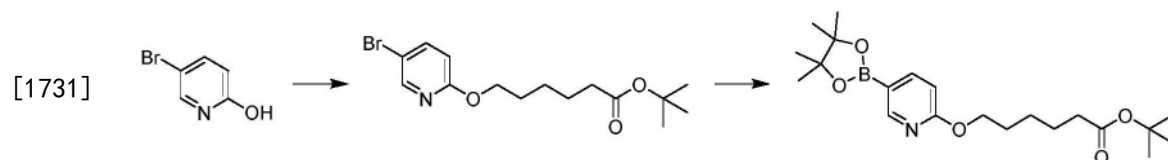
[1726] 步骤1: 2-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1727] 将2-(4-溴苯氧基)乙-1-醇(2.0g, 9.21mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(2.69g, 13.8mmol)和 Cs_2CO_3 (8.99g, 27.6mmol)于MeCN (40mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物倒入水(100mL)中,并用EtOAc (50mLx2)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈无色油的标题产物(2.2g, 72%)。

[1728] 步骤2: 2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯

[1729] 将2-[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯(1.5g, 4.52mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.49g, 5.87mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50.7mg, 226 μmol)和AcOK (1.32g, 13.5mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物倒入水(100mL)中并用EtOAc (50mLx2)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=20/1, v/v)纯化,以得到呈无色油的标题产物(800mg, 2.11mmol)。

[1730] 中间体F22: 6-{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]氧基}己酸叔丁酯



[1732] 步骤1: 6-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]氧基己酸叔丁酯

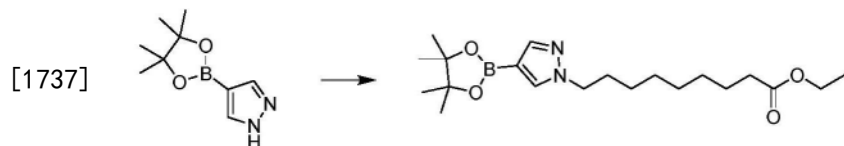
[1733] 将6-溴己酸叔丁酯(500mg, 1.99mmol)、 Cs_2CO_3 (537mg, 1.65mmol)和5-溴吡啶-2-醇(287mg, 1.65mmol)于MeCN (10mL)中的混合物在80℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物用 H_2O (100mL)稀释并用EtOAc (3x200mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),并浓缩,并将粗残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc, 2:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(512mg, 90%)。LCMS (方法A): 3.56min; m/z: 366.0[M+H]⁺。

[1734] 步骤2: 6-{[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]氧基}

基}己酸叔丁酯

[1735] 向6-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]己酸叔丁酯(250mg, 726 μ mol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(274mg, 1.08mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(59.2mg, 72.6 μ mol)和AcOK(142mg, 1.45mmol),并将混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用H₂O(100mL)稀释,用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并浓缩,并将残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc, 2:1)纯化,以得到呈白色油的标题产物(70.0mg, 25%)。LCMS(方法A): 3.96min, m/z: 392.2[M+H]⁺。

[1736] 中间体F23: 9-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]壬酸乙酯

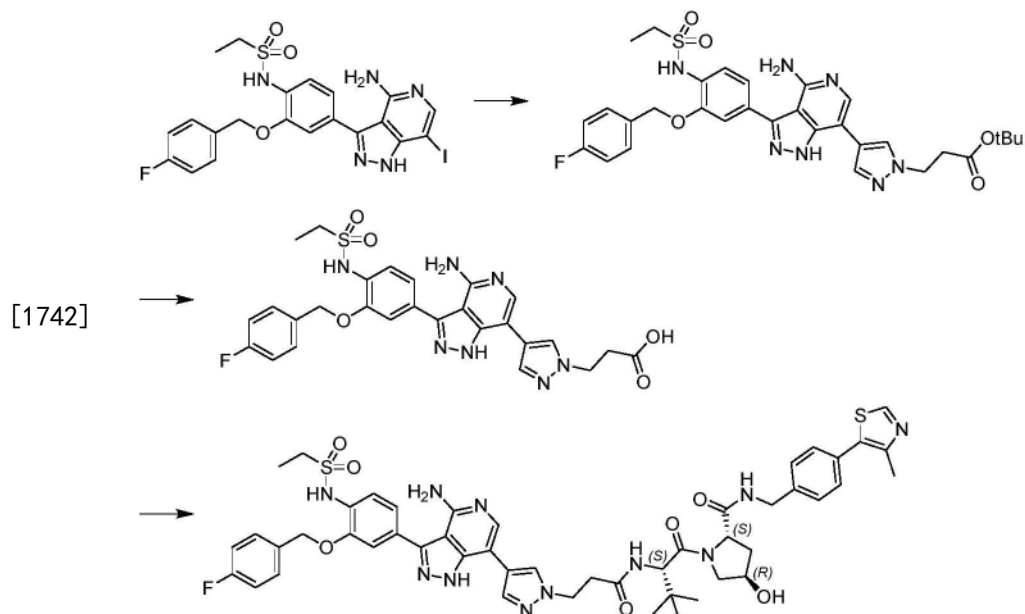


[1738] 步骤1: 9-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]壬酸乙酯

[1739] 将9-溴壬酸乙酯(1.5g, 5.65mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(995mg, 5.13mmol)和Cs₂CO₃(5.01g, 15.4mmol)于MeCN(25mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=200/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.50g, 90%)。LCMS(方法A): 4.09min, m/z: 379.3[M+H]⁺。

[1740] 另外的化合物的合成:

[1741] 化合物1001: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-{3-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]丙酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1743] 步骤1: 3-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯

[1744] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(4-氟苯基)甲氧基]苯

基)乙烷-1-磺酰胺(351mg,620 μ mol)、3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯(200mg,620 μ mol)、 Na_2CO_3 (153mg,1.24mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (50.6mg,62.0 μ mol)于1,4-二噁烷(8mL)和 H_2O (2mL)中的混合物在 N_2 下在100 $^\circ\text{C}$ 下在 μW 辐射的情况下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水(100mL)中,然后用EtOAc(50mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(270mg,69%)。LCMS(方法A):3.10min,m/z:636.3[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 9.16(s,1H),8.28(s,1H),7.96(d,J=12.4Hz,2H),7.65-7.61(m,2H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.43(s,1H),7.25(t,J=9.2Hz,3H),6.30(s,2H),5.23(s,2H),4.37(t,J=6.8Hz,2H),3.07(q,J=7.2Hz,2H),2.85(t,J=6.8Hz,2H),1.38(s,9H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)。

[1745] 步骤2:3-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸

[1746] 将3-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸叔丁酯(148mg,0.23mmol)于DCM/TFA(1.16mL,3/1)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将反应混合物浓缩,以得到呈浅褐色固体的TFA盐标题产物(156mg,96%)。LCMS(方法C):1.61min,m/z:580.2[M+H] $^+$ 。

[1747] 步骤3:(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]丙酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

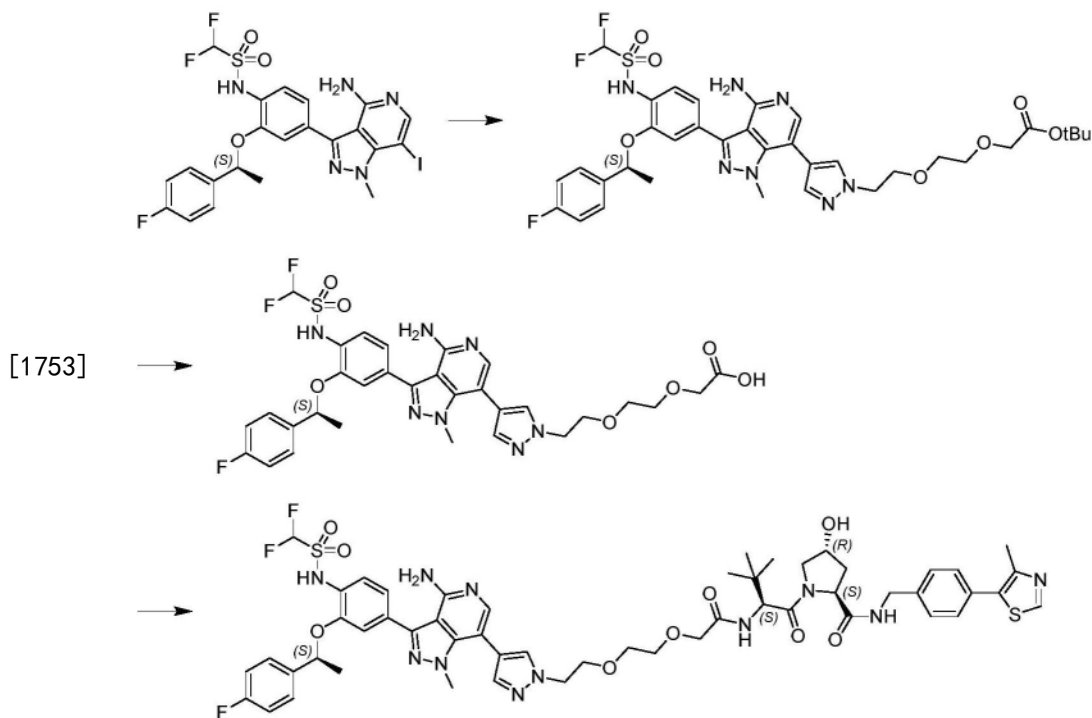
[1748] 将3-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]丙酸(26mg,44.9 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(20.2mg,47.1 μ mol)、HATU(22.1mg,58.3 μ mol)和DIPEA(23.3 μ L,0.13mmol)于DMF(448 μ L)中的溶液在RT下搅拌。在16h之后,将混合物浓缩,并将残留物通过制备型HPLC(方法C)纯化,以得到呈浅棕色粉末的标题化合物(11.8mg,26%)。LCMS(方法C):1.76min,m/z:993.4[M+H] $^+$,496.9[M+2H] $^{2+}$ 。

[1749] 以下实例根据针对化合物1001的合成的程序,由合适的中间体A2B19和合适的中间体F类似地制备。

[1750] 表10:化合物1002至1005

化合物	结构	化合物名称和分析数据
1002		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{5-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]戊酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 F2 。 LCMS (方法 D): 1.80 min, m/z: 510.8 [M+2H] ²⁺ 。
1003		(2S,4R)-1-[(2S)-2-{7-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]庚酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 F3 。 LCMS (方法 D): 1.86 min, m/z: 1049.4 [M+H] ⁺ , 525.2 [M+2H] ²⁺ 。
[1751] 1004		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(-2-{2-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 F6 。 LCMS (方法 D): 1.75 min, m/z: 1022.2 [M+H] ⁺ , 512.2 [M+2H] ²⁺ 。
1005		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-{2-[4-(4-氨基-3-{4-乙磺酰胺基-3-[(4-氟苯基)甲氧基]苯基}-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙氧基)乙酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 F7 。 LCMS (方法 D): 1.78 min, m/z: 1067.2 [M+H] ⁺ , 534.2 [M+2H] ²⁺ 。

化合物 1006 : (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1754] 步骤1: 2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯

[1755] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (200mg, 323 μ mol)、2-(2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙氧基)乙酸叔丁酯 (141mg, 356 μ mol) 和Na₂CO₃ (68.5mg, 647 μ mol) 于1,4-二噁烷 (16mL) 和水 (4mL) 中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (52.8mg, 64.7 μ mol), 并将反应在100℃下在N₂下加热40h。将混合物浓缩, 并将残留物在EtOAc (25mL) 与水 (25mL) 之间分配。将各层分离, 并将水相用EtOAc (2x25mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (0-5% MeOH: DCM) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (129mg, 53%)。LCMS (方法F): 1.97min, m/z: 760.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.85 (bs, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.31 (dd, J=6.9Hz, 3H), 7.14 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.0Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.37 (t, J=53.4Hz, 1H), 5.45 (bs, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 1.72 (d, J=1.6Hz, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[1756] 步骤2: 2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基}乙酸

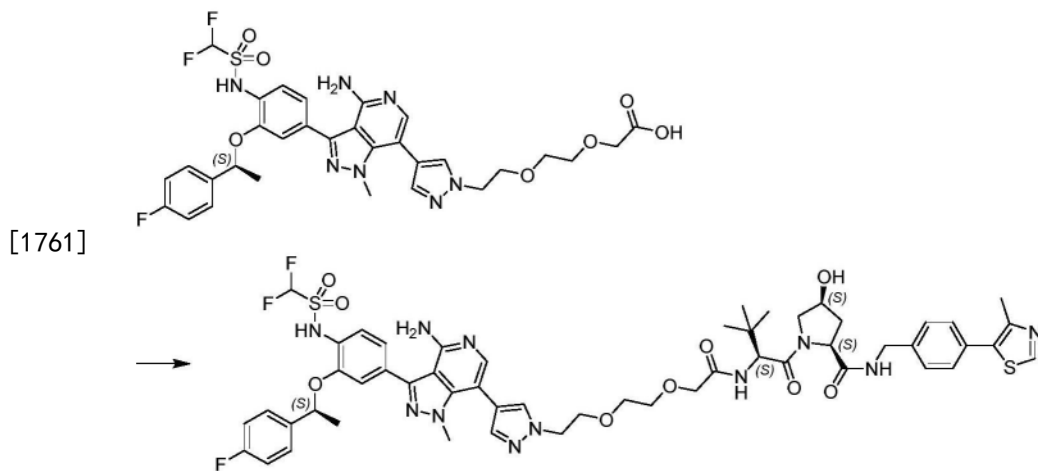
[1757] 将2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯 (125mg, 165 μ mol) 于HCO₂H (5mL) 中的溶液在RT下搅拌1h。将混合物浓缩并通过冻干去除残留甲酸, 以得到呈浅棕色固体的标题产物 (90.6mg, 79%)。LCMS (方法F): 1.59min, m/z: 704.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 7.93 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.02 (t, J=52.6Hz, 1H), 5.89 (bs, 2H), 5.65 (q, J=6.7Hz, 1H), 4.32 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 1.58 (d, J

$$=6.7\text{Hz}, 3\text{H})$$
。

[1758] 步骤3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

[1759] 向2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基}乙酸(50mg, 71 μ mol)于无水DMF(354 μ L)中的溶液中依次添加DIPEA(37.0 μ L, 213 μ mol)、HATU(35.0mg, 92.3 μ mol)和(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(36.4mg, 78.1 μ mol)。然后,将反应在RT下在N₂下搅拌21h。将混合物浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-20%(含10%NH₃的MeOH):DCM)纯化,然后通过prep-HPLC进一步纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(18.5mg, 23%)。LCMS(方法G):1.81min, m/z 1117.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.96(s, 1H), 8.58(t, J=6.0Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.60-7.52(m, 3H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.37(s, 4H), 7.23-7.08(m, 3H), 6.94(t, J=52.6Hz, 1H), 6.59(s, 2H), 5.63(q, J=6.2Hz, 1H), 5.16(s, 1H), 4.56(d, J=9.6Hz, 1H), 4.47-4.31(m, 4H), 4.23(dd, J=15.8, 5.6Hz, 1H), 4.10(s, 1H), 3.95(s, 2H), 3.85(t, J=5.5Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.66-3.54(m, 5H), 3.17(s, 4H), 2.42(s, 2H), 2.12-1.99(m, 1H), 1.89(ddd, J=13.0, 8.8, 4.4Hz, 1H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H), 0.91(s, 9H)。

[1760] 化合物1007: (2S,4S)-1-[(2S)-2-(2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基]乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

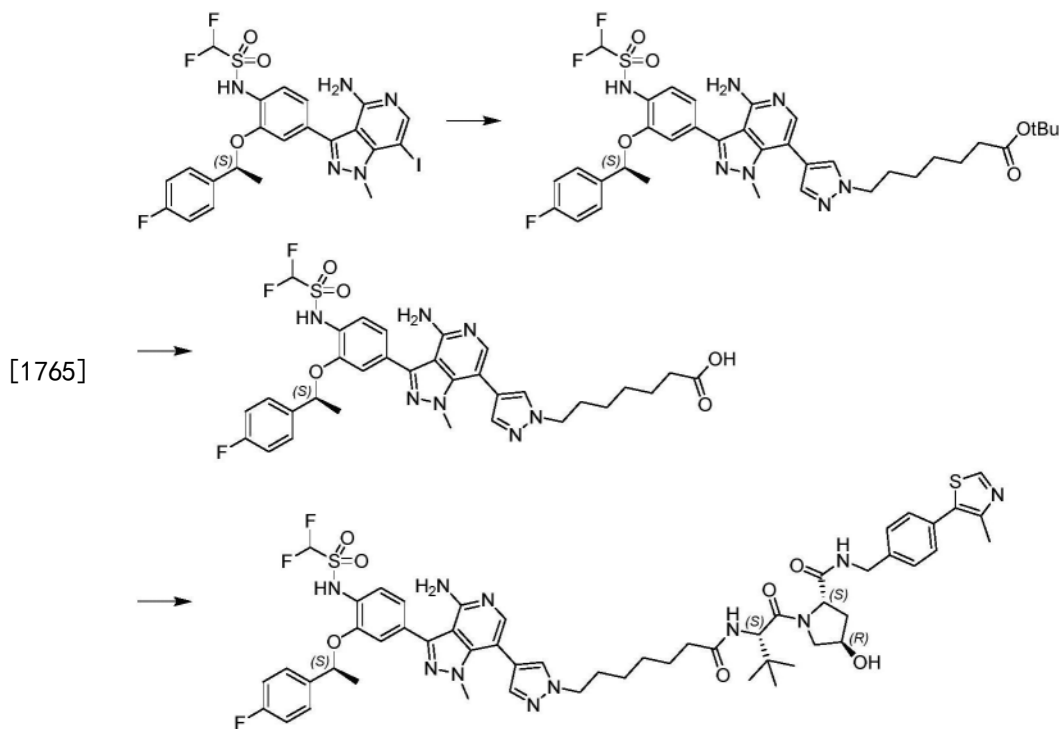


[1762] 步骤1: (2S,4S)-1-[(2S)-2-(2-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

[1763] 向2-[2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙氧基]乙酸

(39mg, 55.4 μ mol) 于无水DMF (276 μ L) 中的溶液中依次添加DIPEA (28.8 μ L, 166 μ mol)、HATU (27.3mg, 72.0 μ mol) 和 (2S, 4S) -1-[(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基] 吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (28.4mg, 60.9 μ mol)。然后, 将反应在RT下在N₂下搅拌21h。将混合物浓缩, 并将残留物通过快速色谱法 (0-20% (含10%NH₃的MeOH):DCM) 纯化, 然后通过prep-HPLC进一步纯化, 以得到呈灰白色固体的标题化合物 (10.9mg, 18%)。LCMS (方法G): 1.91min, m/z: 1117.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 8.95 (s, 1H), 8.62 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 4H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.93 (t, J=52.6Hz, 1H), 5.62 (q, J=6.2Hz, 1H), 5.49 (bs, 1H), 4.50 (d, J=9.2Hz, 3H), 4.45-4.22 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.72 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (td, J=8.4, 4.3Hz, 1H), 1.59 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

[1764] 化合物1008: (2S, 4R) -1-[(2S) -2-[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基) 庚酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基] 吡咯烷-2-甲酰胺



[1766] 步骤1: 7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基) 庚酸叔丁酯

[1767] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基) 乙氧基] 苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (200mg, 324 μ mol)、7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基] 庚酸叔丁酯 (134mg, 356 μ mol) 和Na₂CO₃ (68.5mg, 647 μ mol) 于DME (5mL) 和水 (1mL) 中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (37.3mg, 32.3 μ mol), 并将反应在80℃下在N₂下加热22h。一旦冷却, 将混合物浓缩, 并将残留物在EtOAc与水之间分配。将各层分离并将水相用EtOAc萃取两次。将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 并浓缩。将残留物通过

快速色谱法纯化,以得到呈黄色玻璃的标题产物(116mg,49%)。LCMS(方法F):2.33min,m/z:742.8[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDC1₃):7.67(d,J=8.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.55(d,J=0.8Hz,1H),7.45(d,J=0.8Hz,1H),7.37-7.27(m,2H),7.20(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.08-6.97(m,3H),6.35(t,J=53.6Hz,1H),5.46(q,J=6.3Hz,1H),4.19(t,J=7.1Hz,2H),3.77(s,2H),2.21(t,J=7.4Hz,2H),1.99-1.88(m,2H),1.68(d,J=6.4Hz,3H),1.65-1.51(m,2H),1.41-1.33(m,2H),1.24(s,9H)。

[1768] 步骤2:7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)庚酸

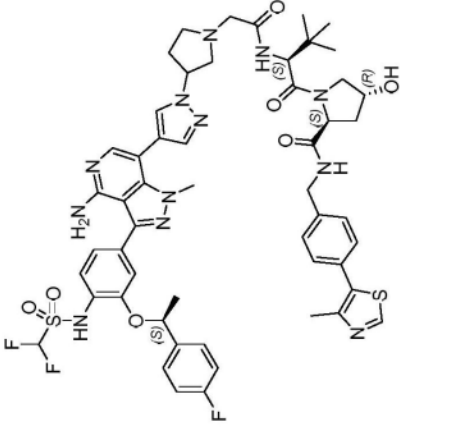
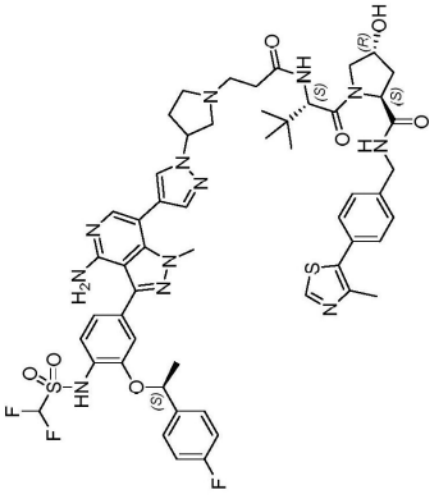
[1769] 将7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)庚酸叔丁酯(110mg,148μmol)于HCO₂H(5mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩并通过冻干去除残留甲酸,以得到呈白色固体的标题产物(94.3mg,93%)。LCMS(方法F):1.79min,m/z:686.8[M+H]⁺。

[1770] 步骤3:(2S,4R)-1-[(2S)-2-[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)庚酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

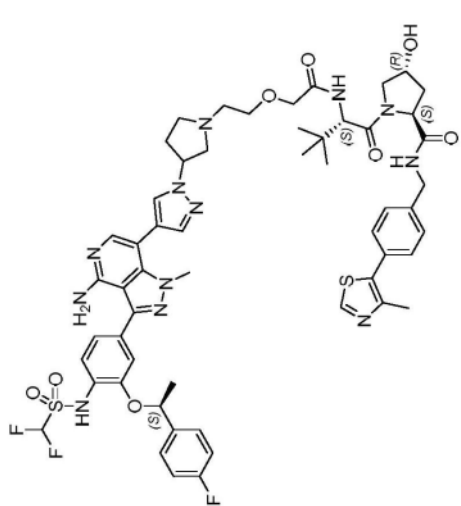
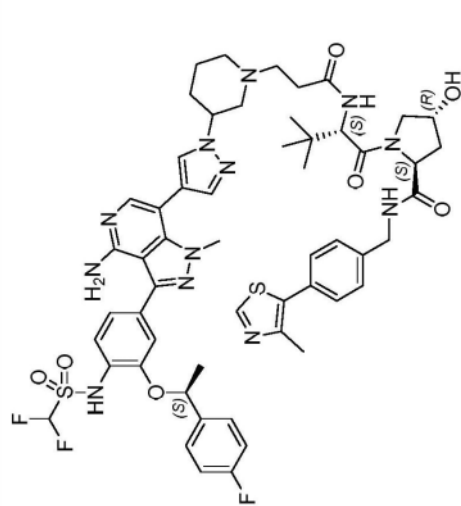
[1771] 向7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)庚酸(90mg,131μmol)于无水DMF(654μL)中的溶液中依次添加DIPEA(68.3μL,393μmol)、HATU(64.6mg,170μmol)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(67.2mg,144μmol)。然后,将反应在RT下在氮气气氛下搅拌21h。将混合物浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-20%(含10%NH₃的MeOH):DCM)纯化,然后通过prep-HPLC进一步纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(37.4mg,26%)。LCMS(方法G):1.94min,m/z:1099.6[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):8.97(s,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.94(d,J=0.8Hz,1H),7.86(d,J=9.4Hz,1H),7.62-7.51(m,4H),7.45-7.34(m,4H),7.22-7.09(m,4H),6.94(t,J=52.6Hz,1H),6.00(s,2H),5.65(q,J=6.1Hz,1H),5.13(s,1H),4.54(d,J=9.4Hz,1H),4.48-4.38(m,2H),4.35(s,1H),4.23(d,J=5.4Hz,1H),4.16(q,J=6.9,6.4Hz,3H),3.71(s,3H),3.69-3.63(m,2H),2.44(s,3H),2.29-2.19(m,1H),2.19-1.97(m,2H),1.95-1.84(m,1H),1.81(m,1H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.48(d,J=7.2Hz,2H),1.27(s,4H),0.93(s,9H)。

[1772] 以下实例根据针对化合物1008的合成的程序,由合适的中间体A1B1和合适的中间体F类似地制备。

[1774]

1011 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[3-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F10。 LCMS (方法 G): 1.56 min, m/z: 1098.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.92 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.59 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 23.1, 9.8 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.95 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 5.69 (bs, 1H), 5.62 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 9H)。
1012 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[3-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]吡咯烷-1-基}丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F11。 LCMS (方法 G): 1.58 min, m/z: 1110.0 [M-H]⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.60 (s, 1H), 9.89 (d, <i>J</i> = 44.3 Hz, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (dt, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 3H), 7.50-7.34 (m, 6H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 52.5 Hz, 1H), 5.64 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 26.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (td, <i>J</i> = 14.7, 12.8, 5.5 Hz, 3H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.80-2.74 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 1.93 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

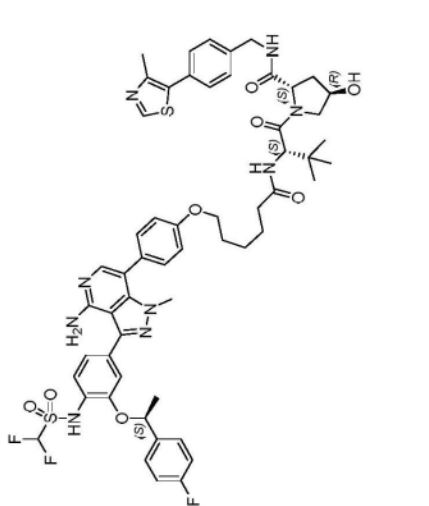
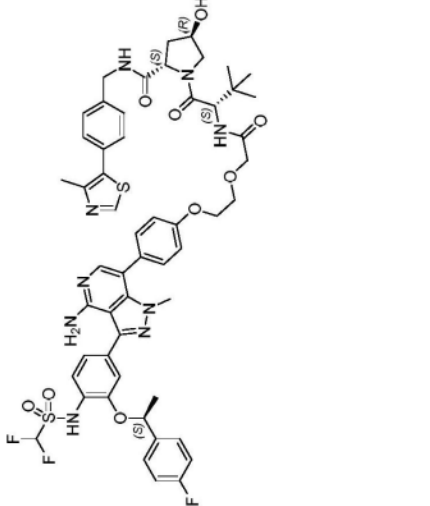
[1775]

1013 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[4-(4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}吡咯烷-1-基)乙氧基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F12。 LCMS: rt 1.59 min, m/z 1142.2 [M+H]⁺。
1014 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[3-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}吡咯烷-1-基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F13。 LCMS(方法 G): 1.61 min, m/z: 563.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.96 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.46-8.32 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.22-7.01 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.66-5.63 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.88 (ddd, J = 13.3, 8.9, 4.8 Hz, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.56 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 10.5 Hz, 9H)。[未观察到 2 个质子]。

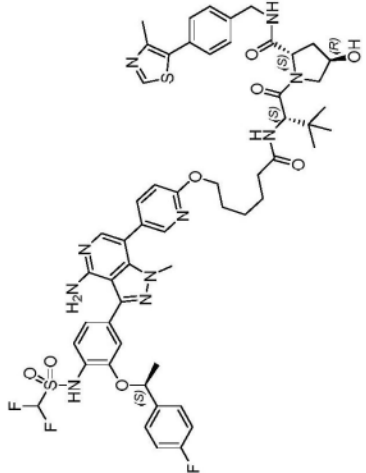
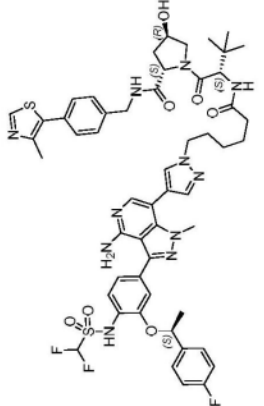
[1776]

1015	(2S,4R)-1-[1-[(2S)-2-{2-[3-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]乙氧基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F14。 LCMS (方法 G): 1.58 min, m/z: 579.0 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (td, J = 5.6, 2.6 Hz, 3H), 7.48-7.34 (m, 6H), 7.26-7.08 (m, 5H), 7.05 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 2H), 4.42 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 4H), 4.34 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.06 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.59 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。 [未观察到 2 个质子]
1016	(2S,4R)-1-[1-[(2S)-2-{2-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]乙酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F15。 LCMS (方法 G): 1.57 min, m/z: 1112.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.94 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 3H), 5.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.73-3.61 (m, 5H), 2.99 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 6H), 1.91 (ddd, J = 13.0, 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

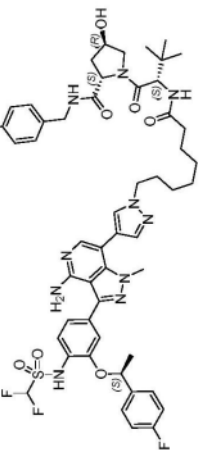
[1779]

1042		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[6-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}苯氧基)己酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F20。 LCMS(方法 A2): 2.94 min, m/z 1110.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.61 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.6 Hz, 7H), 7.47-7.37 (m, 9H), 7.19 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 7.10-7.03 (m, 4H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.03 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.46-2.43 (m, 3H), 2.30 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.91 (ddd, J = 12.9, 8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.55 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 9H)。
1049		(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}苯氧基)乙氧基)乙氧基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F21。 LCMS(方法 A2) 3.17 min, m/z 550.3 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 7H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.09-7.02 (m, 5H), 6.36 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 8.9, 8.5 Hz, 3H), 4.34 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.16-4.08 (m, 3H), 3.94 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 3.77-3.57 (m, 6H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.07 (m, 4H), 1.71 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

[1780]

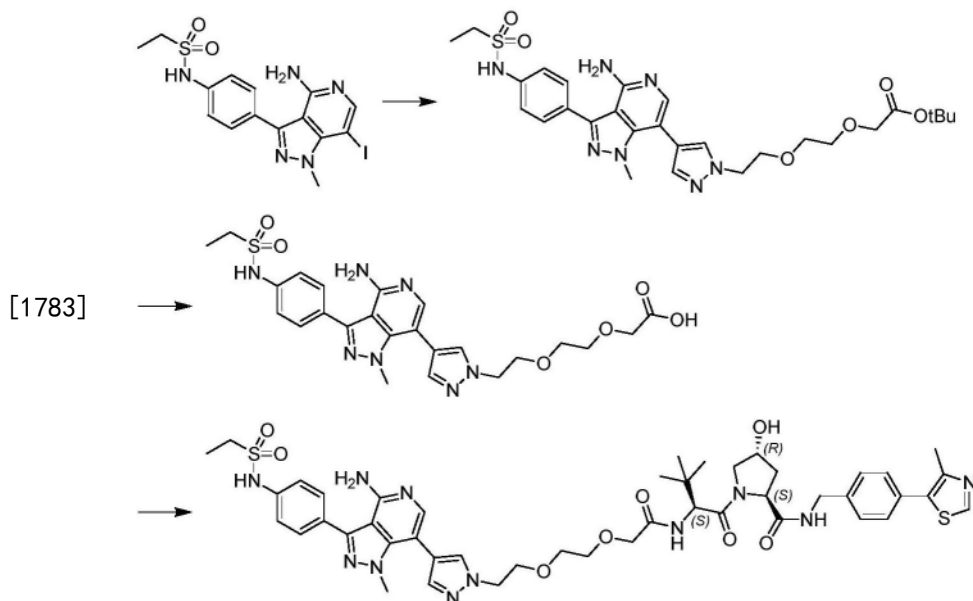
1050 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{6-[(5-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}吡啶-2-基)氨基]己酰氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F22。 LCMS(方法A2): 3.04 min; m/z: 556.3 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.97 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 5H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (ddt, <i>J</i> = 58.0, 14.1, 7.2 Hz, 3H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.75 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.41 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H)。
1066 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{6-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)己酰氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F4。 LCMS(方法H): 1.99 min; m/z: 1085.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.47-7.34 (m, 5H), 7.23-7.12 (m, 3H), 7.12 (q, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 52.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.66 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.69 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (dt, <i>J</i> = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 2.15 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.04 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.91 (td, <i>J</i> = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.83 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)。

[1781]

1067	 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[8-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)辛酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺来自中间体 F5。 LCMS (方法 H): 2.12 min, m/z: 1112.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.47-7.34 (m, 6H), 7.17 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 4H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 53.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.28-4.01 (m, 7H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.19-1.87 (m, 5H), 1.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.22 (m, 5H), 0.93 (s, 9H)。
------	---

[1782] 化合物1019: (2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[2-(2-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酰胺基}-3,

3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1784] 步骤1: 2-[2-(2-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1785] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺(500mg, 1.09mmol)于1,4-二噁烷(12mL)和水(4mL)中的溶液中添加2-[2-(2-{4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯(645mg, 1.63mmol)、 Na_2CO_3 (346mg, 3.27mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (79.7mg, 109 μmol),并将反应在微波辐射的情况下在80℃下加热2h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(220mg, 34%)。LCMS(方法A): 2.88min, m/z : 600.3[M+H]⁺。

[1786] 步骤2: 2-[2-(2-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酸

[1787] 将2-[2-(2-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯(220mg, 0.37mmol)于MeOH(9mL)和37%NaOH水溶液(3mL)中的溶液在80℃下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(60mg, 30%)。LCMS(方法A): 2.43min, m/z : 544.2[M+H]⁺。

[1788] 步骤3: (2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[2-(2-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

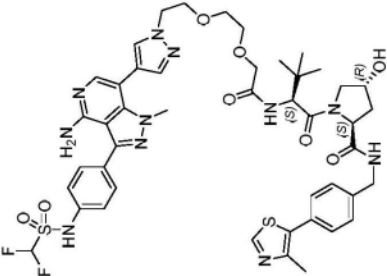
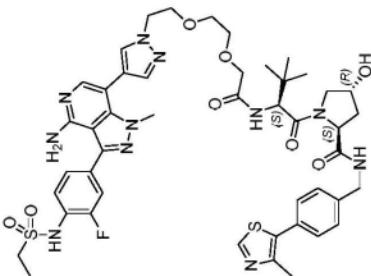
[1789] 向2-[2-(2-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙酸(30mg, 55.2 μmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(41.8mg, 110 μmol)和 Et_3N (16.6mg, 165 μmol)。将反应混合物在RT下搅拌30min,然后添加(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(23.7mg, 55.1 μmol)。在RT下搅拌过夜之后,将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物

(40mg, 76%)。LCMS (方法A): 2.66min, m/z: 478.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.19 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (t, J=4.8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J=6.0Hz, 3H), 7.46 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.57 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.44 (q, J=4.0Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 3H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (q, J=4.8Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 6H), 3.19 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

[1790] 以下化合物根据针对化合物1019的合成的程序, 使用步骤1中所指示的中间体AB来制备。

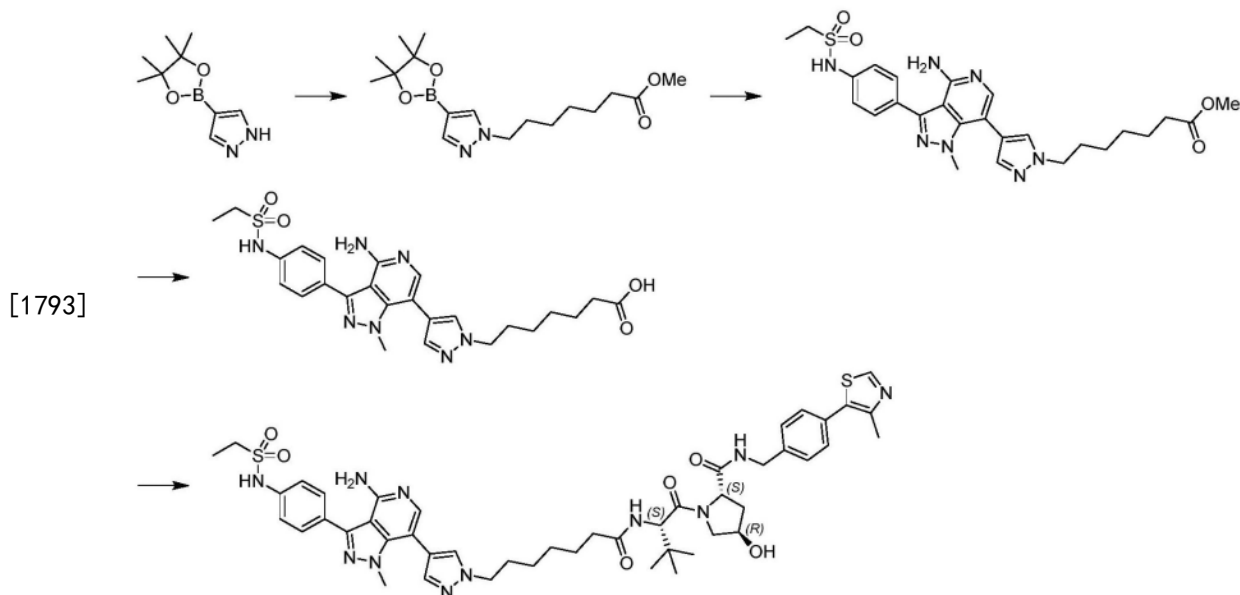
[1791]

表 12: 化合物 1021 和 1029

实例编号	结构	化合物名称和分析数据
1021		化(2S,4R)-1-[(2S)-2-[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)庚酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 A1B18 。 LCMS (方法 A): 2.76 min, m/z: 489.6 [M+2H] ²⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 5H), 7.47-7.37 (m, 8H), 7.30-7.04 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.24 (m, 8H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 5H), 2.42 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。
1029		化(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-{4-[3-(4-乙磺酰胺基-3-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}乙氧基)乙氧基]乙氧基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 A1B20 。 LCMS (方法 A): 2.65 min, m/z: 487.7 [M+2H] ²⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.83 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, <i>J</i> = 17.3, 9.9 Hz, 3H), 7.37 (s, 4H), 5.91 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, <i>J</i> = 33.6 Hz, 5H), 4.25-4.20 (m, <i>J</i> = 15.8, 5.4 Hz, 2H), 4.10 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 3.18 (q, <i>J</i> = 6.3, 5.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

[1792] 化合物1020: (2S, 4R) -1- [(2S) -2- (7- {4-[4-氨基-3- (4-乙磺酰胺基苯基) -1-甲基-1H-吡唑并[4,3- c]吡啶-7-基] -1H-吡唑-1-基} 庚酰胺基) -3,3-二甲基丁酰基] -4-羟

基-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基吡咯烷-2-甲酰胺



[1794] 步骤1: 7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚酸叔丁酯

[1795] 向7-溴庚酸甲酯 (5g, 22.4mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (4.34g, 22.4mmol) 和 Cs_2CO_3 (14.5g, 44.8mmol), 并将反应在90℃下加热1.5h。一旦冷却, 将混合物浓缩并将残留物用水 (50mL) 稀释。将水性混合物用EtOAc (50mLx3) 萃取, 并且将合并的有机物用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将残留物通过柱 (PE/EA=5/1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (6g, 71%)。LCMS (方法A): 4.03min, m/z : 337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1796] 步骤2: 7-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}庚酸甲酯

[1797] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}苯基)乙烷-1-磺酰胺 (500mg, 1.09mmol) 于1,4-二噁烷 (12mL) 和 H_2O (4mL) 中的溶液中添加7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚酸甲酯 (548mg, 1.63mmol)、 Na_2CO_3 (346mg, 3.27mmol) 和Pd(dppf) Cl_2 (79.7mg, 109 μmol)。在微波下在80℃下搅拌2h之后, 将混合物浓缩, 并将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (330mg, 56%)。LCMS (方法A): 2.93min, m/z : 540.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1798] 步骤3: 7-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}庚酸

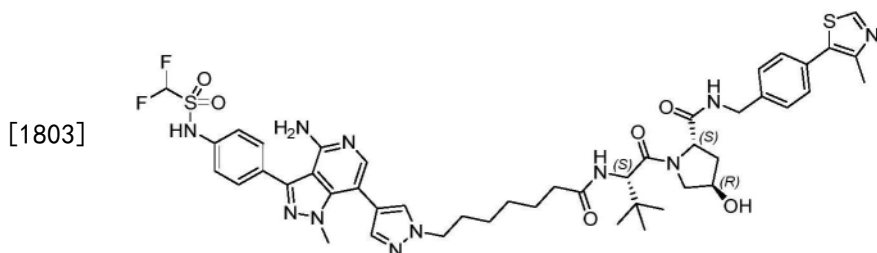
[1799] 将7-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}庚酸甲酯 (300mg, 0.56mmol) 于MeOH (9mL) 和NaOH (3mL) 中的溶液在80℃下搅拌1h。将混合物在真空中浓缩, 然后用2M HCl将混合物调节至pH=3-4。将沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤并干燥, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (230mg, 79%)。LCMS (方法A): 2.68min, m/z : 526.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1800] 步骤4: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-(7-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-

