



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116437918 A

(43) 申请公布日 2023.07.14

(21) 申请号 202280007313.2

(72) 发明人 江斌 张明

(22) 申请日 2022.09.26

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/121727 2021.09.29 CN

PCT/CN2022/076711 2022.02.17 CN

PCT/CN2022/114179 2022.08.23 CN

专利代理师 郭广迅

(51) Int. Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/121368 2022.09.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/051464 EN 2023.04.06

(71) 申请人 上海德琪医药科技有限公司

地址 200051 上海市长宁区中山西路1065

号SOHO中山广场B座1206-1209室

权利要求书17页 说明书178页

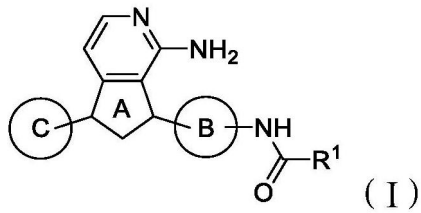
(54) 发明名称

作为TAM抑制剂的吡唑并吡啶化合物

(57) 摘要

本公开涉及可用作TAM激酶的抑制剂,具体地用作AXL和MER激酶的抑制剂的吡唑并吡啶化合物,以及包含这些化合物的药物组合物和通过施用这些化合物或所述药物组合物来进行治疗的方法。

1. 一种化合物,其具有式(I):



或其药学上可接受的盐,

其中

环A是包含1个或2个氮原子的5元杂芳基;

环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个R²取代;

环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^a取代;

R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^b取代;

R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基;

每个R^a各自独立地选自自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c;或者

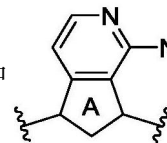
两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;

每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代;并且

R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

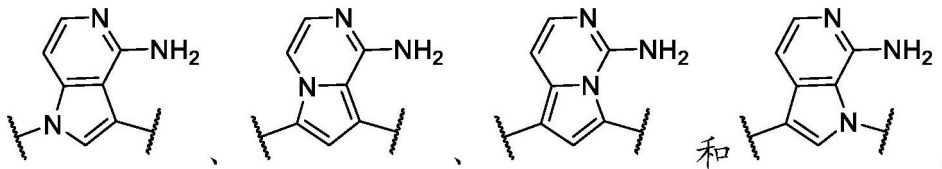
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是包含1个氮原子的5元杂芳基。

3. 根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



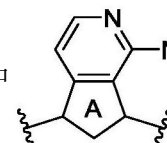
选自自由以

下组成的组:



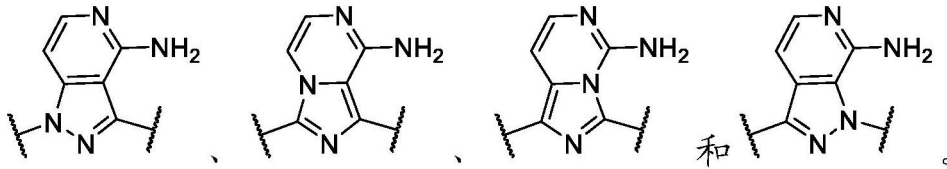
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是包含2个氮原子的5元杂芳基。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



选自自由以

下组成的组:



6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的苯基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是吡啶基。

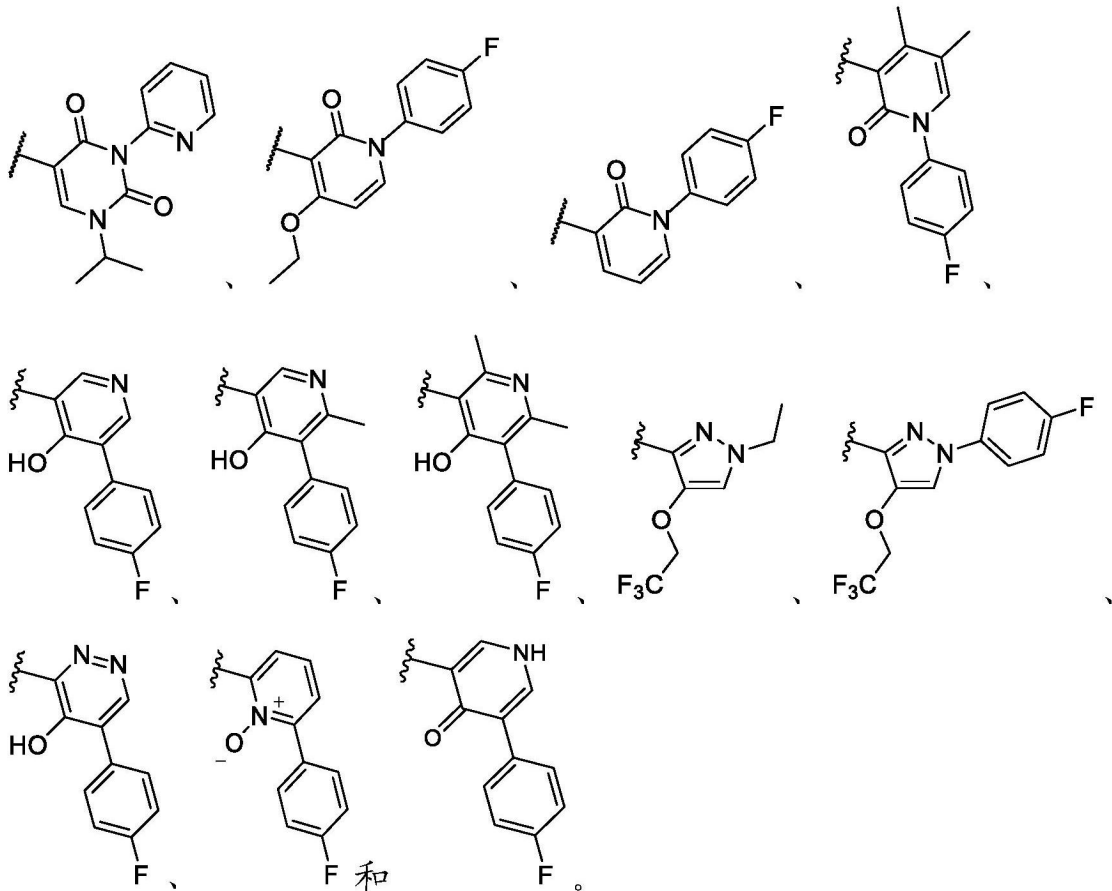
9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环丙基。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^c$,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自由以下组成的组:



14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是卤素。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是氟。

16. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是杂环基或芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^a取代。

17. 根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的6元至10元杂环基。

18. 根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的哌啶基或八氢吲哚基。

19. 根据权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的4-哌啶基或7-八氢吲哚基。

20. 根据权利要求16至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^a各自独立地选自自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基和-C(=O)R^c。

21. 根据权利要求20所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^c是烷基、C₃₋₈环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

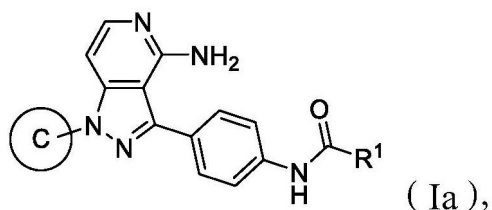
22. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的芳基。

23. 根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的苯基。

24. 根据权利要求22或23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^a各自独立地选自自由以下组成的组:卤素、氰基、烷基、C₃₋₈环烷基和5元至6元杂芳基。