{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

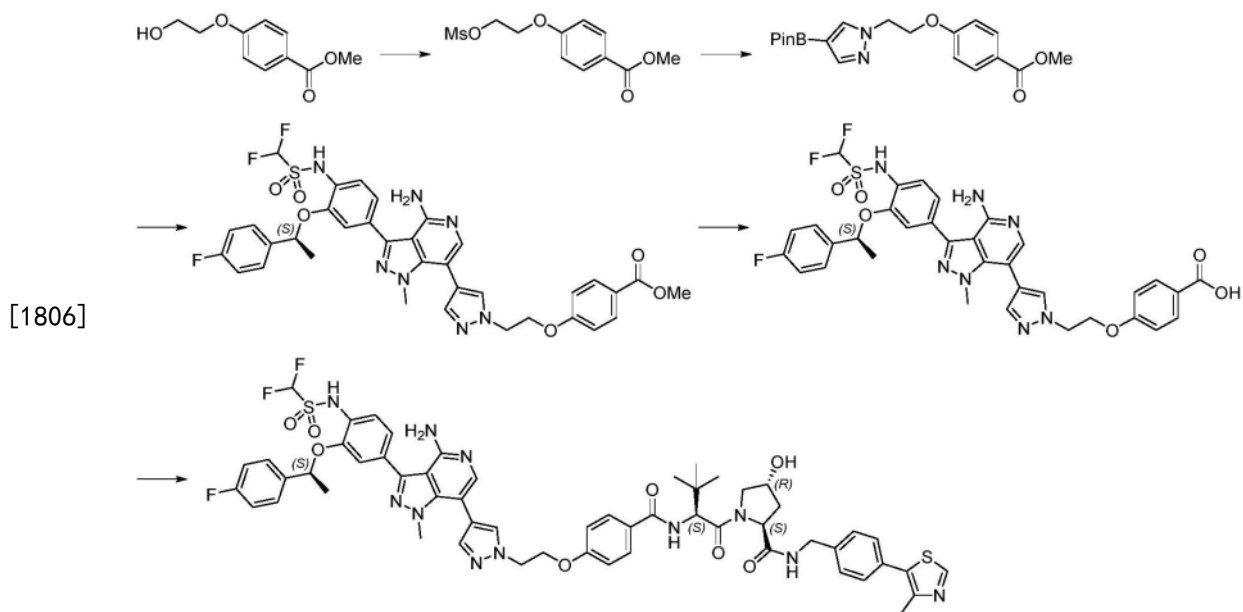
[1801] 向7-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}庚酸(150mg, 0.29mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(216mg, 570 μ mol)和Et₃N(86.5mg, 855 μ mol)。将反应混合物在RT下搅拌30min, 然后添加(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(122mg, 285 μ mol)。将反应在RT下搅拌过夜, 然后在真空中浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物(80mg, 30%)。LCMS(方法A): 2.92min, m/z: 469.7[M+H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.08(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.58(t, J=6.0Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.88(d, J=9.6Hz, 1H), 7.61-7.56(m, 4H), 7.43-7.36(m, 6H), 6.15(s, 2H), 5.15(s, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.43(q, J=8.0Hz, 2H), 4.34(s, 1H), 4.22(d, J=5.6Hz, 1H), 4.18-4.13(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.65(s, 2H), 3.19(q, J=7.2Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.29-2.22(m, 1H), 2.15-2.06(m, 1H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.92-1.86(m, 1H), 1.84-1.78(m, 2H), 1.53-1.42(m, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 5H), 0.93(s, 9H)。

[1802] 化合物1022: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)庚酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1804] 根据针对化合物1020的合成的程序, 由中间体A1B18获得呈黄色固体(70mg, 45%)的化合物1022。LCMS(方法A): 1.44min, m/z: 480.9[M+H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.98(s, 1H), 8.61(t, J=5.6Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88(d, J=9.2Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.59(d, J=6.4Hz, 3H), 7.39(q, J=8.0Hz, 6H), 7.16(t, J=52.6Hz, 1H), 6.56(s, 2H), 5.18(s, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.44-4.40(m, 2H), 4.34(s, 1H), 4.23-4.14(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.65(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.27-2.08(m, 2H), 2.06-1.86(m, 2H), 1.89-1.79(m, 2H), 1.50-1.45(s, 2H), 0.93(s, 9H)。

[1805] 化合物1037: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-((4-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯基)甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1807] 步骤1: 4-[2-(甲磺酰基氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯

[1808] 将4-(2-羟基乙氧基)苯甲酸甲酯(2g, 10.1mmol)、 Et_3N (4.08g, 40.4mmol)和 MsCl (2.31g, 20.2mmol)于DCM(30mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色油的标题产物(2.70g, 97%)。LCMS(方法A): 3.17min, m/z 275.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1809] 步骤2: 4-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}苯甲酸甲酯

[1810] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg, 2.57mmol)、4-[2-(甲磺酰基氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯(1.40g, 5.14mmol)和 Cs_2CO_3 (3.32g, 10.2mmol)于MeCN(30mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。一旦冷却,将混合物过滤并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色油的标题产物(800mg, 84%)。LCMS(方法A): 3.76min, m/z 373.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1811] 步骤3: 4-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯

[1812] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(中间体AB4, 623mg, 1.01mmol)、4-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}苯甲酸甲酯(720mg, 1.27mmol)、 Na_2CO_3 (269mg, 2.54mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (103mg, 127 μmol)、80%二噁烷水溶液(12mL)的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(250mg, 27%)。LCMS(方法A): 3.44min, m/z 736.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1813] 步骤4: 4-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯甲酸

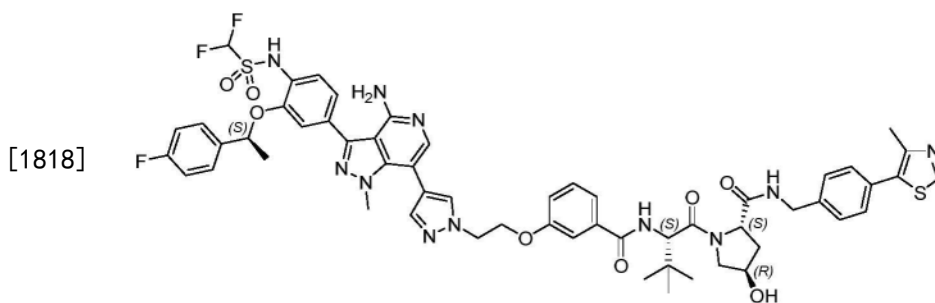
[1814] 将4-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯(200mg, 271 μmol)和 NaOH (43.1mg, 1.08mmol)于66%MeOH水溶液(6mL)中的溶液在60℃下在 N_2 下搅

拌过夜。将混合物倒入水中 (20mL) 并用 EtOAc (2x20mL) 洗涤。将水层调节至 pH=1, 并用 EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (16.0mg, 8%)。LCMS (方法A): 3.47min, m/z 721.8 [M+H]⁺。

[1815] 步骤5: (2S, 4R) -1-[(2S)-2-({4-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯基)甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

[1816] 将4-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯甲酸 (20mg, 27.7μmol) 和 (2S, 4R) -1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (13.5mg, 29.0μmol)、Et₃N (11.1mg, 110μmol) 和 HATU (11.5mg, 30.4μmol) 于 MeCN (3mL) 中的混合物在 RT 下搅拌过夜。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯 (2x30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (2x50mL), 并浓缩。将残留物通过 prep-TLC 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (10.0mg, 32%)。LCMS (方法A): 3.21min, m/z 1134.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.55 (d, J=3.4Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 7H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.98 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.34 (t, J=53.7Hz, 1H), 5.43 (q, J=6.5Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.71 (t, J=9.0Hz, 2H), 4.54 (dd, J=14.9, 5.6Hz, 4H), 4.43 (t, J=4.9Hz, 2H), 4.32 (dd, J=14.9, 5.2Hz, 1H), 4.13 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.64 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.99 (s, 9H)。

[1817] 化合物1039: (2S, 4R) -1-[(2S)-2-({3-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]苯基)甲酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

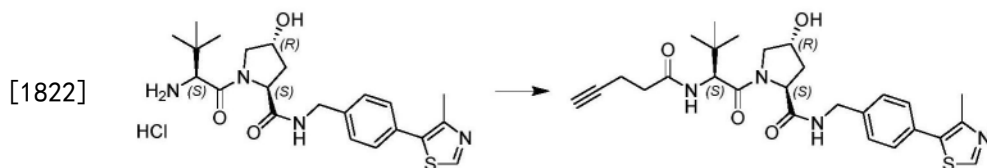


[1819] 标题产物根据针对化合物1037的合成的程序, 由3-[2-(甲磺酰基氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯来制备。获得呈黄色固体的化合物 (21.0mg, 17%)。LCMS (方法A): 2.93min, m/z 1134.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J=6Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 8H), 7.19-7.07 (m, 5H), 7.04 (t, J=52.8Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.61-4.21 (m, 9H), 3.72 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.59 (d, J=6Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。

[1820] 中间体G的合成

[1821] 中间体G1: (2S, 4R) -1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(戊-4-炔酰胺基)丁酰基]-4-羟基-

N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺



[1823] 步骤1: (2S,4R) -1- [(2S) -3,3-二甲基-2- (戊-4-炔酰胺基) 丁酰基] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺

[1824] 将4-戊炔酸 (45.5mg, 464 μ mol)、Et₃N (187mg, 1.85mmol) 和HATU (353mg, 929 μ mol) 于DMF (5mL) 中的混合物在RT下搅拌30min, 然后添加 (2S,4R) -1- [(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰基] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺 (200mg, 465 μ mol)。将反应在RT下搅拌过夜, 然后倒入水 (20mL) 中并用EtOAc (30mLx3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩, 并将残留物通过prep-TLC (DCM/MeOH=10/1, v/v) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (190mg, 80%)。

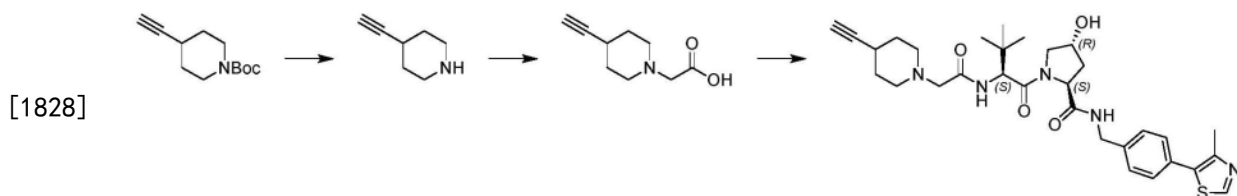
[1825] 以下中间体根据针对中间体G1的合成的程序, 由合适的酸类似地制备。

[1826]

表 13: 中间体 G2 至 G4

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
G2	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(庚-6-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺		(方法 A): 3.17 min, 561.2 [M+Na] ⁺ 。	6-庚炔酸
G3	(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(壬-8-炔酰胺基)丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺		(方法 A): 3.46 min, 590.2 [M+Na] ⁺ 。	8-壬炔酸
G4	(2S,4R)-1-(S)-3,3-二甲基-2-(十一碳-10-炔酰胺基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺			10-十一碳炔酸

[1827] 中间体G5: (2S,4R) -1- [(2S) -2- [2- (4-乙炔基哌啶-1-基) 乙酰胺基] -3,3-二甲基丁酰基] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1829] 步骤1: 4-乙炔基哌啶

[1830] 向4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.2g, 10.5mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物中添加含4M HCl的二噁环(2mL), 并将反应在RT下搅拌2h。用 Na_2CO_3 水溶液将混合物调节至pH=8, 然后用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mLx3)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物(1.0g, 88%)。LCMS(方法A): 0.81min, m/z: 110.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

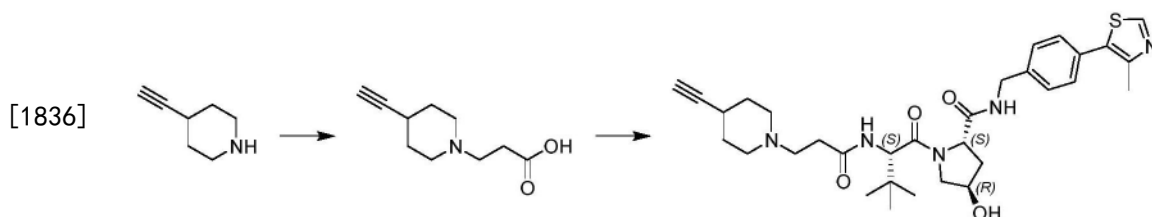
[1831] 步骤2: 2-(4-乙炔基哌啶-1-基)乙酸

[1832] 向4-乙炔基哌啶(100mg, 915 μmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加2-溴乙酸(127mg, 915 μmol)和 Cs_2CO_3 (592mg, 1.82mmol), 并将反应在80℃下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用THF洗涤, 以得到呈黄色油的标题产物(100mg, 66%)。LCMS(方法A): 0.99min, m/z: 168.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1833] 步骤3: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-乙炔基哌啶-1-基)乙酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1834] 将2-(4-乙炔基哌啶-1-基)乙酸(50mg, 299 μmol)、HATU(113mg, 299 μmol)、 Et_3N (90.7mg, 897 μmol)和(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(257mg, 598 μmol)于DMF(2mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物倒入水(10mL)中, 并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物(50mg, 29%)。LCMS(方法A): 2.60min, m/z: 580.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1835] 中间体G6: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-[3-(4-乙炔基哌啶-1-基)丙酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



[1837] 步骤1: 3-(4-乙炔基哌啶-1-基)丙酸

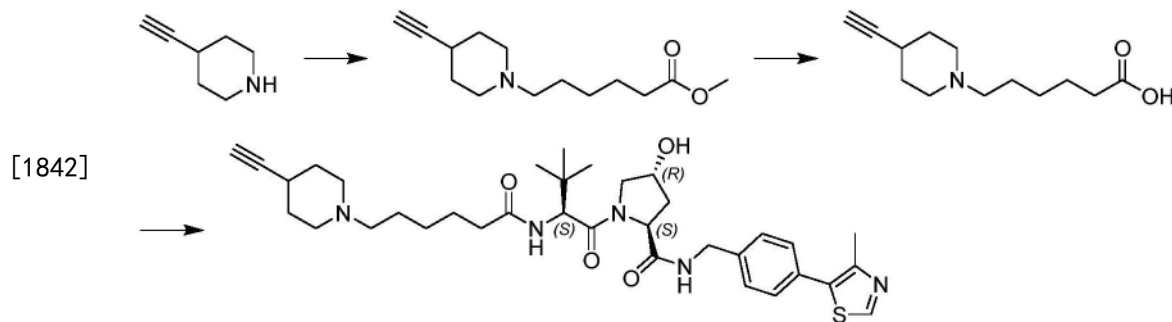
[1838] 将4-乙炔基哌啶(200mg, 1.83mmol)、3-溴丙酸(293mg, 1.83mmol)和 Cs_2CO_3 (1.87g, 5.49mmol)于DMF(3mL)中的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物用MeOH洗涤, 以得到呈白色固体的标题产物(300mg, 91%)。LCMS(方法A): 1.01min, m/z: 182.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1839] 步骤2: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-[3-(4-乙炔基哌啶-1-基)丙酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1840] 将3-(4-乙炔基哌啶-1-基)丙酸(300mg, 1.65mmol)、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(710mg, 1.65mmol)、Et₃N(499mg, 4.94mmol)和HATU(1.25g, 3.30mmol)和HATU于DMF(5mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(200mg, 20%)。LCMS(方法A):4.25min, m/z:594.0[M+H]⁺。

[1841] 中间体G7: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-[5-(4-乙炔基哌啶-1-基)戊酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



[1843] 步骤1: 6-(4-乙炔基哌啶-1-基)己酸甲酯

[1844] 向4-乙炔基哌啶盐酸盐(380mg, 2.60mmol)于MeCN(25mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(2.54g, 7.80mmol)和5-溴戊酸甲酯(760mg, 3.90mmol),并将混合物在70℃下在N₂下搅拌2h。一旦完成,将混合物用水稀释并用EA萃取。将有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过柱色谱法(25-50%EtOAc:PE)纯化,以得到标题化合物(720mg, >100%)。

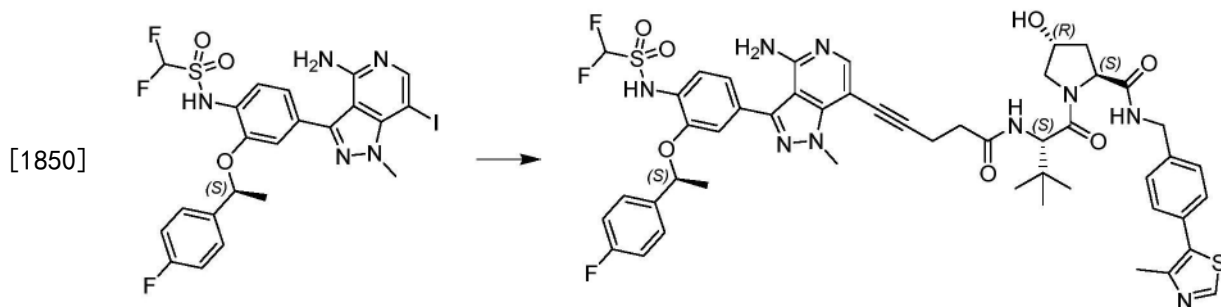
[1845] 步骤2: 6-(4-乙炔基哌啶-1-基)己酸

[1846] 向6-(4-乙炔基哌啶-1-基)己酸甲酯(620mg, 2.61mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加1M NaOH(10mL),并将混合物在60℃下搅拌2h。一旦完成,将混合物浓缩并用1M HCl酸化至pH=5-6。将混合物浓缩,以得到标题化合物(1g, >100%)。

[1847] 步骤3: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-[5-(4-乙炔基哌啶-1-基)戊酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1848] 向(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(200mg, 428μmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加6-(4-乙炔基哌啶-1-基)己酸(191mg, 856μmol)、DIPEA(165mg, 1.28mmol)和HATU(211mg, 556μmol),并将混合物在RT下搅拌2h。一旦完成,将混合物用水稀释并用MeOH/DCM=1/10萃取。将有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过柱色谱法(10-30%EtOAc:PE)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(370mg, >100%)。LCMS(方法A):2.88min, m/z:622.7[M+H]⁺。

[1849] 化合物1025: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-(5-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}戊-4-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺



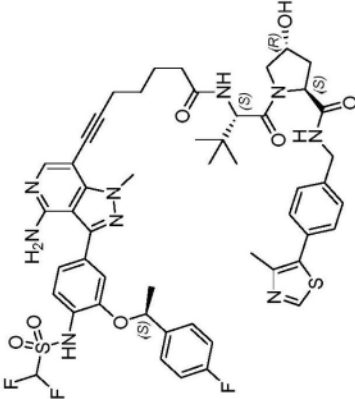
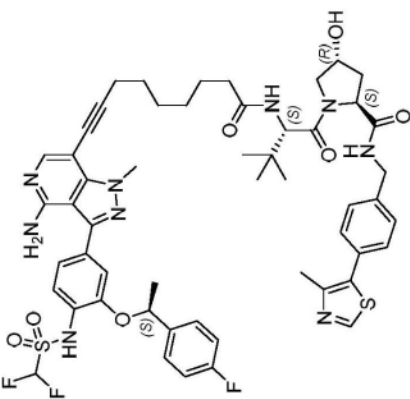
[1851] 步骤1: (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}戊-4-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1852] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (162mg, 264 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(戊-4-炔酰胺基)丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (150mg, 264 μ mol)、CuI (50.2mg, 264 μ mol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (185mg, 264 μ mol) 于DMF (5mL) 中的混合物在110℃下在N₂下加热过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈棕色固体的标题产物 (40.0mg, 15%)。LCMS (方法A): 1.26min, 1000.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.59 (s, 1H), 8.97 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.56 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.3, 5.5Hz, 2H), 7.40 (q, J=8.0Hz, 4H), 7.14 (dt, J=11.1, 7.7Hz, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.97 (d, J=14.5Hz, 2H), 5.66 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.59 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.17 (d, J=3.2Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (t, J=10.3Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.57 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.23 (d, J=3.1Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.93 (s, 5H)。

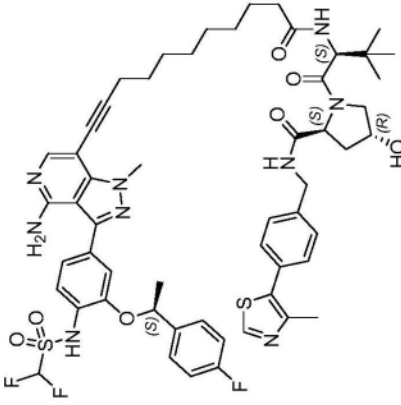
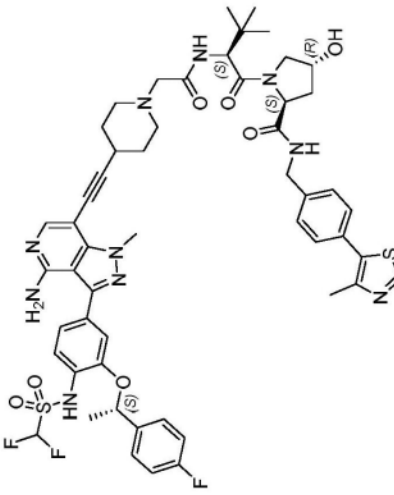
[1853] 以下实例根据针对化合物1025的合成的程序,由合适的中间体A1B1和合适的中间体G类似地制备。

[1854]

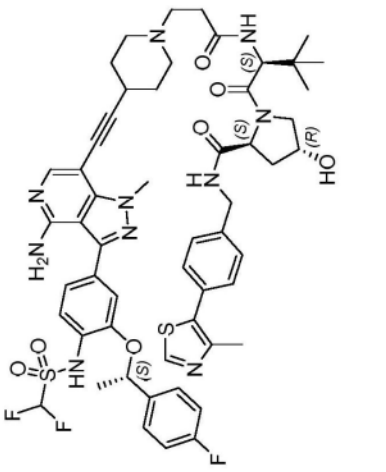
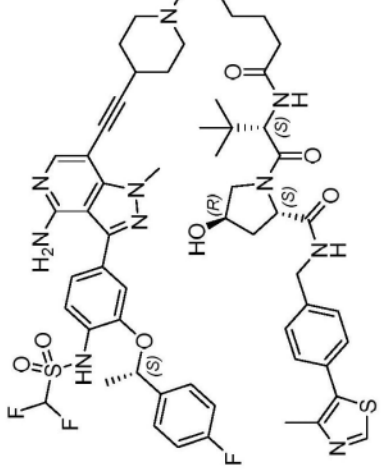
表 14: 化合物 1026-1028、1023、1024 和 1063

实例编号	结构	化合物名称和分析数据
1026		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(7-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}庚-6-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 G2 。 LCMS (方法 A): 3.21 min, m/z: 1028.2 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57-7.36 (m, 8H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.72 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 5.57 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.96 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.55 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.3 Hz, 2H), 2.29-2.00 (m, 3H), 1.82 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.44-1.26 (m, 5H), 1.06 (s, 9H)。
1027		(2S,4R)-1-[(2S)-2-(9-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}壬-8-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自 中间体 G3 。 LCMS (方法 A): 3.32 min, m/z: 1056.1 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.35 (m, 7H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.69 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 5.55 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.91 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 2.50 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.00 (m, 5H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.65-1.13 (m, 13H), 1.02 (s, 9H)。

[1855]

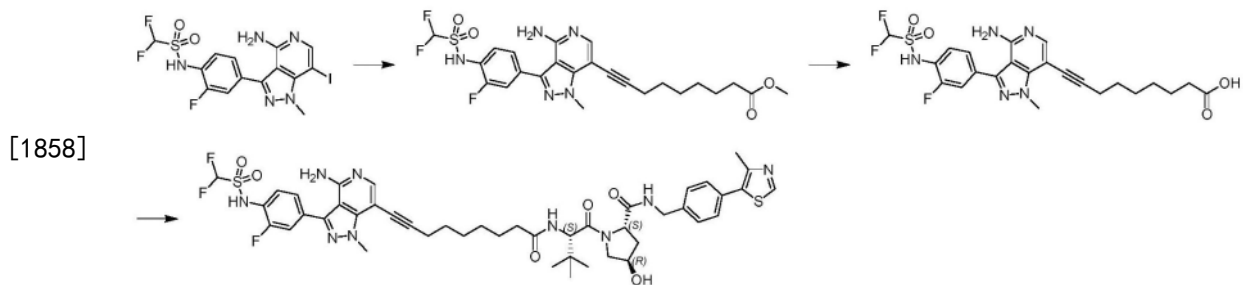
1028 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-(11-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}十一碳-10-炔酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 G4。 LCMS(方法 A): 2.91 min, m/z: 542.7 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.98 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.91-7.76 (m, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 5H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 17.2, 8.0 Hz, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H), 2.25 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 0.93 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 9H)。
1023 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{2-[4-(2-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-1-基]乙炔基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 G5。 LCMS(方法 A): 2.93 min, m/z: 535.2 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.88 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.73-3.53 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.93 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)。

[1856]

1024 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{3-[4-(2-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}乙炔基)哌啶-1-基]丙酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 G6。 LCMS (方法 A): 4.0 min, m/z: 542.0 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.60 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.67 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.36 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 3.75-3.57 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.97-1.76 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H)。
1063 	(2S,4R)-1-[(2S)-2-{5-[4-(2-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}乙炔基)哌啶-1-基]戊酰胺基}-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 G7。 LCMS (方法 A): 2.55 min, m/z: 556.3 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.40 (q, J = 8.2 Hz, 6H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 39.8 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 3H), 4.16-3.96 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.19 (dd, J = 13.5, 6.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[1857] 化合物1052: (2S,4R)-1-[(2S)-2-(9-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}壬-8-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-

N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺



[1859] 步骤1: 9-[4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]壬-8-炔酸甲酯

[1860] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(200mg, 402 μ mol)、壬-8-炔酸甲酯(67.6mg, 402 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(28.2mg, 40.2 μ mol)、CuI(11.4mg, 60.2 μ mol)和Et₃N(121mg, 1.20mmol)于DMF(3mL)中的混合物在90℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(210mg, 97%)。LCMS(方法A): 4.25min; m/z: 538.0[M+H]⁺。

[1861] 步骤2: 9-[4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]壬-8-炔酸

[1862] 将9-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]壬-8-炔酸甲酯(210mg, 407 μ mol)和1M NaOH(2mL)于MeOH(2mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取,以得到呈黄色油的标题化合物(170mg, 83%)。

[1863] 步骤3: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-(9-[4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]壬-8-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

[1864] 将9-[4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]壬-8-炔酸(170mg, 324 μ mol)、HATU(147mg, 388 μ mol)、Et₃N(98.2mg, 971 μ mol)和(2S, 4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(172mg, 324 μ mol)于DMF(3mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(23mg, 8%)。LCMS(方法A): 4.25min, m/z: 937.8[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.98(s, 1H), 8.56(t, J=6.1Hz, 1H), 7.87(d, J=9.3Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.40(d, J=7.2Hz, 2H), 7.17-7.07(m, 2H), 6.31(t, J=54.7Hz, 2H), 6.04(s, 2H), 5.13(d, J=3.6Hz, 1H), 4.55(d, J=9.4Hz, 1H), 4.43(dd, J=9.9, 6.5Hz, 2H), 4.37-4.33(m, 1H), 4.23(s, 3H), 4.20(d, J=5.1Hz, 1H), 3.67(d, J=4.6Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.29(dd, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 2.19-2.12(m, 1H), 2.02(d, J=7.7Hz, 1H), 1.91(td, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 1.60-1.55(m, 2H), 1.47(t, J=5.0Hz, 2H), 1.31(d, J=7.5Hz, 2H), 1.24(d, J=3.6Hz, 2H), 0.94(s, 9H)。

[1865] 化合物1046: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-(9-[4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]壬-8-炔酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N- {[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(220mg,67%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:704.2[M+H]⁺。

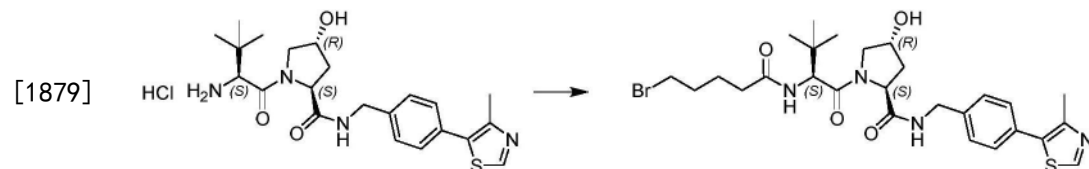
[1874] 步骤3:2-{2-[(3-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}丙-2-炔-1-基)氧基]乙氧基}乙酸

[1875] 将2-{2-[(3-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}丙-2-炔-1-基)氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯(220mg,320μmol)于HCO₂H(2mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到标题化合物(120mg,59%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:648.0[M+H]⁺。

[1876] 步骤4:(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{2-[(3-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}丙-2-炔-1-基)氧基]乙氧基}乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

[1877] 将2-{2-[(3-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}丙-2-炔-1-基)氧基]乙氧基}乙酸(150mg,231μmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(107mg,231μmol)、HATU(105mg,277μmol)和Et₃N(116mg,1.15mmol)于MeCN(3mL)中的混合物在0℃下在N₂下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(15mg,6%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:530.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):10.54(s,1H),8.88(s,1H),8.60(t,J=6.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.92(s,1H),7.59-7.53(m,3H),7.41-7.38(m,4H),7.18(s,1H),7.17-7.12(m,4H),7.03(s,1H),6.68(s,2H),5.64(d,J=6.3Hz,1H),5.16(s,1H),4.54(s,3H),4.47-4.41(m,2H),4.38-4.34(m,1H),4.26-4.23(m,1H),4.21(s,3H),4.00(s,2H),3.69(ddd,J=13.6,10.4,5.3Hz,6H),2.40(s,3H),2.06(dd,J=13.0,7.7Hz,1H),1.90(td,J=8.8,4.5Hz,1H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.23(d,J=3.4Hz,1H),0.95(s,9H)。

[1878] 中间体H:(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

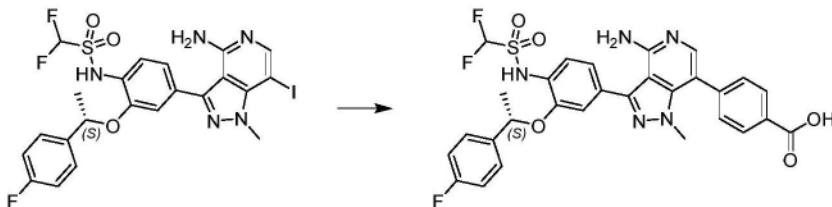


[1880] 步骤1:(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺

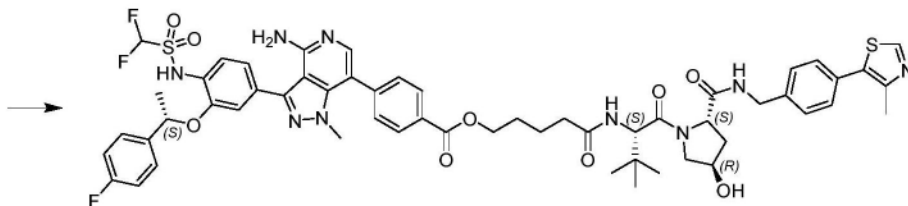
[1881] 将(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(100mg,232μmol)、5-溴戊酸(46.1mg,255μmol)、Et₃N(70.4mg,696μmol)和HATU(105mg,278μmol)的混合物在25℃下在N₂下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗残留物通过柱色谱

法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(140mg,102%)。LCMS(方法A):3.81min; m/z :593.58[M+H]⁺。

[1882] 1064:4- {[(2S)-1-[(2S,4R)-4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]苯甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯



[1883]



[1884] 步骤1:4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]苯甲酸

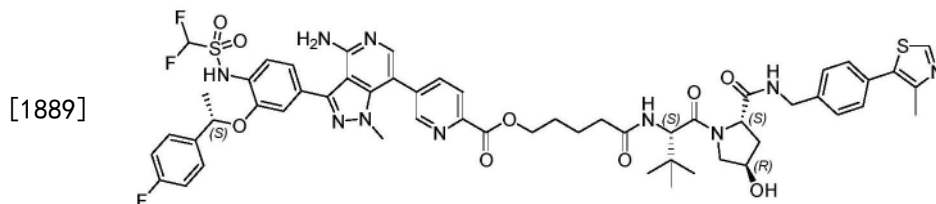
[1885] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(100mg,161 μ mol)、4-(二羟基硼烷基)苯甲酸(39.9mg,241 μ mol)、Pd(PPh₃)₄(18.4mg,16.0 μ mol)和Na₂CO₃(51.0mg,482 μ mol)于75%1,4-二噁烷水溶液(2mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌2h。一旦完成,将混合物用水稀释并用MeOH/DCM=1/10萃取。将有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(MeOH/DCM=1/15)纯化,以得到标题化合物(40.0mg,41%)。LCMS(方法A):3.47min, m/z :612.2[M+H]⁺。

[1886] 步骤2:4-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]苯甲酸4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯

[1887] 将4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]苯甲酸(30mg,49.0 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-溴戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(34.9mg,58.8 μ mol)和Cs₂CO₃(47.9mg,147 μ mol)于DMF(2mL)中的混合物在80℃下在N₂下搅拌2h。一旦完成,将混合物用水稀释并用MeOH/DCM=1/10萃取。将有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(MeOH/DCM=1/15)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(22.0mg,40%)。LCMS(方法A):2.83min, m/z :1124.3[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆):10.62(s,1H),8.97(s,1H),8.55(d,J=6.3Hz,1H),8.06(s,1H),7.93(d,J=9.3Hz,1H),7.64-7.14(m,14H),7.02(s,1H),6.89(s,1H),5.91(s,2H),5.66(d,J=7.3Hz,1H),5.13(s,1H),4.56(d,J=9.2Hz,1H),4.48-4.38(m,2H),4.34-4.30(m,2H),4.26-4.19

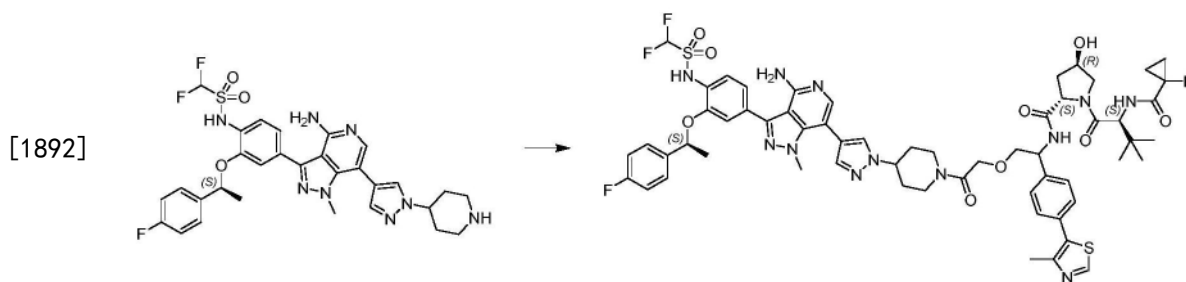
(m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.02 (d, J=9.2Hz, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[1888] 化合物1065: 4- {[(2S)-1-[(2S,4R)-5-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]吡啶-2-甲酸4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}丁酯



[1890] 标题化合物根据针对化合物1064的合成的程序,在步骤1中使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲酸来制备。LCMS (方法A): 2.08min, 1125.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.56 (s, 1H), 8.98 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.12 (q, J=8.2Hz, 2H), 7.94 (d, J=9.4Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 5.4Hz, 2H), 7.40 (dd, J=10.4, 7.3Hz, 6H), 7.16 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.01-6.89 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.66 (q, J=6.5Hz, 1H), 5.13 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.35 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.23 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.66 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.23 (dd, J=14.1, 7.9Hz, 2H), 2.03 (t, J=10.4Hz, 2H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。

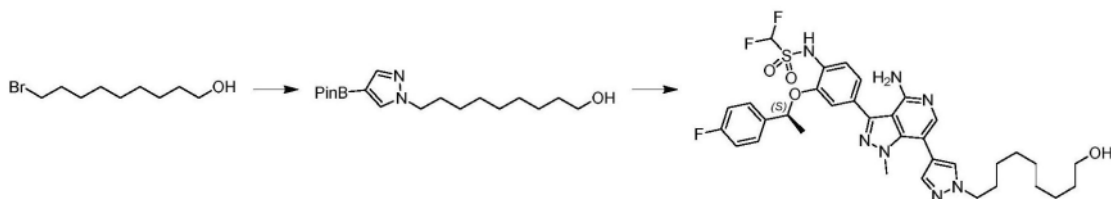
[1891] 化合物1104: (2S,4R)-N-(2-{2-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-2-氧代乙氧基}-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺



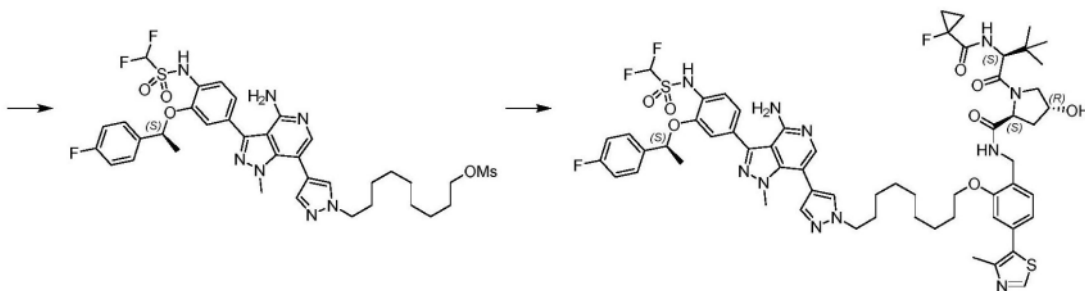
[1893] 向2-(2-{[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-基]甲酰胺基}-2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙氧基)乙酸 (100mg, 165.3μmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (127mg, 198.3μmol)、HATU (100mg, 264.4μmol) 和DIPEA (142μL, 826.5μmol)。将反应在RT下搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将残留物用盐水 (15mL) 稀释并用EtOAc (3x15mL) 萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥,并浓缩。将残留物通过快速色谱法 (0-15% MeOH:DCM) 和Prep-HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的标题化合物 (14.1mg, 7%)。LCMS (方法H): 2.07min, m/z: 1229.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 12.58 (bs, 1H), 10.60 (bs,

1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.29 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.25-7.11 (m, 4H), 7.05 (t, J=52.5Hz, 1H), 5.65 (q, J=6.2Hz, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.54 (dd, J=24.4, 8.7Hz, 4H), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.84 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.83 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (d, J=3.5Hz, 3H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 3H), 1.60 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.36 (dd, J=18.5, 4.3Hz, 2H), 1.23 (dd, J=7.0, 3.8Hz, 2H), 0.98 (s, 4.5H), 0.91 (s, 4.5H)。

[1894] 化合物1138: (2S, 4R) -N-[2- {[9- (4- {4-氨基-3-[4- (二氟甲磺酰胺基)-3- [(1S) -1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基) 壬基]氧基}-4- (4-甲基-1, 3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基]-1- [(2S) -2- [(1-氟环丙基) 甲酰胺基]-3, 3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺



[1895]



[1896] 步骤1: 9-[4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基] 壬-1-醇

[1897] 将9-溴壬-1-醇 (2g, 8.96mmol)、4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (1.04g, 5.37mmol) 和Cs₂CO₃ (5.83g, 17.9mmol) 于MeCN (30mL) 中的混合物在80℃下在N₂下加热16h。将混合物用H₂O (100mL) 稀释, 并用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 并且然后浓缩。将粗残留物通过柱色谱法 (DCM: MeOH, 250: 1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (1.1g, 73%)。LCMS (方法A): 3.56min; m/z: 337.2 [M+H]⁺。

[1898] 步骤2: N- (4- {4-氨基-7-[1- (9-羟基壬基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-基}-2- [(1S) -1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基)-1, 1-二氟甲磺酰胺

[1899] 将9-[4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基] 壬-1-醇 (1g, 2.37mmol)、N- (4- {4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-基}-2- [(1S) -1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基)-1, 1-二氟甲磺酰胺 (1.46g, 2.37mmol)、Na₂CO₃ (502mg, 4.74mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (96.3mg, 118μmol) 于80% 1, 4-二噁烷水溶液 (20mL) 中的混合物在100℃下加热过夜。将混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (3x40mL) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (DCM: MeOH, 200: 1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题产物 (891mg, 54%)。LCMS (方法A): 2.95min; m/z: 700.2 [M+H]⁺。

[1900] 步骤3: 甲磺酸9- (4- {4-氨基-3-[4- (二氟甲磺酰胺基)-3- [(1S) -1- (4-氟苯基) 乙氧基] 苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基) 壬基] 酯

[1901] 将N-(4-{4-氨基-7-[1-(9-羟基壬基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(400mg, 571 μ mol)、Et₃N(115mg, 1.14mmol)和MsCl(78.4mg, 685 μ mol)于DCM(15mL)中的混合物在rt下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg, 22%)。LCMS(方法B): 4.01min; m/z: 777.9[M+H]⁺。

[1902] 步骤4: (2S, 4R)-N-[(2-{[9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]壬基}氧基)-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

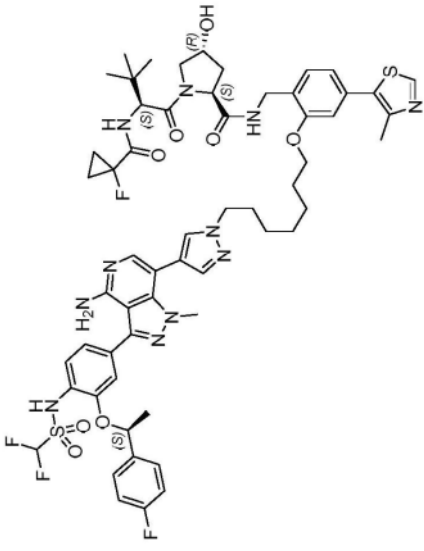
[1903] 将甲磺酸9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]壬酯(100mg, 128 μ mol)、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(68.1mg, 128 μ mol)和Cs₂CO₃(83.4mg, 256 μ mol)于NMP(3mL)中的混合物在105℃下在N₂下搅拌16h。将混合物用H₂O(30mL)稀释,并且然后用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(8mg, 5%)。LCMS(方法A): 3.19min; 1215.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.97(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.40(d, J=6.2Hz, 2H), 7.28(d, J=8.1Hz, 1H), 7.14(m, 4H), 6.96(m, 3H), 6.88(t, J=85.2Hz, 1H), 6.26(br s, 2H), 5.65(q, J=5.6Hz, 1H), 5.27(s, 1H), 4.58(d, J=9.1Hz, 1H), 4.52(t, J=8.3Hz, 1H), 4.34(s, 1H), 4.31-4.19(m, 2H), 4.09(dt, J=44.9, 6.7Hz, 4H), 3.70(s, 3H), 3.60(t, J=10.3Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 1.97(ddd, J=44.8, 24.2, 9.9Hz, 4H), 1.77(dt, J=28.7, 6.9Hz, 4H), 1.57(d, J=6.2Hz, 3H), 1.49-1.28(m, 12H), 0.94(s, 9H)。

[1904] 以下实例根据针对化合物1138的合成的程序,由合适的卤代醇类似地制备。

表 15: 化合物 1045、1057、1061、1068 和 1041

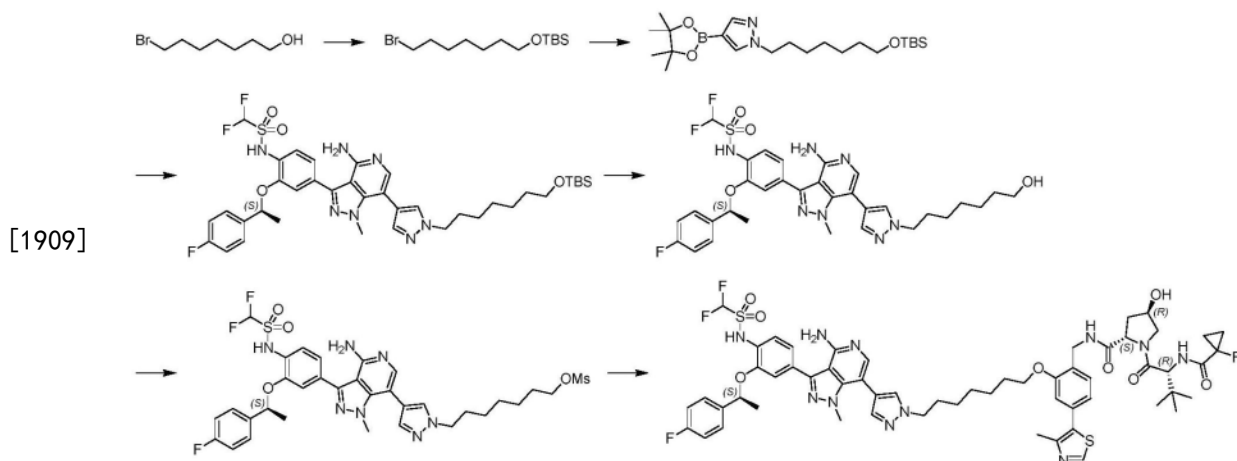
实例	结构
1045	(2S,4R)-N-[(2-{[8-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苄基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)辛基]氧基}-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 来自 8-溴辛-1-醇。 LCMS (方法A): 3.17 min, m/z: 600.9 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.97 (s, 1H), 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.65 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.34 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 6H), 1.28-1.19 (m, 6H), 0.95 (s, 9H)。
1057	(2S,4R)-N-[(2-{[6-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苄基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)己基]氧基}-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 来自 6-溴己-1-醇。 LCMS (方法A): 3.01 min, m/z 1172.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.72, 7.74 (d, J = 0.8 Hz), 7.54-7.49 (m), 7.47-7.32 (m), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.01 (d, J = 1.8 Hz), 6.86 (dq, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.60, 5.48 (q, J = 6.3 Hz), 4.63 (d, J = 1.3 Hz), 4.52 (t, J = 8.3 Hz), 4.42-4.34 (m), 4.17 (t, J = 6.9 Hz), 2.14-2.07 (m), 2.01 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz), 1.90-1.83 (m), 1.76 (q, J = 7.0 Hz), 1.60 (d, J = 6.4 Hz), 1.34 (d, J = 3.5 Hz), 1.32-1.29 (m), 1.29-1.25 (m), 1.25-1.21 (m), 1.13 (d, J = 7.2 Hz), 0.91。

[1907]

1041	
	(2S,4R)-N-[2-[9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬基]氧基}-4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]甲基]-1-[2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 来自 9-溴壬-1-醇 LCMS (方法 A1) 3.19 min, m/z: 1215.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.55 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 7H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.71 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 4H), 4.43 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H)。

[1908] 化合物1030: (2S,4R)-N-[2-[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-

基)庚基]氧基}-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基)-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺



[1910] 步骤1:[(7-溴庚基)氧基](叔丁基)二甲基硅烷

[1911] 向7-溴庚-1-醇(1.95g,10.0mmol)于DCM(30mL)中的0℃溶液中添加TBSCl(1.65g,11.0mmol)、Et₃N(1.73mL,12.5mmol)和DMAP(122mg,1mmol)。将混合物温热至RT并搅拌过夜。将混合物浓缩,并且将残留物在Et₂O(25mL)与水(25mL)之间分配。将各层分离,并将水相用Et₂O(3x25mL)萃取。将合并的有机物干燥(MgSO₄),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-10%DCM:庚烷)纯化,以得到呈无色油的标题产物(2.45g,79%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):3.60(t,J=6.5Hz,2H),3.40(t,J=6.8Hz,2H),1.86(p,J=6.8Hz,2H),1.55-1.48(m,4H),1.46-1.29(m,4H),0.89(s,9H)。

[1912] 步骤2:1-{7-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]庚基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1913] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg,2.57mmol)、[(7-溴庚基)氧基](叔丁基)二甲基硅烷(1.59g,5.14mmol)和Cs₂CO₃(3.32g,10.2mmol)于MeCN(12.8mL)中的混合物在80℃下加热过夜。一旦冷却,添加水,并将混合物用EtOAc萃取。将有机相用水洗涤两次,并用盐水洗涤一次,干燥(MgSO₄)并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-20%EtOAc:庚烷)纯化,以得到呈无色油的标题产物(656mg,61%)。LCMS(方法F):3.64min,m/z:423.0[M+H]⁺。

[1914] 步骤3:N-{4-[4-氨基-7-(1-{7-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]庚基}-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[1915] 向N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(200mg,0.3239mmol)、1-{7-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]庚基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(150mg,356μmol)和Na₂CO₃(68.5mg,647μmol)于DME(5mL)和水(1mL)中的混合物中添加Pd(PPh₃)₄(37.3mg,32.3μmol),并将反应在80℃下加热过夜。一旦冷却,将混合物浓缩,并将残留物在EtOAc与水之间分配。将各层分离并将水相用EtOAc萃取两次。将合并的有机物干燥(MgSO₄),并浓缩。将残留物通过快速色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色胶的标题产物(126mg,50%)。LCMS(方法F):2.85min,m/z:786.8[M+H]⁺。

[1916] 步骤4: N-(4-{4-氨基-7-[1-(7-羟基庚基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1917] 向N-(4-{4-氨基-7-(1-{7-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]庚基}-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(125mg, 159 μ mol)于THF(5mL)中的0℃溶液中添加TBAF(190 μ L, 190 μ mol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过反相色谱法(0-50% H_2O :MeCN,具有0.1%TFA)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(67.1mg, 63%)。LCMS(方法C): 1.82min, m/z: 670.0[M-H]⁻。

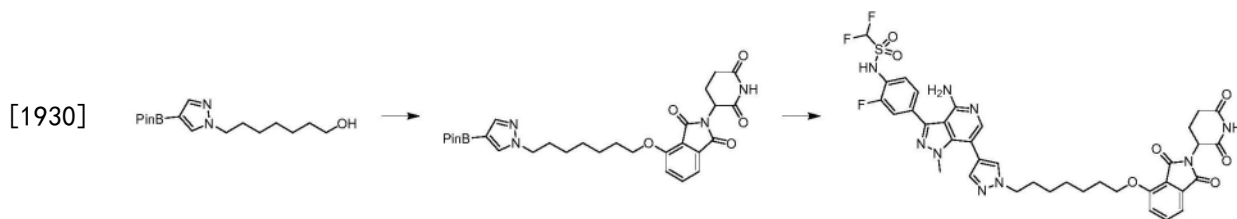
[1918] 步骤5: 甲磺酸7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)庚酯

[1919] 向N-(4-{4-氨基-7-[1-(7-羟基庚基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(160mg, 238 μ mol)于DCM(5mL)中的0℃溶液中添加Et₃N(64.8 μ L, 476 μ mol)和MsCl(18.3 μ L, 238 μ mol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过快速色谱法(0-5%MeOH:DCM)纯化,以得到呈棕色油的标题产物(54.1mg, 30%)。LCMS(方法C): 2.02min, m/z: 750.2[M+H]⁺。

[1920] 步骤6: (2S,4R)-N-[(2-{[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)庚基]氧基}-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2R)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[1921] 将甲磺酸7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)庚酯(45mg, 60.0 μ mol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(1-氟环丙基)甲酰胺基]-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-{[2-羟基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(21.3mg, 40.0 μ mol)和Cs₂CO₃(11.0mg, 80.0 μ mol)于DMF(1mL)中的混合物在70℃下加热过夜。一旦冷却,将混合物浓缩,并将残留物通过prep-HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的甲酸盐标题化合物(9.90mg, 21%)。LCMS(方法G): 2.28min, m/z 1187.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.97(s, 1H), 8.49(t, J=5.9Hz, 1H), 7.92(d, J=0.8Hz, 1H), 7.62-7.48(m, 4H), 7.40(d, J=7.9Hz, 2H), 7.33-7.23(m, 1H), 7.22-7.12(m, 4H), 7.10(d, J=1.9Hz, 1H), 7.00(d, J=1.7Hz, 1H), 6.94(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 5.71(s, 1H), 5.65(q, J=6.3Hz, 1H), 5.16(s, 1H), 4.59(d, J=9.2Hz, 1H), 4.51(t, J=8.1Hz, 1H), 4.34(s, 1H), 4.25(dd, J=15.6, 5.7Hz, 2H), 4.16(t, J=6.7Hz, 2H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.67(t, J=6.3Hz, 1H), 3.61(s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.06(d, J=8.5Hz, 1H), 1.89-1.79(m, 2H), 1.78-1.72(m, 2H), 1.58(d, J=6.3Hz, 4H), 1.43-1.38(m, 4H), 1.35-1.27(m, 4H), 1.26-1.17(m, 2H), 0.94(s, 9H)。

[1922] 化合物1031: N-(4-{4-氨基-7-[1-(7-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}庚基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



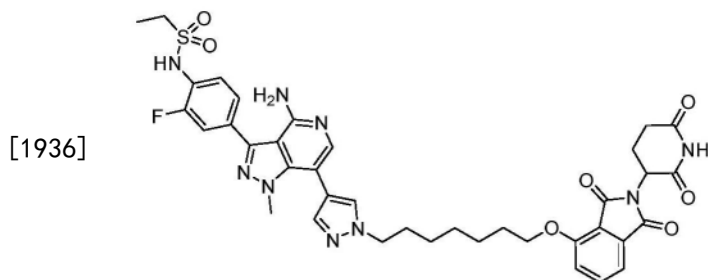
[1931] 步骤1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-({7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚基}氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[1932] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(100mg, 364 μ mol)、7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚-1-醇(112mg, 364 μ mol)、PPh₃(285mg, 1.09mmol)和DIAD(14.7mg, 72.8 μ mol)于THF(3mL)中的混合物在0℃下在N₂下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg, 49%)。LCMS(方法A): 4.25min, m/z: 565.2[M+H]⁺。

[1933] 步骤2: N-(4-{4-氨基-7-[1-(7-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}庚基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[1934] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-({7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚基}氧基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(100mg, 177 μ mol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(88.0mg, 177 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(12.9mg, 17.7 μ mol)和Na₂CO₃(56.2mg, 531 μ mol)于80%二噁烷水溶液(3mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-HPLC纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10mg, 7%)。LCMS(酸的, 5min): 4.25min, m/z: 808.7[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.26(s, 1H), 11.23(s, 1H), 11.09(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.80(dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.56(d, J=8.1Hz, 1H), 7.50(d, J=2.2Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 5.07(dd, J=12.9, 5.3Hz, 1H), 4.20(td, J=6.7, 2.8Hz, 4H), 3.79(s, 3H), 2.54(s, 2H), 2.00(dt, J=14.7, 4.9Hz, 2H), 1.84(q, J=7.2Hz, 2H), 1.74(d, J=7.5Hz, 2H), 1.49-1.37(m, 4H), 1.29(q, J=8.9, 8.4Hz, 4H)。

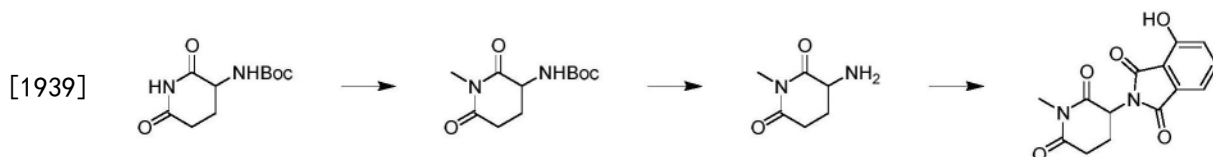
[1935] 化合物1059: N-(4-{4-氨基-7-[1-(7-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}庚基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺



[1937] 标题化合物根据针对化合物1060的合成的程序,使用步骤2中的中间体A1B20来制

备。LCMS (方法A): 3.42min, m/z : 786.7 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 11.13 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 7H), 5.86 (s, 2H), 5.06 (dd, $J=12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.18 (dt, $J=13.6, 6.6$ Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.84 (p, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.74 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.39 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 0.92-0.77 (m, 1H)。

[1938] 中间体H: 4-羟基-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



[1940] 步骤1: N-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1941] 向N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (4.0g, 17.5mmol) 于DMF (40mL) 中的溶液中添加MeI (2.0g, 14.0mmol) 和 K_2CO_3 (7.25g, 52.5mmol), 并将混合物在50℃下在 N_2 下搅拌8h。将混合物过滤, 并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE: EtOAc, 5:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题化合物 (401mg, 9%)。LCMS (方法A): 2.51min, m/z : 265.1 $[M+H]^+$ 。

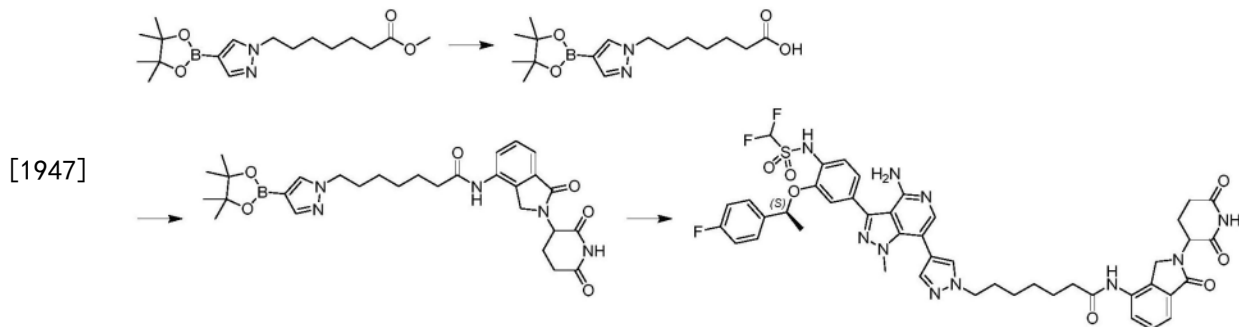
[1942] 步骤2: 3-氨基-1-甲基哌啶-2,6-二酮

[1943] 将N-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (840mg, 3.46mmol) 于4M HCl/1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (660mg, >100%)。LCMS (方法A): 0.30min, m/z : 143.2 $[M+H]^+$ 。

[1944] 步骤3: 4-羟基-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[1945] 将3-氨基-1-甲基哌啶-2,6-二酮 (300mg, 2.11mmol)、3-羟基苯-1,2-二甲酸 (385mg, 2.11mmol) 和AcONa (520mg, 6.34mmol) 于AcOH (4mL) 中的混合物在120℃下在 N_2 下搅拌12h。将混合物浓缩, 并将残留物通过prep-TLC (PE: EtOAc, 1:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (41.0mg, 7%)。LCMS (方法A): 2.44min, m/z : 289.1 $[M+H]^+$ 。

[1946] 化合物1062: 7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)-N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]庚酰胺



[1948] 步骤1: 7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]

庚酸

[1949] 将7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚酸甲酯(1.5g,4.46mmol)和NaOH(891mg,22.3mmol)于80%MeOH水溶液(12mL)中的混合物在60℃下搅拌4h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将粗残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(600mg,42%)。LCMS(方法A):3.64min;m/z:323.2[M+H]⁺。

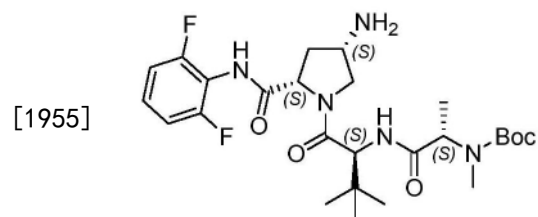
[1950] 步骤2:N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚酰胺

[1951] 将7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚酸(600mg,1.86mmol)、3-(4-氨基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(528mg,2.04mmol)、EDCI(427mg,2.23mmol)和DMAP(272mg,2.23mmol)于DMF(6mL)中的混合物在N₂下在RT下搅拌4h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc,3:1)纯化,以得到呈黄色油的标题产物(472mg,45%)。LCMS(方法A):3.70min;m/z:564.5[M+H]⁺。

[1952] 步骤3:7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)-N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]庚酰胺

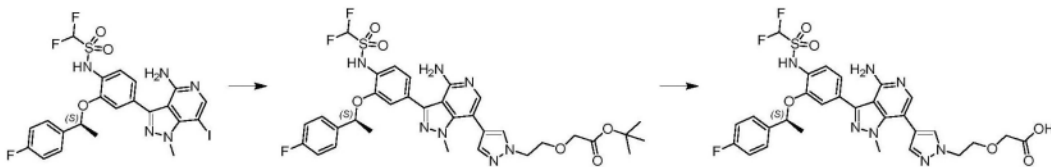
[1953] 将N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-7-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]庚酰胺(350mg,621μmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(344mg,558μmol)、Pd(dppf)Cl₂(50.3mg,62.1μmol)和K₃PO₄(658mg,3.10mmol)于DMSO(6mL)中的混合物在N₂下在90℃下搅拌16h。一旦冷却,将混合物经硅藻土过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残留物通过Prep-HPLC纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(200mg,35%)。LCMS(方法A):2.78min;m/z:927[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.02(s,1H),10.60(s,1H),9.79(s,1H),8.06(s,1H),7.81(d,J=7.1Hz,1H),7.69(s,1H),7.64-7.53(m,4H),7.52-7.42(m,3H),7.22-7.11(m,4H),6.97(d,J=52.6Hz,1H),5.65(d,J=6.4Hz,1H),5.14(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.44-4.29(m,2H),4.19(t,J=6.9Hz,2H),3.76(s,3H),2.91(ddd,J=17.8,13.6,5.3Hz,1H),2.57(s,1H),2.36(t,J=7.4Hz,2H),2.11-1.93(m,2H),1.85(t,J=7.1Hz,2H),1.62(s,1H),1.59(d,J=6.5Hz,3H),1.42-1.33(m,2H),1.30(d,J=6.9Hz,2H),1.22-1.11(m,1H),0.89-0.81(m,1H)。

[1954] 中间体I:N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(2S,4S)-4-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

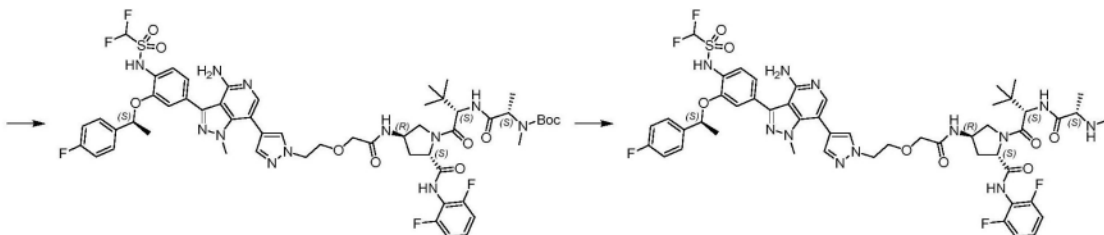


[1956] 中间体I是根据Mares, A., Miah, A.H., Smith, I.E.D.等人,《生物通讯(Commun.Biol.)》3,140(2020)中报道的程序制备的。LCMS(方法G):1.55min, m/z:540.2[M+H]⁺。

[1957] 化合物1089: (2S)-4-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酰胺基}-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺



[1958]



[1959] 步骤1:2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯

[1960] 将2-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙氧基}乙酸叔丁酯(1.0g, 2.83mmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1.22g, 1.98mmol)、Na₂CO₃(899mg, 8.49mmol)和Pd(dppf)Cl₂(229mg, 283μmol)于1,4-二噁烷/H₂O(5/1, 36mL)中的混合物在80℃下在N₂下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(699mg, 35%)。LCMS:(方法A):2.93min, m/z:716.2[M+H]⁺。

[1961] 步骤2:2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸

[1962] 将2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸叔丁酯(500mg, 698μmol)于HCOOH(5mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg, 65%)。LCMS(方法A):2.59min, m/z:600.2[M+H]⁺。

[1963] 步骤3:N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(2S)-4-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酰胺基}-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1964] 向2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酸(300mg, 454μmol)、DIPEA(293mg, 2.27mmol)和HATU(172mg, 454μmol)于DMF(10mL)中的混合物中添加N-

[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S)-4-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(244mg,454 μ mol),并将混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(90.0mg,17%)。LCMS(方法A):3.04min,m/z:1181.3[M+H]⁺。

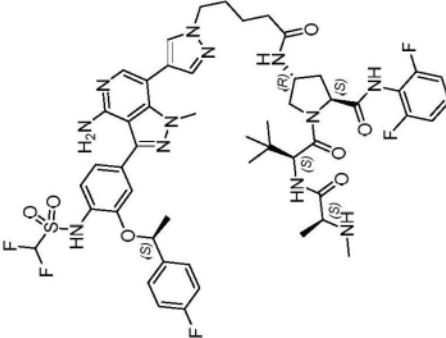
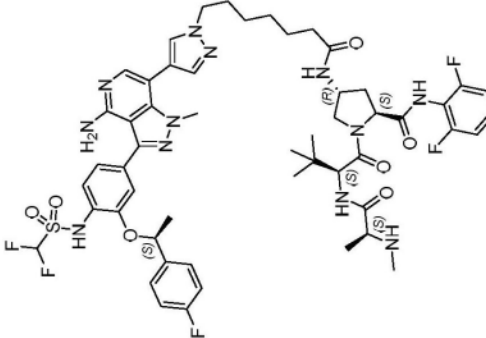
[1965] 步骤4: (2S)-4-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酰胺基}-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1966] 将N-[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S)-4-{2-[2-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)乙氧基]乙酰胺基}-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(90mg,76.1 μ mol)于HCO₂H(2mL)中的溶液在rt下搅拌1h。将混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃水溶液中和。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(10.0mg,12%)。LCMS(方法A):2.42min,1081.3[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆):10.10(s,1H),8.68(s,1H),8.35(d,J=8.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.59(s,1H),7.53-7.49(m,3H),7.35(d,J=8Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.14-6.89(m,6H),6.46(t,J=54Hz,1H),5.64(q,J=6.4Hz,3H),4.62-4.50(m,3H),4.28(t,J=5.2Hz,2H),4.09-4.05(m,1H),3.88-3.81(m,4H),3.72(s,1H),3.64(s,3H),3.57-3.53(m,1H),2.54-2.52(s,3H),2.29(s,2H),2.03-1.84(s,2H),1.51(d,J=6.4Hz,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H),0.95(s,9H)。

[1967] 以下实例根据针对化合物1089的合成的程序,使用步骤1中所指示的中间体F来制备。

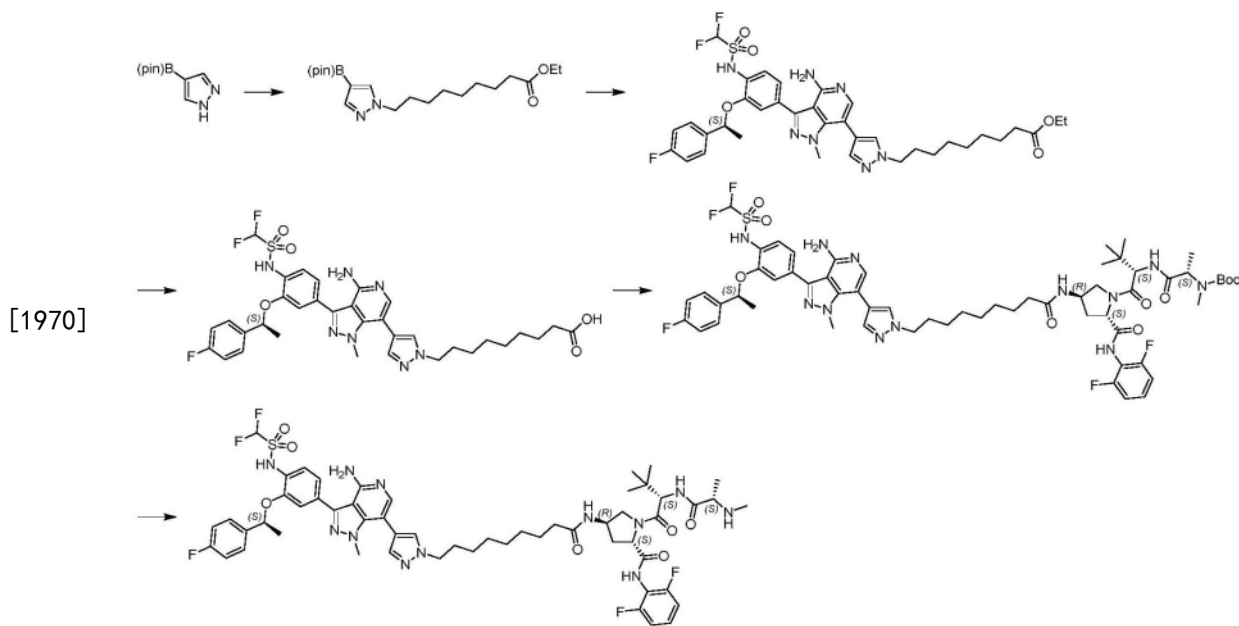
[1968]

表 16: 化合物 1080 和 1101

实例编号	结构	化合物名称和分析数据
1080		(2S)-4-[5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)戊酰胺基]-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F2。 LCMS (方法 A): 2.48 min, m/z: 540.4 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (td, J = 5.6, 2.6 Hz, 3H), 7.31 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 5.8, 5.2 Hz, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.95 (s, 3H)。
1101		(2S)-4-[7-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)庚酰胺基]-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺 来自中间体 F3。 LCMS (方法 A): 3.35 min, m/z: 554.2 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.04 (s, 1H), 8.88 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 3H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 20.9 Hz, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (s, 7H), 1.01 (s, 9H)。

[1969] 化合物1090: (2S)-4-[9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酰胺基]-N-

(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺



[1971] 步骤1: 9-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]壬酸乙酯

[1972] 将9-溴壬酸乙酯(1.5g, 5.65mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(995mg, 5.13mmol)和 Cs_2CO_3 (5.01g, 15.4mmol)于MeCN(25mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=200/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.5g, 90%)。LCMS(方法A): 4.09min, m/z 379.3[M+H]⁺。

[1973] 步骤2: 9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酸乙酯

[1974] 将9-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]壬酸乙酯(500mg, 1.32mmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(570mg, 924 μmol)、Pd(dppf) Cl_2 (48.2mg, 66.0 μmol)和 Na_2CO_3 (419mg, 3.96mmol)于二噁烷/水(5/1, 18mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(400mg, 90%)。LCMS(方法A): 3.19min, m/z : 742.3[M+H]⁺。

[1975] 步骤3: 9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酸

[1976] 向9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酸乙酯(200mg, 269 μmol)于MeCN(20mL)中的溶液中添加NaOH(32.2mg, 807 μmol),并将所得混合物在80℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(150mg, 78%)。LCMS(方法A): 2.97min, m/z : 714.3[M+H]⁺。

[1977] 步骤4: N-[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S)-4-[9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)壬酰胺基]-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-

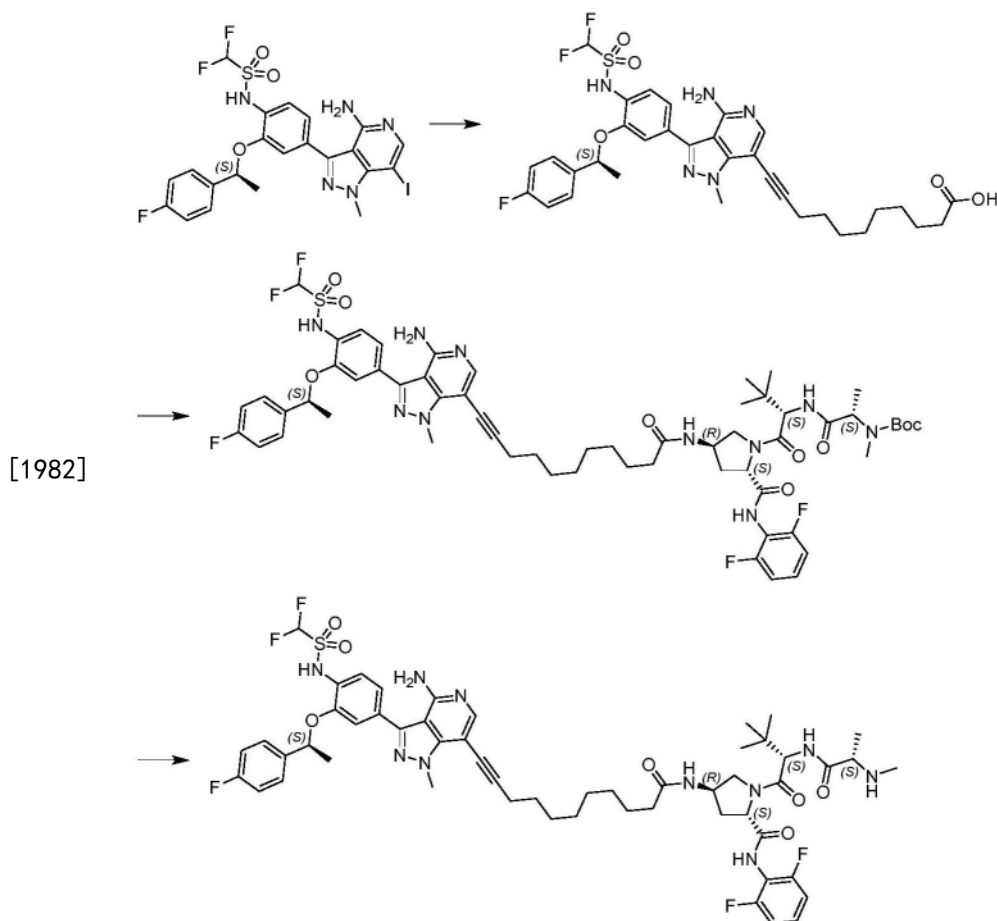
基]氨基甲酰基}乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1978] 将9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酸(50mg,70.0 μ mol)、Et₃N(21.2mg,210 μ mol)、HATU(26.7mg,70.0 μ mol)和N-[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S)-4-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(41.5mg,77.0 μ mol)于MeCN(5mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到标题化合物(30mg,35%)。LCMS(方法A):2.75min,m/z:568.3[M+2H]²⁺。

[1979] 步骤5: (2S)-4-[9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酰胺基]-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺

[1980] 将N-[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S)-4-[9-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)壬酰胺基]-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基}乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(25mg,20.2 μ mol)于HCO₂H(3mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩并用饱和Na₂CO₃水溶液中和。将残留物通过Prep-HPLC纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(6.0mg,26%)。LCMS:(方法A):2.69min,m/z:568.4[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):7.81(s,1H),7.61(s,1H),7.50(d,J=5.4Hz,3H),7.28(s,1H),7.17(s,1H),7.11-6.95(m,5H),6.66(s,1H),5.56(s,1H),5.34(s,1H),4.69-4.63(m,2H),4.22(d,J=6.8Hz,2H),3.73(s,3H),3.13(d,J=1.6Hz,1H),3.04(d,J=7.3Hz,1H),2.67(d,J=11.5Hz,1H),2.49(s,3H),2.22-2.12(m,4H),2.06-2.00(m,2H),1.90(s,2H),1.69(d,J=6.2Hz,3H),1.59(s,5H),1.41(d,J=6.3Hz,3H),1.32(s,6H),1.05(s,9H),0.90(t,J=6.6Hz,3H)。

[1981] 化合物1139: (2S)-4-(11-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}十一碳-10-炔酰胺基)-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺



[1983] 步骤1: 11- {4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基} 十一碳-10-炔酸

[1984] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (500mg, 809 μ mol)、十一碳-10-炔酸 (177mg, 971 μ mol)、CuI (154mg, 808 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (171mg, 242 μ mol) 和Et₃N (820mg, 8.10mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物在130℃下在N₂下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩, 并将残留物用水稀释。将水性混合物用DCM (3x150mL) 萃取, 并将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将粗残留物通过Prep-HPLC纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (104mg, 19%)。LCMS (方法B): 2.16min, m/z 672.3 [M+H]⁺。

[1985] 步骤2: N-[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S)-4-(11-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基} 十一碳-10-炔酰胺基)-2-[(2,6-二氟苯基)氨基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基]甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

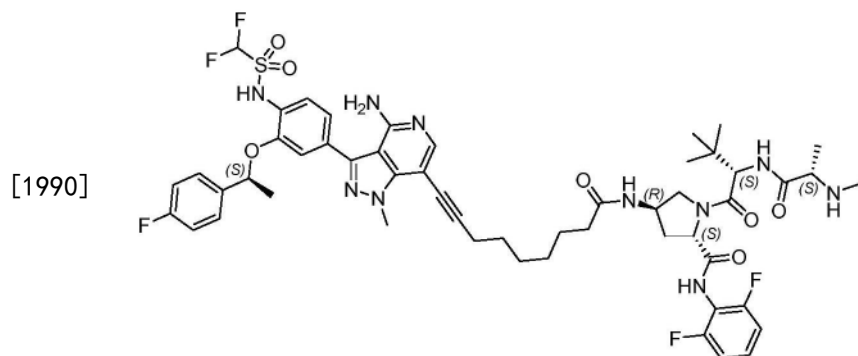
[1986] 将11-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基} 十一碳-10-炔酸 (29.87mg, 44.3 μ mol)、N-[(1S)-1-{[(2S)-1-[(2S,4S)-4-氨基-2-[(2,6-二氟苯基)氨基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基]甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (20mg, 37.0 μ mol)、HATU (16.92mg, 44.4 μ mol) 和Et₃N (11.26mg, 110 μ mol) 于MeCN (1.5mL) 中的溶液在RT下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩, 并将残留物用水稀释。将水性混合物用DCM (3x50mL) 萃取, 并将合

并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将粗残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(13.5mg,35%)。

[1987] 步骤3: (2S)-4-(11-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}十一碳-10-炔酰胺基)-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺

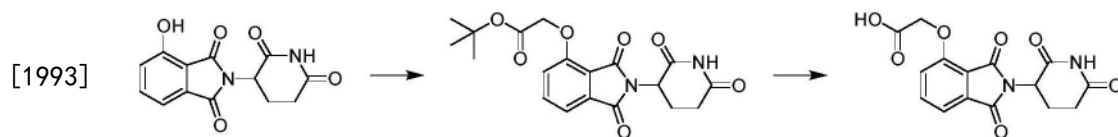
[1988] 将N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(2S)-4-(11-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}十一碳-10-炔酰胺基)-2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(22.2mg,18.6 μmol)于 HCO_2H (1mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,并将残留物用水稀释。将水性混合物用DCM(3x50mL)萃取,并将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将粗残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈灰色固体的标题产物(8.4mg,41%)。LCMS(方法B):1.89min, m/z 547.4 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6):9.99(s,1H),8.61(d, $J=7.9\text{Hz}$,1H),8.12(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),7.81(s,1H),7.56(s,2H),7.48(s,1H),7.39(d, $J=8.1\text{Hz}$,1H),7.34(s,2H),7.23(s,1H),7.14(d, $J=9.4\text{Hz}$,4H),7.10(t, $J=52\text{Hz}$,1H),6.00(s,1H),5.65(d, $J=6.5\text{Hz}$,1H),4.56(d, $J=6.0\text{Hz}$,2H),4.43(d, $J=7.9\text{Hz}$,1H),4.30(s,1H),4.21(s,3H),4.15(s,1H),3.95(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),2.44(s,3H),2.11(s,2H),2.06(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),1.80(d, $J=11.0\text{Hz}$,1H),1.57(d, $J=6.4\text{Hz}$,3H),1.49(s,4H),1.35(d, $J=6.7\text{Hz}$,3H),1.26(dd, $J=19.4,6.1\text{Hz}$,9H),0.98(s,9H)。

[1989] 化合物1140: (2S)-4-(9-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}壬-8-炔酰胺基)-N-(2,6-二氟苯基)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰胺基]丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺



[1991] 标题化合物根据针对化合物1138的合成的程序,使用步骤1中的壬-8-炔酸来制备。获得呈白色固体的化合物(6.2mg,35%)。LCMS(方法B):1.82min, m/z :533.4 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6):9.98(s,1H),8.61(d, $J=7.9\text{Hz}$,1H),8.13(d, $J=7.4\text{Hz}$,1H),7.82(s,1H),7.56(dd, $J=8.5,5.5\text{Hz}$,2H),7.46(s,2H),7.39(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),7.34(s,2H),7.22(s,1H),7.16-7.13(m,3H),7.11(s,1H),6.95(d, $J=52.6\text{Hz}$,1H),6.05(s,1H),5.65(d, $J=6.4\text{Hz}$,1H),4.57(s,1H),4.43(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),4.34-4.27(m,1H),4.22(s,3H),4.15(s,1H),3.95(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),3.25(s,2H),2.48(s,2H),2.44(s,2H),2.11(s,3H),2.08(t, $J=7.9\text{Hz}$,2H),1.81(d, $J=10.4\text{Hz}$,1H),1.57(d, $J=6.4\text{Hz}$,4H),1.42(s,2H),1.35(d, $J=6.9\text{Hz}$,3H),1.23(s,4H),0.97(s,9H)。

[1992] 中间体J1:2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸



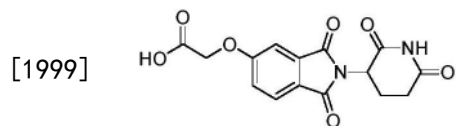
[1994] 步骤1:2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸叔丁酯

[1995] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(2.0g, 7.29mmol)于THF(10mL)中的0℃溶液中添加2-羟基乙酸叔丁酯(963mg, 7.29mmol)和PPh₃(2.48g, 9.47mmol)。将混合物在0℃下搅拌5min,然后添加DIAD(1.91g, 9.47mmol)。将混合物温热至RT并搅拌2h。将混合物过滤,并将滤液浓缩。将残留物通过反相色谱法纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(1.30g, 46%)。LCMS(方法A):3.09min, m/z:389.1[M+H]⁺。

[1996] 步骤2:2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸

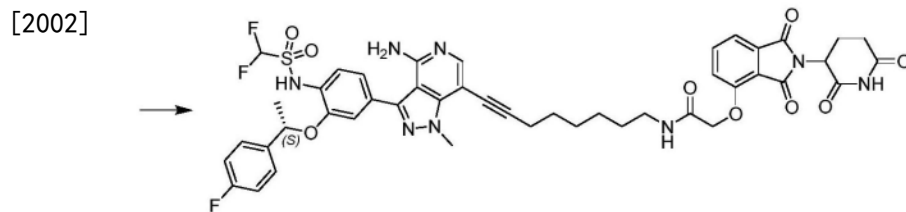
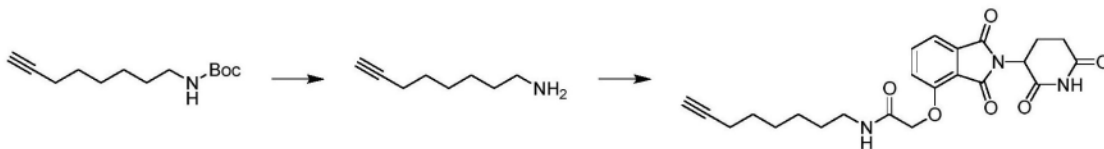
[1997] 将2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸叔丁酯(2.6g, 6.69mmol)于4M HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残留物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(400mg, 18%)。LCMS(方法A):1.64min, m/z:333.1[M+H]⁺。

[1998] 中间体J2:2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}乙酸



[2000] 标题化合物根据中间体J1的程序,在步骤1中使用2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮来制备。LCMS(方法A):1.73min, m/z:333.1[M+H]⁺。

[2001] 化合物1097:N-(8-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}辛-7-炔-1-基)-2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺



[2003] 步骤1:辛-7-炔-1-胺

[2004] 将N-(辛-7-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 443μmol)于4M HCl/二噁烷(3mL)中

的溶液在RT下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈白色固体的标题化合物(55mg,99%)。

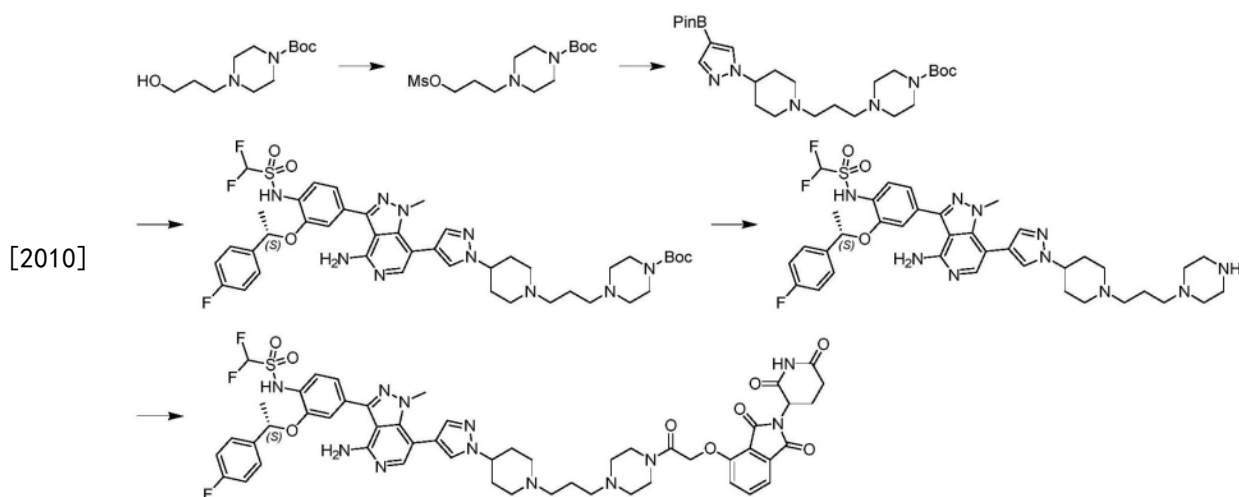
[2005] 步骤2:2- {[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-N-(辛-7-炔-1-基)乙酰胺