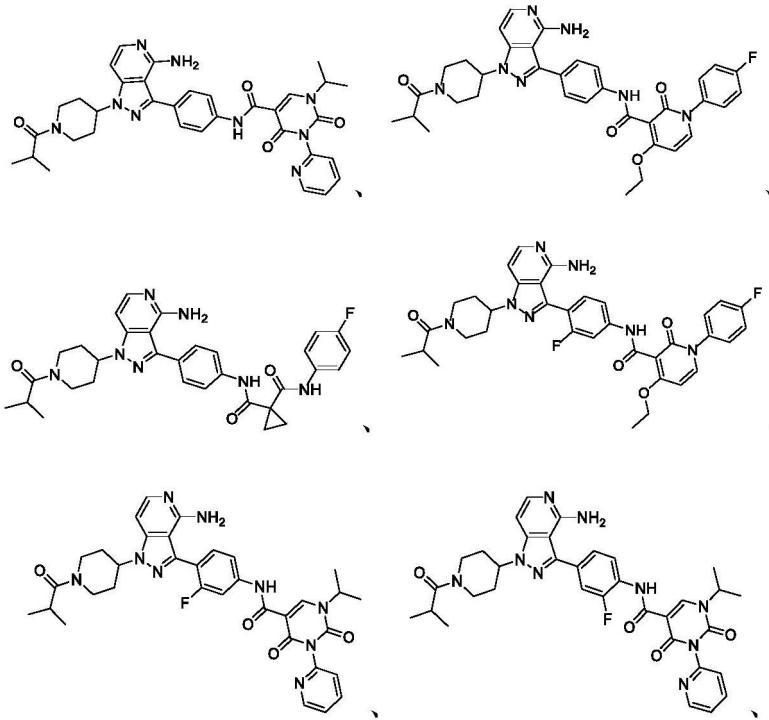
25. 根据权利要求22或23所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成C₅₋₈环烷基或5元至8元杂环基。

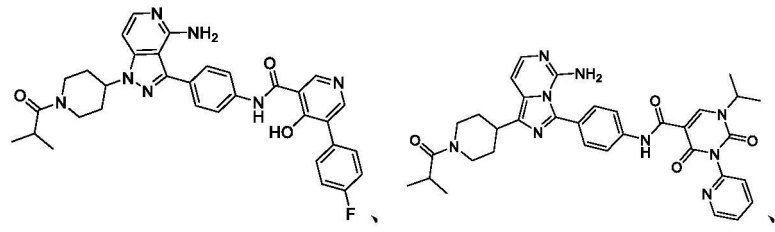
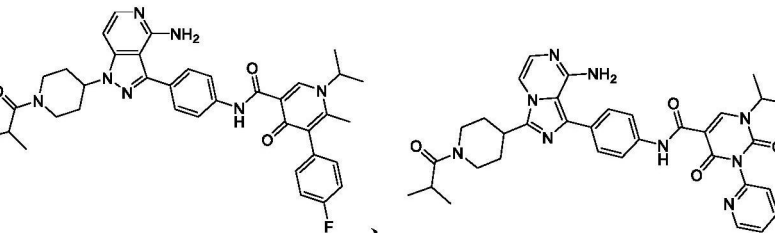
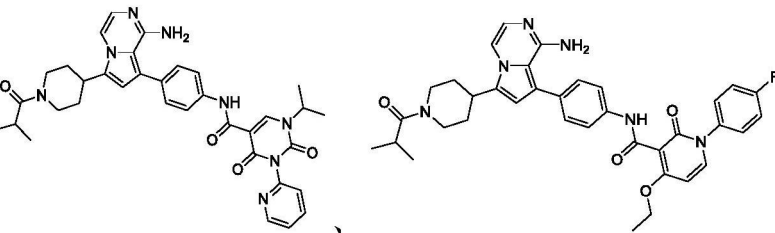
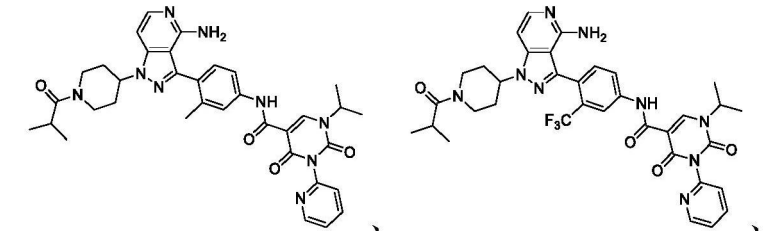
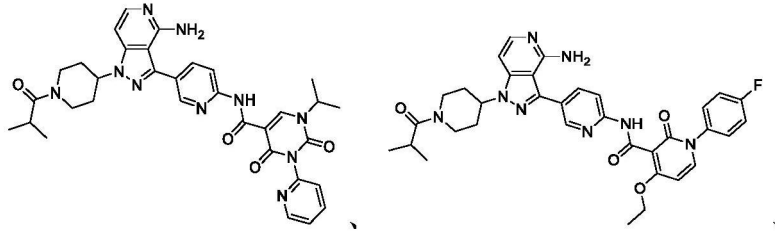
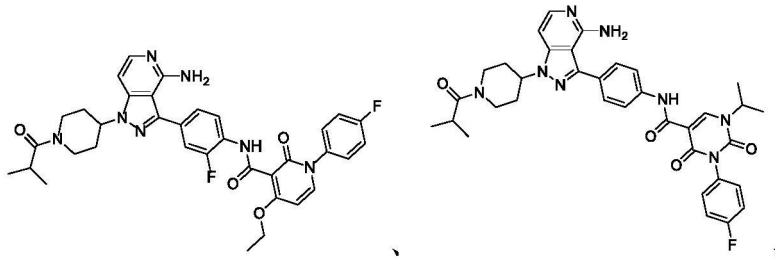
26. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式(Ia):

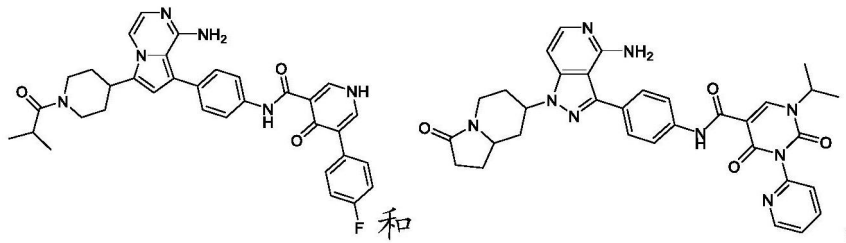


或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求1所述的化合物,其选自自由以下组成的组:

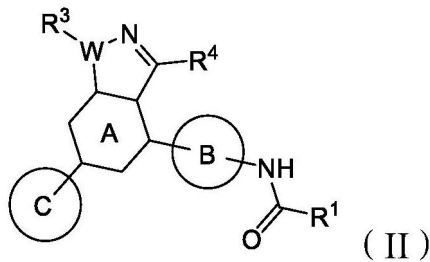






或其药学上可接受的盐。

28. 一种化合物, 其具有式(II):



或其药学上可接受的盐,

其中

环A是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基;

环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基, 其中的每个任选地被一个或两个 R^2 取代;

环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代;

W是CH、N、O或S;

R^1 是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中的每个任选地被一个或多个 R^b 取代;

R^2 是卤素、羟基、氰基、氨基或烷基;

R^3 是空、氢、氧代、烷基或卤代烷基;

R^4 是 NH_2 或卤代烷基;

每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-C(=O)R^c$; 或者

两个相邻的 R^a 与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;

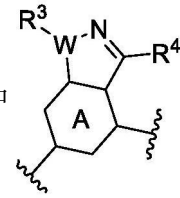
每个 R^b 各自独立地选自氧代、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代; 并且

R^c 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

29. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A是任选地被一个或两个 R^2 取代的苯基。

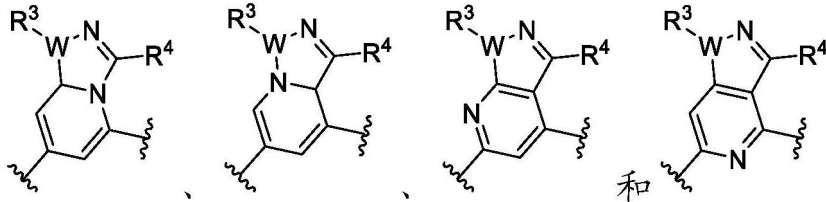
30. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A是包含1个氮原子的6元杂芳基。

31. 根据权利要求30所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



选自由以

下组成的组:



32. 根据权利要求28至31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是N。

33. 根据权利要求28至31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是O或S。

34. 根据权利要求28至31中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是CH。

35. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是苯基。

36. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。

37. 根据权利要求36所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是吡啶基。

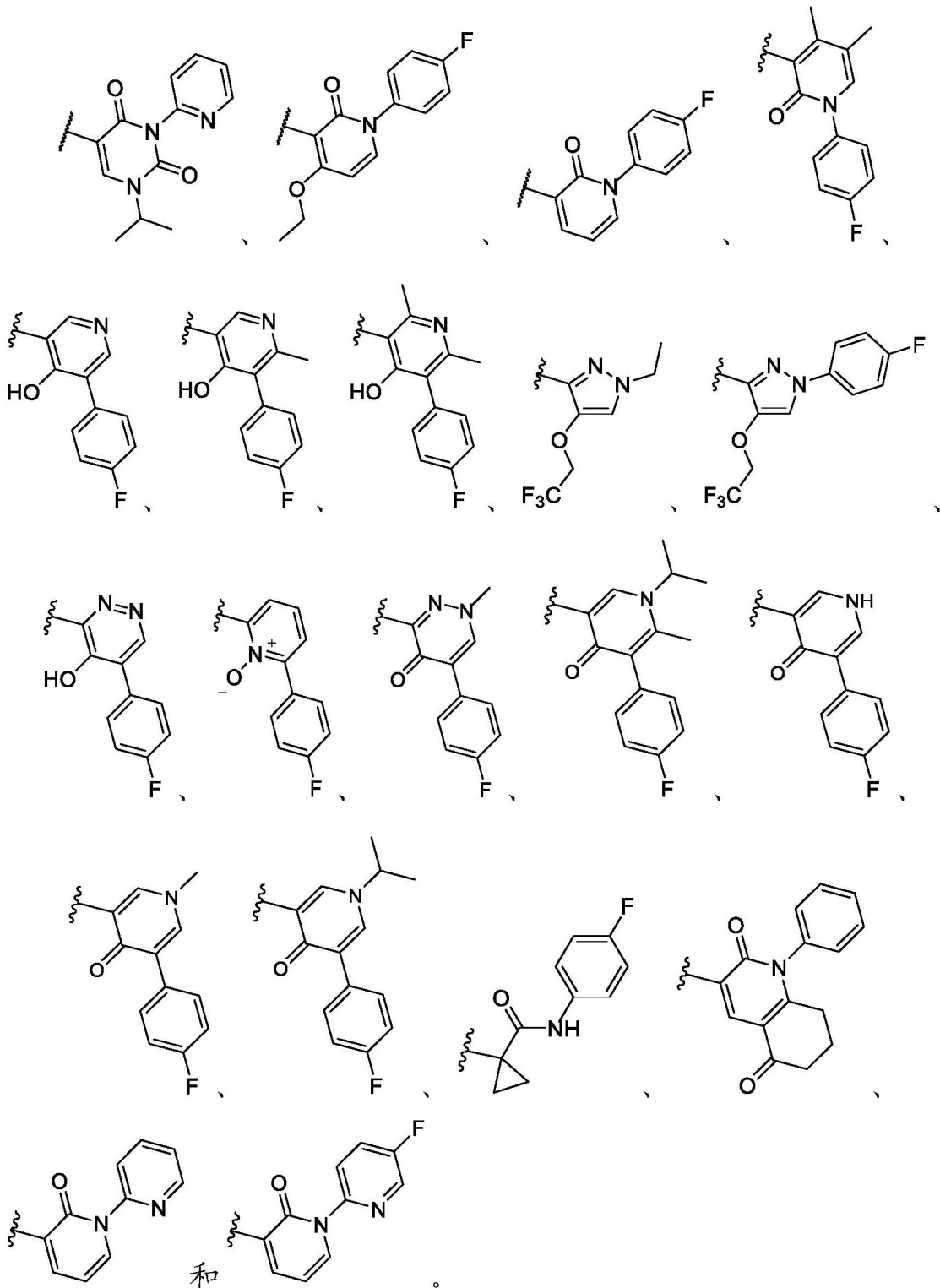
38. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是任选地被一个或多个R^b取代的环烷基。

39. 根据权利要求38所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是任选地被一个或多个R^b取代的环丙基。

40. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是任选地被一个或多个R^b取代的杂环基。

41. 根据权利要求38至40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^b各自独立地选自氧代、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

42. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹选自由以下组成的组:



43. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是卤素。

44. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是氟。

45. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是杂环基或芳基,其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代。

46. 根据权利要求45所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的6元杂环基。

47. 根据权利要求46所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的哌啶基。

48. 根据权利要求47所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的4-哌啶基。

49. 根据权利要求45至48中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^a各自独立地选自以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基和-C(=O)R^c。

50. 根据权利要求49所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^c是烷基、C₃₋₈环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

51. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的芳基。

52. 根据权利要求51所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个R^a取代的苯基。

53. 根据权利要求51或52所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^a各自独立地选自以下组成的组:卤素、氰基、烷基、C₃₋₈环烷基和5元至6元杂芳基。

54. 根据权利要求51或52所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成C₅₋₈环烷基或5元至8元杂环基。

55. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是空。

56. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是氢。

57. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是氧代。

58. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是烷基。

59. 根据权利要求56所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是甲基或乙基。

60. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是卤代烷基。

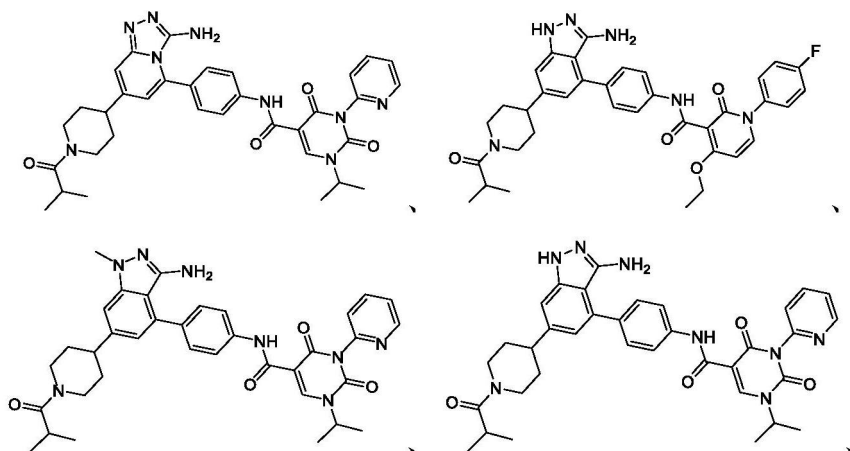
61. 根据权利要求60所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是二氟甲基、三氟乙基或二氟乙基。