[2006] 将2- {[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酸(130mg,391μmol)、辛-7-炔-1-胺(48.9mg,391μmol)、HATU(178mg,469μmol)和Et₃N(197mg,1.95mmol)于MeCN(3mL)中的混合物在0℃下在N₂下搅拌3h。将反应浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(120mg,70%)。LCMS(方法A):4.25min,m/z:440.3[M+H]⁺。

[2007] 步骤3:N-(8-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}辛-7-炔-1-基)-2- {[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰胺

[2008] 将2- {[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-N-(辛-7-炔-1-基)乙酰胺(100mg,227μmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(140mg,227μmol)、CuI(7.2mg,38.0μmol)和Et₃N(77.0mg,762μmol)于DMF(3mL)中的混合物在130℃下在N₂下加热过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(56mg,33%)。LCMS(方法A):2.04min,m/z:929.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.12(s,1H),10.56(s,1H),8.13(s,1H),7.94(t,J=5.7Hz,1H),7.85-7.77(m,2H),7.60-7.56(m,2H),7.48(d,J=7.3Hz,1H),7.41-7.37(m,2H),7.19-7.16(m,2H),7.14(d,J=2.7Hz,1H),7.12(d,J=2.1Hz,1H),6.19(s,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),5.11(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.77(s,2H),4.22(s,3H),3.15(dd,J=12.8,6.2Hz,2H),2.91-2.83(m,2H),2.63-2.53(m,2H),2.08-1.93(m,2H),1.59(d,J=3.6Hz,3H),1.44(qt,J=11.2,5.9Hz,5H),1.32(qt,J=11.7,7.0Hz,3H),1.26-1.22(m,3H)。

[2009] 化合物1099:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{3-[4-(2- {[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]丙基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2011] 步骤1: 4-[3-(甲磺酰基氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2012] 向4-(3-羟丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.0g, 12.2mmol)和Et₃N(3.69g, 36.5mmol)于DCM(30mL)中的混合物中添加MsCl(2.07g, 18.2mmol),并在RT下搅拌反应1h。将混合物在DCM(100mL)与H₂O(100mL)之间分配,并将有机相分离,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到呈黄色油的标题化合物(4.00g, 100%)。LCMS(方法A): 1.35min, m/z: 323.1[M+H]⁺。

[2013] 步骤2: 4-[3-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2014] 将4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶(3.0g, 10.8mmol)、4-[3-(甲磺酰基氧基)丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.48g, 10.8mmol)和Cs₂CO₃(10.5g, 32.4mmol)于MeCN(50mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。一旦冷却,将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用水(100mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(5.0g, 92%)。LCMS(方法A): 1.97min, m/z: 504.4[M+H]⁺。

[2015] 步骤3: 4-{3-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2016] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1.2g, 1.94mmol)、4-[3-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.26g, 2.52mmol)、K₂CO₃(801mg, 5.81mmol)和Pd(dppf)Cl₂(160mg, 0.19mmol)于80% 1,4-二噁烷水溶液(5mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(700mg, 42%)。LCMS(方法A): 2.17min, m/z: 867.3[M+H]⁺。

[2017] 步骤4: N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[3-(哌嗪-1-基)丙基]哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

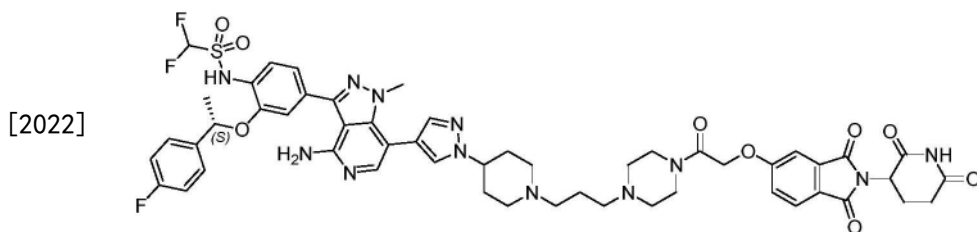
[2018] 向4-{3-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-基}丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg, 1.03mmol)于DCM(40mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(2mL),并

在RT下搅拌反应5min。将混合物在减压下浓缩,并用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残留物中和至pH为7-8。将混合物通过RP-柱纯化,以得到呈灰色固体的标题化合物(180mg,23%)。LCMS(方法A):1.07min,m/z 768.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2019] 步骤5:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{3-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]丙基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2020] 将2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(57.1mg,0.1720mmol)、 Et_3N (57.9mg,0.5736mmol)和HATU(76.2mg,0.2007mmol)于MeCN(4mL)中的混合物在RT下搅拌5min。然后,添加N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[3-(哌嗪-1-基)丙基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(110mg,0.1434mmol),并在RT下搅拌反应3h。添加水,然后将水性混合物用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物通过prep-TLC和prep-HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6mg,2%)。LCMS(方法A):2.46min,m/z:541.4 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6):11.12(s,1H),8.17(s,1H),8.01(s,1H),7.79(t,J=8.0Hz,1H),7.61(s,1H),7.55(dd,J=8.5,5.0Hz,3H),7.47(d,J=7.2Hz,1H),7.37(dd,J=15.1,8.3Hz,2H),7.16(t,J=8.7Hz,2H),7.02(d,J=8.2Hz,1H),6.97(s,1H),6.58(d,J=44.6Hz,1H),5.67(d,J=7.3Hz,3H),5.20(s,2H),5.12(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.26(s,1H),3.70(s,4H),3.12-3.05(m,3H),2.92(t,J=15.4Hz,1H),2.66(d,J=22.3Hz,2H),2.38(s,4H),2.26(s,2H),2.05(dd,J=22.9,12.1Hz,5H),1.68(s,2H),1.56(d,J=6.3Hz,3H)。

[2021] 化合物1091:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{3-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]丙基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

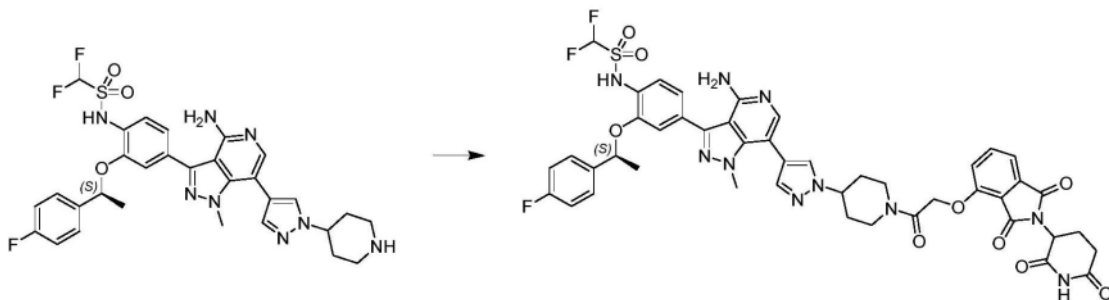


[2023] 标题化合物根据化合物1099的程序,使用步骤5中的中间体J2来制备。LCMS(方法A):2.42min,m/z:1082.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6):11.12(s,1H),8.03(s,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.65(s,1H),7.57(q,J=5.1,4.6Hz,3H),7.45(d,J=2.3Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.18(t,J=8.8Hz,2H),7.12-7.04(m,2H),6.86(d,J=107.6Hz,1H),5.71(d,J=7.4Hz,2H),5.67(s,1H),5.14(d,J=11.4Hz,3H),4.42(s,1H),3.71(s,3H),3.51(s,5H),3.00-2.86(m,2H),2.81(s,3H),2.70-2.58(m,3H),2.44(s,5H),2.25(s,4H),2.13-2.02(m,1H),1.86(d,J=8.4Hz,2H),1.58(d,J=6.2Hz,3H)。

[2024] 化合物1082:N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酰基)哌嗪-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡

唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

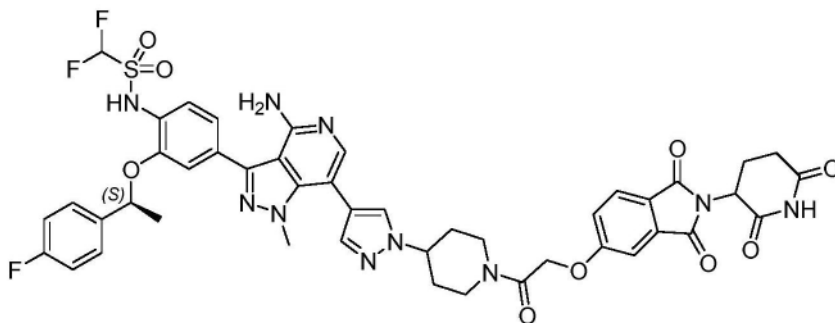
[2025]



[2026] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(50mg,78.0 μ mol)、2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氧基}乙酸(93mg,279 μ mol)、HATU(75mg,197 μ mol)和Et₃N(0.5mL,4.94 μ mol)于MeCN(2mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(12.0mg,16%)。LCMS(方法A):3.68min,m/z:956.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),10.59(s,1H),8.14(s,1H),7.74(s,2H),7.66(s,1H),7.62-7.56(m,2H),7.49-7.43(m,2H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),7.29(s,1H),7.24-7.13(m,5H),7.04(d,J=6.3Hz,1H),6.66(s,1H),5.66(q,J=6.1Hz,1H),5.27(s,2H),5.11(dd,J=12.9,5.3Hz,1H),4.58(s,1H),4.42(d,J=12.8Hz,1H),3.95(d,J=13.7Hz,1H),3.76(s,3H),2.89(t,J=13.0Hz,3H),2.18(d,J=30.1Hz,4H),2.01(d,J=7.7Hz,3H),1.87(d,J=12.0Hz,2H),1.60(d,J=6.2Hz,3H),1.47(d,J=7.8Hz,2H)。

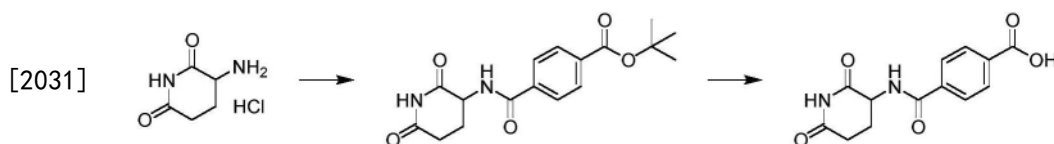
[2027] 化合物1085:N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氧基}乙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

[2028]



[2029] 标题化合物根据化合物1082的程序,使用步骤1中的中间体J2来制备。LCMS:(方法A)2.71min,m/z:955.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),8.03(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.63(s,1H),7.58-7.54(m,3H),7.46(d,J=2.4Hz,1H),7.41-7.35(m,2H),7.18-7.09(m,4H),6.97(t,J=52.8Hz,1H),5.90(s,2H),5.65(q,J=6.4Hz,1H),5.19(d,J=4.8Hz,2H),5.11(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),4.56-4.40(m,2H),3.95(d,J=13.6Hz,1H),3.70(s,3H),3.27-3.22(m,1H),2.90-2.84(m,2H),2.67-2.55(m,2H),2.14-2.03(m,4H),1.91-1.84(m,1H),1.57(d,J=6.4Hz,3H)。

[2030] 中间体K1:4-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸



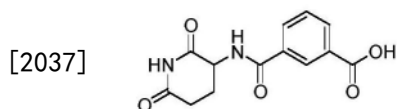
[2032] 步骤1:4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸叔丁酯

[2033] 向4-[(叔丁氧基)羰基]苯甲酸(900mg,4.04mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮(450mg,3.51mmol)、Et₃N(1.22g,12.1mmol)和HATU(1.69g,4.44mmol),并将所得混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH,50:1)纯化,以得到标题化合物(1.10g,82%)。LCMS(方法A2):2.99min,m/z:333.3[M+H]⁺。

[2034] 步骤2:4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸

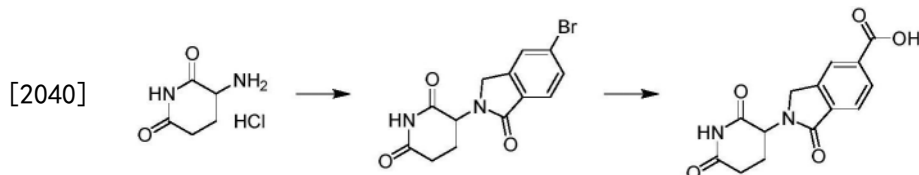
[2035] 将4-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸叔丁酯(500mg,1.50mmol)于HCO₂H(8mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,以得到标题化合物(400mg,97%)。LCMS(方法A2):3.41min,m/z:277.5[M+H]⁺。

[2036] 中间体K2:3-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸



[2038] 标题化合物根据针对中间体K1的合成的程序,由3-[(叔丁氧基)羰基]苯甲酸制备。LCMS(方法A):1.15min,m/z 277.1[M+H]⁺

[2039] 中间体K3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲酸



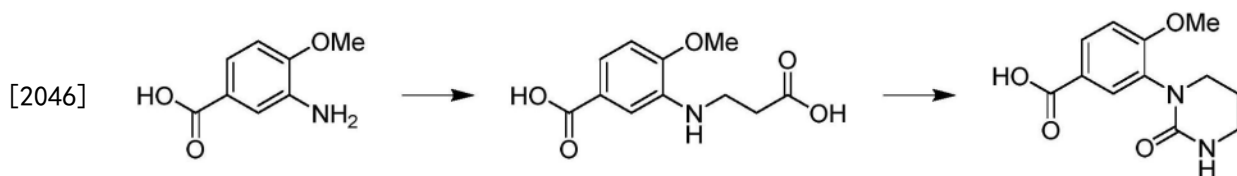
[2041] 步骤1:3-(5-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2042] 将4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3.0g,9.74mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(1.60g,12.4mmol)和Et₃N(4.0g,39.5mmol)于DMF(40mL)中的混合物在120℃下搅拌过夜。添加水,并将混合物用DCM:MeOH(10:1)萃取。将有机物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.23g,39%)。LCMS(方法A2):2.58min,m/z:323.0[M+H]⁺。

[2043] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-甲酸

[2044] 将3-(5-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.54mmol)、HCO₂H(160mg,3.47mmol)、Pd(OAc)₂(34.5mg,154μmol)、Et₃N(623mg,6.16mmol)、Xantphos(178mg,308μmol)和DCC(317mg,1.54mmol)于DMF(15mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩并过滤,以得到呈绿色固体的标题化合物(409mg,92%)。LCMS(方法A2):1.14min,m/z:289.0[M+H]⁺。

[2045] 中间体K4:4-甲氧基-3-(2-氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基)苯甲酸



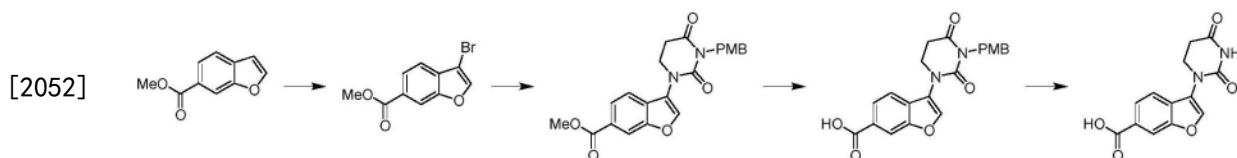
[2047] 步骤1:3-[(2-羧乙基)氨基]-4-甲氧基苯甲酸

[2048] 将3-氨基-4-甲氧基苯甲酸 (200mg, 1.19mmol) 和丙烯酸 (2mL) 的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物 (4.19g, 98%)。LCMS (方法A2): 1.92min, m/z: 240.1 [M+H]⁺。

[2049] 步骤2:4-甲氧基-3-(2-氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基)苯甲酸

[2050] 将3-[(2-羧乙基)氨基]-4-甲氧基苯甲酸 (1.0g, 4.18mmol) 和脲 (0.50g, 8.37mmol) 于AcOH (15mL) 中的混合物在120℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物 (30mg, 3%)。LCMS (方法A2): 1.38min, m/z: 265.1 [M+H]⁺。

[2051] 中间体K5:3-(2,4-二氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基)-1-苯并呋喃-6-甲酸



[2053] 步骤1:3-溴-1-苯并呋喃-6-甲酸甲酯

[2054] 将1-苯并呋喃-6-甲酸甲酯 (200mg, 1.13mmol) 和Br₂ (540mg, 3.38mmol) 于DCM (5mL) 中的混合物在RT下在N₂下搅拌12h。将反应用Na₂S₂O₃水溶液猝灭,然后用DCM萃取。将有机相合并,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物溶解于THF (10mL) 中,并添加Cs₂CO₃水溶液 (736mg, 2.26mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30min,然后用H₂O稀释并用EtOAc (3x10mL) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗残留物通过prep-TLC (PE:EA=50:1) 纯化,以得到呈白色固体的标题化合物 (200mg, 69%)。

[2055] 步骤2:3-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基}-1-苯并呋喃-6-甲酸甲酯

[2056] 将3-溴-1-苯并呋喃-6-甲酸甲酯 (200mg, 784μmol)、3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氮杂己环烷-2,4-二酮 (183mg, 784μmol)、K₃PO₄ (498mg, 2.35mmol)、CuI (149mg, 784μmol) 和反式-1,2-二氨基环己烷 (89.5mg, 784μmol) 于二噁烷 (10mL) 中的混合物在120℃下搅拌过夜。将混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (200mg, 62%)。LCMS (方法C): 4.32min, m/z 409.5 [M+H]⁺。

[2057] 步骤3:3-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基}-1-苯并呋喃-6-甲酸

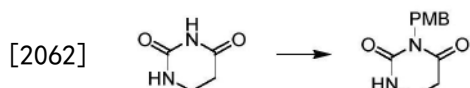
[2058] 将3-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基}-1-苯并呋喃-6-甲酸甲酯 (300mg, 734μmol) 于4M HCl中,于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在RT下搅拌2h。将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物

(130mg, 45%)。LCMS (方法C): 3.80min, m/z 395.6 [M+H]⁺。

[2059] 步骤4: 3-(2,4-二氧化-1,3-二氮杂己环烷-1-基)-1-苯并呋喃-6-甲酸

[2060] 将3-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氧化-1,3-二氮杂己环烷-1-基}-1-苯并呋喃-6-甲酸 (120mg, 304μmol) 于TFA (3mL) 和CF₃SO₃H (2mL) 中的混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化, 以得到呈棕色固体的标题产物 (30.0mg, 36%)。LCMS (方法C): 3.25min, m/z 275.5 [M+H]⁺。

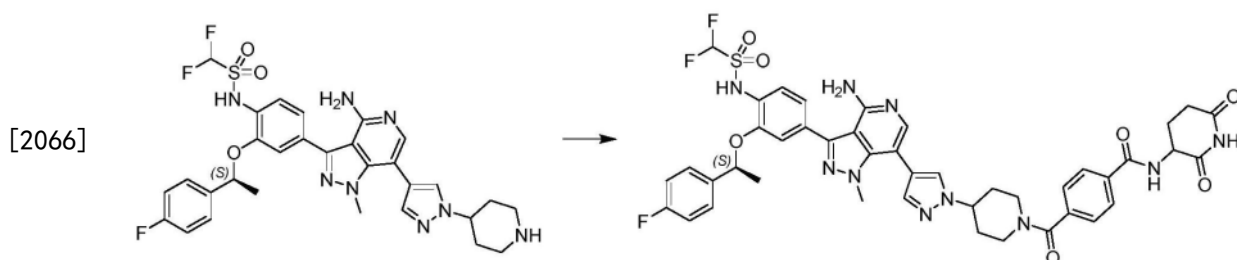
[2061] 中间体K5': 3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氮杂己环烷-2,4-二酮



[2063] 步骤1: 3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,3-二氮杂己环烷-2,4-二酮

[2064] 将1,3-二氮杂己环烷-2,4-二酮 (150mg, 1.31mmol)、Cs₂CO₃ (1.28g, 3.93mmol) 和4-甲氧基苄基氯 (245mg, 1.57mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下浓缩。将粗残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH, 20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (120mg, 39%)。LCMS (方法A2): 2.48min, m/z 235.1 [M+H]⁺。

[2065] 化合物1086: 4-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基]-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)苯甲酰胺



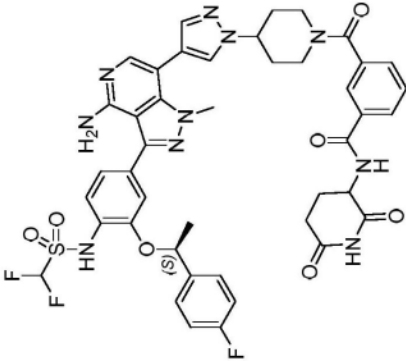
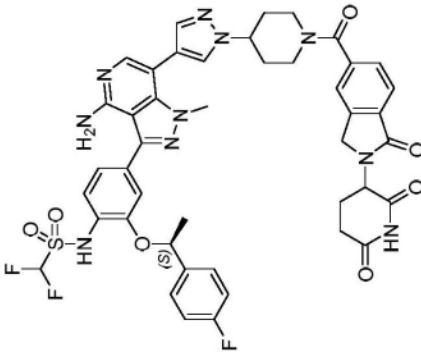
[2067] 步骤1: 4-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基]-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)苯甲酰胺

[2068] 将4-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基]苯甲酸 (25mg, 81.4μmol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (52.1mg, 81.4μmol)、HATU (30.9g, 81.4μmol) 和Et₃N (24.6mg, 244μmol) 于MeCN (10mL) 中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩, 并将残留物通过prep-TLC (PE:EtOAc, 1:1) 纯化, 以得到标题化合物 (15mg, 21%)。LCMS (方法A2): 2.58min, m/z: 899.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.94 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.65 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.52 (s, 4H), 7.17 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.68 (t, J=53.3Hz, 1H), 5.57 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.74 (dd, J=4.5, 3.0Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.69 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (d, J=1.9Hz, 8H)。

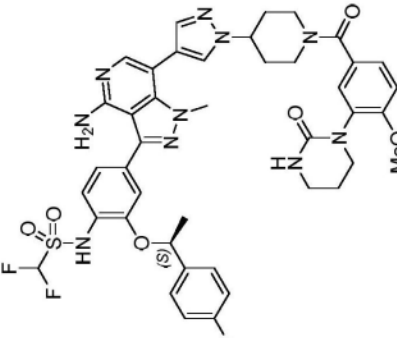
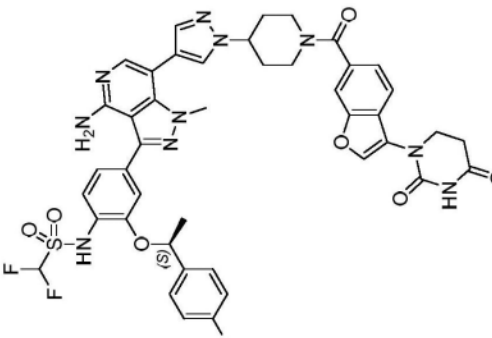
[2069] 以下化合物根据针对化合物1086的合成的程序,由化合物59和所指示的中间体K类似地制备。

[2070]

表 17: 化合物 1084、1096、1092 和 1117

实例编号	结构	化合物名称和分析数据
1084		3-[4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰氨基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]哌啶-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺 来自 中间体 K2 。 LCMS(方法 A2): 2.68 min, m/z: 899.2 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.88 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.67-7.52 (m, 6H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.06 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.80 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 4.69-4.48 (m, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 41.2 Hz, 2H), 2.81 (ddd, <i>J</i> = 17.9, 13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.57 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 2.18 (dd, <i>J</i> = 12.8, 4.7 Hz, 3H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。
1096		N-{4-[4-氨基-7-(1-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-羰基]乙氧基]苯基}-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自 中间体 K3 。 LCMS(方法 A2): 2.74 min, m/z: 911.2 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.90 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 5.54 (dd, <i>J</i> = 12.4, 5.9 Hz, 3H), 5.03 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.26-2.01 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 4H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。

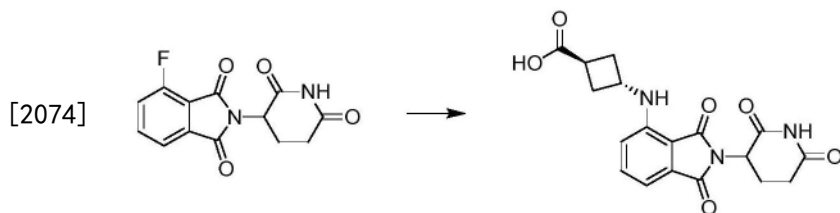
[2071]

1092		N-{4-[4-氨基-7-(1-{1-[3-(2,4-二氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基)-4-甲氧基苯甲酰基]吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 K4。 LCMS (方法 A2): 2.72 min, m/z: 887.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.19-7.09 (m, 6H), 6.93 (d, <i>J</i> = 52.7 Hz, 1H), 5.78-5.72 (m, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.53 (ddt, <i>J</i> = 11.2, 8.1, 4.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H)。
1117		N-{4-[4-氨基-7-(1-{1-[3-(2,4-二氧代-1,3-二氮杂己环烷-1-基)-1-苯并呋喃-6-羰基]吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 K5。 LCMS (方法 A2): 2.88 min, m/z: 897.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.24 (m, 6H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.95-6.79 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.00 (s, 4H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。

[2072] 中间体L的合成

[2073] 中间体L1: (反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异

吡啶-4-基]氨基}环丁烷-1-甲酸



[2075] 步骤1: (反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁烷-1-甲酸

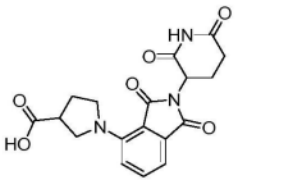
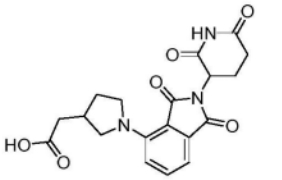
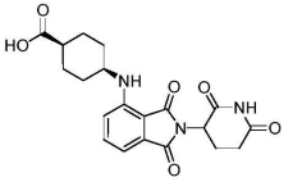
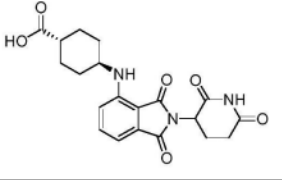
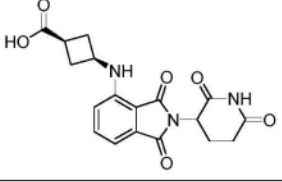
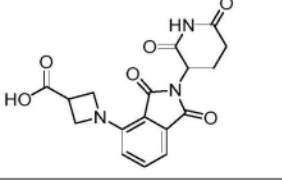
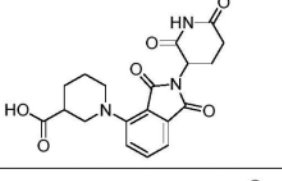
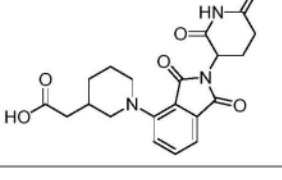
[2076] 将(反式)-3-氨基环丁烷-1-甲酸(300mg, 2.60mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(598mg, 2.17mmol)和DIPEA(1.0g, 7.80mmol)于DMSO(15mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌2h。将混合物过滤,并将滤液用乙酸乙酯和水稀释。将各层分离,并将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(423mg, 44%)。LCMS(方法A2): 2.88min, m/z: 372.4[M+H]⁺。

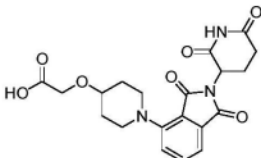
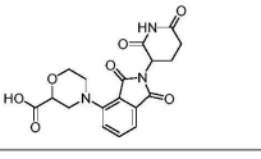
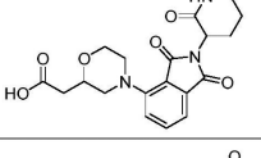
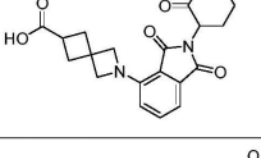
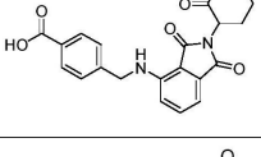
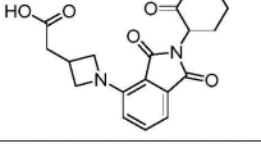
[2077] 以下实例根据针对中间体L1的合成的程序,使用步骤1中所指示的胺来制备。

[2078] 表18: 中间体L2-L18

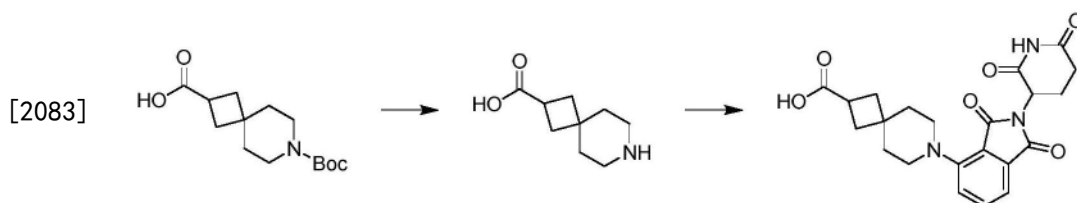
中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
L2	1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-甲酸		LCMS (方法A2): 2.50 min, m/z: 386 [M+H] ⁺	哌啶-4-甲酸
L3	2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基}乙酸		LCMS (方法A): 2.70 min, m/z: 400.2 [M+H] ⁺	2-(哌啶-4-基)乙酸
L4	3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基}丙酸		LCMS (方法A2): 3.83 min, m/z: 414.4 [M+H] ⁺	3-(哌啶-4-基)丙酸

[2080]

L5	1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-甲酸		LCMS (方法 A): 2.58 min, m/z: 372.1 [M+H] ⁺ .	吡咯烷-3-甲酸
L6	2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-基}乙酸		LCMS (方法 A): 2.68 min, m/z: 386.2 [M+H] ⁺ .	2-(吡咯烷-3-基)乙酸
L7	(顺式)-4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环己烷-1-甲酸		LCMS (方法 A): 2.81 min, m/z: 400.1 [M+H] ⁺ .	(顺式)-4-氨基环己烷-1-甲酸
L8	(反式)-4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环己烷-1-甲酸		LCMS (方法 A): 2.77 min, m/z: 400.1 [M+H] ⁺ .	(反式)-4-氨基环己烷-1-甲酸
L9	(顺式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷-1-甲酸		LCMS (方法 A): 2.94 min, m/z: 372.4 [M+H] ⁺ .	(顺式)-3-氨基环丁烷-1-甲酸
L10	1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮杂环丁烷-3-甲酸		LCMS (方法 A2): 2.46 min, m/z: 358.2 [M+H] ⁺ .	氮杂环丁烷-3-甲酸
L11	1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-3-甲酸		LCMS (方法 A): 2.59 min, m/z: 386.1 [M+H] ⁺ .	哌啶-3-甲酸
L12	2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-3-基}乙酸		LCMS (方法 A): 2.78 min, m/z: 400.1 [M+H] ⁺ .	2-(哌啶-3-基)乙酸

[2081]	L13	2-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}氧基)乙酸		LCMS (方法A): 2.41 min, m/z: 416.1 [M+H] ⁺ .	2-(哌啶-4-基氧基)乙酸
	L14	4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吗啉-2-甲酸		LCMS (方法C): 2.32 min, m/z: 388.5 [M+H] ⁺ .	吗啉-2-甲酸
	L15	2-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吗啉-2-基}乙酸		LCMS (方法C): 2.64 min, m/z 402.8 [M+H] ⁺ .	2-(吗啉-2-基)乙酸
	L16	2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸		LCMS (方法A): 2.16 min, m/z: 397.4 [M+H] ⁺ .	2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸
	L17	4-({2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氨基}甲基)苯甲酸		LCMS (方法A): 2.66 min, m/z: 408.1 [M+H] ⁺ .	4-(氨基甲基)苯甲酸
	L18	2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮杂环丁烷-3-基}乙酸		LCMS (方法A): 2.56 min, m/z: 372.1 [M+H] ⁺ .	2-(氮杂环丁烷-3-基)乙酸

[2082] 中间体L19: 7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸



[2084] 步骤1: 7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸

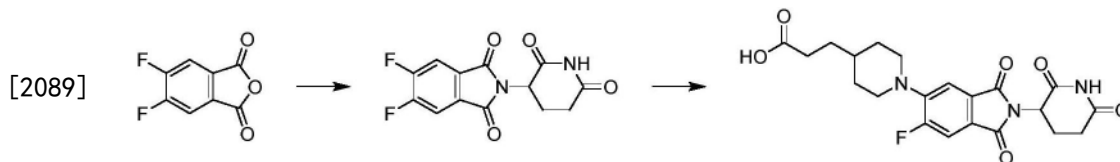
[2085] 向7-[(叔丁氧基)羰基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸(1.0g, 3.71mmol)于1,4-二噁烷(9mL)中的溶液中添加4M HCl/1,4-二噁烷(5mL)。将反应在RT下搅拌30min,然后浓缩,以得到呈黄色固体的标题化合物(600mg, 96%)。LCMS(方法A2): 0.44min, m/z: 170.312, [M+H]⁺。

[2086] 步骤2: 7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸

[2087] 将7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸(650mg, 3.84mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-

氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1.27g,4.60mmol)和DIPEA(1.48g,11.5mmol)于DMSO(6mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将混合物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(70mg,28%)。LCMS(方法A2):3.86min,m/z:426.4[M+H]⁺。

[2088] 中间体L20:3-{1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙酸



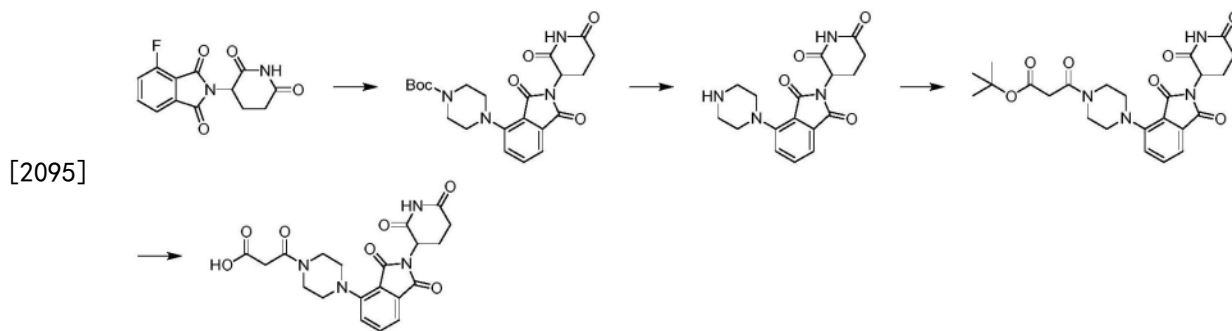
[2090] 步骤1:2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2091] 将5,6-二氟-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.0g,5.43mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(894.1mg,6.97mmol)和AcOK(689.8mg,7.03mmol)于AcOH(50mL)中的混合物在120℃下搅拌16h。用饱和NaHCO₃水溶液将混合物调节至pH=8-9,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc=2/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(353.9mg,22%)。LCMS(方法A2):2.73min.,m/z:295.1[M+H]⁺。

[2092] 步骤2:3-{1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}丙酸

[2093] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(200mg,679μmol)、3-(哌啶-4-基)丙酸(118.5mg,750μmol)和DIPEA(351.43mg,2.71mmol)于DMSO(10mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。一旦冷却,将混合物用盐水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(71.5mg,24%)。LCMS(方法A2):2.85min;432.1[M+H]⁺。

[2094] 中间体L21:3-{4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}-3-氧代丙酸



[2096] 步骤1:4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2097] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(400mg,1.44mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(294mg,1.58mmol)和DIPEA(557mg,4.31mmol)于DMSO(10mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH,30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(305mg,48%)。LCMS(方法A2):3.36min,m/z:343.1[M-Boc]⁺。

[2098] 步骤2: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2099] 将4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(305mg, 689 μ mol)于4M HCl/1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在RT下在N₂下搅拌1h。将混合物用H₂O(100mL)稀释,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(207mg, 88%)。LCMS(方法A2): 0.91min, m/z: 343.2[M+H]⁺。

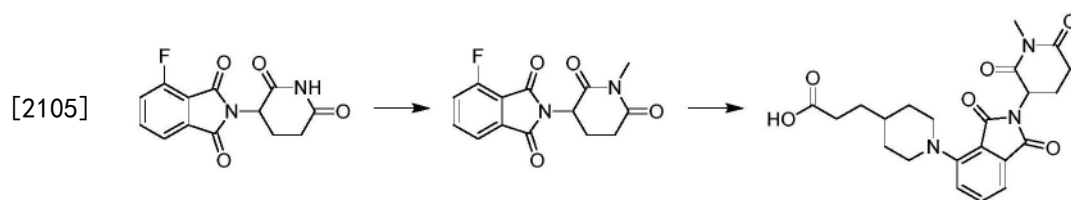
[2100] 步骤3: 3-{4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}-3-氧代丙酸叔丁酯

[2101] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(130mg, 379 μ mol)、3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酸(66.6mg, 416 μ mol)、HATU(158mg, 416 μ mol)和DIPEA(146mg, 1.13mmol)于DMF(5mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌12h。将混合物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 25:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(30.0mg, 16%)。LCMS(方法A2): 2.97min, m/z: 429.1[M+H]⁺。

[2102] 步骤4: 3-{4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}-3-氧代丙酸

[2103] 将3-(4-{1-[(3Z)-1-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-亚甲基-2,5-二氧化吡咯烷-3-亚基]乙基}哌嗪-1-基)-3-氧代丙酸叔丁酯(30mg, 63.2 μ mol)于4M HCl/1,4-二噁烷(7mL)中的溶液在RT下在N₂下搅拌1h。将混合物用H₂O(30mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH, 25:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(27.0mg, 47%)。LCMS(方法A2): 2.65min, m/z: 429.1[M+H]⁺。

[2104] 中间体L22: 3-{1-[2-(1-甲基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙酸



[2106] 步骤1: 4-氟-2-(1-甲基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

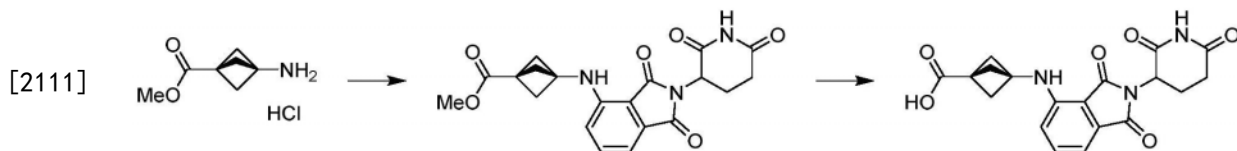
[2107] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(300mg, 1.08mmol)、K₂CO₃(445mg, 3.23mmol)和MeI(228mg, 1.61mmol)于DMF(3mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。将混合物通过硅藻土过滤,并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液浓缩,并将残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc, 1:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(300mg, 95%)。LCMS(方法A): 2.87min, m/z: 291.3[M+H]⁺。

[2108] 步骤2: 3-{1-[2-(1-甲基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙酸

[2109] 将3-(哌啶-4-基)丙酸(161mg, 1.02mmol)、4-氟-2-(1-甲基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(266mg, 918 μ mol)和DIPEA(263mg, 2.04mmol)于DMSO

(4mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物用水(500mL)稀释,并用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE: EtOAc, 1/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(100mg, 23%)。LCMS(方法A2): 3.05min, m/z : 427.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2110] 中间体L23: 3- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸



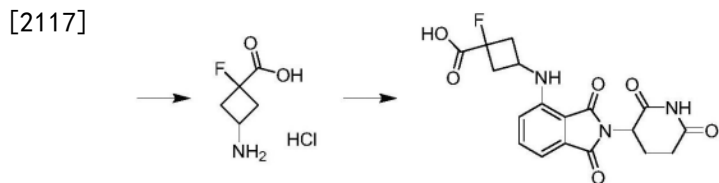
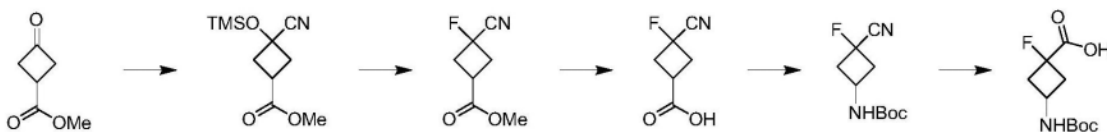
[2112] 步骤1: 3- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[2113] 将2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(300mg, 1.08mmol)、3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(182mg, 1.29mmol)和DIPEA(417mg, 3.23mmol)于DMSO(5mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物用EtOAc和水稀释。将有机层分离,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(PE/EtOAc=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(356mg, 83%)。LCMS(方法A): 2.98min, 398.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2114] 步骤2: 3- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

[2115] 向3- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(300mg, 754 μmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl水溶液(2mL),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并用饱和 Na_2CO_3 水溶液将残留物调节至pH=6。将沉淀物通过过滤收集,然后通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(266mg, 92%)。LCMS(方法A): 2.50min, m/z : 384.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2116] 中间体L24: 3- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} -1-氟环丁烷-1-甲酸



[2118] 步骤1: 3-氰基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯

[2119] 将3-氧代环丁烷-1-甲酸甲酯(2.2g, 17.1mmol)和 ZnI_2 (60.0mg, 188 μmol)的悬浮液在RT下搅拌10min,然后逐滴添加TMSCN(3.39g, 34.2mmol),以将内部温度维持处于50℃以下。将混合物在RT下搅拌过夜,然后在减压下浓缩,以得到呈约2:1的非对映异构体混合

物的标题化合物 (3.8g, 98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.54-2.51 (m, 3H), 0.17 (s, 9H)。

[2120] 步骤2: 3-氰基-3-氟环丁烷-1-甲酸甲酯

[2121] 向3-氰基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯 (1g, 4.39mmol) 于DCM中的0℃溶液中添加morph-DAST (1.53g, 8.78mmol), 并将混合物在0℃下搅拌20min, 然后添加conc. HCl (470mg, 1.65mmol)。将所得溶液温热至RT并搅拌过夜, 然后倒入饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 中, 并用DCM (70mL) 萃取。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE:EA=10/1) 纯化, 以得到呈棕色油的标题产物 (440mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.79 (s, 3H), 3.40 (t, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H)。

[2122] 步骤3: 3-氰基-3-氟环丁烷-1-甲酸

[2123] 向3-氰基-3-氟环丁烷-1-甲酸甲酯 (9g, 57.2mmol) 于THF (50mL) 中的溶液中逐滴添加LiOH·H₂O (2.40g, 57.2mmol) 于H₂O (150mL) 中的溶液。将反应在RT下搅拌16h, 然后用EtOAc (100mL) 稀释。收集水层并用10% NaHSO₄水溶液酸化至pH=2, 然后用EtOAc (3x150mL) 萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物 (5g, 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.47 (t, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H)。

[2124] 步骤4: N-[3-氰基-3-氟环丁基]氨基甲酸叔丁酯

[2125] 向3-氰基-3-氟环丁烷-1-甲酸 (4g, 27.9mmol) 和Et₃N (4.22g, 41.8mmol) 于t-BuOH (35mL) 和MePh (28mL) 中的混合物中分批添加DPPA (9.95g, 36.2mmol)。将反应缓慢加热至回流, 搅拌过夜。一旦冷却, 将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液 (200mL) 中, 并用EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE:EtOAc=4:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (1.6g, 27%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 4.85 (bs, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 1.61 (s, 9H)。

[2126] 步骤5: 3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-1-氟环丁烷-1-甲酸

[2127] 将N-[3-氰基-3-氟环丁基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 2.33mmol) 于1M NaOH (6mL) 和MeOH (3mL) 中的混合物在RT下搅拌48h。将混合物浓缩, 并将水性残留物用DCM (20mL) 洗涤, 用10% NaHSO₄水溶液酸化至pH=2, 并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到呈棕色固体的标题产物 (290mg, 53%)。LCMS (方法A): 2.65min; m/z: 256.1 [M+Na]⁺。

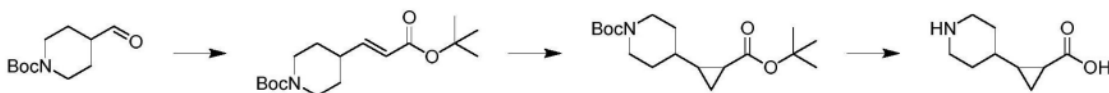
[2128] 步骤6: 3-氨基-1-氟环丁烷-1-甲酸

[2129] 向3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-1-氟环丁烷-1-甲酸 (110mg, 0.47mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (3mL), 并将反应在RT下搅拌4h。将混合物浓缩, 以得到呈黄色固体的HCl盐标题产物 (60mg, 95%)。

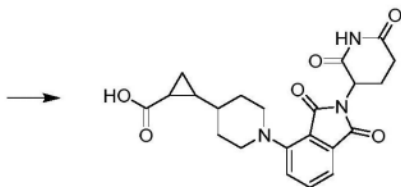
[2130] 步骤7: 3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-1-氟环丁烷-1-甲酸

[2131] 向3-氨基-1-氟环丁烷-1-甲酸 (150mg, 1.12mmol) 于DMSO (2mL) 中的溶液中添加DIPEA (602mg, 4.66mmol) 和2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (257mg, 0.93mmol), 并将反应在100℃下在N₂下搅拌16h。将反应浓缩, 并将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=5/1) 纯化, 以得到呈黄色固体 (约2:1的非对映异构体混合物) 的标题产物 (100mg, 28%)。LCMS (方法A): 1.72min; m/z: 390.1 [M+H]⁺。

[2132] 中间体L25: 2- {1- [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 哌啶-4-基} 环丙烷-1-甲酸



[2133]



[2134] 步骤1: 4- [(1E)-3- (叔丁氧基) -3-氧代丙-1-烯-1-基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2135] 向2- (二乙氧基磷酰基) 乙酸叔丁酯 (5g, 19.4mmol) 于THF (30mL) 中的0℃溶液中逐滴添加MeMgBr (3.53g, 29.1mmol)。将反应在0℃下在N₂下搅拌30min, 然后添加4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.21g, 19.4mmol)。将混合物温热至RT并搅拌5h。将混合物浓缩, 并将残留物倒入水 (50mL) 中稀释并用EtOAc (3x150mL) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE/EA=200:1-50:1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (4.40g, 73%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 6.79 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.12 (dd, 2H), 2.76 (dt, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.50-1.32 (m, 2H)。

[2136] 步骤2: 4- {2- [(叔丁氧基) 羰基] 环丙基} 哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2137] 将Me₃S(I)O (704mg, 3.20mmol) 和t-BuOK (538mg, 4.80mmol) 于DMSO (10mL) 中的混合物在RT下搅拌30min, 然后添加4- [(1E)-3- (叔丁氧基) -3-氧代丙-1-烯-1-基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.60mmol)。将反应在RT下在N₂下搅拌5h。将混合物浓缩, 然后倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法 (PE:EtOAc=50:1-2:1) 纯化, 以得到呈黄色油的标题化合物 (420mg, 81%)。LCMS (方法A): 2.39min, m/z: 348.2 [M+Na]⁺。

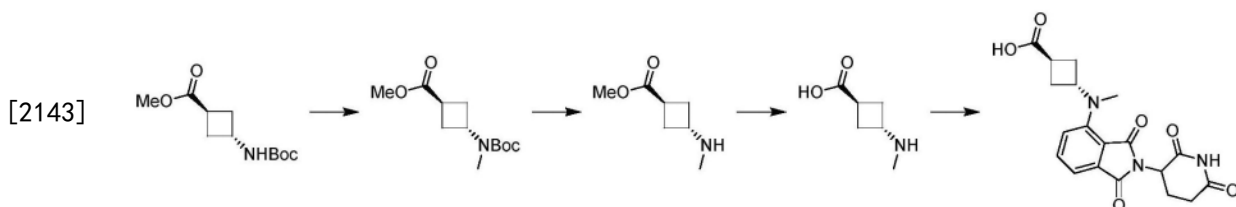
[2138] 步骤3: 2- (哌啶-4-基) 环丙烷-1-甲酸

[2139] 向4- {2- [(叔丁氧基) 羰基] 环丙基} 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.53mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (4mL), 并在RT下搅拌反应2h。将混合物在减压下浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物 (415mg, >100%)。LCMS (方法A): 0.71min, m/z: 170.1 [M+H]⁺。

[2140] 步骤4: 2- {1- [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 哌啶-4-基} 环丙烷-1-甲酸

[2141] 向2- (哌啶-4-基) 环丙烷-1-甲酸 (415mg, 2.45mmol) 于二噁烷 (40mL) 中的溶液中添加DIPEA (1.57g, 12.2mmol) 和2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮 (257mg, 0.93mmol), 并将反应在100℃下在N₂下搅拌16h。将反应在减压下浓缩, 并将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=5/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (150mg, 14%)。LCMS (方法A): 1.90min; m/z: 426.10 [M+H]⁺。

[2142] 中间体L26: (反式)-3- { [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] (甲基) 氨基} 环丁烷-1-甲酸



[2144] 步骤1: (反式)-3-[[(叔丁氧基)羰基] (甲基)氨基] 环丁烷-1-甲酸甲酯

[2145] 向 (反式)-3-[[(叔丁氧基)羰基]氨基] 环丁烷-1-甲酸甲酯 (500mg, 2.18mmol) 于 THF (10mL) 中的混合物中分批添加 NaH (261mg, 10.9mmol)。在 RT 下搅拌直至反应完成 (通过 TLC 监测), 然后用水 (250mL) 稀释并用 EtOAc (3x150mL) 萃取。将合并的有机相洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO_4), 并浓缩, 以得到呈白色油的标题化合物 (420mg, 79%)。

[2146] 步骤2: (反式)-3- (甲基氨基) 环丁烷-1-甲酸甲酯

[2147] 将 (反式)-3-[[(叔丁氧基)羰基] (甲基)氨基] 环丁烷-1-甲酸甲酯 (420mg, 1.72mmol) 于 4M HCl/二噁烷 (20mL) 中的溶液在 RT 下搅拌 20min。将混合物浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物 (210mg, >86%)。

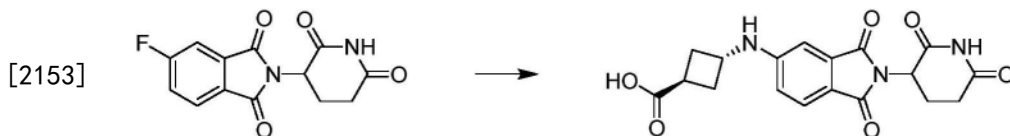
[2148] 步骤3: (反式)-3- (甲基氨基) 环丁烷-1-甲酸

[2149] 将 (反式)-3- (甲基氨基) 环丁烷-1-甲酸甲酯 (210mg, 1.46mmol) 和 NaOH (116mg, 2.92mmol) 于 50% MeOH 水溶液 (10mL) 中的混合物在 60°C 下在 N_2 下搅拌 2h。将混合物浓缩, 然后将残留物用水稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 以得到呈黄色固体的标题产物 (120mg, 64%)。LCMS (方法B): 0.33min, m/z 129.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2150] 步骤4: (反式)-3-[[2- (2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] (甲基)氨基] 环丁烷-1-甲酸

[2151] 将 (反式)-3- (甲基氨基) 环丁烷-1-甲酸 (100mg, 774 μmol)、DIPEA (299mg, 2.32mmol) 和 2- (2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (257mg, 0.93mmol) 于 DMSO (5mL) 中的混合物在 100°C 下在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 然后将残留物倒入水中, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过 Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (50.0mg, 22%)。LCMS (方法B): 1.65min, m/z 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2152] 中间体 L27: (反式)-3-[[2- (2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氨基] 环丁烷-1-甲酸

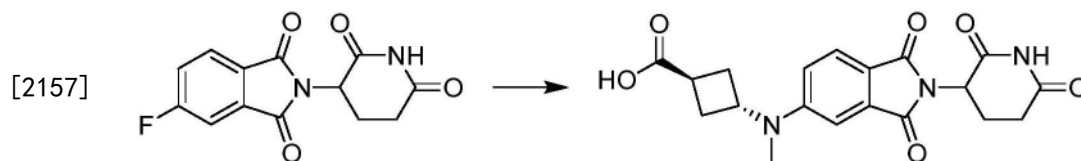


[2154] 步骤1: (反式)-3-[[2- (2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氨基] 环丁烷-1-甲酸

[2155] 将 (反式)-3-氨基环丁烷-1-甲酸 (100mg, 868 μmol)、2- (2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (239mg, 868 μmol) 和 DIPEA (336mg, 2.60mmol) 于 DMSO (5mL) 中的混合物在 100°C 下在 N_2 下搅拌 2h。将混合物过滤, 并将滤液用乙酸乙酯和水稀释。将各层分离, 并将有机层用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残留物通过 prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (70.0mg, 22%)。LCMS (方法C):

2.75min, m/z : 372.7 $[M+H]^+$ 。

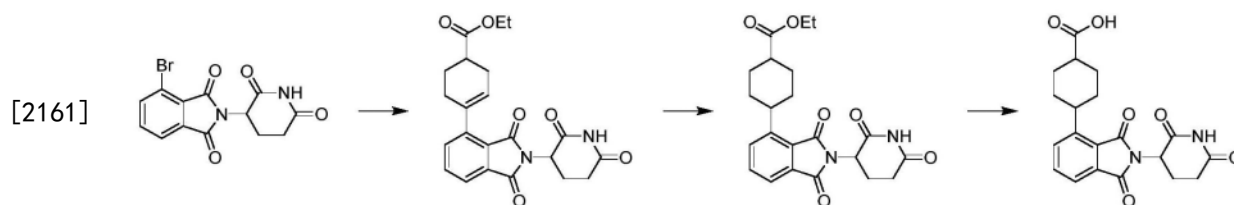
[2156] 中间体L28: (反式)-3- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] (甲基)氨基} 环丁烷-1-甲酸



[2158] 步骤1: (反式)-3- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] (甲基)氨基} 环丁烷-1-甲酸

[2159] 类似于中间体L27, 标题化合物使用 (反式)-3- (甲基氨基) 环丁烷-1-甲酸来制备。获得呈黄色固体的化合物 (100mg, 22%)。LCMS (方法B): 1.60min, m/z 386.1 $[M+H]^+$ 。

[2160] 中间体L29: 4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] 环己烷-1-甲酸



[2162] 步骤1: 4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] 环己-3-烯-1-甲酸乙酯

[2163] 将4-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (500mg, 1.48mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 环己-3-烯-1-甲酸乙酯 (495mg, 1.77mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (108mg, 148μmol) 和Na₂CO₃ (469mg, 4.43mmol) 于1,4-二噁烷:H₂O (5:1, 20mL) 中的混合物在100℃下搅拌3h。将混合物浓缩, 并用稀HCl将残留物调节至pH=7, 然后用H₂O (80mL) 稀释, 并用EtOAc (3x80mL) 萃取。将合并的有机物在减压下浓缩并将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=30/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (324mg, 53%)。LCMS (方法B): 2.27min, m/z 411.2 $[M+H]^+$ 。

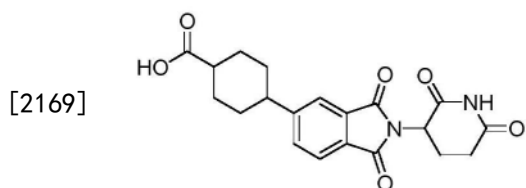
[2164] 步骤2: 4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] 环己烷-1-甲酸乙酯

[2165] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] 环己-3-烯-1-甲酸乙酯 (324mg, 789μmol) 和雷尼-Ni (463mg, 7.89mmol) 于EtOAc (15mL) 中的混合物在RT下在H₂气氛 (5MPa) 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=30/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (169mg, 52%)。LCMS (方法B): 2.44min, m/z 413.2 $[M+H]^+$ 。

[2166] 步骤3: 4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] 环己烷-1-甲酸

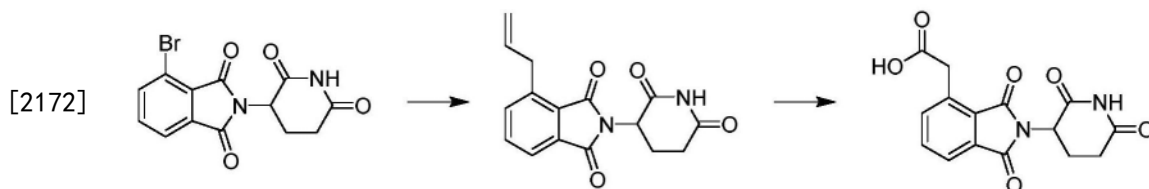
[2167] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基] 环己烷-1-甲酸乙酯 (169mg, 409μmol) 于4M HCl/二噁烷 (10mL) 中的溶液在50℃下搅拌2h。将混合物浓缩并将残留物通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的标题产物 (20mg, 13%)。LCMS (方法B): 1.75min, m/z 407.1 $[M+Na]^+$ 。

[2168] 中间体L30:4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己烷-1-甲酸



[2170] 标题化合物根据针对中间体L29的合成的程序,由2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮来制备。获得呈白色固体的标题化合物(120mg,86%)。LCMS(方法B):1.79min,m/z:385.2[M+H]⁺。

[2171] 中间体L31:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]乙酰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



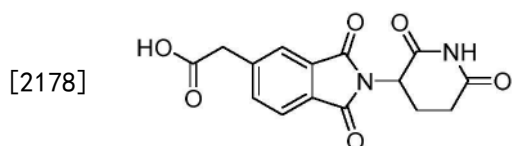
[2173] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(丙-2-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2174] 向4-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(400mg,1.18mmol)于1,4-二噁烷/H₂O(4/1,10mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(594mg,3.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂(87mg,118μmol)和K₂CO₃(490mg,3.54mmol),并将反应在100℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层收集,用盐水洗涤,并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH=30:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(200mg,57%)。LCMS(方法B):2.09min,m/z:299[M+H]⁺。

[2175] 步骤2:2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]乙酸

[2176] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(丙-2-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(100mg,335μmol)于CCl₄(0.5mL)、H₂O(0.5mL)和MeCN(1mL)的混合物中的溶液中添加RuCl₃(7mg,33.7μmol)和NaIO₄(359mg,1.67mmol),并将混合物在40℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH=40:1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(80.0mg,76%)。LCMS(方法B):1.21min;m/z:317.1[M+H]⁺。

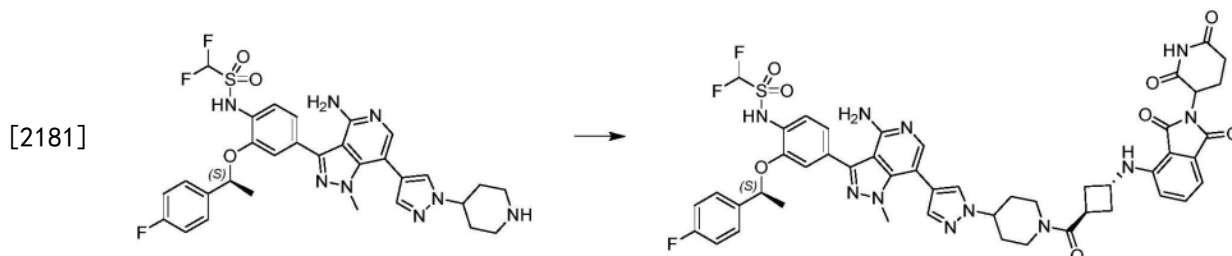
[2177] 中间体L32:2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙酸



[2179] 标题化合物根据针对中间体L31的合成的程序,由2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-

溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮来制备。获得呈黄色油的标题化合物(130mg,73%)。LCMS(方法B):1.11min,m/z:317.1[M+H]⁺。

[2180] 化合物1047:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

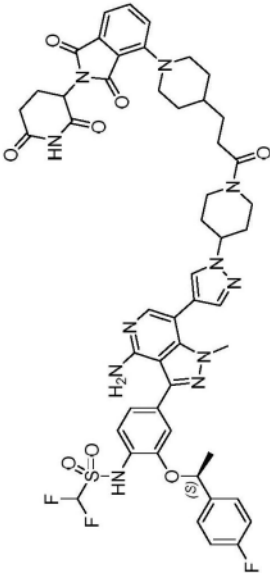
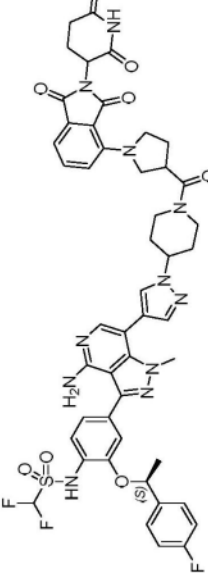
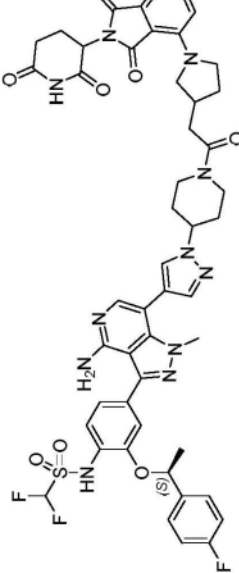


[2182] 步骤1:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

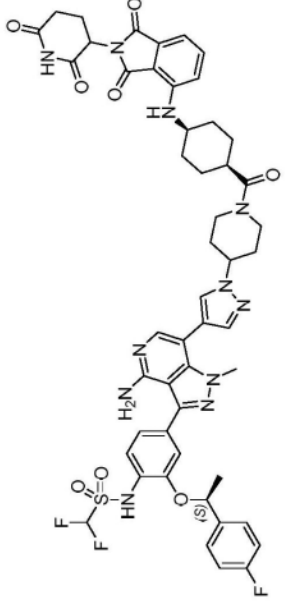
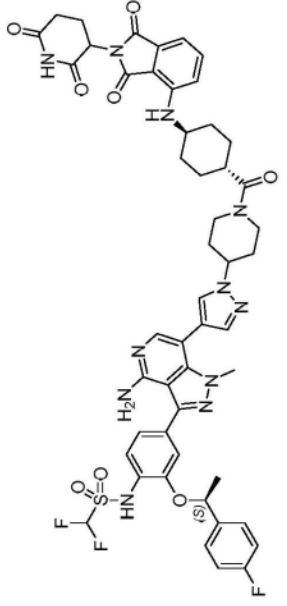
[2183] 将(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷-1-甲酸(400mg,1.07mmol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺(685mg,1.07mmol)、HATU(407mg,1.07mmol)和DIPEA(138mg,1.07mmol)于DMF(10mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物过滤,然后将滤液用EtOAc和水稀释。将各层分离,并将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(85.0mg,8%)。LCMS(方法A2):3.17min,m/z:497.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),8.01(s,1H),7.60(d,J=4.9Hz,2H),7.58-7.50(m,3H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),7.11-6.97(m,3H),6.92(d,J=8.6Hz,1H),6.59(d,J=6.2Hz,1H),5.65(d,J=6.4Hz,3H),5.07(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.50(q,J=11.5,10.5Hz,2H),4.09(q,J=6.8Hz,1H),3.80(d,J=13.2Hz,1H),3.68(s,3H),3.48(t,J=5.1Hz,1H),3.16(t,J=12.8Hz,1H),2.96-2.77(m,2H),2.68(s,2H),2.25(s,2H),2.11(d,J=12.4Hz,2H),1.94-1.76(m,2H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.43(s,1H),1.24(s,3H)。

[2184] 以下实例根据针对化合物1047的合成的程序,使用步骤1中所指示的中间体来制备。

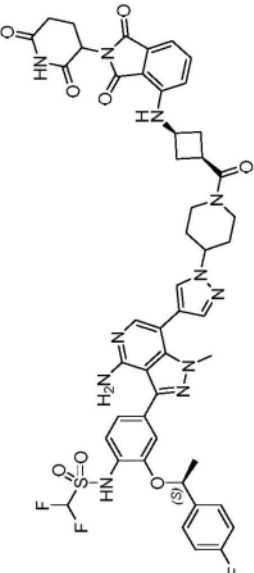
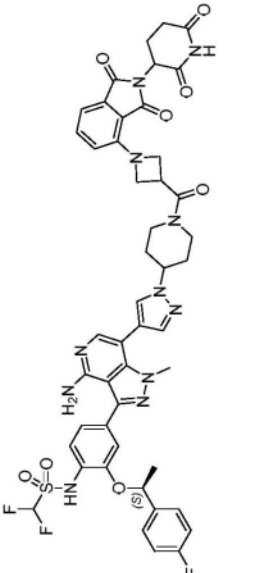
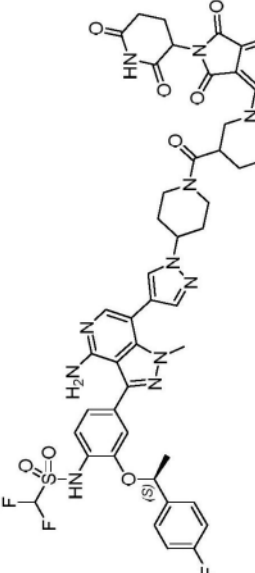
[2186]

1043 	N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L4。 LCMS (方法 A2): 2.94 min, m/z: 1036.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 6.2, 2.6 Hz, 3H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.21-7.09 (m, 4H), 6.94 (d, <i>J</i> = 52.6 Hz, 1H), 5.66 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 4.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.23 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.94-2.67 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.24-1.89 (m, 4H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 0.87 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H)。
1054 	N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-羧基]哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L5。 LCMS (方法 A1): 2.81 min, m/z: 497.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 6H), 7.17-7.02 (m, 7H), 5.93 (s, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (q, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.76-3.57 (m, 9H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.22-1.84 (m, 8H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。
1053 	N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺]哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L6。 LCMS (方法 A1): 2.96 min, m/z: 504.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> =

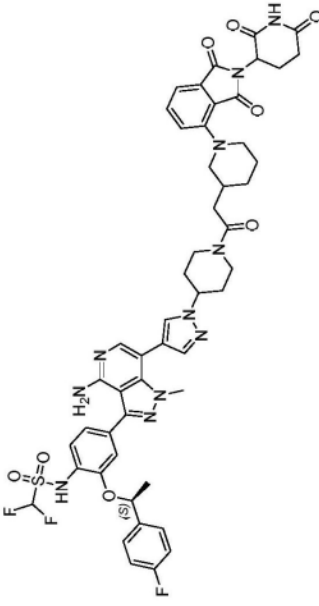
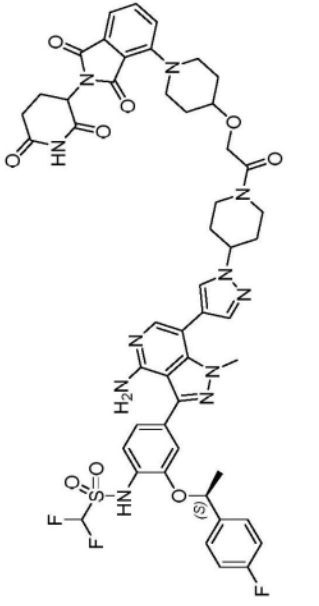
[2187]

		8.3, 5.4 Hz, 4H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 7.03-6.74 (m, 1H), 5.65 (dd, $J = 12.4$, 6.0 Hz, 3H), 5.06 (dd, $J = 12.8$, 5.4 Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.41 (m, 3H), 2.95-2.72 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.19-2.05 (m, 3H), 2.02-1.78 (m, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.35-1.19 (m, 2H)。
1071		N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(顺式)-4-{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环己烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L7。 LCMS: (方法 A): 2.96 min, m/z: 1022.3 $[M+H]^+$。 ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12.65 (s, 2H), 11.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。
1058		N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-4-{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环己烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L8。 LCMS: (方法 A): 2.87 min, m/z: 1022.3 $[M+H]^+$。 ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.07 (m, 7H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.65 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8$, 5.4 Hz, 1H), 4.67-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 6H), 1.75 (dd, $J = 13.1$, 6.9 Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.56-1.18 (m, 8H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)。

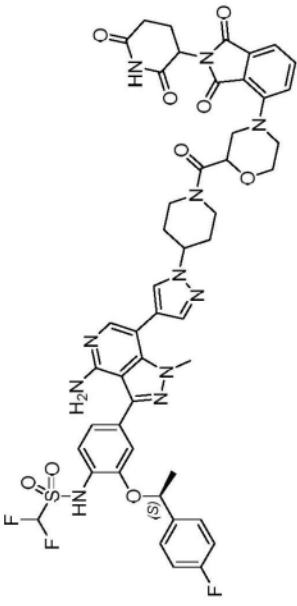
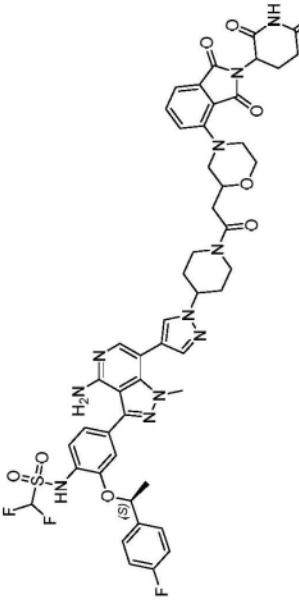
[2188]

1055		N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[1-(顺式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L9。 LCMS (方法 A1): 2.84 min, m/z: 497.8 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 5H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.02 (m, 7H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 2H), 4.09 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 3H), 2.80-2.57 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.14-2.19 (m, 8H), 1.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H)。
1051		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮杂环丁烷-3-羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L10。 LCMS (方法 A2): 2.90 min, m/z: 980.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.07 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.67-7.46 (m, 6H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.33 (t, <i>J</i> = 54.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 5.12-5.01 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 4.29 (dt, <i>J</i> = 16.9, 7.2 Hz, 2H), 3.91 (q, <i>J</i> = 7.7, 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.97-2.58 (m, 5H), 1.99 (ddt, <i>J</i> = 62.0, 37.0, 13.1 Hz, 5H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。
1077		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-3-羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L11。 LCMS (方法 A): 2.89 min; m/z: 1008.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.14-11.01 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (td, <i>J</i> = 5.7, 2.3 Hz, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 55.0 Hz, 2H),

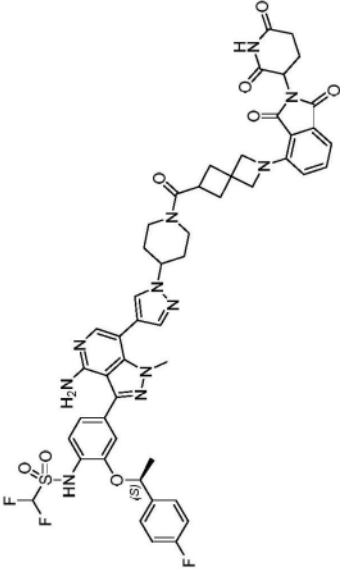
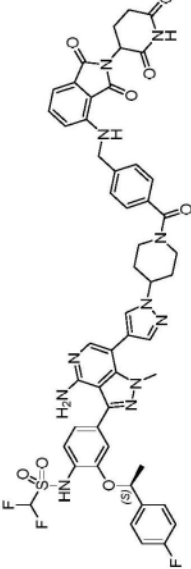
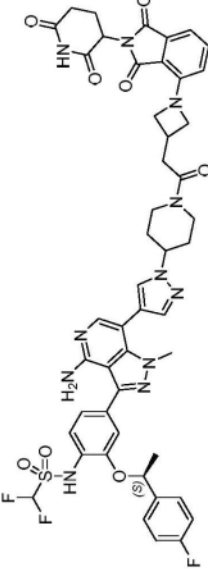
[2189]

		5.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36-4.16 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 30.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (p, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.33 (p, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。
1073		N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[1,3-二氧代-2-(2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-3-基}乙氧基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L12。 LCMS (方法 A): 2.89 min, m/z 1022.1 $[M+H]^+$。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.10 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 2H), 7.57 (s, 3H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 5.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.11 (s, 4H), 2.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 44.0$ Hz, 4H), 1.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。
1072		N-[4-[4-氨基-7-(1-{1-[2-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}氧基)乙氧基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L13。 LCMS (方法 A): 2.08 min, m/z: 1038.2 $[M+H]^+$。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12.68 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 52.6$ Hz, 2H), 5.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

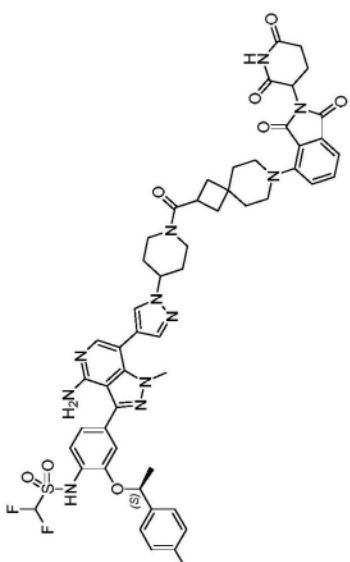
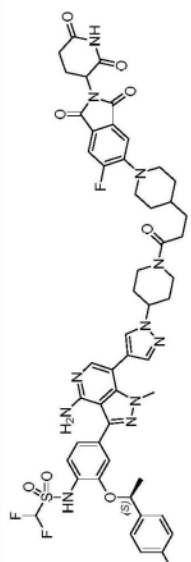
[2190]

1070 	N-[4-(4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吗啉-2-羰基}嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L14。 LCMS (方法 C): 3.51 min, m/z: 505.2 [M+2H]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.2 Hz, 3H), 7.22-7.09 (m, 5H), 6.96 (d, <i>J</i> = 52.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.66 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 32.5 Hz, 4H), 4.21 (t, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.91-3.75 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.14 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 3H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。
1081 	N-[4-(4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吗啉-2-基}乙酰胺)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L15。 LCMS (方法 C): 3.68 min, m/z: 1025.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.10 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 28.7 Hz, 3H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.21-7.11 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 4.51 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 5H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 2.93-2.72 (m, 6H), 2.67 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (q, <i>J</i> = 6.9, 6.3 Hz, 5H), 1.84 (s, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.85 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H)。

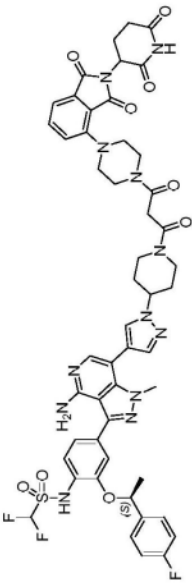
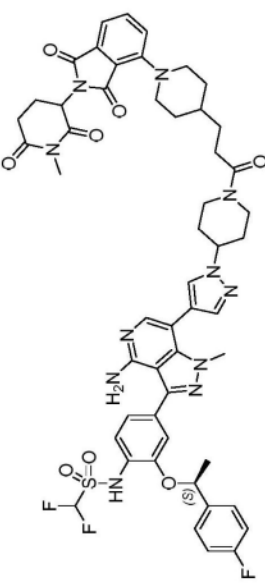
[2191]

1074		N-[4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L16。 LCMS (方法 A): 2.62 min, m/z: 1020.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.42 (dq, <i>J</i> = 11.7, 5.7, 4.0 Hz, 3H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。
1093		N-[4-{4-氨基-7-(1-{1-[4-({2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氨基)甲基]苯甲酰基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L17。 LCMS (方法 A): 2.88 min, m/z: 1030.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 20.8, 6.4 Hz, 5H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 4H), 6.76 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.53 (td, <i>J</i> = 11.0, 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.23-1.85 (m, 6H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)。
1112		N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮杂环丁烷-3-基}乙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L18。 LCMS (方法 A): 2.95 min, m/z: 994.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz,

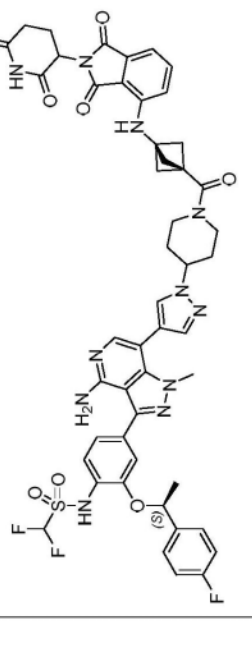
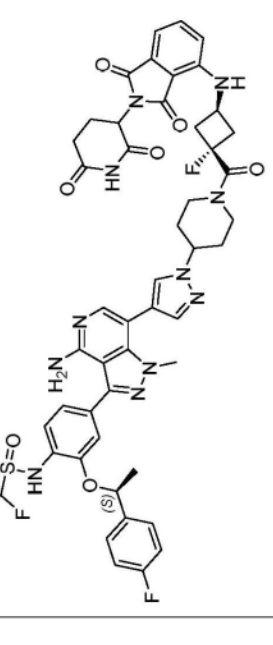
[2192]

		DMSO-<i>d</i>₆): 10.99 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.57 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H)。
1069		N-[4-(4-氨基-7-[1-(1-{7-[2-(2,6-二氯代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羰基}吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-<i>c</i>]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L19。 LCMS (方法 A2): 3.01 min, <i>m/z</i>: 524.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dt, <i>J</i> = 15.4, 8.1 Hz, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 52.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.43-2.16 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 7H), 1.92-1.74 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。
1087		N-[4-(4-氨基-7-[1-(1-{3-[1-(2-(2,6-二氯代吡啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]吡啶-4-基}丙酰基)吡啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-<i>c</i>]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L20。 LCMS (方法 A2): 2.95 min, <i>m/z</i>: 1054.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.7 Hz, 2H), 7.21-7.07 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.65 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.49 (dt, <i>J</i> = 11.2, 6.1 Hz, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H),

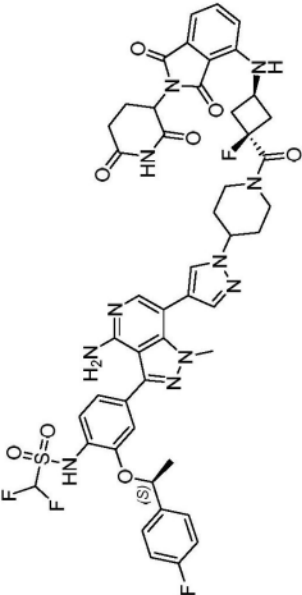
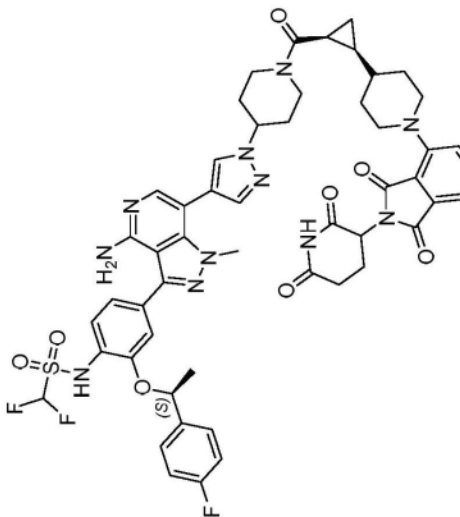
[2193]

		2.67-2.55 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.82 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.50 (q, $J = 9.7, 8.3$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.34 (s, 2H)。
1098		N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{4-[2-(2,6-二氯代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]哌嗪-1-基}-3-氧代丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L21。 LCMS (方法 A2): 2.73 min, m/z: 526.3 $[M+2H]^{2+}$。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 52.9$ Hz, 1H), 5.82-5.61 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.28-3.15 (m, 3H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。
1141		N-[4-(4-氨基-1-甲基-7-{1-[1-(3-{1-[2-(1-甲基-2,6-二氯代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-4-基]哌啶-4-基}丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L22。 LCMS (方法 A2): 3.02 min, m/z: 1050.3 $[M+H]^+$。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.01 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.89 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.95-2.71 (m, 6H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H), 1.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J =$

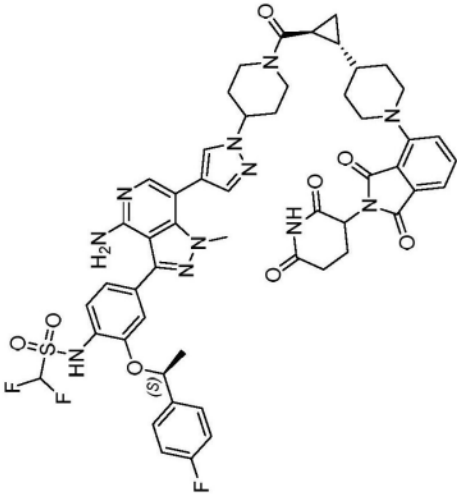
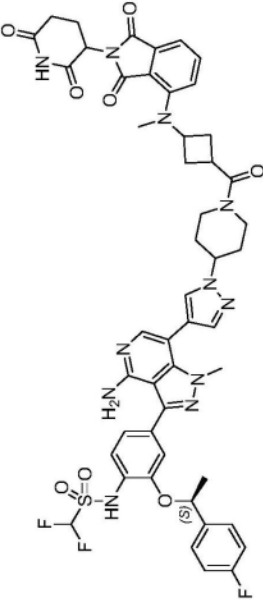
[2194]

1118	 5.8 Hz, 1H), 0.84 (td, $J = 9.3, 8.1, 5.7$ Hz, 1H). N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}双环[1.1.1]戊烷-1-羰基哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基}-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L23。 LCMS (方法 A): 2.95 min, m/z: 1006.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 3H), 7.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.66 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 2H), 4.57 (dq, $J = 11.4, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.88 (ddd, $J = 17.4, 14.1, 5.4$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 2.12 (s, 4H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)
1110	 N-[4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[1-(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-1-氟环丁烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L24。非对映异构体通过 prep-HPLC 分离。 LCMS (方法 A): 2.01 min; m/z: 1012.9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.01 (m, 6H), 6.68 (dd, $J = 37.0, 6.8$ Hz, 2H), 5.65 (dd, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 3H), 5.07 (dt, $J = 12.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.92 (dd, $J = 19.8, 9.5$ Hz, 3H), 2.59 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 2.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

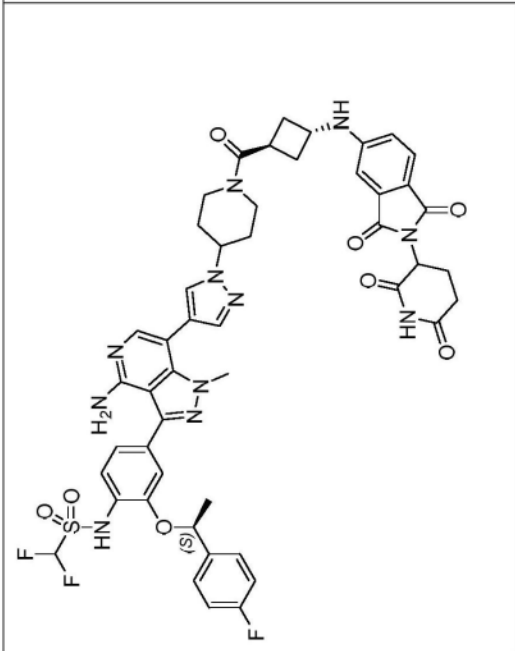
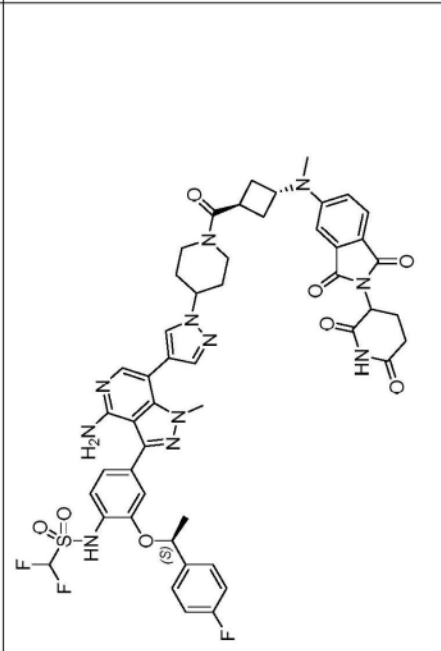
[2195]

1111 	N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(顺式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-1-氟环丁烷羰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L24。非对映异构体通过 prep-HPLC 分离。 LCMS (方法 A): 2.01 min; m/z: 1012.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.10 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.9 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.01 (m, 6H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 37.0, 6.8 Hz, 2H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 12.8, 6.4 Hz, 3H), 5.07 (dt, <i>J</i> = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 19.8, 9.5 Hz, 3H), 2.59 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 2.15 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。
1129 	N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基} (顺式)-环丙烷羰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L25。非对映异构体通过 prep-TLC (DCM:MeOH = 30:1) 分离。 LCMS (方法 A): 2.15 min, m/z: 1048.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.66 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.35 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.95-2.69 (m, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.69 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.9 Hz, 3H), 1.31 (s, 2H), 0.78-0.72 (m, 1H)。