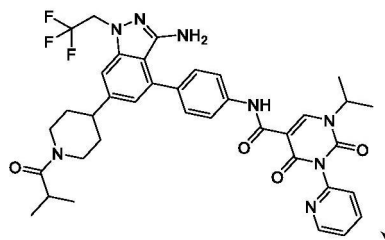
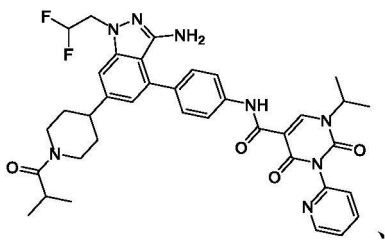
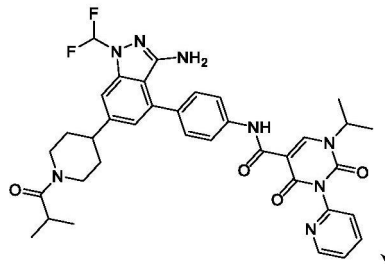
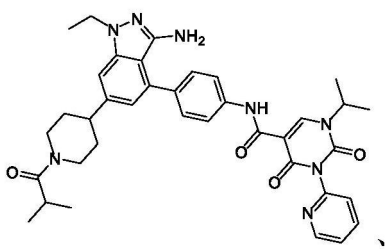
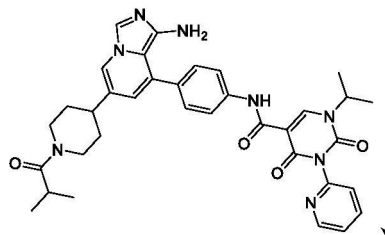
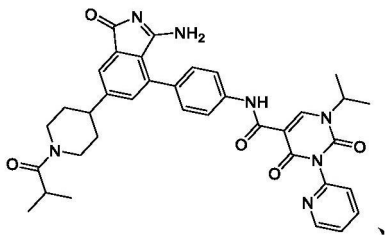
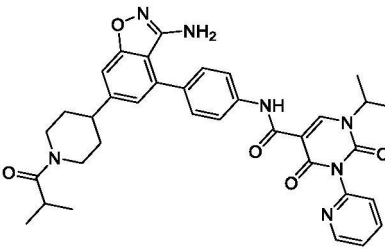
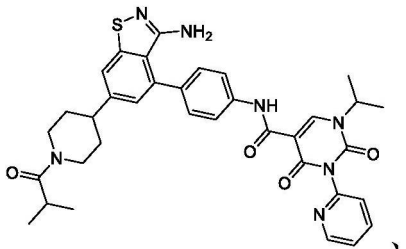
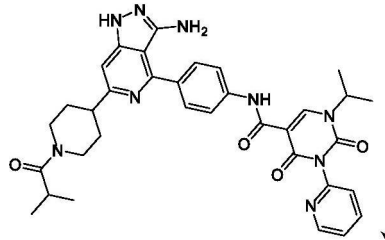
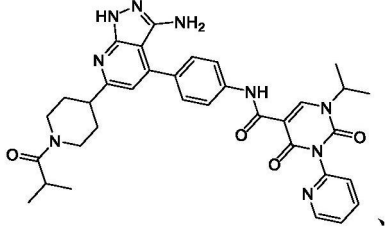
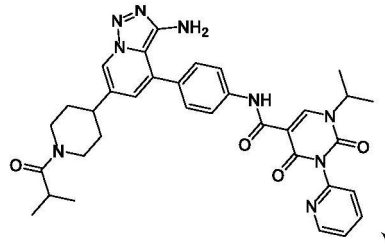
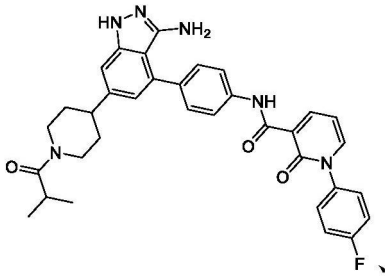
62. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴是NH₂。

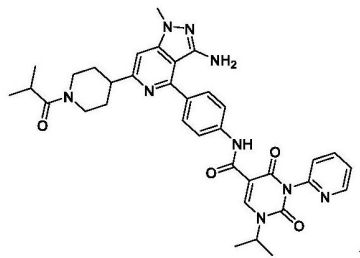
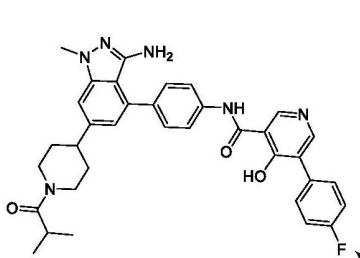
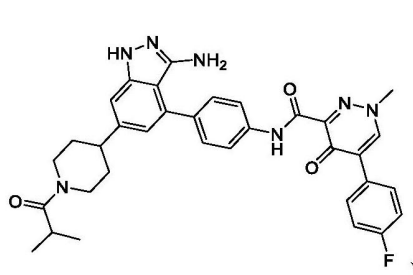
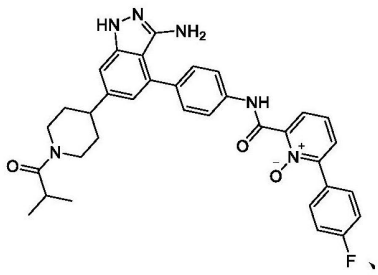
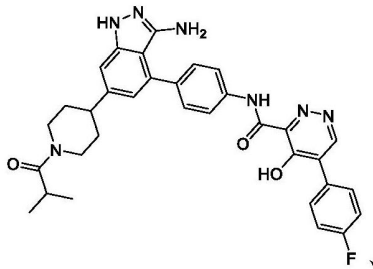
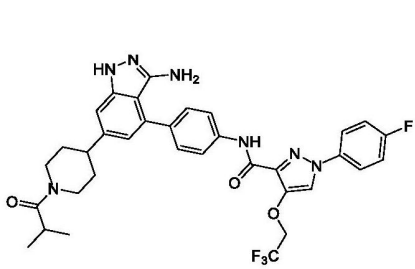
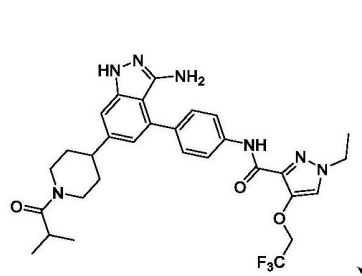
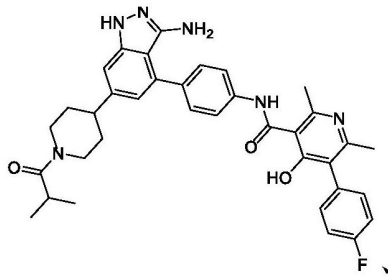
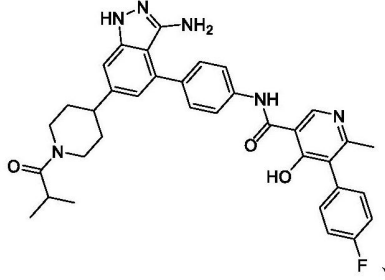
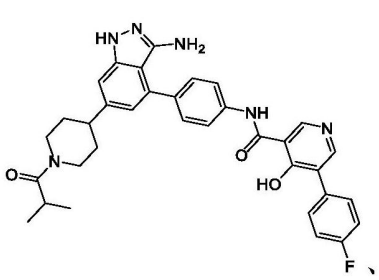
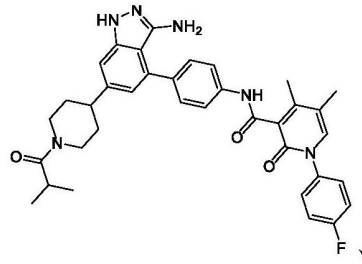
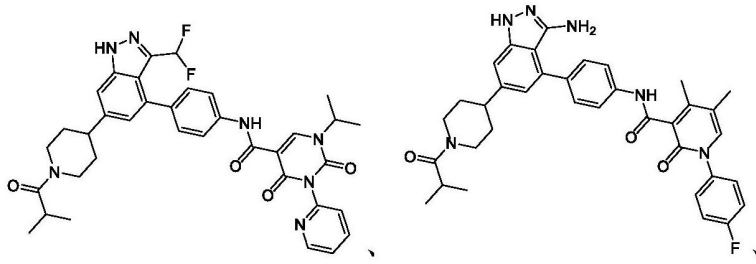
63. 根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴是卤代烷基。