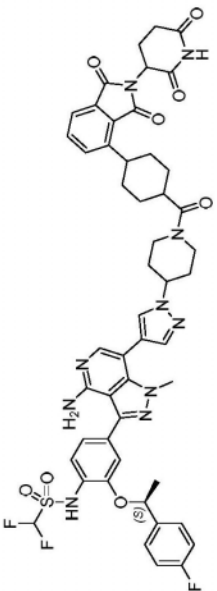
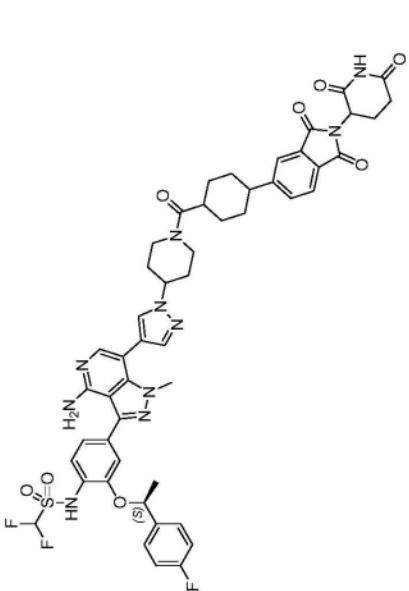
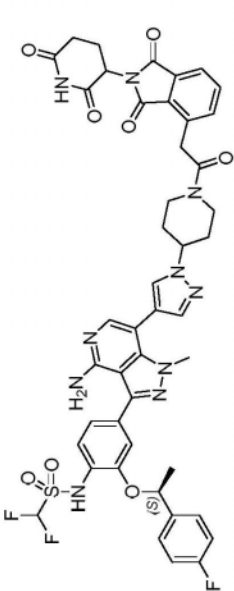
[2196]

1130 	N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]嘧啶-4-基}-(反式)-环丙烷羰基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L25。非对称异构体通过 prep-TLC (DCM:MeOH = 30:1) 分离。LCMS (方法 A): 2.15 min, m/z: 1048.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.66 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.36 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.53-4.35 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.09-2.70 (m, 7H), 2.31 (s, 1H), 2.08 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.02-1.78 (m, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 0.86 (s, 1H), 0.76 (s, 1H)。
1119 	N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基](甲基)氨基}环丁烷羰基)嘧啶-4-基]-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L26。 LCMS (方法 B): 2.02 min, m/z: 504.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 4H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 52.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 3H), 2.85 (dt, <i>J</i> = 22.7, 8.4 Hz, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 4H), 2.43-2.23 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。

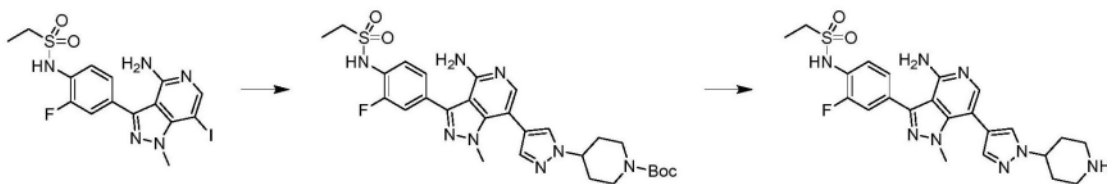
[2197]

1094 	N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L27。 LCMS(方法 B): 3.68 min, m/z 995.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.25 (t, <i>J</i> = 55.0 Hz, 1H), 5.68-5.61 (m, 2H), 5.02 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 14.9, 8.6 Hz, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.84 (q, <i>J</i> = 14.6, 12.3 Hz, 2H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.33 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 4H), 2.00 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.86 (dd, <i>J</i> = 20.9, 10.4 Hz, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。
1106 	N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基](甲基)氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L28。 LCMS (方法 B): 1.92 min, m/z 1009.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.08 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 4H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.09 (m, 8H), 6.97 (d, <i>J</i> = 52.6 Hz, 1H), 5.64 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 3H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 3H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 4H), 1.83 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)。

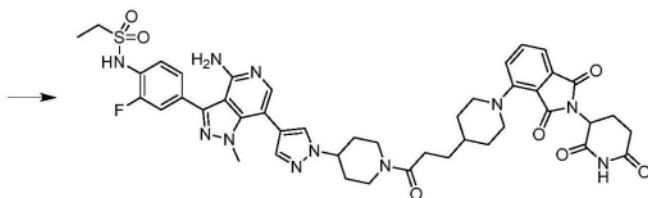
[2198]

1125		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]环己烷羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L29。 LCMS(方法 B): 2.03 min, m/z: 1008 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 4H), 5.65 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 5H), 2.73 (s, 4H), 2.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。
1126		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]环己烷羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L30。 LCMS (方法 B): 1.96 min, m/z: 504.3 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (q, J = 5.5 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 5.66-5.61 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.59 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 18.3 Hz, 5H), 1.83 (s, 4H), 1.67 (dd, J = 37.1, 20.3 Hz, 5H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
1137		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]乙酰胺}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 L31。 LCMS (方法 B): 1.94 min; m/z: 939.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.04 (d, J = 32.8 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 57.1 Hz, 2H), 5.30 (s, 5H), 4.95 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺



[2201]



[2202] 步骤1: 4-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2203] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺(466mg, 980 μ mol)、4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(443.8mg, 1.17mmol)、Na₂CO₃(311.9mg, 2.93mmol)和Pd(dppf)Cl₂(71.2mg, 98.1 μ mol)于80%1,4-二噁烷水溶液(7.5mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=80/1)和反相色谱法纯化,以得到呈棕色固体的标题化合物(490mg, 23%)。LCMS(方法C): 2.63min, m/z: 599.3[M+H]⁺。

[2204] 步骤2: N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺

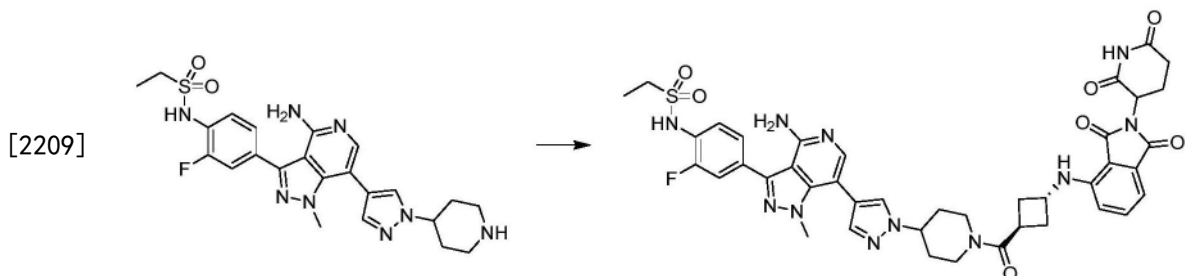
[2205] 向4-{4-[4-氨基-3-(4-乙磺酰胺基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.36g, 601 μ mol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加含4M HCl的1,4-二噁烷(2.5mL),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,以得到呈棕色固体的标题化合物(0.4g, >100%)。LCMS(方法C): 0.46min, m/z: 499.8[M+H]⁺。

[2206] 步骤3: N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基}丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺

[2207] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺(162mg, 326 μ mol)、3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基}丙酸(135mg, 326 μ mol)、HATU(185mg, 489 μ mol)和Et₃N(131mg, 1.30mmol)于DMF(3mL)和MeCN(4mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水(250mL)中,并用DCM(200mLx2)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(66.1mg, 17%)。LCMS(方法C): 2.59min, m/z: 894.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.14(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.73(dd, J=8.5, 7.1Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.63(s, 2H), 7.57(dd, J=11.1, 1.9Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 6.16(s, 2H), 5.18-5.12(m, 1H), 4.57(d, J=12.4Hz, 2H), 4.09(d, J=13.3Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.76(d, J=12.1Hz, 2H), 3.27-3.21(m,

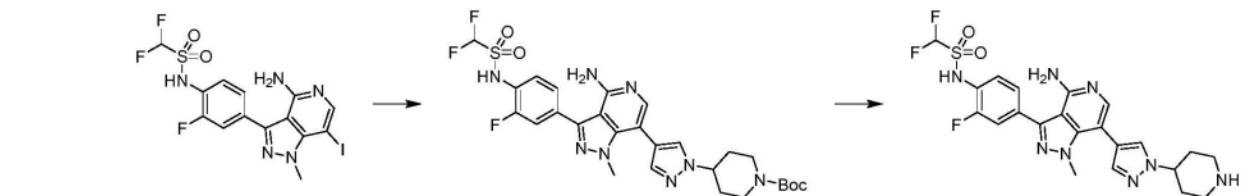
3H), 2.90 (t, J=11.4Hz, 3H), 2.81 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.18 (t, J=15.8Hz, 2H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.87 (d, J=12.0Hz, 3H), 1.58 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.42 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[2208] 化合物1102: N-[4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷羰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基]乙烷-1-磺酰胺

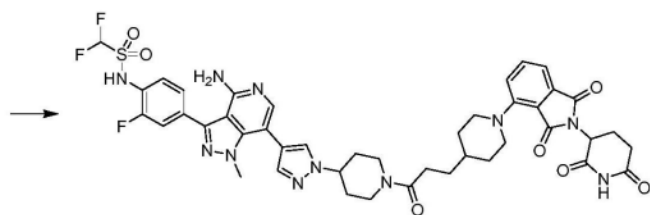


[2210] 将(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷-1-甲酸(53mg, 142 μ mol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基)乙烷-1-磺酰胺(70.7mg, 142 μ mol)、HATU(80.6mg, 212 μ mol)和Et₃N(57.4mg, 568 μ mol)于DMF(2mL)中的混合物在RT下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水(250mL)中,并用DCM(200mLx2)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(40mg, 33%)。LCMS(方法C): 2.44min, m/z: 852.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.10(s, 1H), 9.74(s, 2H), 8.03(s, 1H), 7.64-7.53(m, 4H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.08(d, J=7.1Hz, 1H), 6.92(d, J=8.5Hz, 1H), 6.59(d, J=6.2Hz, 1H), 5.87(s, 2H), 5.07(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.51(t, J=15.6Hz, 2H), 4.09(q, J=6.8Hz, 1H), 3.80(d, J=13.4Hz, 1H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.17(d, J=7.3Hz, 3H), 2.95-2.76(m, 3H), 2.75-2.60(m, 3H), 2.25(s, 3H), 2.11(d, J=12.2Hz, 2H), 2.06-1.96(m, 3H), 1.93-1.78(m, 3H), 1.29(t, J=7.3Hz, 4H)。

[2211] 化合物1113: N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基]丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺



[2212]



[2213] 步骤1: 4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并

[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2214] 将N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(1.0g,2.01mmol)、4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.91g,2.41mmol)、 Na_2CO_3 (639.58mg,6.02mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (1.64g,2.01mmol)于二噁烷: H_2O (5:1,12mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(357.1mg,29%)。LCMS(方法A):1.64min, m/z :621.3[M+H]⁺。

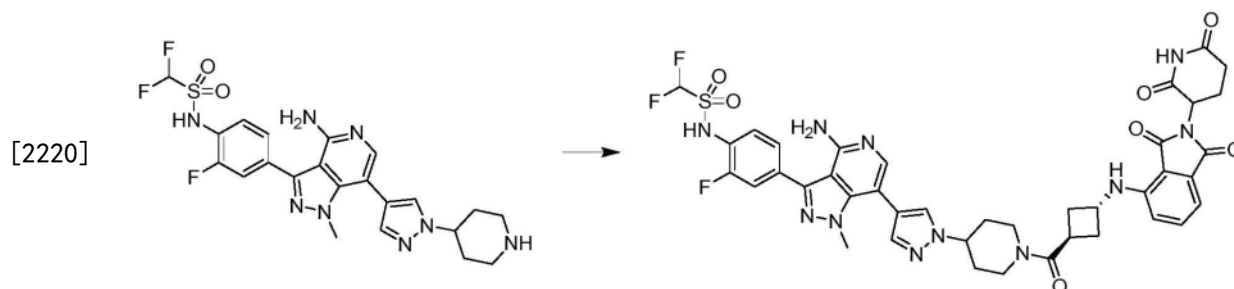
[2215] 步骤2:N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2216] 将4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,241 μmol)于4M HCl/二噁烷(2mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(162.3mg,>100%)。LCMS(方法A):0.67min, m/z :521.2[M+H]⁺。

[2217] 步骤3:N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基]丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

[2218] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(50mg,96.0 μmol)、3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基]丙酸(47.69mg,115 μmol)、HATU(73.09mg,191 μmol)和DIPEA(99.38mg,768 μmol)于DMF(3mL)中的混合物在RT下搅拌12h。将混合物浓缩,然后将残留物倒入水中,并用DCM:MeOH(10:1,50mLx3)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(16.2mg,18%)。LCMS(方法A):2.68min, m/z :458.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6):11.08(s,1H),8.09(s,1H),7.70-7.64(m,2H),7.60(s,1H),7.51(t,J=8.5Hz,1H),7.32(t,J=7.8Hz,4H),6.71(d,J=29.7Hz,3H),5.08(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.56-4.45(m,2H),4.03(d,J=13.5Hz,1H),3.74(s,3H),3.69(d,J=12.0Hz,2H),3.20(dd,J=19.8,7.6Hz,2H),2.89-2.79(m,4H),2.60(d,J=3.3Hz,1H),2.57(d,J=3.7Hz,1H),2.53(d,J=2.1Hz,2H),2.43(t,J=7.5Hz,1H),2.11(t,J=16.0Hz,2H),2.06-1.98(m,1H),1.86-1.75(m,3H),1.53(q,J=6.8Hz,3H),1.42-1.31(m,2H)。

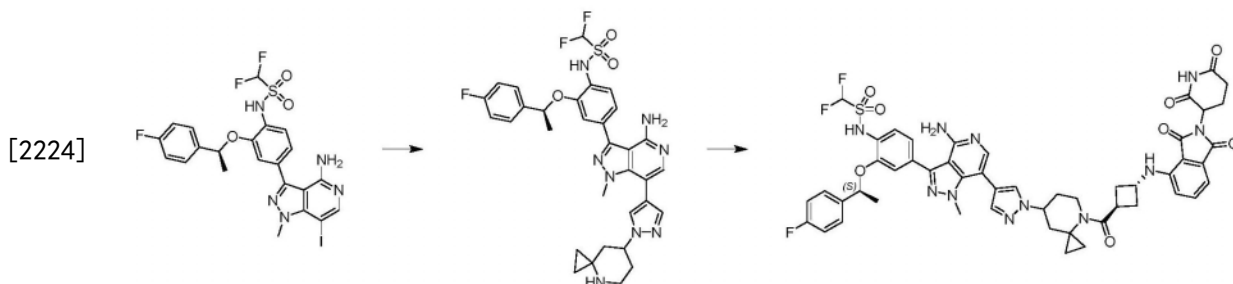
[2219] 化合物1114:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基]环丁烷羰基]哌啶-4-基}-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺



[2221] 步骤1:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(1r,3r) -3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基} 环丁烷羰基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[2222] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(50mg,96.0 μ mol)、(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基} 环丁烷-1-甲酸(53.5mg,144 μ mol)、HATU(43.86mg,115 μ mol)和DIPEA(99.38mg,768 μ mol)于DMF(3mL)中的混合物在RT下搅拌12h。将混合物浓缩,然后将残留物用水稀释,并用DCM:MeOH(10:1,50mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(8.3mg,10%)。LCMS(方法A):1.68min,874.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.98(s,1H),7.66-7.33(m,4H),7.07(d,J=25.3Hz,3H),6.87(d,J=9.5Hz,1H),6.54(d,J=7.6Hz,1H),6.23(t,J=54.9Hz,1H),5.71(s,2H),4.98(s,1H),4.47(s,2H),4.05(s,2H),3.76(d,J=13.2Hz,1H),3.66(s,3H),3.44(s,2H),3.12(s,2H),2.82(d,J=7.9Hz,2H),2.21(s,3H),2.06(s,2H),1.82(s,2H)。

[2223] 化合物1107:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{4-[(1r,3r) -3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基} 环丁烷羰基]-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺



[2225] 步骤1:N-{4-[4-氨基-7-(1-{4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

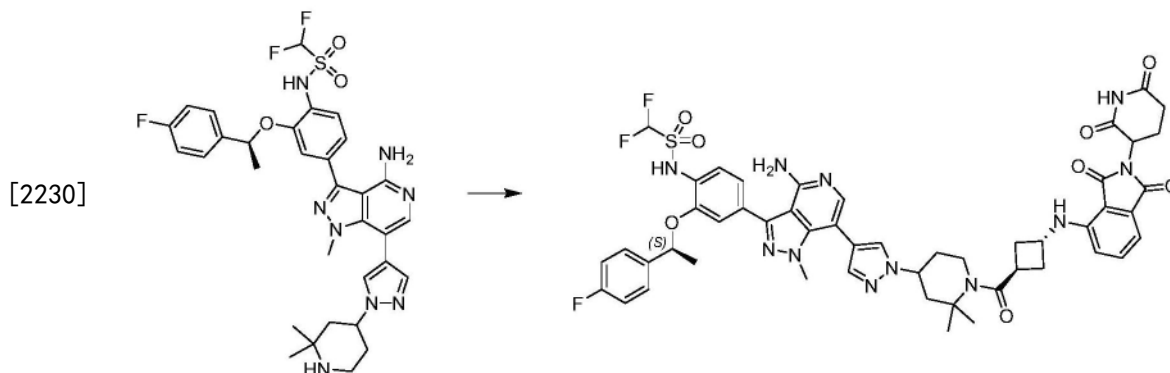
[2226] 标题化合物按照一般程序C1,由中间体A1B1和中间体D2,步骤4制备。获得呈黄色固体的化合物(200mg,60%)。LCMS(方法A):1.63min,m/z:667.3[M+H]⁺。

[2227] 步骤2:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{4-[(1r,3r) -3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基} 环丁烷羰基]-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[2228] 向(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基} 环丁烷-1-甲酸(55.3mg,149 μ mol)、HATU(56.6mg,149 μ mol)和DIPEA(57.7mg,447 μ mol)于DMF(5mL)中的混合物中添加N-{4-[4-氨基-7-(1-{4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺(100mg,149 μ mol),并将混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(30.0mg,20%)。LCMS(方法A):1.91min,m/z:1020.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),8.01(s,

1H), 7.59-7.50 (m, 5H), 7.36 (d, J=8Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.08 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.66 (t, J=54.4Hz, 1H), 6.58 (d, J=6Hz, 1H), 5.66-5.63 (m, 3H), 5.06 (dd, J=4.2Hz, 12.8Hz, 1H), 4.66-4.49 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.35-1.82 (m, 8H), 1.53 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.98-0.64 (m, 4H)

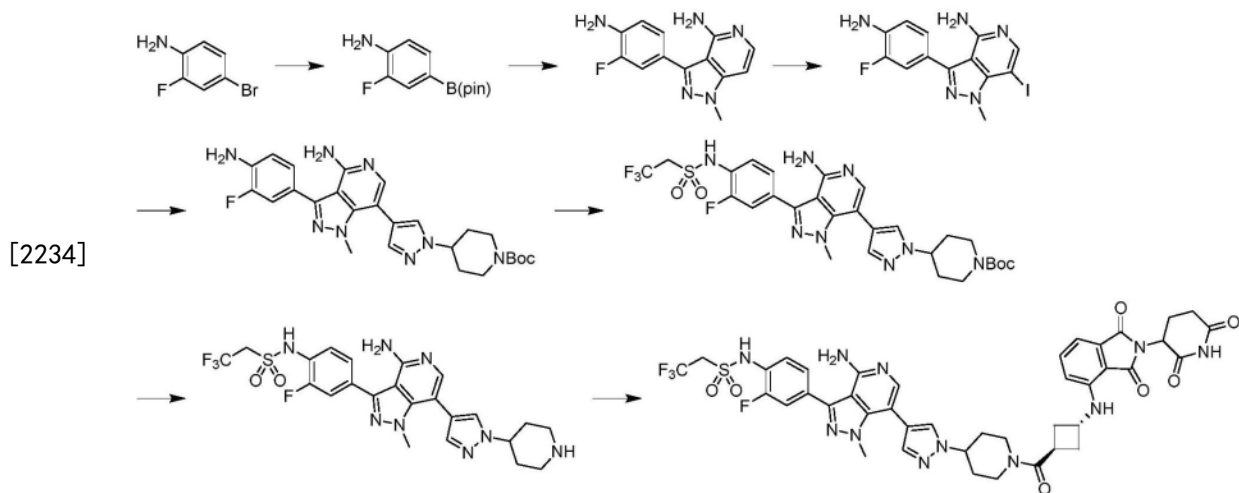
[2229] 化合物1116: N-{4-[4-氨基-7-(1-{2,2-二甲基-1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺



[2231] 步骤1: N-{4-[4-氨基-7-(1-{2,2-二甲基-1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺

[2232] 将N-(4-{4-氨基-7-[1-(2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基}-1,1-二氟甲磺酰胺 (37mg, 55.3 μ mol)、(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁烷-1-甲酸 (20.5mg, 55.3 μ mol) 和NMI (15.8mg, 0.19mmol) 于MeCN (2mL) 中的溶液在RT下搅拌20min, 然后添加TCFH (23.2mg, 83.0 μ mol)。将反应在RT下搅拌过夜, 然后用水稀释并用EtOAc (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=30:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (11mg, 19%)。LCMS (方法A): 1.84min; m/z: 511.8 [M+2H]²⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.12 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (ddd, J=25.5, 12.4, 6.1Hz, 2H), 7.54 (dt, J=9.9, 5.0Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.5Hz, 2H), 7.00-6.81 (m, 3H), 6.47 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.25 (t, J=55.0Hz, 1H), 5.64 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.10 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.26 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.01 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.95 (d, J=16.8Hz, 1H), 2.63 (d, J=17.0Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.18-1.95 (m, 7H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.29 (d, J=11.5Hz, 7H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 2H)。

[2233] 化合物1134: N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺



[2235] 步骤1:2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2236] 向4-溴-2-氟苯胺(2g,10.5mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加 $B_2(pin)_2$ (2.66g,10.5mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (857mg,1.05mmol)和AcOK(2.06g,21.0mmol),并将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.70g,69%)。LCMS(方法A):2.50min,m/z:238.2[M+H]⁺。

[2237] 步骤2:3-(4-氨基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[2238] 向2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.7g,7.17mmol)于二噁烷(50mL)中的溶液中添加3-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1.96g,7.17mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (585mg,717μmol)和AcOK(1.40g,14.3mmol),并将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.30g,71%)。LCMS(方法A):1.89min,m/z 258.1[M+H]⁺。

[2239] 步骤3:3-(4-氨基-3-氟苯基)-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

[2240] 将3-(4-氨基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1.4g,5.44mmol)和NIS(1.22g,5.44mmol)于MeCN(5mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(1.20g,57%)。LCMS(方法A):1.31min,m/z 384.0[M+H]⁺。

[2241] 步骤4:4-{4-[4-氨基-3-(4-氨基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2242] 向3-(4-氨基-3-氟苯基)-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1.2g,3.13mmol)于二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.18g,3.13mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (255mg,313μmol)和 Na_2CO_3 (994mg,9.38mmol),并将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH=10/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(500mg,32%)。LCMS(方法A):1.74min,m/z 507.3[M+H]⁺。

[2243] 步骤5:4-(4-{4-氨基-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1-甲基-1H-吡

唑并[4,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2244] 将2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯(179mg, 985 μ mol)、4-{4-[4-氨基-3-(4-氨基-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 986 μ mol)和吡啶(389mg, 4.93mmol)于DCM(30mL)中的混合物在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(250mg, 39%)。LCMS(方法A):2.02min, m/z 653.3[M+H]⁺。

[2245] 步骤6:N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺

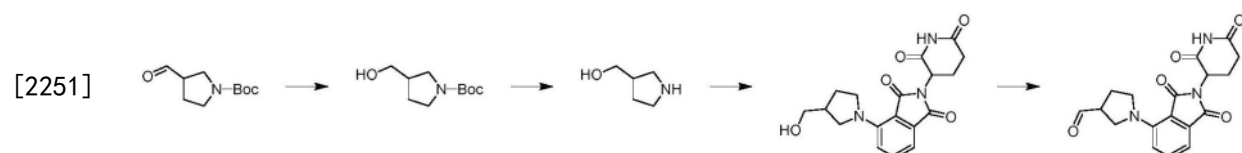
[2246] 将4-(4-{4-氨基-3-[3-氟-4-(2,2,2-三氟乙磺酰胺基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg, 383 μ mol)于4M HCl/二噁烷(5mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并浓缩,然后将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈棕色固体的标题产物(150mg, 71%)。LCMS(方法A):0.94min, m/z 553.1[M+H]⁺。

[2247] 步骤7:N-{4-[4-氨基-1-甲基-7-(1-{1-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁烷羰基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺

[2248] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺(50mg, 90.4 μ mol)、(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氨基}环丁烷-1-甲酸(50.1mg, 135 μ mol)、HATU(41.0mg, 108 μ mol)和DIPEA(11.6mg, 90.4 μ mol)于DMF(2mL)中的混合物在RT下搅拌1h。将混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并浓缩,然后将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(10.0mg, 12%)。LCMS(方法A):1.76min, m/z 906.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):11.09(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.41(t, J=8.9Hz, 1H), 7.16-7.05(m, 3H), 6.92(d, J=8.6Hz, 1H), 6.58(d, J=6.3Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.06(dd, J=12.8, 5.3Hz, 1H), 4.52(d, J=15.8Hz, 3H), 4.09(s, 3H), 3.80(d, J=15.1Hz, 1H), 3.67(d, J=19.4Hz, 4H), 3.48(s, 2H), 2.93-2.79(m, 2H), 2.66(d, J=23.5Hz, 4H), 2.27(d, J=12.4Hz, 3H), 2.12(s, 4H), 2.05(s, 1H), 1.87(s, 2H)。

[2249] 中间体M的合成

[2250] 中间体M1:1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]吡咯烷-3-甲醛



[2252] 步骤1:3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2253] 向3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸甲酯叔丁酯(100mg, 501 μ mol)于MeOH(5mL)中的0℃溶液中分批添加NaBH₄(56.7mg, 1.50mmol)。将反应在0℃下搅拌4h,然后用2M HCl调节至pH=

3-4。将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(95mg, 95%)。LCMS(方法A):2.61min,m/z 224.1[M+Na]⁺。

[2254] 步骤2:(吡咯烷-3-基)甲醇

[2255] 将3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,688μmol)于4M HCl/1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在RT下搅拌10min。用饱和Na₂CO₃水溶液将混合物调节至pH=8,并用EtOAc(50mLx2)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(43.6mg,63%)。LCMS(方法A):2.50min,m/z 224.1[2M+Na]⁺。

[2256] 步骤3:2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2257] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(453mg, 1.64mmol)、(吡咯烷-3-基)甲醇(200mg,1.97mmol)和DIPEA(635mg,4.92mmol)于DMSO(5mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。一旦冷却,将混合物用MeOH稀释,并用饱和Na₂CO₃水溶液调节至pH=8。将混合物用EtOAc(50mLx2)萃取,并且将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(113mg,19%)。LCMS(方法A):2.46min,m/z:358.1[M+H]⁺。

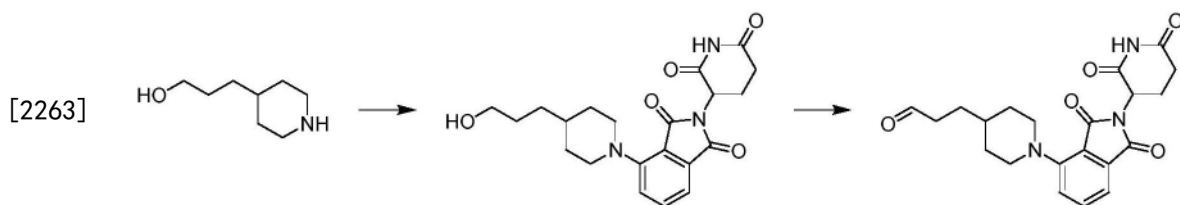
[2258] 步骤4:1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-甲醛

[2259] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(156mg,436μmol)和DMP(277mg,654μmol)于DCM(5mL)中的混合物在0℃下搅拌2h。将反应用MeOH猝灭,然后用饱和Na₂CO₃水溶液将混合物调节至pH=7,并用EtOAc(50mLx2)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(20mg,13%)。LCMS(方法A):2.43min,m/z:356.1[M+H]⁺。

[2260] 以下实例根据针对中间体M1的合成的程序,使用步骤1中所指示的胺来制备。

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
[2261]	M2 1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-甲醛		LCMS (方法 A): 2.77 min, m/z: 370.1 [M+H] ⁺ 。	4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯
	M3 2-{1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}乙醛		LCMS (方法 C): 3.31 min, m/z: 384.7 [M+H] ⁺ 。	4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2262] 中间体M4:3-{1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙醛



[2264] 步骤1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-(3-羟丙基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2265] 将3-(哌啶-4-基)丙-1-醇(100mg, 698 μ mol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(174mg, 629 μ mol)和DIPEA(271.2mg, 2.09mmol)于DMSO(4mL)中的混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。一旦冷却,将混合物用盐水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用H₂O洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过柱色谱法纯化,以得到标题化合物(210mg, 76%)。LCMS(方法C): 3.29min, m/z: 400.8[M+H]⁺。

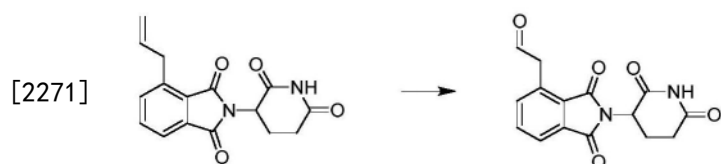
[2266] 步骤2: 3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙醛

[2267] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-(3-羟丙基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(210mg, 525 μ mol)和DMP(444mg, 1.04mmol)于DCM(5mL)中的混合物在RT下搅拌5h。将混合物用水稀释并用DCM萃取。将有机物用H₂O洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC纯化,以得到标题化合物(200mg, 96%)。LCMS(方法C): 3.07min, m/z: 398.2[M+H]⁺。

[2268] 以下实例根据针对中间体M4的合成的程序,使用步骤1中所指示的胺来制备。

中间体	名称	结构	LCMS 数据	SM
[2269]	M5 3-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}甲基)苯甲醛		LCMS(方法B): 3.09min, m/z: 414.1[M+Na] ⁺ 。	[3-(氨基甲基)苯基]甲醇
	M6 (反式)-3-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁烷-1-基)甲醛		LCMS(方法A): 3.20min, m/z: 356.6[M+H] ⁺ 。	[(反式)-3-氨基环丁基]甲醇

[2270] 中间体M7: 2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]乙醛

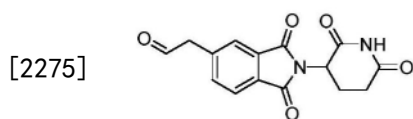


[2272] 步骤1: 2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]乙醛

[2273] 在30min内向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(丙-2-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(270mg, 905 μ mol)于DCM(2mL)中的溶液中添加O₃(10mL),并将混合物在-70 $^{\circ}$ C

下在 O_3 下搅拌1h。将反应用 SMe_2 (28.0mg, 452 μ mol) 猝灭, 然后浓缩, 以得到呈棕色固体的标题产物 (100mg, 37%)。LCMS (方法B): 1.82min, m/z: 301.1 $[M+H]^+$ 。

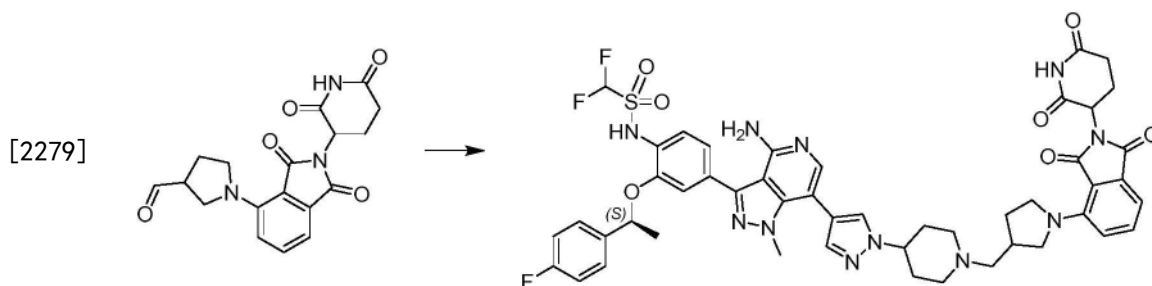
[2274] 中间体M8: 2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙醛



[2276] 中间体M8根据针对中间体M7的合成的程序, 由2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(丙-2-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮来制备。获得呈白色固体的标题化合物 (84.0mg, 70%)。LCMS (方法A): 1.23min, m/z 301.1 $[M+H]^+$ 。

[2277] 实例M的合成

[2278] 化合物1083: N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-基}甲基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

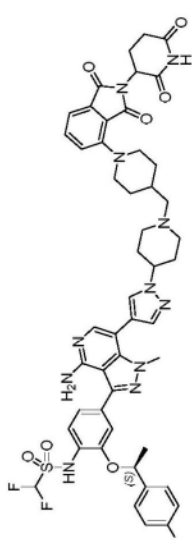
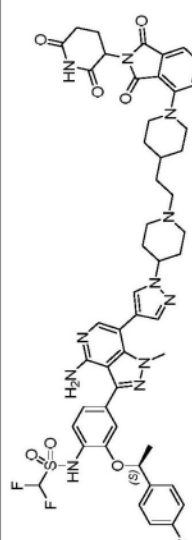
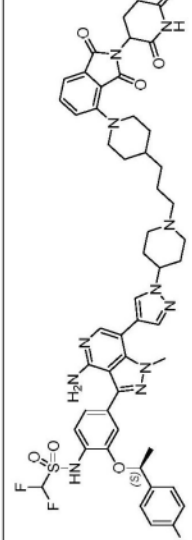


[2280] 向1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]吡咯烷-3-甲醛 (20mg, 56.2 μ mol) 和N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (36.0mg, 56.2 μ mol) 和AcOH (10.0mg, 168 μ mol) 于MeOH (3mL) 中的混合物中添加Na (CN) BH₃ (5.64mg, 89.9 μ mol), 并将反应在RT下搅拌4h。添加水, 并将沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤并干燥, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (5mg, 9%)。LCMS (方法A): 2.37min, m/z: 490.8 $[M+2H]^{2+}$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 7H), 6.95-6.80 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.65 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.09 (d, J=14.5Hz, 3H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 4H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 7H), 1.71 (s, 1H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H)。

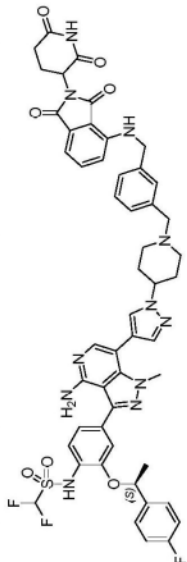
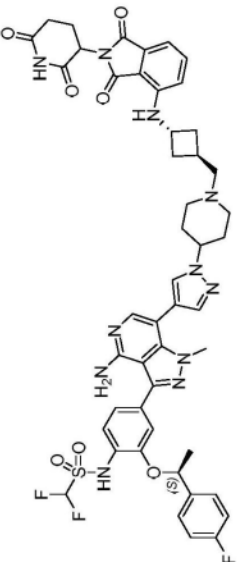
[2281] 以下实例根据针对化合物1083的合成的程序, 使用步骤1中所指示的中间体M来制备。

[2282]

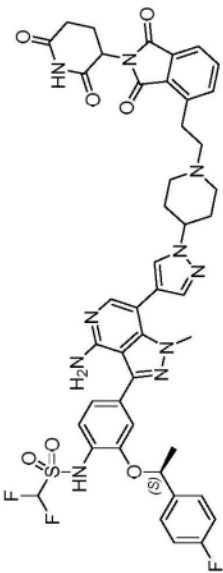
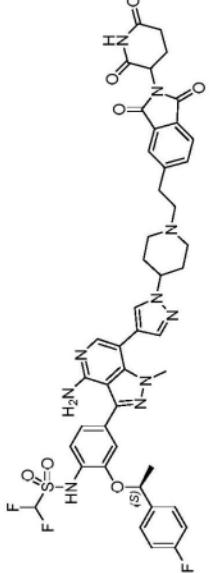
表 20: 化合物 1079、1076、1078、1095、1108、1136 和 1123

实例编号	结构	化合物名称和分析数据
1079		N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自 中间体 M2 。 LCMS (方法 A2): 2.52 min, m/z: 497.8 [M+2H] ²⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.75 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 5.79-5.62 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.16 (s, 4H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 5H), 1.55 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.24 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。
1076		N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}乙基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自 中间体 M3 。 LCMS (方法 A2): 2.73 min, m/z: 1009.2 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.82 (d, J = 55.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.68 (s, 5H), 3.17 (s, 3H), 2.86 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 2.70-2.54 (m, 4H), 2.15-1.96 (m, 6H), 1.80 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.58-1.35 (m, 10H)。
1078		N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}丙基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺 来自 中间体 M4 。 LCMS (方法 C): 3.31 min, m/z: 1023.1 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz,

[2283]

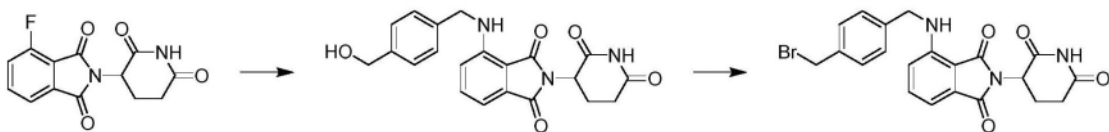
		DMSO-<i>d</i>₆): 11.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.66 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 4H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 4H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.11 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 3H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.32 (dt, <i>J</i> = 16.1, 4.3 Hz, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H)
1095		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{3-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)甲基]苯基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-<i>c</i>]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 M5。 LCMS (方法 B): 2.67 min, <i>m/z</i>: 508.8 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4 Hz), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 6.99-8.72 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 12 Hz), 5.67-5.66 (m, 3H), 5.06 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 5H), 1.56 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H)。
1108		N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(1-{[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁基]哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1H-吡啶并[4,3-<i>c</i>]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 M6。 LCMS(方法 B): 3.09 min, <i>m/z</i>: 980.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.10-6.60 (m, 5H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 21.9, 6.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.02 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.06 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H),

[2284]

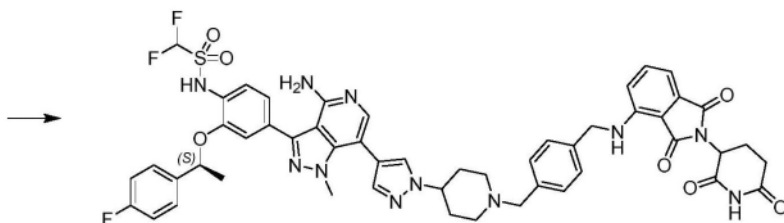
1136		2.64 (d, $J = 19.7$ Hz, 5H), 2.35 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.17 – 1.98 (m, 5H), 1.69 (q, $J = 10.3$, 9.7 Hz, 2H), 1.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H)。 N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]乙基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 M7。 LCMS(方法 B): 1.69 min, m/z: 463.3 $[M+2H]^{2+}$。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 3H), 6.35 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.95 (d, $J = 25.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 5H), 2.74 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H), 2.05-1.97 (m, 7H), 1.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 5H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.50 (s, 2H), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H)。
1123		N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]乙基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 来自中间体 M8。 LCMS (方法 B): 1.87 min, m/z 463.3 $[M+2H]^{2+}$。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 11.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.76-2.60 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.03 (d, $J = 27.6$ Hz, 5H), 1.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

[2285] 化合物1115: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{[4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}甲基)苯基]甲基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]-1-

甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2286]



[2287] 步骤1: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-([4-(羟甲基)苯基]甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2288] 将[4-(氨基甲基)苯基]甲醇(300mg)、DIPEA(1mL)和2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(500mg)于DMSO(10mL)中的混合物在70℃下在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过反相色谱法纯化,以得到呈黄绿色固体的标题产物(136mg,16%)。LCMS(方法A):1.86min,m/z:416.1[M+Na]⁺。

[2289] 步骤2: 4-([4-(溴甲基)苯基]甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

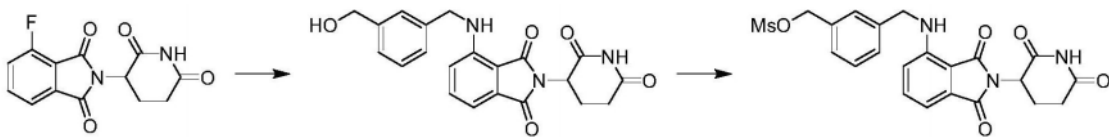
[2290] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-([4-(羟甲基)苯基]甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(40mg,102μmol)于BBr₃(10mL)中的溶液在RT下搅拌8h。将混合物浓缩并将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄绿色固体的标题产物(44.0mg,95%)。LCMS(方法A):2.26min,m/z:456.1,458.1[M+H]⁺。

[2291] 步骤3: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{4-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基)甲基)苯基]甲基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

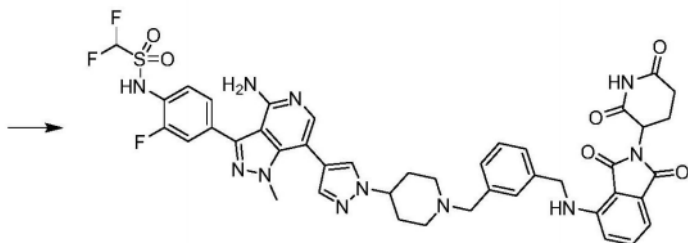
[2292] 向4-([4-(溴甲基)苯基]甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(44mg,96.4μmol)于MeCN(4mL)中的溶液中添加N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(62mg,96.8μmol)和Et₃N(0.5mL,4.94mmol),并将混合物在70℃下在N₂下搅拌8h。将混合物浓缩,并将粗残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄绿色固体的标题产物(7.0mg,7%)。LCMS(方法A):3.48min,m/z:1016.8[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.49(s,1H),7.67(dd,J=12.4,8.0Hz,2H),7.59-7.51(m,3H),7.46(t,J=7.8Hz,2H),7.41-7.30(m,6H),7.20(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.13(d,J=7.1Hz,1H),7.09-7.02(m,3H),6.87(d,J=8.5Hz,1H),6.67(t,J=5.8Hz,1H),6.35(t,J=53.6Hz,2H),5.92-5.72(m,2H),5.47(q,J=6.4Hz,1H),4.98-4.89(m,1H),4.50(d,J=5.7Hz,2H),4.26(s,1H),3.75(s,2H),3.63(s,1H),3.33-3.24(m,1H),3.09(d,J=11.4Hz,2H),2.94-2.68(m,4H),2.37-2.21(m,8H),1.70(d,J=6.3Hz,3H)。

[2293] 化合物1122: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{3-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二

氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}甲基)苯基]甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2294]



[2295] 步骤1: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-({[3-(羟甲基)苯基]甲基}氨基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2296] 将[3-(氨基甲基)苯基]甲醇(100mg, 728 μ mol)、2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(201mg, 728 μ mol)和DIPEA(376mg, 2.91mmol)于DMSO(3mL)中的混合物在70℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后将残留物用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(110mg, 38%)。LCMS(方法B): 2.77min, m/z: 416.1[M+Na]⁺。

[2297] 步骤2: 甲磺酸[3-({[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}甲基)苯基]甲酯

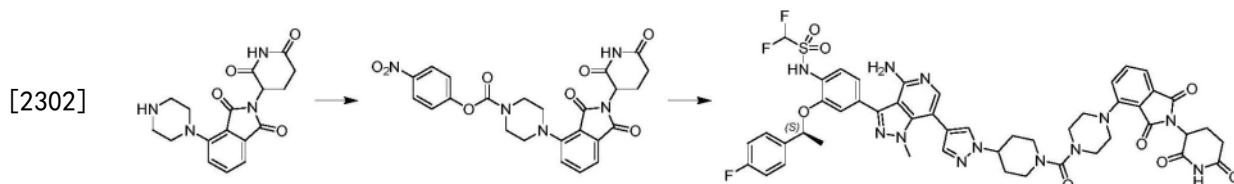
[2298] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-({[3-(羟甲基)苯基]甲基}氨基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(100mg, 254 μ mol)、MsCl(58.6mg, 510 μ mol)和Et₃N(103mg, 1.01mmol)于DCM(2mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,然后将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(100mg, 84%)。LCMS(方法B): 2.02min, m/z: 494.1[M+Na]⁺。

[2299] 步骤3: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{[3-({[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}甲基)苯基]甲基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2300] 将甲磺酸[3-({[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}甲基)苯基]甲酯(52.9mg, 112 μ mol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(52.9mg, 135 μ mol)和Et₃N(34.1mg, 337 μ mol)于DMF(2mL)中的混合物在60℃下在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩,然后将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用DCM:MeOH(10:1, 3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(6.6mg, 7%)。LCMS(方法B): 1.48min, m/z: 448.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.10(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.46(d, J=5.1Hz, 1H), 7.37(s, 3H), 7.30-7.19(m, 3H), 7.03(d, J=7.1Hz, 1H), 6.95

(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.06 (dd, $J=12.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.56 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.15 (s, 4H), 2.01 (dt, $J=15.8, 9.0\text{Hz}$, 2H)。

[2301] 化合物1103: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2303] 步骤1: 4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯

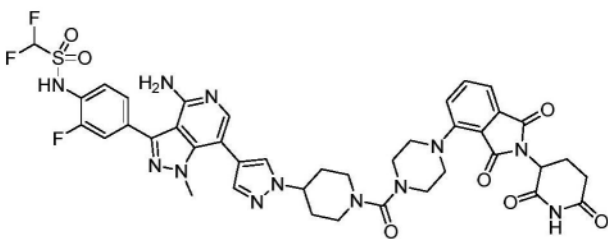
[2304] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (50mg, 146 μmol)、氯甲酸4-硝基苯酯 (56.2mg, 279 μmol) 和 Et_3N (235mg, 2.33mmol) 于 THF (5mL) 中的混合物在 RT 下在 N_2 下搅拌 1h。将混合物用 H_2O (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将残留物通过 prep-TLC (DCM:MeOH, 25:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (38.0mg, 51%)。LCMS (方法A2): 3.26min, m/z : 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2305] 步骤2: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2306] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-甲酸4-硝基苯酯 (38mg, 74.8 μmol)、 Et_3N (22.6mg, 224 μmol) 和 N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺 (47.9mg, 74.8 μmol) 于 DMF (5mL) 中的混合物在 120°C 下在 N_2 下搅拌过夜。一旦冷却, 将混合物用 H_2O (30mL) 稀释并用 EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 并且然后浓缩。将残留物通过 prep-TLC (DCM:MeOH, 25:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题化合物 (19.0mg, 25%)。LCMS (方法A2): 2.91min, m/z : 505.2 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.91 (d, $J=52.9\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J=12.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.43 (tt, $J=11.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 8H), 2.98 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.98 (dq, $J=11.7, 5.7, 3.6\text{Hz}$, 3H), 1.58 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

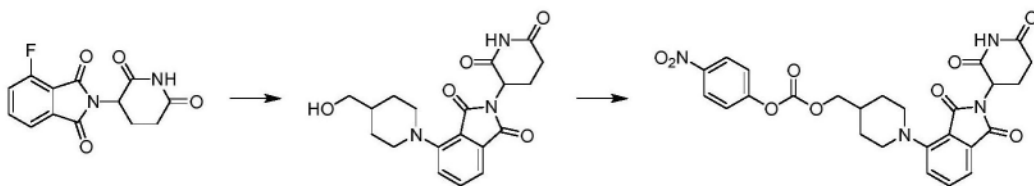
[2307] 化合物1131: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-羰基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2308]

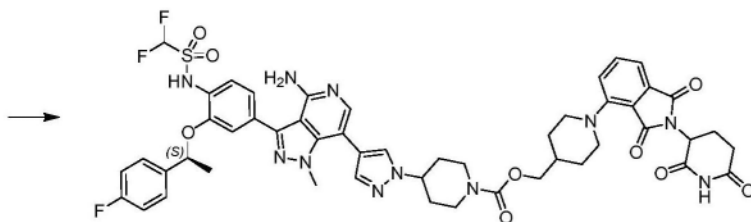


[2309] 化合物1131按照化合物1103的合成程序,在步骤3中使用N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-氟苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺制备。获得呈黄色固体的标题化合物(15mg,17%)。LCMS(方法B):1.72min,m/z:889.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.08(s,1H),8.05(s,1H),7.72(t,J=7.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.56(s,1H),7.48(t,J=8.6Hz,1H),7.37(t,J=8.8Hz,2H),7.21(dd,J=20.3,10.0Hz,2H),6.46(t,J=54.2Hz,1H),6.11(s,2H),5.10(dd,J=13.0,5.5Hz,1H),4.43(s,1H),3.72(s,3H),3.39(s,6H),3.08(d,J=7.3Hz,4H),2.98(t,J=12.4Hz,2H),2.86(d,J=14.3Hz,1H),2.60(d,J=16.6Hz,2H),2.10(d,J=12.2Hz,2H),2.04-1.88(m,3H)。

[2310] 化合物1105:4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基}甲酯



[2311]



[2312] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮

[2313] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(789mg,2.86mmol)、(哌啶-4-基)甲醇(300mg,2.60mmol)和DIPEA(135mg,10.4mmol)于DMSO(10mL)中的混合物在100℃下搅拌4h。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(476.1mg,45%)。LCMS(方法A):1.44min,m/z:372.2[M+H]⁺。

[2314] 步骤2:碳酸{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-4-基}甲酯4-硝基苯酯

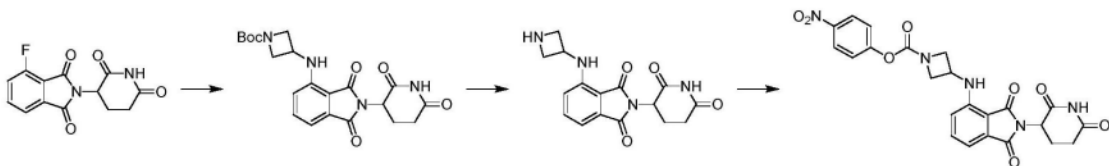
[2315] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(150mg,403μmol)和Et₃N(40.7mg,403μmol)于无水THF(10mL)中的0℃溶液中逐滴添加氯甲酸4-硝基苯酯(244.38mg,1.21mmol)于DCM(5mL)中的溶液。将反应在0℃下搅拌

12h,然后浓缩并倒入水中。将水性混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=30:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(67.5mg,68%)。LCMS(方法A):3.50min,m/z:537.2[M+H]⁺。

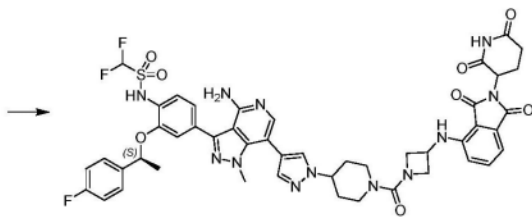
[2316] 步骤3:4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲酯

[2317] 将碳酸{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲酯4-硝基苯酯(58.1mg,108μmol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(83.25mg,129μmol)和Et₃N(32.90mg,325μmol)于DMF中的混合物(3mL)在RT下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物倒入水中,并用EtOAc萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(16.5mg,15%)。LCMS(方法A):1.89min,m/z:1039.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.08(s,1H),8.02(s,1H),7.68(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.61(s,1H),7.59-7.54(m,3H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.33(t,J=7.9Hz,2H),7.20-7.09(m,4H),7.00(s,1H),5.78(d,J=21.0Hz,2H),5.65(q,J=6.3Hz,1H),5.09(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.46(dq,J=11.4,7.0,5.6Hz,1H),4.12(d,J=13.0Hz,2H),3.97(d,J=6.1Hz,2H),3.74(s,1H),3.70(s,3H),3.04(s,2H),2.88(q,J=10.3,8.4Hz,3H),2.60(d,J=3.2Hz,1H),2.15-1.98(m,3H),1.95-1.75(m,5H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.46(d,J=12.0Hz,2H),1.24(d,J=5.7Hz,1H)。

[2318] 化合物1124:N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺



[2319]



[2320] 步骤1:3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2321] 将3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(172mg,998μmol)、DIPEA(515mg,3.99mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(328mg,1.19mmol)于DMSO(10mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(70mL)冻干,然后将固体溶于水(50mL)中并用DCM(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈绿色

固体的标题产物(107mg, 25%)。LCMS(方法B): 3.12min, m/z: 451.2[M+Na]⁺。

[2322] 步骤2: 4-[(氮杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2323] 将3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(96mg, 224μmol)于4M HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在RT下搅拌10min。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(81mg, 88%)。LCMS(方法B): 0.89min, m/z: 329.2[M+H]⁺。

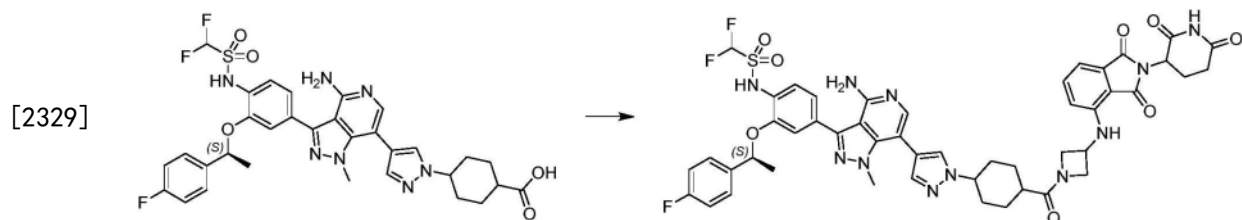
[2324] 步骤3: 3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯

[2325] 将4-[(氮杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(76mg, 231μmol)、氯甲酸4-硝基苯酯(55.8mg, 277μmol)和Et₃N(232mg, 2.30mmol)于THF(10mL)中的混合物在RT下搅拌1h。将混合物浓缩,然后用H₂O(40mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物浓缩并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=30:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(40mg, 35%)。LCMS(方法B): 2.05min, m/z: 494.2[M+H]⁺。

[2326] 步骤4: N-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

[2327] 将3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯(35mg, 70.9μmol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(45.4mg, 70.9μmol)和Et₃N(21.4mg, 212μmol)于DMF中的混合物(5mL)在120℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后用H₂O(40mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物浓缩并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=30:1)纯化,以得到呈绿色固体的标题产物(3mg, 4%)。LCMS(方法B): 1.93min, m/z: 498.2[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.03(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.55(dd, J=26.0, 8.1Hz, 5H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.17-7.05(m, 5H), 6.87(s, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 5.72-5.58(m, 3H), 5.29(d, J=5.0Hz, 1H), 5.01(dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 4.44-4.28(m, 5H), 3.65(s, 4H), 2.10-1.91(m, 7H), 1.83(d, J=11.3Hz, 2H), 1.55(d, J=6.3Hz, 3H), 1.43(s, 1H), 1.21(s, 17H), 0.82(t, J=6.5Hz, 2H)。

[2328] 化合物1133: N-[4-(4-氨基-7-{1-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}氮杂环丁烷-1-羰基)环己基]-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3]吡啶-3-基)-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

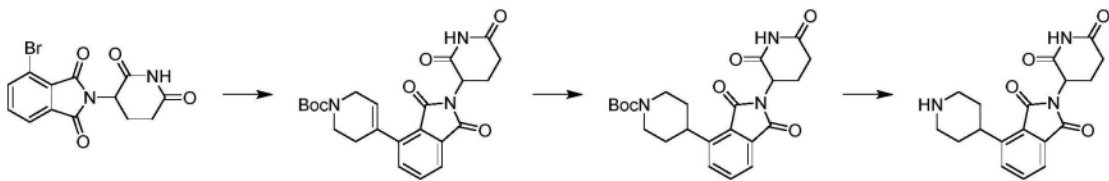


[2330] 步骤1: N-[4-(4-氨基-7-{1-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,

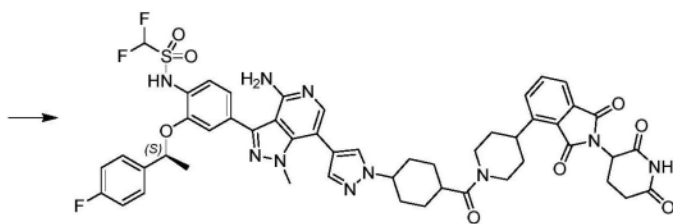
3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]氮杂环丁烷-1-羰基]环己基]-1H-吡唑-4-基}-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1,1-二氟甲磺酰胺

[2331] 将4-[(氮杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(11.1mg, 34.1 μ mol)、4-(4-[4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸(18mg, 26.3 μ mol)和NMI(7.55mg, 92.0 μ mol)于MeCN(5mL)中的混合物在RT下搅拌20min,然后添加TCFH(11.0mg, 39.4 μ mol)。将反应在RT下搅拌过夜,然后浓缩。将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机物浓缩并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=30/1)和Prep-HPLC纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(10mg, 17%)。LCMS(方法B):1.98min, m/z:497.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):11.09(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.66-7.58(m, 2H), 7.57-7.51(m, 3H), 7.38(d, J=8.1Hz, 1H), 7.15(t, J=8.3Hz, 3H), 7.09-6.96(m, 3H), 6.93(d, J=6.2Hz, 1H), 6.72(t, J=53.4Hz, 1H), 5.65(d, J=6.8Hz, 2H), 5.07(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.55(dt, J=15.6, 7.2Hz, 2H), 4.35-4.20(m, 2H), 4.17(d, J=6.1Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.89(ddd, J=18.6, 14.2, 5.4Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.34(d, J=9.4Hz, 2H), 2.03(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 1.91(s, 2H), 1.77(d, J=8.8Hz, 2H), 1.61(s, 2H), 1.55(d, J=6.3Hz, 3H), 1.24(s, 1H)。

[2332] 化合物1127:N-(4-{4-氨基-7-[1-(4-{4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-1-羰基]环己基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2333]



[2334] 步骤1:4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯

[2335] 将4-溴-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(300mg, 889 μ mol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(274mg, 889 μ mol)、Na₂CO₃(281mg, 2.66mmol)和Pd(dppf)Cl₂(64.9mg, 88.8 μ mol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌3h。将混合物浓缩,然后用水(40mL)稀释,并用EtOAc(40mLx2)萃取。将合并的有机相浓缩并将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(148mg, 38%)。LCMS(方法B):2.36min, m/z:462.2[M+Na]⁺。

[2336] 步骤2:4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]

哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2337] 将4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(143mg, 325 μ mol)和10%Pd/C(20mg, 18.7 μ mol)于MeOH(12mL)中的混合物在RT下在H₂下搅拌过夜。将反应经硅藻土过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(143mg, 100%)。LCMS(方法B): 2.18min, m/z: 462.2[M+Na]⁺。

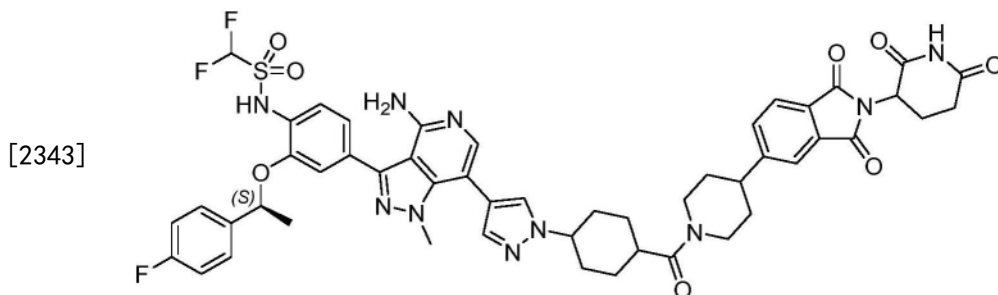
[2338] 步骤3: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2339] 将4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(143mg, 325 μ mol)于4M HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在RT下搅拌20min。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(121mg, >100%)。LCMS(方法B): 1.70, m/z: 342.2[M+H]⁺。

[2340] 步骤4: N-(4-{4-氨基-7-[1-(4-{4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌啶-1-羰基}环己基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2341] 将4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸(92mg, 134 μ mol)、HATU(76.4mg, 201 μ mol)和DIPEA(71.6mg, 402 μ mol)于DMF(5mL)中的混合物在RT下搅拌10min,然后添加2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(59.7mg, 175 μ mol)。将反应在RT下搅拌2h,然后浓缩。将混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(40mLx2)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过prep-TLC(DCM: MeOH=50:1)纯化,以得到呈白色固体的标题产物(3mg, 2%)。LCMS(方法B): 2.14min, m/z: 1007.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.08(d, J=4.7Hz, 1H), 8.01(d, J=3.4Hz, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.74(d, J=5.0Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.57-7.52(m, 3H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.06(m, 5H), 5.62(d, J=6.4Hz, 1H), 5.10(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.33(s, 1H), 4.07(s, 1H), 3.68(s, 3H), 2.86(s, 2H), 2.57(d, J=14.8Hz, 2H), 2.38(s, 2H), 1.97(dd, J=22.6, 14.9Hz, 4H), 1.74(d, J=11.6Hz, 4H), 1.62(s, 2H), 1.55(d, J=6.2Hz, 3H), 1.43(d, J=7.6Hz, 2H), 1.30(s, 1H), 1.26(s, 2H)。

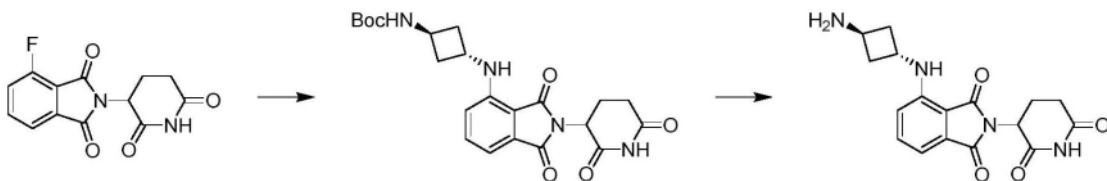
[2342] 化合物1143: N-(4-{4-氨基-7-[1-(4-{4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-羰基}环己基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



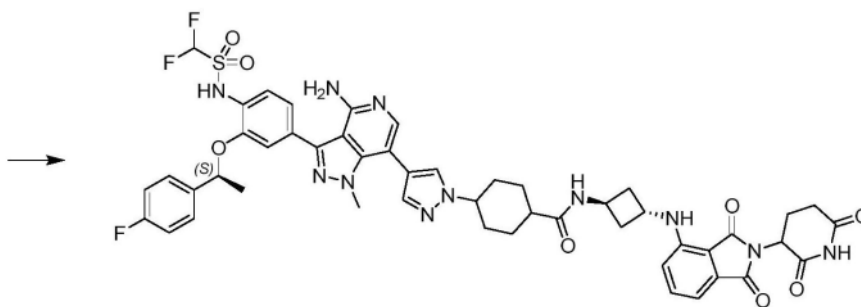
[2344] 化合物1143根据针对化合物1127的合成的程序,由2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮来制备。获得呈白色固体的标题化合物(12.3mg, 23%)。

LCMS(方法B):1.92min,m/z:1007.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),8.04(s,1H),7.85(d,J=8.9Hz,2H),7.78(d,J=7.4Hz,1H),7.63(s,1H),7.60-7.55(m,3H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.12(m,4H),7.12-6.87(m,2H),6.09(s,2H),5.66(d,J=6.4Hz,1H),5.13(s,1H),4.58(d,J=14.7Hz,1H),4.36(s,1H),4.11(d,J=13.1Hz,1H),3.71(s,3H),3.16(s,1H),3.09-3.00(m,1H),2.90(q,J=6.0,3.4Hz,2H),2.62(d,J=3.4Hz,1H),2.57(d,J=4.7Hz,1H),2.41(s,2H),2.10-2.01(m,2H),2.00-1.91(m,3H),1.90-1.72(m,5H),1.64(s,2H),1.58(d,J=6.3Hz,3H),1.38(d,J=1.6Hz,3H)。

[2345] 化合物1144:4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)-N-[(1r,3r)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]环己烷-1-甲酰胺



[2346]



[2347] 步骤1:N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]氨基甲酸叔丁酯

[2348] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(397mg,1.44mmol)、N-[(反式)-3-氨基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,2.14mmol)和DIPEA(744mg,5.76mmol)于DMSO(15mL)中的混合物在120℃下搅拌过夜。一旦冷却,将混合物用H₂O(60mL)稀释并用EtOAc(40mLx2)萃取。将合并的有机相浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(488mg,77%)。LCMS(方法B):2.24min,m/z:465.2[M+Na]⁺。

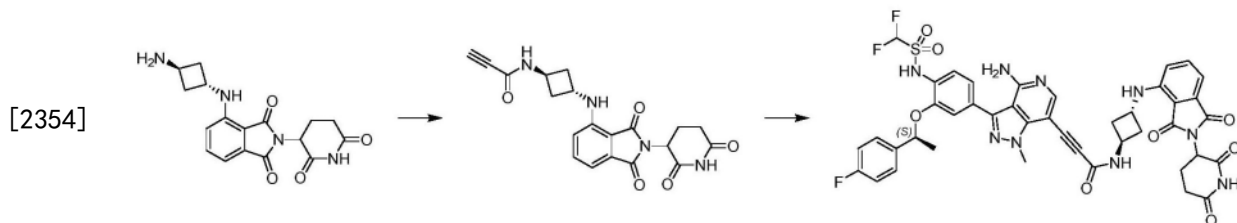
[2349] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[[(1r,3r)-3-氨基环丁基]氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2350] 将N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]氨基甲酸叔丁酯(488mg,1.10mmol)于4M HCl/二噁烷(12mL)中的溶液在RT下搅拌10min。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(394mg,>100%)。LCMS(方法B):1.81min,m/z:343.2[M+H]⁺。

[2351] 步骤3:4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)-N-[(1r,3r)-3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]环己烷-1-甲酰胺

[2352] 将4-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-甲酸(25mg, 36.5 μ mol)和2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[[(1r,3r)-3-氨基环丁基]氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(16.2mg, 47.4 μ mol)和NMI(10.4mg, 127 μ mol)于MeCN(5mL)中的混合物在RT下搅拌20min,然后添加TCFH(15.3mg, 54.7 μ mol)。将反应在RT下搅拌2h,然后浓缩。将残留物通过Prep-HPLC纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(15mg, 41%)。LCMS(安捷伦,方法B): 2.16min; 1008.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.09(s, 1H), 8.18-8.12(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.63-7.54(m, 4H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.22-7.07(m, 6H), 6.93-6.87(m, 1H), 6.54(d, J=5.9Hz, 1H), 5.65(d, J=6.4Hz, 1H), 5.06(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.36-4.25(m, 2H), 4.24-4.15(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.89(td, J=13.3, 12.6, 6.8Hz, 1H), 2.64-2.53(m, 2H), 2.37(dd, J=11.5, 6.0Hz, 3H), 2.28(t, J=7.3Hz, 3H), 2.08-1.96(m, 2H), 1.90(d, J=10.5Hz, 4H), 1.64(s, 1H), 1.59(d, J=6.3Hz, 3H)。

[2353] 化合物1109: 3-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]丙-2-炔酰胺



[2355] 步骤1: N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]丙-2-炔酰胺

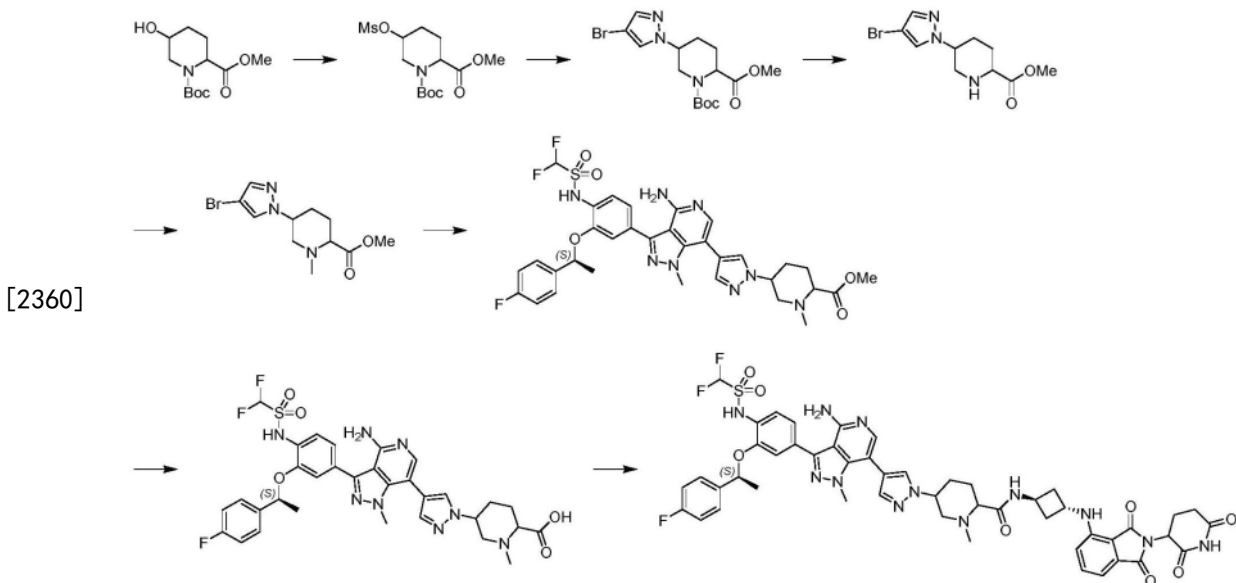
[2356] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[[(反式)-3-氨基环丁基]氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(130mg, 379 μ mol)、丙-2-炔酸(79.1mg, 1.13mmol)、DIPEA(244mg, 1.89mmol)和HATU(187mg, 492 μ mol)于DMF(3mL)中的混合物在RT下搅拌3h。将混合物浓缩,然后将残留物用水(40mL)稀释,并用EtOAc(40mLx2)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(128mg, 70%)。LCMS(方法C): 3.18min, m/z: 395.5[M+H]⁺。

[2357] 步骤2: 3-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]丙-2-炔酰胺

[2358] 将N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}环丁基]丙-2-炔酰胺(90mg, 228 μ mol)、CuI(4.34mg, 22.8 μ mol)、Et₃N(230mg, 2.28mmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(140mg, 228 μ mol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(16.0mg, 22.8 μ mol)于DMSO(3mL)中的混合物在70℃的密封管中在N₂(50psi)下搅拌2h。将混合物浓缩,然后将残留物用水(40mL)稀释,并用EtOAc(40mLx2)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(22mg, 11%)。LCMS(方法B): 1.95min, m/z: 884.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.11

(s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.07 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.67 (q, J=6.3Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.90 (ddd, J=17.3, 14.0, 5.5Hz, 1H), 2.60 (d, J=17.4Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41-2.31 (m, 3H), 2.04 (dt, J=7.6, 2.9Hz, 1H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[2359] 化合物1145: 5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基]-1H-吡唑-1-基)-1-甲基-N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁基]哌啶-2-甲酰胺



[2361] 步骤1: 5-(甲磺酰基氧基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯

[2362] 向5-羟基哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1g, 3.85mmol)和Et₃N(1.16g, 11.5mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加MsCl(572mg, 5.00mmol), 并将混合物在RT下搅拌2h。将混合物用水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈黄色油的标题产物(1.30g, 100%)。LCMS(方法B): 2.21min, 360.1[M+Na]⁺。

[2363] 步骤2: 5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯

[2364] 将5-(甲磺酰基氧基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1.3g, 3.85mmol)、4-溴-1H-吡唑(848mg, 5.77mmol)和Cs₂CO₃(3.74g, 11.5mmol)于MeCN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌4h。将混合物浓缩, 并将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化, 以得到呈无色油的标题产物(600mg, 40%)。LCMS(方法B): 2.63min, 410.1, 412.1[M+Na]⁺。

[2365] 步骤3: 5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-甲酸甲酯

[2366] 将5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(700mg, 1.80mmol)于4M HCl/二噁烷(3mL)中的溶液在RT下搅拌1h。将混合物浓缩, 以得到呈白色固体的标题产物(600mg, >100%)。LCMS(方法B): 0.93min, m/z: 288.0, 290.0[M+H]⁺。

[2367] 步骤4: 5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酸甲酯

[2368] 向5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-甲酸甲酯(0.6g, 2.08mmol)和CH₂O(314mg, 10.4mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加NaBH(OAc)₃(881mg, 4.16mmol), 并将反应在RT下

搅拌1h。将混合物用H₂O (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(420mg,67%)。LCMS(方法B):1.22min,302.1,304.1[M+H]⁺。

[2369] 步骤5:5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酸甲酯

[2370] 将5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酸甲酯(420mg,1.38mmol)、N-(4-{4-氨基-7-碘-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(851mg,1.38mmol)、双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(494mg,1.38mmol)、K₂CO₃(191mg,1.38mmol)、B₂(pin)₂(700mg,2.76mmol)和Pd(OAc)₂(156mg,690μmol)于1,4-二噁烷/H₂O(4/1,100mL)中的混合物在80℃下在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(500mg,51%)。LCMS(方法B):1.70min,m/z:713.3[M+H]⁺。

[2371] 步骤6:5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酸

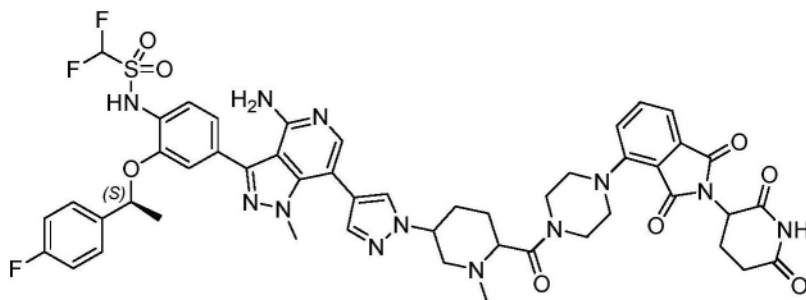
[2372] 将5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酸甲酯(0.5g,701μmol)于MeOH(10mL)和2M NaOH(10mL)中的溶液在60℃下搅拌1h。用1M HCl将混合物酸化至pH=3,然后浓缩并用DCM萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(400mg,82%)。LCMS(方法B):1.64min,m/z:700.3[M+H]⁺。

[2373] 步骤7:5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)-1-甲基-N-[(反式)-3-{[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}环丁基]哌啶-2-甲酰胺

[2374] 将5-(4-{4-氨基-3-[4-(二氟甲磺酰胺基)-3-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-甲酸(100mg,143μmol)和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-{[(反式)-3-氨基环丁基]氨基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(48.9mg,143μmol)、HATU(65.0mg,171μmol)和DIPEA(55.4mg,429μmol)于DMF(3mL)中的混合物在RT下搅拌3h。将混合物浓缩,然后将残留物用水(40mL)稀释,并用EtOAc(40mLx2)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-HPLC纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(8mg,5%)。LCMS(方法B):1.64min,m/z:512.3[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.11(s,1H),10.50(s,1H),9.07(d,J=7.0Hz,1H),8.06(s,1H),7.65-7.61(m,1H),7.60-7.55(m,2H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.19-7.08(m,5H),6.93(d,J=8.5Hz,1H),6.60(d,J=6.0Hz,1H),6.39(s,1H),5.67(q,J=6.3Hz,1H),5.07(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.38(q,J=7.2Hz,1H),4.24(s,3H),2.90(ddd,J=17.3,14.0,5.5Hz,1H),2.60(d,J=17.4Hz,1H),2.54(s,3H),2.41-2.31(m,3H),2.04(dt,J=7.6,2.9Hz,1H),1.58(d,J=6.2Hz,3H)。

[2375] 化合物1121:N-(4-{4-氨基-7-[1-(6-{4-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]哌啶-1-羰基]-1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

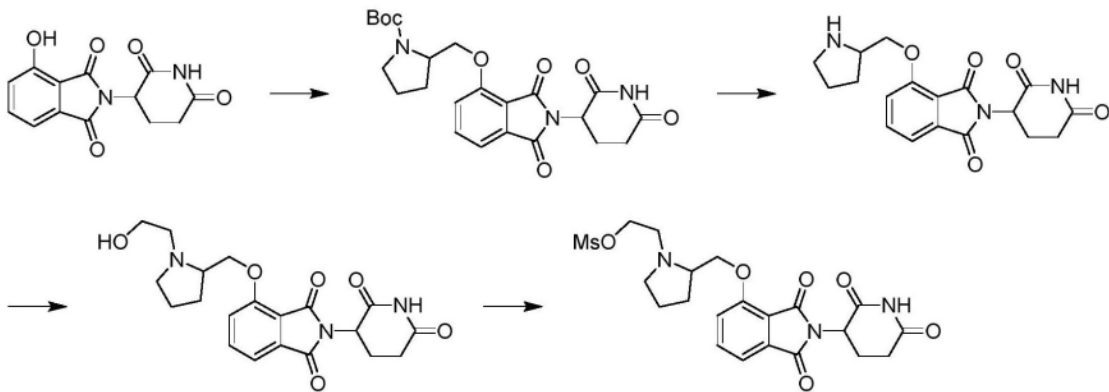
[2376]



[2377] 化合物1121根据针对化合物1145的合成的程序,在步骤7中使用2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮来制备。获得呈黄色固体的标题化合物(70mg, 24%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.97 (t, J=52.8Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H), 5.19 (d, J=4.8Hz, 2H), 5.11 (dd, J=5.2Hz, 12.8Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.95 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.57 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[2378] 中间体N1: 甲磺酸2-[2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-基]乙酯

[2379]



[2380] 步骤1: 2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2381] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(500mg, 1.82mmol)、2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(440.36mg, 2.18mmol)、PPh₃(478.53mg, 1.82mmol)和DIAD(368.92mg, 1.81mmol)于THF(10mL)中的混合物在RT下搅拌12h。将混合物浓缩,然后将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱法(PE/EtOAc=2:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(967.2mg, >100%)。LCMS(方法B): 2.10min, m/z: 480.2[M+Na]⁺。

[2382] 步骤2: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[(吡咯烷-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2383] 将2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(967.2mg, 2.11mmol)于4M HCl/二噁烷(2mL)中的溶液在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(699.3mg, 93%)。LCMS(方法B): 0.84min, m/z: 358.2[M+H]⁺。

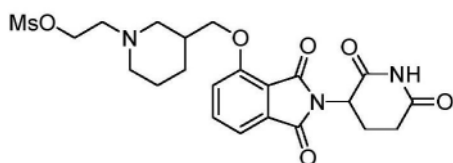
[2384] 步骤3: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[[1-(2-羟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2385] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[(吡咯烷-2-基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(699.3mg, 1.95mmol)、2-溴乙烷-1-醇(489.37mg, 3.91mmol)和Et₃N(197mg, 1.95mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在60℃下搅拌3h。将混合物浓缩,然后将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(308.5mg, 39%)。LCMS(方法B): 0.72min, m/z: 402.2[M+H]⁺。

[2386] 步骤4: 甲磺酸2-[2-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-基]乙酯

[2387] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-[[1-(2-羟乙基)吡咯烷-2-基]甲氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(200mg, 498μmol)、MsCl(171.3mg, 1.49mmol)和Et₃N(504.5mg, 4.98mmol)于DCM(4mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物浓缩,然后将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(124.6mg, 52%)。LCMS(方法B): 0.74min, m/z: 480.2[M+H]⁺。

[2388] 中间体N2: 甲磺酸2-[3-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]哌啶-1-基]乙酯

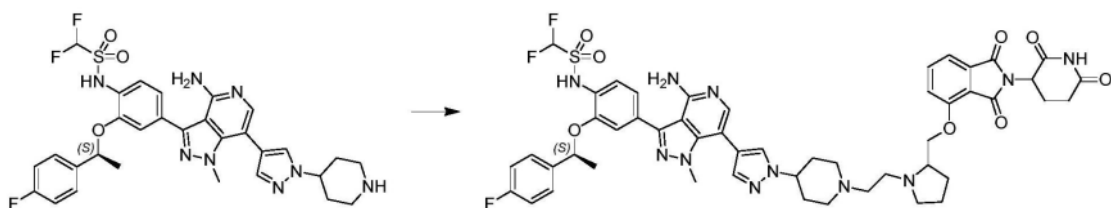


[2389]

[2390] 中间体N2根据针对中间体N1的合成的程序,使用步骤1中的3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯来制备。获得呈黄色固体的标题化合物(112mg, 47%)。LCMS(方法B): 1.64min, m/z: 494.1[M+H]⁺。

[2391] 化合物1120: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-基]乙基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2392]

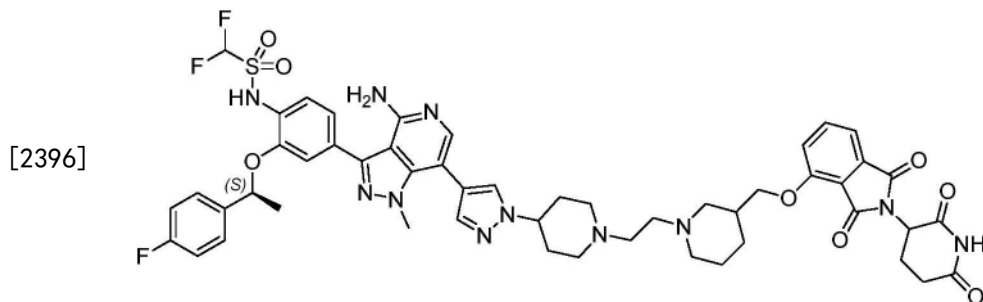


[2393] 步骤1: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[2-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-基]乙基]哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2394] 将甲磺酸2-[2-([2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]吡咯烷-1-基]乙酯(124.6mg, 258μmol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]

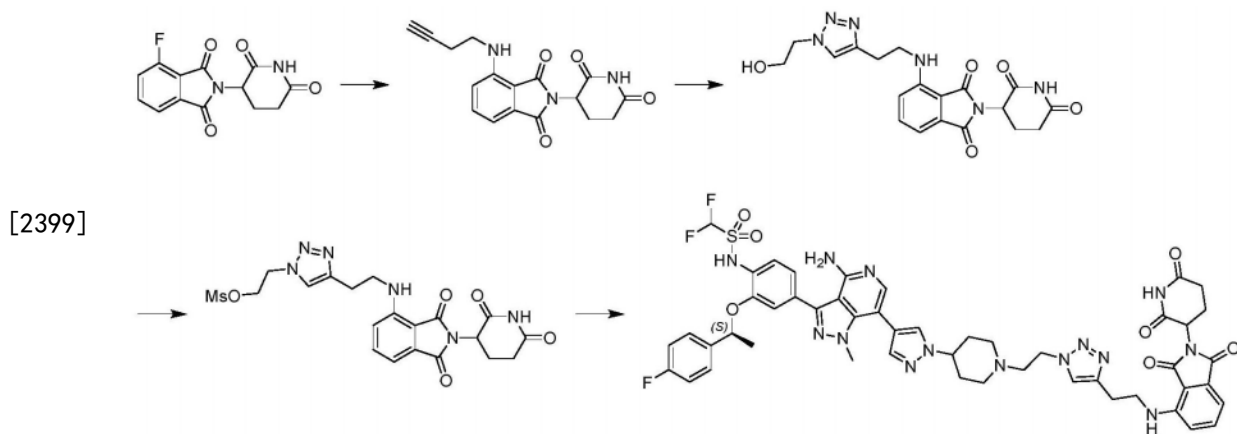
基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(148.4mg,231 μ mol)和Et₃N(78.94mg,779 μ mol)于DMF(4mL)中的混合物在60℃下在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩,然后将残留物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(5.9mg,2%)。LCMS(方法B):1.61min,m/z:512.8[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.10(s,1H),7.94(d,J=2.2Hz,1H),7.83(t,J=7.9Hz,1H),7.58(d,J=1.7Hz,1H),7.56(d,J=3.0Hz,1H),7.55-7.49(m,3H),7.46(d,J=7.3Hz,1H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),7.03(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),6.99(d,J=1.8Hz,1H),5.65(d,J=5.6Hz,2H),5.13-5.04(m,1H),4.22(d,J=5.6Hz,2H),3.66(s,3H),3.25(s,2H),3.18(d,J=6.3Hz,2H),2.89-2.81(m,1H),2.72(d,J=11.6Hz,2H),2.61-2.52(m,2H),2.37(d,J=10.8Hz,1H),2.07-1.98(m,5H),1.82(d,J=7.8Hz,1H),1.74-1.66(m,1H),1.56(s,2H)。

[2395] 化合物1132:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[3-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基)甲基]哌啶-1-基]乙基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2397] 化合物1132根据针对化合物1120的合成的程序,使用步骤1中的中间体N2来制备。获得呈黄色固体的标题化合物(23mg,11%)。LCMS(方法B):1.65min,m/z:520.2[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):9.31(s,1H),8.03(s,1H),7.88-7.74(m,1H),7.59-7.50(m,3H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.20-7.10(m,2H),7.08-6.98(m,2H),6.91-6.58(m,1H),5.67(d,J=5.1Hz,2H),5.04(d,J=13.1Hz,1H),4.66(tt,J=11.1,4.0Hz,1H),4.11(d,J=13.4Hz,1H),3.69(s,3H),3.20(dd,J=12.8,3.0Hz,3H),3.03(qd,J=7.3,5.5Hz,2H),2.54(s,1H),2.24(dd,J=13.1,4.2Hz,2H),2.12(s,1H),2.08-1.85(m,3H),1.77(s,2H),1.55(d,J=6.3Hz,3H),1.14(s,1H),0.99(t,J=7.2Hz,2H)。