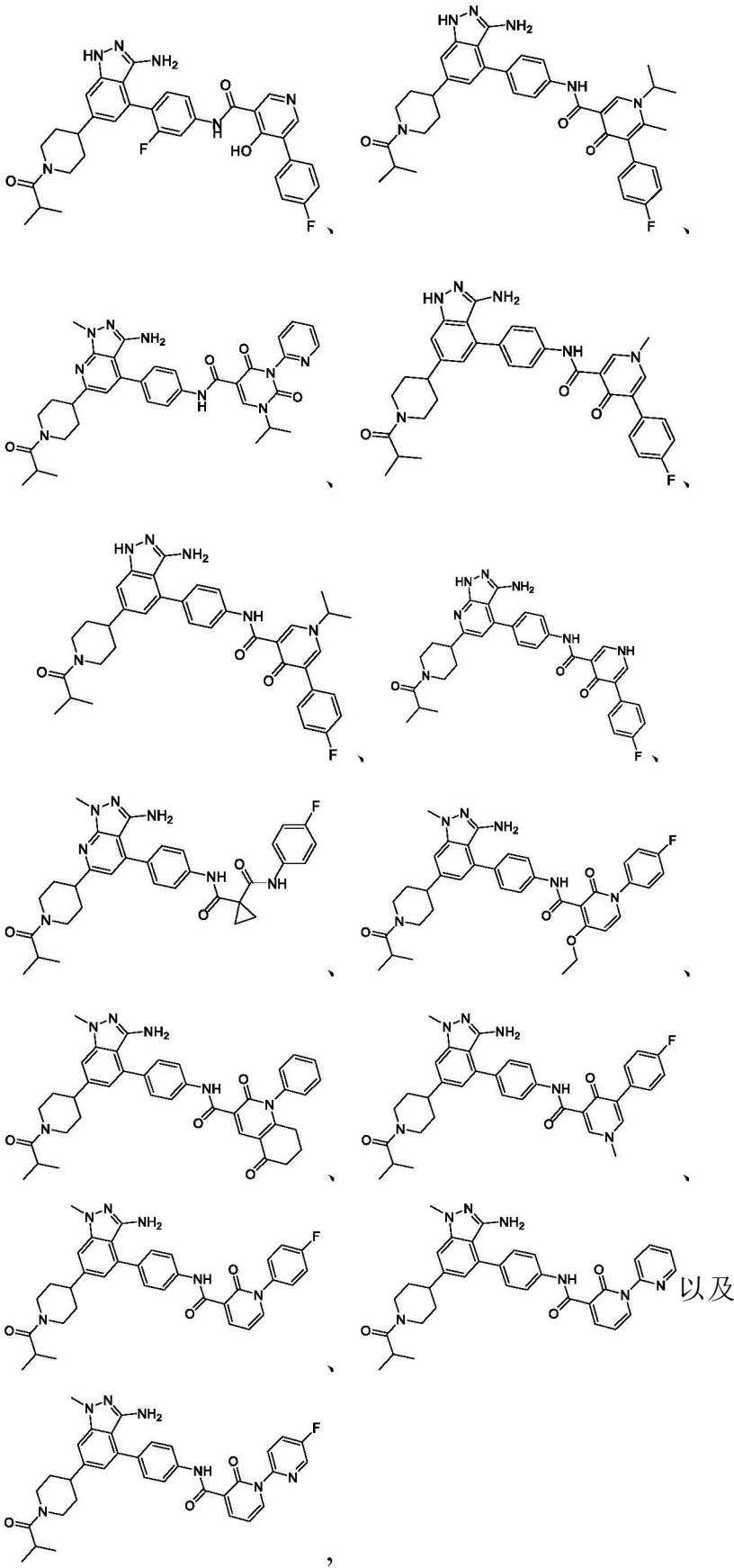
64. 根据权利要求63所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴是二氟甲基。

65. 根据权利要求28所述的化合物,其选自:



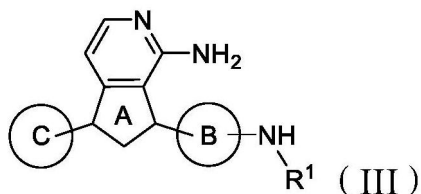






或其药学上可接受的盐。

66. 一种化合物, 其具有式(III):



或其药学上可接受的盐，

其中

环A是包含1个或2个氮原子的5元杂芳基；

环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基，其中的每个任选地被一个或两个R²取代；

环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中的每个任选地被一个或多个R^a取代；

R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中的每个任选地被一个或多个R^b取代；

R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基；

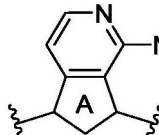
每个R^a各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c；或者

两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基；

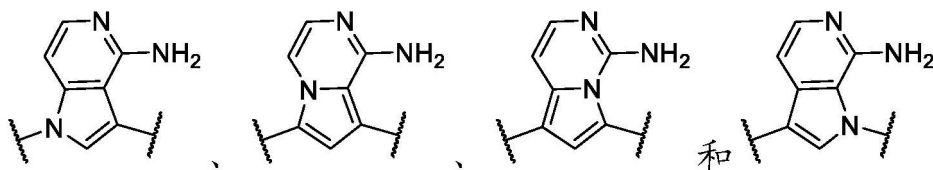
每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代；并且

R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

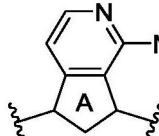
67. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环A是包含1个氮原子的5元杂芳基。

68. 根据权利要求67所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中  选自由

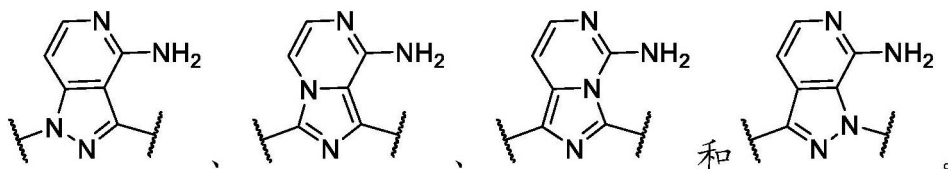
以下组成的组：



69. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环A是包含2个氮原子的5元杂芳基。

70. 根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中  选自由

以下组成的组：



71. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的苯基。

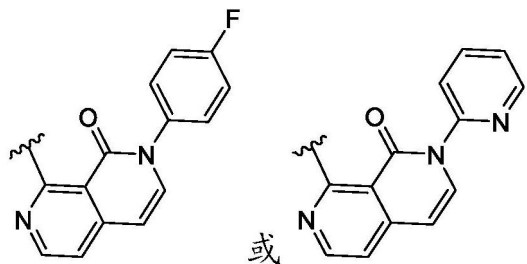
72. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。

73. 根据权利要求72所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是吡啶基。

74. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基。

75. 根据权利要求74所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

76. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 选自:



77. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是卤素。

78. 根据权利要求77所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是氟。

79. 根据权利要求66所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是杂环基或芳基,其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代。

80. 根据权利要求79所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的6元至10元杂环基。

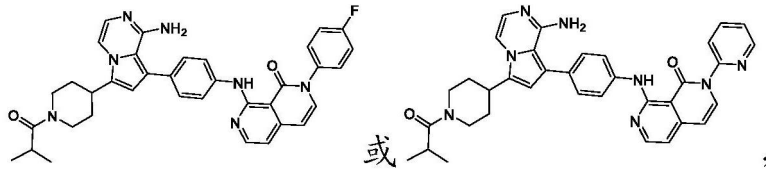
81. 根据权利要求80所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的哌啶基。

82. 根据权利要求81所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的4-哌啶基。

83. 根据权利要求79至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^a 各自独立地选自自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基和 $-C(=O)R^c$ 。

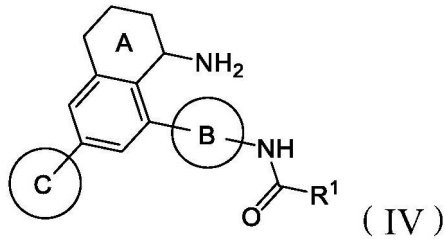
84. 根据权利要求83所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^c 是烷基、 C_{3-8} 环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

85. 根据权利要求66所述的化合物,其选自:



或其药学上可接受的盐。

86. 一种化合物, 其具有式 (IV) :



或其药学上可接受的盐,

其中

环A是6元杂环基或6元杂芳基, 其中的每个包含1个或2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代;

环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基, 其中的每个任选地被一个或两个R²取代;

环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中的每个任选地被一个或多个R^a取代;

R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中的每个任选地被一个或多个R^b取代;

R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基;

每个R^a各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c; 或者

两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;

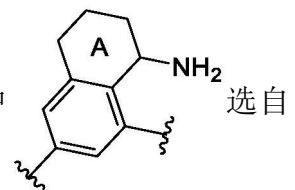
每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代; 并且

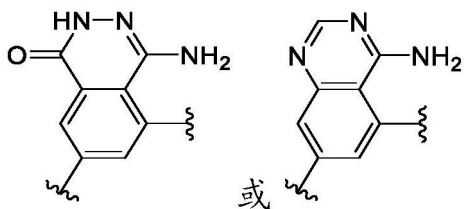
R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

87. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A是包含2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代的6元杂芳基。

88. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环A是包含2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代的6元杂环基。

89. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中





90. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的苯基。

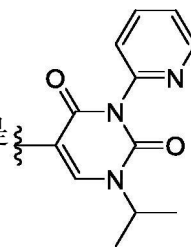
91. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。

92. 根据权利要求91所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环B是吡啶基。

93. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基。

94. 根据权利要求93所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基或杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

95. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是



96. 根据权利要求85所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的杂环基。

97. 根据权利要求96所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的6元至10元杂环基。

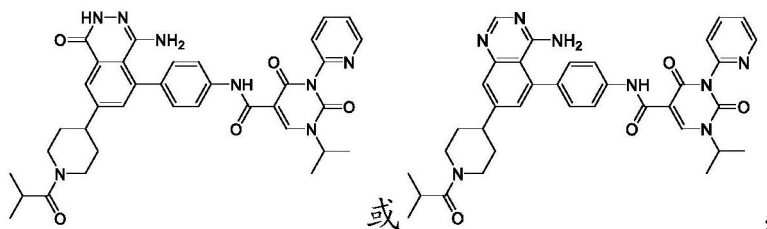
98. 根据权利要求97所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的哌啶基。

99. 根据权利要求98所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的4-哌啶基。

100. 根据权利要求96至99中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^a 各自独立地选自自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基和 $-C(=O)R^c$ 。

101. 根据权利要求100所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^c 是烷基、 C_{3-8} 环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

102. 根据权利要求85所述的化合物,其选自:



或其药学上可接受的盐。

103. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

104. 一种用于抑制TAM激酶的方法,所述方法包括使所述TAM激酶与根据权利要求1至102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求103所述的药物组合物接触。

105. 一种用于抑制AXL和MER激酶的方法,所述方法包括使所述AXL和MER激酶与根据权利要求1至102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求103所述的药物组合物接触。

106. 一种用于治疗有需要的受试者的由TAM介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求103所述的药物组合物。

107. 根据权利要求106所述的方法,其中所述由TAM介导的疾病或病症是癌症。

108. 根据权利要求107所述的方法,其中所述癌症选自肝细胞癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、急性髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、毛细胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤和横纹肌肉瘤。

109. 根据权利要求108所述的方法,其中所述癌症是肺癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、多发性骨髓瘤、胃癌或横纹肌肉瘤。

作为TAM抑制剂的吡唑并吡啶化合物

技术领域

[0001] 本公开总体上涉及可用作TAM激酶的抑制剂,具体地用作AXL和MER激酶的抑制剂的吡唑并吡啶化合物,以及包含这些化合物的药物组合物和通过施用这些化合物或所述药物组合物来进行治疗的方法。

背景技术

[0002] 受体酪氨酸激酶 (RTK) 是细胞表面跨膜受体,所述细胞表面跨膜受体在其细胞质结构域内含有调节的激酶活性,并且在正常和恶性细胞的信号转导中起重要作用。已在多种人类癌症中检测到TAM受体的过表达或异位表达。

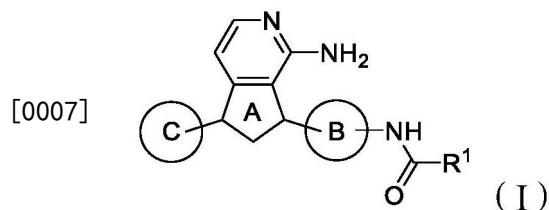
[0003] AXL和MER是受体酪氨酸激酶TAM (TYRO3-AXL-MER) 家族的两个成员,当其被激活时,可以调节肿瘤细胞存活、增殖、迁移和侵袭、血管生成以及肿瘤-宿主相互作用。越来越多的证据有力地表明,这些受体在对靶向疗法和常规细胞毒性药剂的抵抗中起主要作用。另外,已经表明AXL和MER都是先天免疫、吞噬作用和免疫抑制活性的关键调节剂。因此,靶向AXL和MER激酶不仅可以直接影响赘生性细胞的生长、存活和恶性进展,而且具有恢复和增强宿主对癌症的免疫力的潜力。

[0004] 因此,需要用于抑制TAM激酶,具体地AXL和MER激酶的化合物。

发明内容

[0005] 本公开提供了能够抑制TAM激酶,具体地AXL和MER激酶的化合物或其药学上可接受的盐。还提供了使用此类化合物来治疗如癌症等各种疾病或病状的方法。

[0006] 一方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(I):



[0008] 或其药学上可接受的盐,

[0009] 其中

[0010] 环A是包含1个或2个氮原子的5元杂芳基;

[0011] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个R²取代;

[0012] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^a取代;

[0013] R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^b取代;

[0014] R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基;

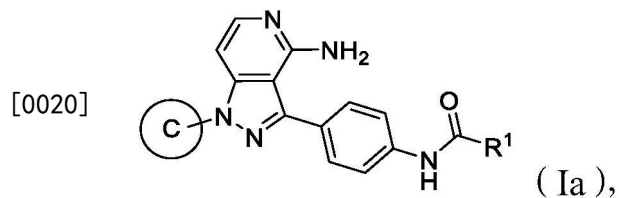
[0015] 每个R^a各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c;或者

[0016] 两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基；

[0017] 每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代；并且

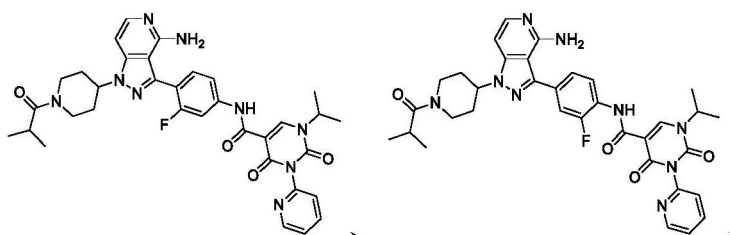
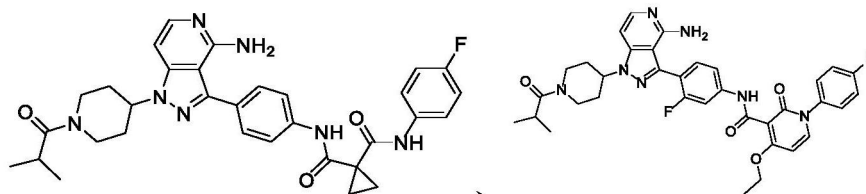
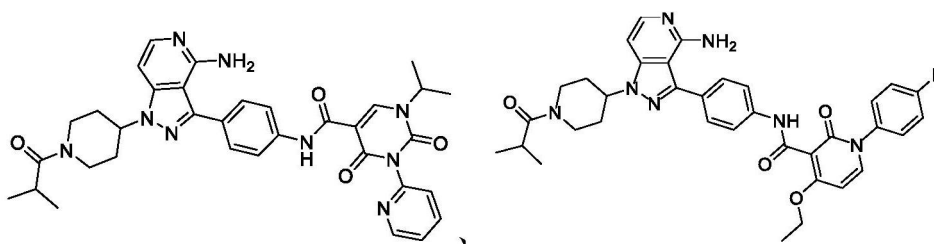
[0018] R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0019] 另一方面，本公开提供了一种化合物，所述化合物具有式(Ia)：

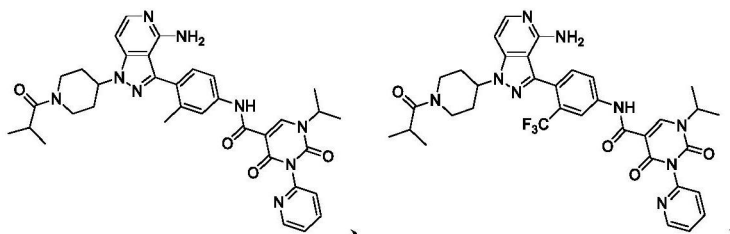
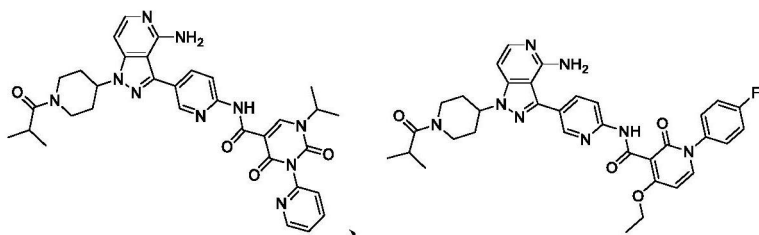
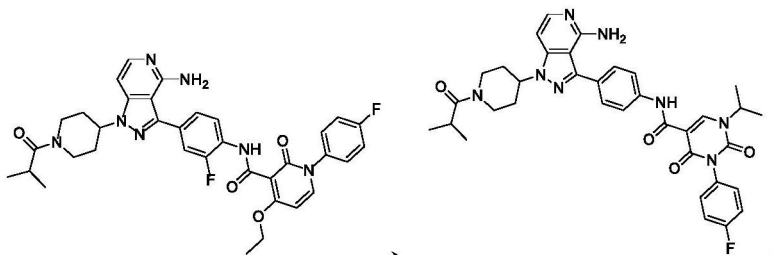