[2398] 化合物1128:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2400] 步骤1:4-[(丁-3-炔-1-基)氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2401] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(2g, 7.24mmol)、DIPEA(2.80g, 21.7mmol)和丁-3-炔-1-胺(500mg, 7.24mmol)于二噁烷(40mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。将反应浓缩,并将粗残留物通过柱色谱法(PE:EtOAc, 2:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(1.6g, 68%)。LCMS(方法A):1.96min, m/z:326.1 [M+H]⁺。

[2402] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-[1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2403] 将4-[(丁-3-炔-1-基)氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(250mg, 768μmol)、2-叠氮基乙-1-醇(66.9mg, 768μmol)、抗坏血酸钠(455mg, 2.30mmol)和CuSO₄(122mg, 768μmol)于50% THF水溶液(10mL)中的混合物在RT下搅拌2h。将混合物过滤并将滤液浓缩,然后将残留物通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(130mg, 41%)。LCMS(方法B):1.33min, m/z:413.2 [M+H]⁺。

[2404] 步骤3:甲磺酸2-[4-(2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙酯

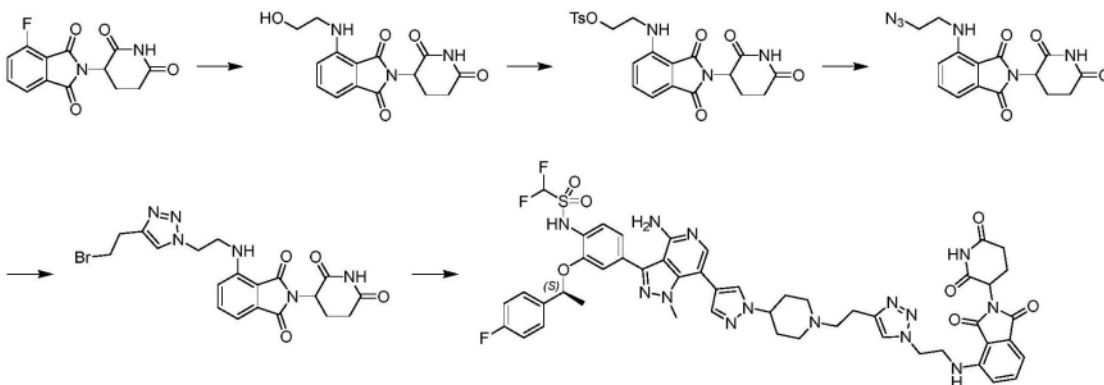
[2405] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-[1-(2-羟乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基)氨基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(100mg, 0.24mmol)和Et₃N(57.5mg, 0.73mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加MsCl(36.0mg, 0.32mmol),并将反应在RT下搅拌过夜。将混合物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(3x25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,并浓缩,以得到呈黄色固体的标题产物(51.0mg, 43%)。LCMS(方法A):1.62min, m/z:491.2 [M+H]⁺。

[2406] 步骤4:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[4-(2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2407] 将N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(78.3mg, 0.12mmol)、甲磺酸2-[4-(2-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙酯(60mg, 0.12mmol)和Et₃N(37.0mg, 0.37mmol)于DMF(3mL)中的混合物在50℃下在N₂下搅拌16h。将反应浓缩,并将粗残留物通

过prep-TLC (DCM:MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的标题产物 (2.5mg, 2%)。LCMS (方法A): 1.76min; m/z: 518.3 [M+2H]²⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 11.24 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.32 (dd, J=8.5, 5.3Hz, 2H), 7.19 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J=11.5Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.33 (t, J=6.4Hz, 1H), 5.47 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 4.90 (dd, J=12.0, 5.5Hz, 1H), 4.52 (dt, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 4.40 (dt, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.10 (d, J=7.3Hz, 6H), 2.74 (dd, J=15.7, 4.8Hz, 2H), 2.34 (t, J=11.5Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 3H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.71 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.46 (s, 7H)。

[2408] 化合物1135: N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺



[2409]

[2410] 步骤1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[(2-羟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2411] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (500mg, 1.81mmol) 于DMSO (8mL) 中的溶液中添加2-氨基乙-1-醇 (150mg, 2.46mmol) 和DIPEA (703mg, 5.43mmol), 并将混合物在90℃下在N₂下搅拌8h。将混合物浓缩, 并将残留物通过反相色谱法和Prep-TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化, 以得到呈黄绿色固体的标题产物 (193mg, 34%)。LCMS (方法A): 1.19min, m/z: 318.1, 340.1 [M+H]⁺。

[2412] 步骤2: 4-甲苯-1-磺酸2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]乙酯

[2413] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[(2-羟乙基)氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (193mg, 0.61mmol) 和Et₃N (2mL, 1.98mmol) 于DCM (4mL) 中的混合物中添加TsCl (120mg, 0.63mmol), 并将反应在RT下在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩, 并将残留物通过柱色谱法 (DCM:MeOH=15:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的标题产物 (152mg, 53%)。LCMS (方法A): 2.04min, m/z: 472.2 [M+H]⁺。

[2414] 步骤3: 4-[(2-叠氮基乙基)氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2415] 将4-甲苯-1-磺酸2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]乙酯 (152mg, 0.32mmol) 于DMF (4mL) 中的溶液中添加NaN₃ (24mg,

0.37mmol),并将反应在80℃下在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残留物通过柱色谱法(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的标题产物(103mg,94%)。LCMS(方法A):1.80min,m/z:343.2[M+H]⁺。

[2416] 步骤4:4-({2-[4-(2-溴乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙基}氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[2417] 将4-[(2-叠氮基乙基)氨基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(103mg,0.30mmol)、4-溴丁-1-炔(40.0mg,0.30mmol)、CuSO₄·5H₂O(200mg,0.80mmol)和抗坏血酸钠(200mg,1.01mmol)于50%THF水溶液(4mL)中的混合物在RT下搅拌12h。将混合物浓缩,然后用水稀释并用DCM萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以得到呈绿色固体的标题产物(240mg,>100%)。

[2418] 步骤5:N-(4-{4-氨基-7-[1-(1-{2-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺

[2419] 将4-({2-[4-(2-溴乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙基}氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(111mg,0.23mmol)、N-(4-{4-氨基-1-甲基-7-[1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙氧基]苯基)-1,1-二氟甲磺酰胺(50mg,78.0μmol)和Et₃N(0.5mL,4.94mmol)于MeCN(4mL)中的混合物在80℃下在N₂下搅拌12h。将混合物浓缩,并将残留物通过Prep-TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈绿色固体的标题产物(2.50mg,1%)。LCMS(方法A):1.48min,m/z:518.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄):7.88-7.83(m,1H),7.81-7.75(m,1H),7.60(s,1H),7.53-7.46(m,3H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.05-6.97(m,3H),6.90-6.86(m,1H),6.31(t,J=55.1Hz,1H),5.34(t,J=4.8Hz,1H),4.62(q,J=5.3Hz,2H),3.86(s,2H),3.69(d,J=1.7Hz,2H),3.64(s,1H),3.48(p,J=1.6Hz,1H),2.87(dd,J=14.3,6.2Hz,2H),2.58(t,J=7.6Hz,1H),2.48(d,J=7.5Hz,1H),2.38-2.31(m,1H),2.26(d,J=11.0Hz,1H),2.03(d,J=6.1Hz,2H),1.65(d,J=6.4Hz,3H),1.62-1.54(m,7H)。

[2420] 生物学

[2421] 体外测定

[2422] 使用由DiscoverX(美国;<http://www.discoverx.com>)开发的KINOMEScan™技术确定测试化合物对人MLKL(全长)、小鼠MLKL(全长)、人RIPK1和人RIPK3的结合亲和力。根据制造商说明书进行测定。

[2423] 方案描述

[2424] 激酶测定。对于大多数测定,使激酶标记的T7噬菌体菌株在源自BL21菌株的大肠杆菌宿主中在24孔深孔板中平行生长。使大肠杆菌生长至对数期并用来自冻存物的T7噬菌体感染(感染复数=0.4)并在32℃下在振荡下温育直至裂解(90-150分钟)。将裂解物离心(6,000xg)并过滤(0.2μm)以去除细胞碎片。剩余的激酶在HEK-293细胞中产生,并且随后用DNA标记用于qPCR检测。将链霉亲和素包被的磁珠在室温下用生物素化的小分子配体处理30分钟以产生用于激酶测定的亲和树脂。将配位的珠粒用过量的生物素封闭并用封闭缓冲液(SeaBlock(皮尔斯公司(Pierce)),1%BSA,0.05%吐温20,1mM DTT)洗涤以去除未结合

的配体并减少非特异性噬菌体结合。通过在1x结合缓冲液(20%SeaBlock,0.17x PBS,0.05%Tween 20,6mM DTT)中合并激酶、配位的亲和珠和测试化合物来组装用于筛选测试化合物的激酶结合活性的结合反应。所有反应均在聚丙烯384孔板中以20μL的最终体积进行。将测定板在室温下在振荡下温育1小时并用洗涤缓冲液(1x PBS,0.05%Tween 20)洗涤亲和珠粒。然后将珠粒再悬浮于洗脱缓冲液(1x PBS,0.05%Tween 20,0.5μM非生物素化的亲和配体)中并在室温下在振荡下温育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的激酶浓度。

[2425] 化合物处理

[2426] 以100x最终测试浓度在100%DMSO中制备每种测试化合物的11点3倍连续稀释液并随后在测定中稀释至1x(最终DMSO浓度=1%)。使用化合物最高浓度=30,000nM确定大多数 K_D 。如果测定的初始 $K_D < 0.5$ nM(在初始连续稀释液中测试的最低浓度),则从3,000nM开始以另外的11点3倍连续稀释液重复测量。

[2427] 结合常数(K_D)

[2428] 使用希尔等式(等式(1))用标准剂量-应答曲线计算每种测试化合物的 K_D :

$$[2429] \quad \text{应答} = \text{背景} + \frac{\text{信号} - \text{背景}}{1 + (K_D^{\text{希尔斜率}} / \text{剂量})^{\text{希尔斜率}}} \quad (1)$$

[2430] 将希尔斜率设置为-1。

[2431] 曲线采用非线性最小二乘拟合和列文伯格-马夸尔特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)进行拟合。

[2432] 参考文献:

[2433] • Fabian, M.A.等人,临床激酶抑制剂的小分子激酶相互作用图谱(A smallmolecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors).《自然生物技术(Nat.Biotechnol.)》23,329-336(2005)。

[2434] • Karaman, M.W.等人,激酶抑制剂选择性的定量分析(A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity).《自然生物技术》26,127-132(2008)。

[2435] • Hill, A.V.等人,血红蛋白分子聚集对其解离曲线的可能影响(The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves).《生理学杂志(J.Physiol.)》(伦敦).40,iv-vii(1910)。

[2436] • Levenberg, K.用最小二乘解决某些非线性问题的方法(A method for the solution of certain non-linear problems in least squares).《应用数学进展(Q.Appl.Math.)》2,164-168(1944)。

[2437] 以上所描述的化合物的体外筛选结果在下面的表21和22中示出。

[2438] 表21:本发明的化合物针对人MLKL、人RIPK1和人RIPK3的结合测定结果。通过平衡解离常数(K_D)测量结合亲和力。 K_D 值越小,配体对其靶标的结合亲和力越大。活性提供如下:

[2439] ++++= $K_D < 1$ nM

[2440] +++= 1 nM $<K_D < 100$ nM

[2441] ++= 100 nM $<K_D < 10,000$ nM

[2442] += $K_D > 10,000$ nM

[2443]

化合物 ID	人 MLKL (全长) (K _D)	人 RIPK1 (K _D)	人 RIPK3 (K _D)
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	+++	+	+
28	++++	+	+
29	++++	+	+
30	+++	+	+
31	++++	+	+
32	+++	+	+
33	+++	+	+
34	+++	+	+
35	++++	+	+
36	++++	+	+
37	++++	+	+
38	++++	+	+
39	++++	+	+
40	++++	+	+

[2444]

41	++++	+	+
42	++	+	+
43	+++	+	+
44	+++	+	+
45	+++	+	+
46	+++	+	+
47	+++	+	+
48	+++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++	+	+
52	+++	+	+
53	++++	+	+
54	+++	+	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	+++	+	+
58	++++	+	+
59	++++	+	+
60	+++	+	+
61	+++	+	+
62	++	++	+
63	++	+	+
64	++	+	+
65	+++	+	+
66	++++	+	+
67	++++	+	+
68	++	+	+
69	++++	+	+
70	++++	+	+
71	+++	++	+
72	++++	+	+
73	++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	++++	+	+
77	++++	+	+
78	++++	+	+
79	++++	+	+
80	++++	+	+
81	++++	+	+

[2445]

82	++++	+	+
83	+++	+	+
84	+++	+	+
85	+++	+	+
86	+++	+	+
87	+++	+	+
88	++++	+	+
89	++++	+	+
90	+++	+	+
91	++	+	+
92	++++	+	+
93	++++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	++++	+	+
97	++++	+	+
98	++++	+	+
99	++++	+	+
100	++++	+	+
101	++++	+	+
102	++++	+	+
103	++++	+	+
104	++++	+	+
105	++++	+	+
106	+++	+	+
107	++++	+	+
108	++++	+	+
109	++++	+	+
110	++++	+	+
111	+++	+	+
112	+++	+	+
113	++++	+	+
114	+++	+	+
115	+++	+	+
116	+++	+	+
117	+++	+	+
118	+++	+	+
119	+++	+	+
120	+++	+	+
121	++++	+	+
122	++++	+	+

[2446]

123	++++	+	+
124	++	+	+
125	+++	+	+
126	+++	+	+
127	+++	+	+
128	+++	+	+
129	++++	+	+
130	++++	+	+
131	+++	+	+
132	++++	+	+
133	++++	+	+
134	+++	+	+
135	++++	+	+
136	nd	nd	nd
137	nd	nd	nd
138	+++	+	+
139	+++	+	+
140	+++	+	+
141	+++	+	+
142	++++	+	+
143	++++	+	+
144	++++	+	+
145	+++	+	+
146	+++	+	+
147	+++	+	+
148	+++	+	+
149	nd	nd	nd
150	++++	+	+
151	++++	+	+
152	nd	nd	nd
153	+++	+	+
154	++++	+	+
155	+++	+	+
156	+++	+	+
157	+++	+	+
158	+++	+	+
159	++++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+	+
163	++++	+	+

[2447]

164	++++	+	+
165	+++	+	+
166	+++	+	+
167	+++	+	+
168	++++	+	+
169	nd	nd	nd
170	+++	+	+
171	+++	+	+
172	+++	+	+

[2448] 表22:本发明的化合物针对小鼠MLKL的结合测定结果。通过平衡解离常数 (K_D) 测量结合亲和力。 K_D 值越小,配体对其靶标的结合亲和力越大。活性提供如下:

[2449] $++++ = K_D < 1\text{nM}$

[2450] $+++ = 1\text{nM} < K_D < 100\text{nM}$

[2451] $++ = 100\text{nM} < K_D < 10,000\text{nM}$

[2452] $+ = K_D > 10,000\text{nM}$

[2453]

化合物ID	小鼠MLKL (全长) (K_D)
化合物5	++++
化合物7	++++
化合物8	++++
化合物9	+++
化合物11	+++
化合物12	++++
化合物13	++++
化合物15	++++
化合物18	+++
化合物19	++++
化合物20	++++
化合物60	++++
化合物61	+++
化合物66	+++
化合物69	+++
化合物70	+++
化合物72	+++

[2454] 细胞测定:筛选用于抑制TSQ诱导的坏死性凋亡的化合物,384孔板格式。

[2455] 细胞系ID:U937人组织细胞白血病细胞系。

[2456] 细胞浓度(细胞/孔):最终细胞密度是20000个细胞/孔。

[2457] 细胞生长培养基:HT-RPMI培养基+7.4%胎牛血清(FBS)。在37°C/5%CO₂下在带有通气盖的Corning 150cm²组织培养瓶中培养细胞。

[2458] 温育:在添加化合物和死亡刺激物(TSQ混合物)后,将板在37°C/5%CO₂下在加湿

温育箱中温育48小时。

[2459] 化合物浓度:36 μ M起始浓度,1:3稀释,10点

[2460] DMSO最终浓度(%v/v):0.3%。

[2461] TSQ混合物中的化合物(T:TNF;S:Smac模拟物;Q:Q-VD-OPh)和其最终浓度:

[2462] hTNF-Fc(100ng/ml)-通过标准程序产生,如Bossen等人,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》,2006,281(20),13964-13971中所示。

[2463] 化合物A(500nM)-Smac模拟物,Tetralogic公司和SYNthesis med chem公司

[2464] Q-VD-OPh(10 μ M)-MP生物医疗公司(MP Biomedicals)

[2465] 测定实验概要

[2466] 根据以下步骤进行细胞测定:

[2467] 1.通过顺序添加以下物质制备每个孔:

[2468] a.DMSO(对照;第1-2列和第23-24列)或DMSO中的化合物-使用nL体积的储备化合物的声传递进行添加以得到36、12、4、1.3、0.44、0.148、0.049、0.016、0.005和0.002 μ M的最终测试浓度。用DMSO回填所有孔以使孔中的最终总体积为100nL。

[2469] b.在步骤(a)中的化合物/DMSO添加后,添加40 μ L的细胞悬浮液(5×10^5 个细胞/mL)以提供20,000个细胞/孔的最终细胞浓度,以及

[2470] c.在步骤(b)中的细胞添加后,向每个孔中添加10 μ L的5x TSQ混合物(阳性对照除外;第1列和第23列)。

[2471] 2.在48小时后,从37 $^{\circ}$ C温育箱中取出板并在室温下平衡45分钟。

[2472] 3.向每个孔中添加15 μ L的室温CellTitre-Glo2TM(PromegaTM)。

[2473] 4.将板摇动2分钟(约600rpm)并在室温下温育15分钟以使信号稳定。

[2474] 5.读取读板仪上的发光读数。

[2475] 分析:

[2476] 根据等式(2)计算每种化合物的活力百分比:

[2477] 活力% = $100 \times ((\text{原始数据} - \text{NSA}) / (\text{TA} - \text{NSA}))$ (2)

[2478] 其中

[2479] 原始数据是含有本发明的化合物的任何细胞的读数。

[2480] TA是由从仅DMSO孔(第2列和第24列)的发光读数提供的总活性=100%活力。NSA是由DMSO+TSQ孔(第1列和第23列)提供的非特异性活性=0%活力

[2481] 曲线拟合:用4参数对数非线性回归模型拟合10点滴定曲线并且报告的IC₅₀是曲线的拐点

[2482] 分析:将数据加载到DotmaticsTM中并使用Tibco®SpotfireTM软件进行可视化。用4参数对数非线性回归模型拟合10点滴定曲线并且报告的IC₅₀反映了曲线拟合的曲线的拐点。

[2483] 结果解释:

[2484] 涉及TSQ混合物的测定(T:TNF;S:Smac模拟物;Q:Q-VD-OPh):TSQ处理确保细胞特异性地经历坏死性细胞死亡。TNF激活TNF受体,Smac模拟物将信号导离促炎信号传导并朝向RIPK1/RIPK3介导的细胞死亡途径,并且Q-VD-OPh确保凋亡反应被阻断,只留下程序性坏死应答。在此TSQ诱导的测定中测试的化合物的活性(在DMSO中的溶液)通过经由测量存在

的ATP的量(如通过CelltiterGlo测量)来确定培养物中的活细胞的数量进行评估。

[2485] 计数筛选:平行地,测试所有化合物影响细胞活力的能力。在没有TSQ混合物的情况下,用化合物在DMSO中处理相同的U937细胞。此计数筛选能够评估脱靶效应。在这种情况下,通过CelltiterGlo测量细胞活力。

[2486] 以上所描述的化合物的细胞筛选结果在下面的表23中示出。

[2487] 表23:表示出了所进行的基于细胞的测定的结果,作为半最大抑制浓度(IC_{50})进行分析,是抑制TSQ诱导的坏死性凋亡所需的测试化合物的浓度的50%。 IC_{50} 越低,化合物的效力越强。活性提供如下:

[2488] ++++= $IC_{50}<10nM$

[2489] +++= $10nM<IC_{50}<1,000nM$

[2490] ++= $1,000nM<IC_{50}<10,000nM$

[2491] += $IC_{50}>10,000nM$

化合物编号	TSQ 诱导的坏死性凋亡的抑制 (IC_{50} 基于细胞的测定)	脱靶效应 (IC_{50} 基于细胞的测定)
化合物 1	++	+
化合物 7	+++	++
化合物 9	+++	++
化合物 12	++	+

[2492]

[2493]

化合物 13	+++	+
化合物 14	++	+
化合物 15	+++	+
化合物 16	++	+
化合物 18	+++	+
化合物 19	++++	+
化合物 20	+++	+
化合物 21	++	+
化合物 23	++	+
化合物 24	+++	+
化合物 25	+++	+
化合物 26	+++	+
化合物 27	+++	+
化合物 28	+++	+
化合物 29	++++	+
化合物 30	++++	+
化合物 31	++++	+
化合物 32	++	+
化合物 35	+++	+
化合物 36	++++	+
化合物 37	+++	+
化合物 38	++++	+
化合物 39	+++	+
化合物 40	++++	+
化合物 41	++++	+
化合物 42	++	+
化合物 43	+++	+
化合物 44	+++	+
化合物 45	+++	+
化合物 46	+++	+
化合物 48	++	++
化合物 50	+++	+
化合物 51	+++	+
化合物 52	+++	+
化合物 55	++	+
化合物 56	+++	+
化合物 57	+++	+

[2494]

化合物 58	+++	+
化合物 59	+++	+
化合物 60	+++	+
化合物 61	+++	+
化合物 62	++	+
化合物 72	+++	+
化合物 73	+++	+
化合物 74	+++	+
化合物 75	++++	+
化合物 76	++++	+
化合物 77	++++	+
化合物 78	+++	+
化合物 79	+++	+
化合物 80	+++	+
化合物 81	++++	+
化合物 82	+++	+
化合物 83	+++	+
化合物 84	++	+
化合物 85	++	+
化合物 86	+++	+
化合物 87	++	+
化合物 88	+++	+
化合物 89	+++	+
化合物 92	+++	+
化合物 93	+++	+
化合物 94	+++	+
化合物 95	+++	+
化合物 96	+++	+
化合物 97	+++	+
化合物 98	+++	+
化合物 99	+++	+
化合物 100	++++	+
化合物 101	++++	+
化合物 102	+++	+
化合物 103	++++	+
化合物 104	++++	+
化合物 105	+++	+

[2495]

化合物 106	+++	+
化合物 107	+++	+
化合物 108	+++	+
化合物 109	++++	+
化合物 111	+++	+
化合物 113	++++	+
化合物 115	+++	+
化合物 116	++++	+
化合物 117	+++	+
化合物 119	+++	+
化合物 120	++++	+
化合物 121	+++	+
化合物 122	+++	+
化合物 123	++++	+
化合物 126	+++	+
化合物 128	+++	+
化合物 129	+++	+
化合物 131	+++	+
化合物 132	+++	+
化合物 133	+++	+
化合物 134	+++	+
化合物 135	+++	+
化合物 136	+++	+
化合物 137	++++	+
化合物 138	+++	+
化合物 139	+++	+
化合物 140	+++	+
化合物 141	+++	+
化合物 142	+++	+
化合物 145	++++	+
化合物 146	++++	+
化合物 147	+++	+
化合物 148	++++	+
化合物 149	++++	+
化合物 152	++++	+
化合物 153	+++	+
化合物 154	++++	+

[2496]

化合物 155	++++	+
化合物 156	+++	+
化合物 157	+++	+
化合物 158	++++	+
化合物 159	++++	+
化合物 160	+++	+
化合物 161	++	+
化合物 162	++++	+
化合物 163	+++	+
化合物 164	++++	+
化合物 165	+++	+
化合物 166	+++	+
化合物 167	+++	++
化合物 168	+++	+
化合物 170	+++	+
化合物 171	+++	+
化合物 172	+++	+
化合物 173	++	+

[2497] 细胞测定:筛选用于抑制TSI诱导的坏死性凋亡的化合物in,384孔板格式。

[2498] 细胞系ID:永生小鼠皮肤成纤维细胞(MDF)。

[2499] 细胞浓度(细胞/孔):最终细胞密度是2200个细胞/孔。

[2500] 细胞生长培养基:DMEM培养基+7.4%胎牛血清(FBS)。在37℃/10%CO₂下在带有通气盖的Corning 150cm²组织培养瓶中培养细胞。

[2501] 温育:在添加化合物和用死亡刺激物(TSI混合物)温育3小时之后,将板在37℃/10%CO₂下在加湿温育箱中温育30分钟。

[2502] 化合物浓度:36μM起始浓度,1:3稀释,10点

[2503] DMSO最终浓度(%v/v):0.3%。

[2504] TSI混合物中的化合物(T:TNF;S:Smac模拟物;I:IDN-6556)和其最终浓度:

[2505] rhTNF(100ng/ml)

[2506] 化合物A(500nM)-Smac模拟物,Tetralogic公司和SYNthesis med chem公司

[2507] IDN-6556(10μM)-Selleckchem(S7775)

[2508] 测定实验概要

[2509] 根据以下步骤进行细胞测定:

[2510] 1.通过顺序添加以下物质制备每个孔:

[2511] a.将40μL细胞悬浮液(5.5x10⁴个细胞/mL)添加到每个孔中,以提供每孔2,200个细胞的最终细胞浓度。

[2512] b.在24小时周,DMSO(对照;第1-2列和第23-24列)或DMSO中的化合物-使用nL体积的储备化合物的声传递进行添加以得到36、12、4、1.3、0.44、0.148、0.049、0.016、0.005和

0.002 μ M的最终测试浓度。用DMSO回填所有孔以使孔中的最终总体积为100nL。

[2513] c.在步骤(b)中添加化合物/DMSO后,将平板在37 $^{\circ}$ C/10%CO₂的加湿温育箱中培养30分钟,并且然后向每个孔中添加10 μ L的5x TSI混合物(阳性对照除外;第2列和第24列)。

[2514] 2.在3小时后,从37 $^{\circ}$ C温育箱中取出板并在室温下平衡15分钟。

[2515] 3.向每个孔中添加15 μ L的室温CellTitre-Glo2TM(PromegaTM)。

[2516] 4.将板摇动2分钟(约600rpm)并在室温下温育15分钟以使信号稳定。

[2517] 5.读取读板仪上的发光读数。

[2518] 分析:

[2519] 根据等式(2)计算每种化合物的活力百分比:

[2520] 活力% = 100x((原始数据-NSA)/(TANSA)) (2)

[2521] 其中原始数据是含有本发明的化合物的任何细胞的读数。

[2522] TA是由从仅DMSO孔(第2列和第24列)的发光读数提供的总活性=100%活力。

[2523] NSA是由DMSO+TSI孔(第1列和第23列)提供的非特异性活性=0%活力

[2524] 曲线拟合:用4参数对数非线性回归模型拟合10点滴定曲线并且报告的IC₅₀是曲线的拐点

[2525] 分析:将数据加载到DotmaticsTM中并使用Tibco®SpotfireTM软件进行可视化。用4参数对数非线性回归模型拟合10点滴定曲线并且报告的IC₅₀反映了曲线拟合的曲线的拐点。

[2526] 结果解释:

[2527] 涉及TSI混合物的测定(T:TNF;S:Smac模拟物;I:IDN-6556):TSI处理确保细胞特异性地经历坏死性细胞死亡。TNF激活TNF受体,Smac模拟物将信号导离促炎信号传导并朝向RIPK1/RIPK3介导的细胞死亡途径,并且IDN-6556(胱天蛋白酶抑制剂)确保凋亡反应被阻断,只留下程序性坏死应答。在此TSI诱导的测定中测试的化合物的活性(在DMSO中的溶液)通过经由测量存在的ATP的量(如通过CelltiterGlo测量)来确定培养物中的活细胞的数量进行评估。

[2528] 以上所描述的化合物的细胞筛选结果在下面的表24中示出。

[2529] 表24:表示出了所进行的基于细胞的测定的结果,作为半最大抑制浓度(IC₅₀)进行分析,是抑制TSI诱导的坏死性凋亡所需的测试化合物的浓度的50%。IC₅₀越低,化合物的效力越强。活性提供如下:

[2530] +++ = IC₅₀ < 1,000nM

[2531] ++ = 1,000nM < IC₅₀ < 10,000nM

[2532]

化合物编号	MDF 中的 TSI 诱导的坏死性凋亡的抑制 (IC ₅₀ 基于细胞的测定)
化合物 3	++
化合物 11	++
化合物 13	++
化合物 19	+++
化合物 29	++
化合物 30	++
化合物 46	+++
化合物 79	++
化合物 80	+++
化合物 81	++
化合物 97	++
化合物 98	++
化合物 99	++
化合物 103	++
化合物 104	+++
化合物 109	+++
化合物 113	+++
化合物 116	++
化合物 120	++
化合物 121	++
化合物 122	++
化合物 131	++
化合物 132	++
化合物 137	++
化合物 139	++
化合物 142	++
化合物 145	++++
化合物 146	++

[2533]

化合物 147	+++
化合物 148	+++
化合物 149	+++
化合物 150	++
化合物 152	+++
化合物 153	+++
化合物 154	++++
化合物 155	+++
化合物 157	++
化合物 158	++++
化合物 159	++++
化合物 162	++++
化合物 163	++
化合物 164	++++
化合物 166	++
化合物 167	++++
化合物 168	+++
化合物 170	++++
化合物 171	++++
化合物 172	++++

[2534] 表25:本发明的化合物针对hMLKL的结合测定结果。通过平衡解离常数 (K_D) 测量结合亲和力。 K_D 值越小,配体对其靶标的结合亲和力越大。活性提供如下:

[2535] $++++ = K_D < 10\text{nM}$

[2536] $+++ = 10\text{nM} < K_D < 1,000\text{nM}$

[2537] $++ = 1,000\text{nM} < K_D < 30,000\text{nM}$

[2538] $+ = K_D > 30,000\text{nM}$

[2539]

化合物编号	MLKL (K_D)
1001	++++
1002	++++
1003	++++
1004	++++
1005	++++
1006	++++
1008	++++
1009	++++
1007	+++

[2540]

1010	++++
1011	nt
1012	++++
1016	nt
1017	++++
1018	++++
1014	nt
1015	++++
1020	+++
1019	+++
1013	++++
1021	++++
1022	++++
1030	+++
1029	nt
1023	nt
1031	+++
1027	nt
1028	nt
1025	nt
1026	+++
1024	++++
1037	+++
1039	+++
1040	++++
1041	+++
1042	+++
1043	+++
1044	++++
1045	+++
1046	nt
1047	++++
1048	++++
1049	+++
1050	+++
1051	+++
1052	+++
1053	+++
1054	+++
1055	+++
1056	+++

[2541]

1057	+++
1058	+++
1059	++++
1060	++++
1061	++++
1062	++++
1063	++++
1064	+++
1065	++++
1066	++++
1067	++++
1068	+++
1069	+++
1070	+++
1071	++++
1072	++++
1073	+++
1074	+++
1075	++++
1076	++++
1077	nt
1078	++++
1079	++++
1080	++++
1081	++++
1082	++++
1083	++++
1084	++++
1085	++++
1086	++++
1087	+++
1088	++++
1089	++++
1090	++++
1091	++++
1092	++++
1093	+++
1094	++++
1095	+++
1096	++++
1097	++++

[2542]

1098	++++
1099	++++
1100	nt
1101	++++
1102	++++
1103	++++
1104	nt
1105	+++
1106	++++
1107	+++
1108	++++
1109	++++
1110	++++
1111	+++
1112	++++
1113	++++
1114	++++
1115	+++
1116	++++
1117	++++
1118	nt
1119	++++
1120	++++
1121	++++
1122	++++
1123	++++
1124	nt
1125	+++
1126	++++
1127	+++
1128	nt
1129	+++
1130	+++
1131	++++
1132	+++
1133	+++
1134	++++
1135	nt
1136	++++
1137	nt
1138	+++

[2543]

1139	nt
1140	nt
1141	++++
1142	nt
1143	nt
1144	nt
1145	nt

[2544] 表26:表示出了所进行的基于细胞的测定的结果,作为半最大抑制浓度(IC_{50})进行分析,是抑制TSQ诱导的坏死性凋亡所需的测试化合物的浓度的50%。 IC_{50} 越低,化合物的效力越强。活性提供如下:

[2545] *** = $IC_{50} < 1\mu M$

[2546] ** = $1\mu M < IC_{50} < 10\mu M$

[2547] * = $IC_{50} > 10\mu M$

[2548]

化合物编号	TSQ 诱导的坏死性凋亡的抑制 (IC_{50} 基于细胞的测定)	脱靶效应 (IC_{50} 基于细胞的测定)
1001	*	*
1002	*	*
1003	*	*
1004	*	*
1005	***	*
1006	***	**
1008	***	**
1009	***	**
1007	***	*
1010	**	*
1011	**	*
1012	**	*
1016	***	*
1017	**	*
1018	***	*
1014	***	*
1015	***	*
1020	***	*
1019	**	*
1013	**	*
1021	**	*
1022	***	*
1030	***	*

[2549]

1029	***	*
1023	***	*
1031	***	
1027	+++	+++
1028	+++	+++
1025	++	+
1026	+++	++
1024	+++	++
1037	++	++
1039	++	+
1040	++	+
1041	++	++
1042	+++	++
1043	+++	+
1044	+++	+
1045	+++	+
1046	+++	++
1047	+++	++
1048	+++	+
1049	+++	++
1050	+++	+
1051	+++	+
1052	++	+
1053	+++	+
1054	+++	+
1055	+++	+
1056	+++	++
1057	+++	++
1058	+++	+
1059	+++	+
1060	++	+
1061	+++	++
1062	+++	+
1063	+++	+
1064	+++	+
1065	+	+
1066	++	+
1067	+++	++
1068	+++	++
1069	+++	++
1070	+++	+

[2550]

1071	+++	+
1072	+++	+
1073	+++	+
1074	+++	+
1075	+++	++
1076	+++	+
1077	+++	+
1078	+++	+
1079	+++	+
1080	++	+
1081	+++	+
1082	++	+
1083	+++	+
1084	++	+
1085	+++	+
1086	+++	+
1087	++	+
1088	+++	+
1089	+	+
1090	++	+
1091	+++	+
1092	+++	+
1093	+++	+
1094	+++	+
1095	+++	+
1096	+++	+
1097	+++	+
1098	+++	+
1099	+++	+
1100	+++	+
1101	++	+
1102	+++	+
1103	+++	+
1104	++	++
1105	+++	+
1106	+++	+
1107	+++	+
1108	+++	+
1109	+++	+
1110	+++	+
1111	+++	+

[2551]

1112	+++	+
1113	++	+
1114	++	+
1115	+++	+
1116	+++	+
1117	+++	+
1118	+	+
1119	+++	+
1120	+++	+
1121	+++	+
1122	++	+
1123	+++	+
1124	+++	+
1125	+++	+
1126	+++	+
1127	+++	+
1128	+++	+
1129	+++	+
1130	+++	+
1131	++	+
1132	+++	+
1133	+++	+
1134	+++	+
1135	+++	+
1136	+++	+
1137	+++	+
1138	+++	+
1141	+++	+

[2552] 表27:表示出了所进行的基于细胞的测定的结果,作为半最大抑制浓度(IC_{50})进行分析,是抑制TSI诱导的坏死性凋亡所需的测试化合物的浓度的50%。 IC_{50} 越低,化合物的效力越强。活性提供如下:

[2553] $+++ = IC_{50} < 1,000nM$

[2554] $++ = 1,000nM < IC_{50} < 10,000nM$

[2555]

化合物编号	MDF 中的 TSI 诱导的坏死性凋亡的抑制(IC_{50} 基于细胞的测定)
1006	++
1008	+++
1016	+++
1018	++

[2556]

1014	++
1015	++
1031	+++
1026	++
1042	++
1043	+++
1044	+++
1047	+++
1048	+++
1049	++
1051	++
1053	+++
1054	+++
1055	+++
1057	++
1058	+++
1061	++
1062	++
1064	++
1066	++
1067	+++
1068	++
1069	+++
1070	+++
1071	+++
1072	++
1073	+++
1074	+++
1076	+++
1077	++
1078	+++
1079	+++
1081	+++
1082	++
1083	+++
1084	++
1085	+++
1086	++
1087	+++
1088	+++

[2557]

1090	++
1091	+++
1093	+++
1094	+++
1095	+++
1096	++
1098	++
1099	++
1102	+++
1103	+++
1104	++
1105	+++
1106	+++
1107	+++
1108	+++
1109	++
1110	+++
1111	+++
1112	++
1113	++
1115	+++
1116	++
1117	++
1119	+++
1121	+++
1122	++
1123	+++
1124	+++
1125	+++
1126	+++
1127	+++
1128	+++
1129	+++
1130	+++
1131	++
1132	+++
1133	++
1134	+++
1136	++
1137	++

[2558] 降解测定：评估化合物在降解人和小鼠细胞内源性MLKL方面的活性的化合物筛选程序

[2559] 在实验前一天,将小鼠真皮成纤维细胞(MDF)细胞系以 5×10^4 个细胞/孔以0.5mL/孔的体积接种在24孔板中,并放置过夜。在实验当天,将人单核细胞系(U937)以 5×10^5 个细胞/孔以0.5mL/孔的体积接种在24孔板中。

[2560] 将化合物在起始浓度为10mM的DMSO中稀释,并以1:5的稀释度逐步滴定。将0.5 μ L的化合物稀释液添加到适当的孔中,以达到10;2;0.4;0.08和0.016 μ M的最终浓度。包含仅DMSO的孔作为对照。

[2561] 将细胞在37℃和10%CO₂下在存在化合物的情况下温育24h。

[2562] 在温育24h时间段之后,取出培养基,并用0.5mL PBS洗涤细胞。然后将细胞直接溶解于60 μ L 1xSDS凝胶上样缓冲液中。

[2563] 将细胞裂解物在100℃下热变性10min。在18孔4-15%标准TGX免染色凝胶(BIO-RAD)上运行每孔10 μ L裂解物。然后用标准印迹法(BIO-RAD)中的湿转移方案将蛋白质转移到硝化纤维素膜上。

[2564] 用含5%脱脂奶的TBST封闭膜。针对MLKL的初级抗体(克隆3H1,MABC604Merck)以1:2000稀释度在含有1%BSA的TBST中使用,并在4℃下摇晃过夜。在用TBST洗涤之后,将膜与山羊抗大鼠IgG HRP缀合的抗体(南方生物技术公司(SouthernBiotech))在1%脱脂奶TBST中以1:10000的稀释度在室温下温育1h。在TBST洗涤之后,用Immobilion Western化学发光HRP底物Forte(密理博公司(Millipore))在ChemiDocMP成像系统(BIO-RAD)上对条带进行成像。上样对照GAPDH用兔抗GAPDH(CST14C10)以1:2000稀释度在1%BSA TBST中在4℃下过夜探测。TBST洗涤之后是用山羊抗兔IgG HRP缀合的抗体(南方生物技术公司)在1%脱脂乳TBST中以1:10000稀释度在室温下温育1h,然后进行TBST洗涤。如上文所描述地检测信号。

[2565] 在ImageLab软件(BIO-RAD)中测量条带强度,并调整MLKL值以上样GAPDH。通过将化合物处理的值相对于仅DMSO对照归一化为来计算降解的百分比。

[2566] 表28:表示出了U937中的内源性MLKL的降解(DC₅₀基于细胞的测定)

[2567] *** = DC₅₀ < 1 μ M

[2568] ** = 1 μ M < DC₅₀ < 10 μ M

[2569] * = DC₅₀ > 10 μ M

[2570]	化合物编号	U937 中的内源性 MLKL 的降解 (DC ₅₀ 基于细胞的测定)
--------	-------	--

[2571]

1003	**
1005	**
1006	***
1008	***
1009	**
1010	**
1011	**
1012	**
1017	**
1014	***
1015	**
1022	***
1040	**
1041	**
1042	***
1044	***
1046	***
1047	***
1048	**
1050	***
1051	**
1052	**
1054	***
1056	***
1057	***
1058	**
1059	***
1068	**
1069	***
1072	***
1073	***
1074	***
1075	***
1076	***
1077	**
1078	**
1079	***
1081	***
1082	***
1083	***
1085	***

[2572]

1088	***
1091	***
1093	***
1095	***
1097	***
1098	***
1099	***
1101	***
1104	***
1108	**
1109	***
1113	***
1114	***
1115	***
1120	
1121	***
1122	***
1123	***
1124	***
1125	***
1126	***
1127	***
1129	***
1130	***
1131	***
1134	***

[2573] 表29:表示出了MDF中的内源性MLKL的降解(DC₅₀基于细胞的测定)[2574] *** = DC₅₀ < 1μM[2575] ** = 1μM < DC₅₀ < 10μM

[2576]

化合物编号	MDF 中的内源性 MLKL 的降解 (DC ₅₀ 基于细胞的测定)
1022	***
1023	**
1031	***
1027	**
1028	**
1039	**
1041	***
1042	***
1043	***

[2577]

1044	***
1045	***
1047	***
1048	***
1049	***
1050	**
1051	***
1053	***
1054	***
1055	***
1056	**
1057	**
1058	***
1059	***
1060	**
1068	***
1069	***
1070	***
1071	***
1072	***
1073	***
1074	***
1076	**
1078	**
1079	***
1081	***
1082	**
1083	***
1085	**
1087	***
1088	***
1090	**
1091	***
1093	***
1094	***
1095	***
1096	***
1098	***
1099	**
1100	***
1102	***

[2578]

1103	***
1104	***
1105	***
1106	***
1107	***
1108	***
1109	***
1110	***
1111	***
1113	***
1114	***
1115	***
1116	***
1118	***
1119	***
1121	***
1122	**
1123	***
1124	***
1125	***
1126	***
1127	***
1128	***
1129	***
1130	***
1131	***
1132	***
1133	***
1134	***
1135	**
1137	***

[2579] 本领域的技术人员将理解,在不脱离本公开的一般宽精神和范围的情况下,可以对上述实施例作出许多变化和/或修改。因此,本发明实施例应被视为在所有方面都是说明性而非限制性的。