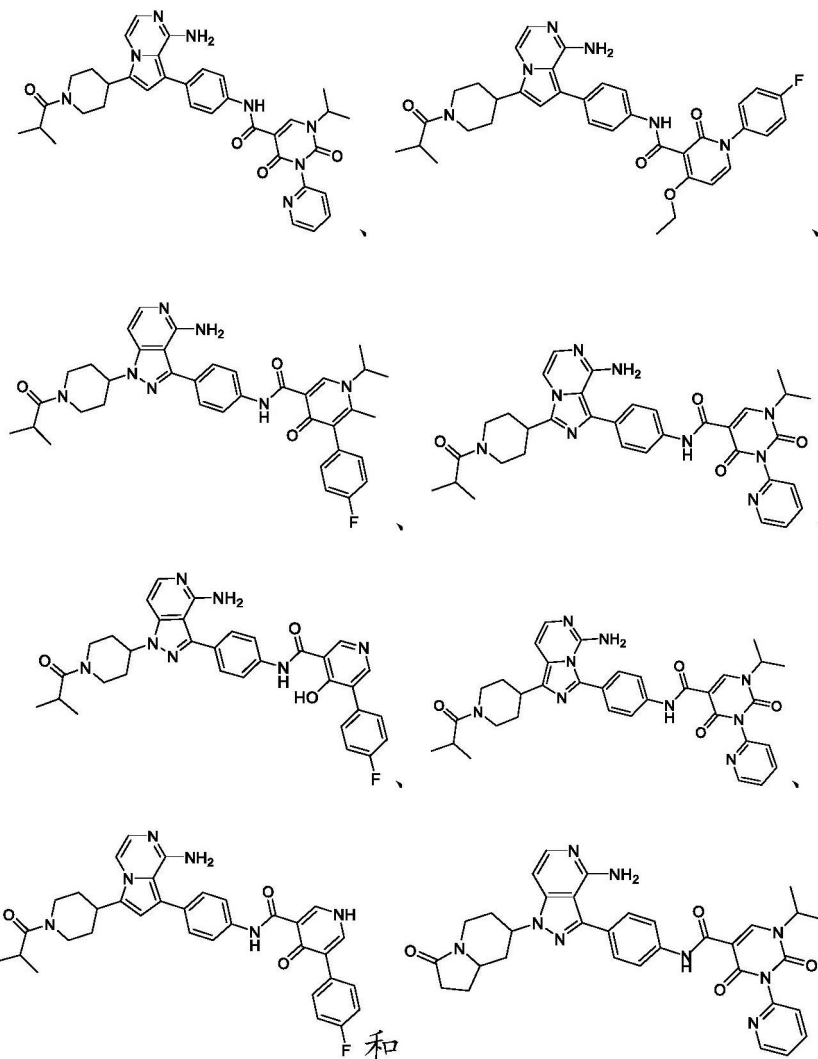
[0021] 或其药学上可接受的盐。

[0022] 在另外的方面，本公开提供了一种选自由以下组成的组的化合物：



[0023]



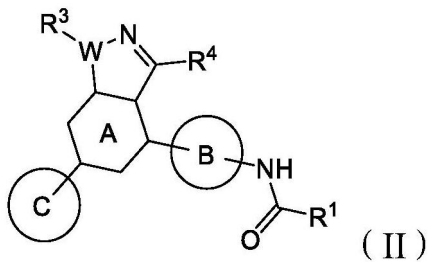


[0024]

[0025] 或其药学上可接受的盐。

[0026] 另一方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(II):

[0027]



[0028] 或其药学上可接受的盐,

[0029] 其中

[0030] 环A是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基;

[0031] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个R²取代;

[0032] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^a取代;

[0033] W是CH、N、O或S;

[0034] R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^b取代;

[0035] R²是卤素、羟基、氰基、氨基或烷基；

[0036] R³是空、氢、氧代、烷基或卤代烷基；

[0037] R⁴是NH₂或卤代烷基；

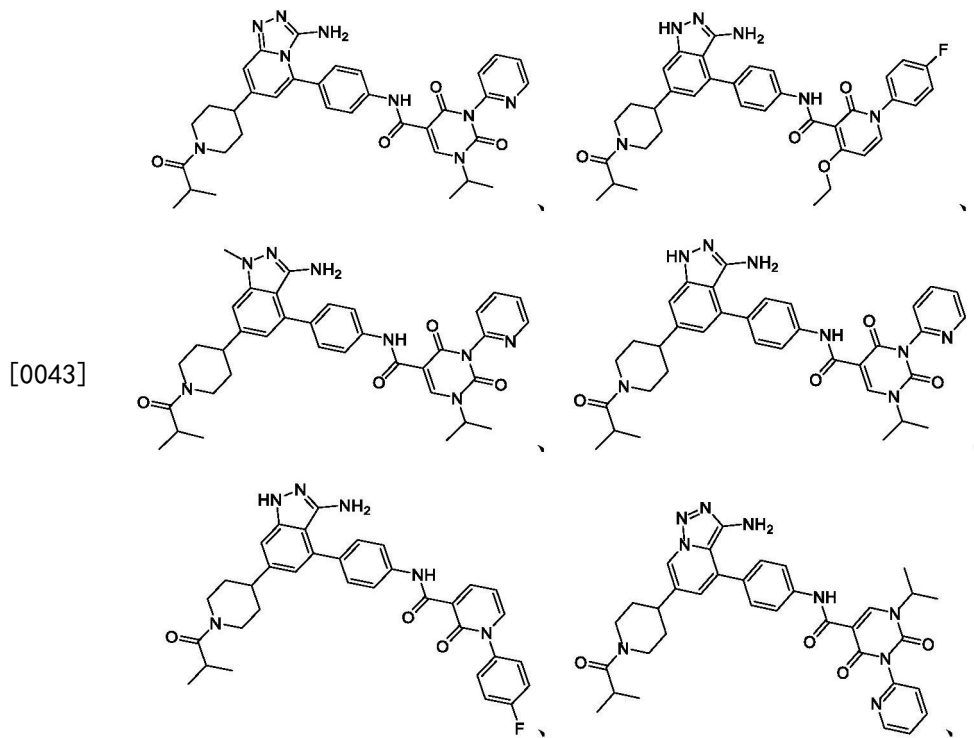
[0038] 每个R^a各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c；或者

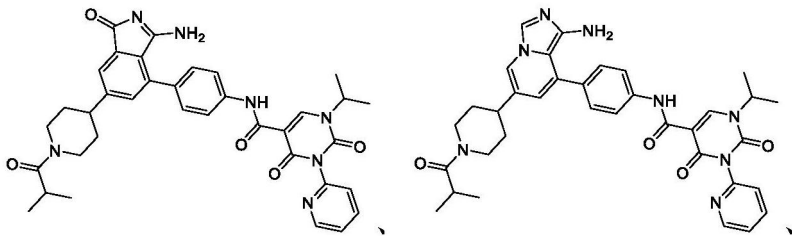
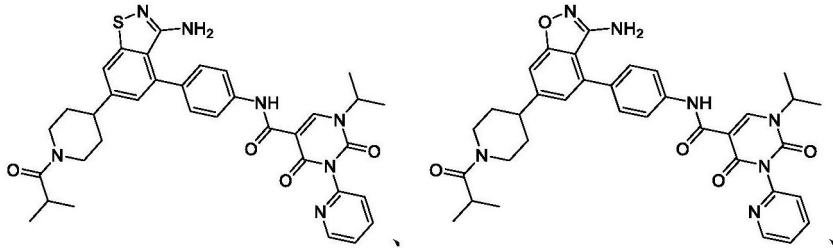
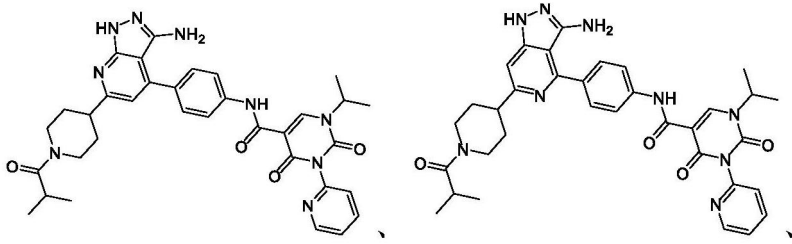
[0039] 两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基；

[0040] 每个R^b各自独立地选自氧代、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代；并且

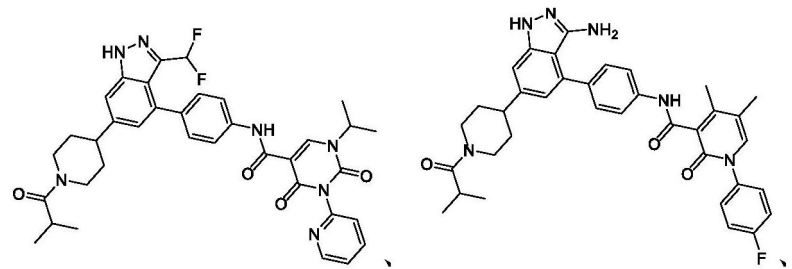
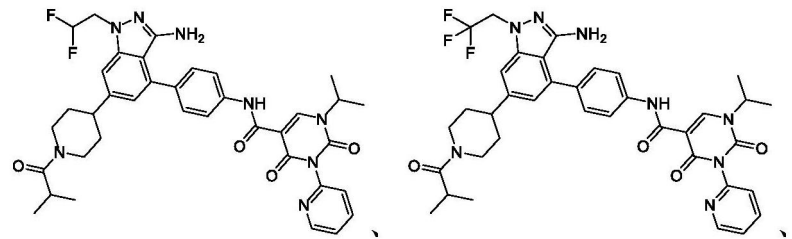
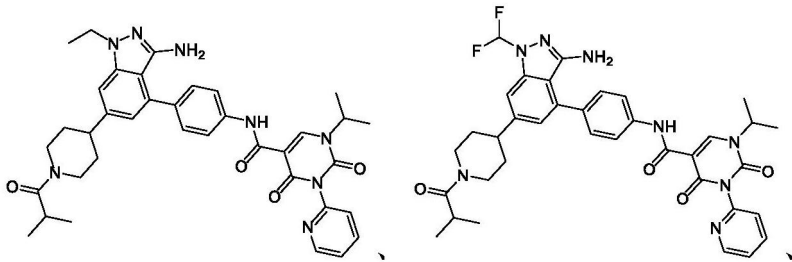
[0041] R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0042] 在另外的方面，本公开提供了一种选自由以下组成的组的化合物：

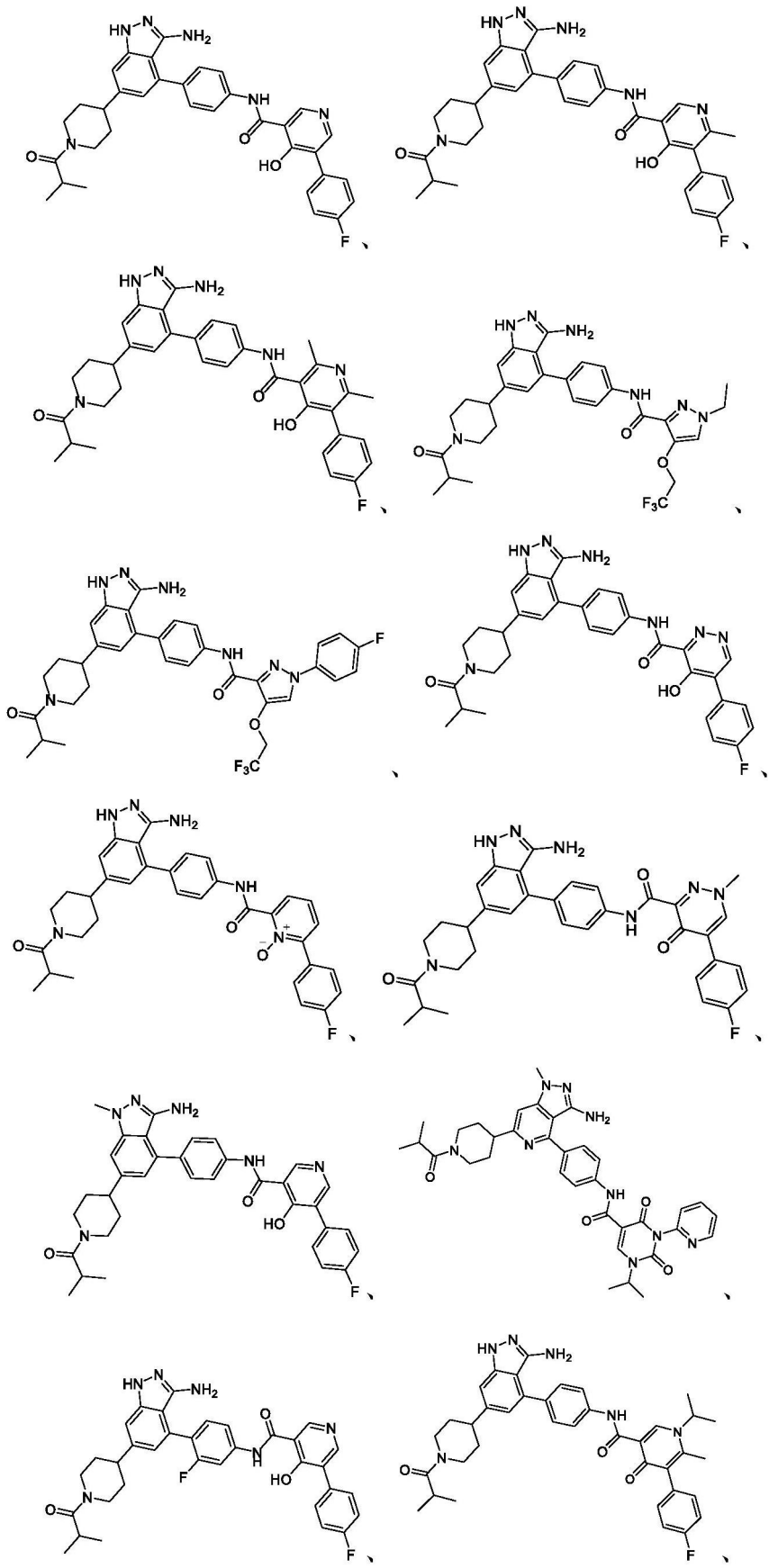


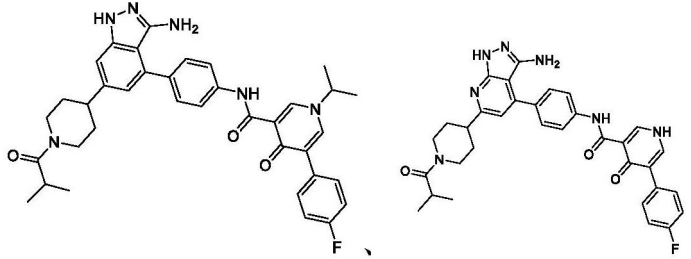
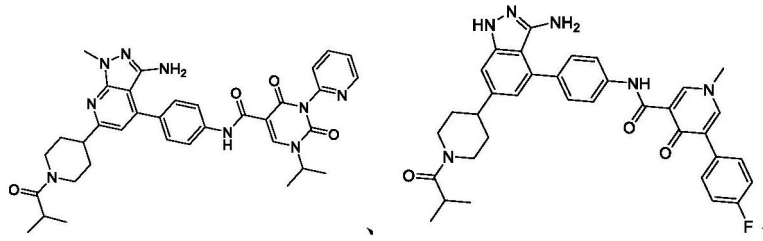


[0044]

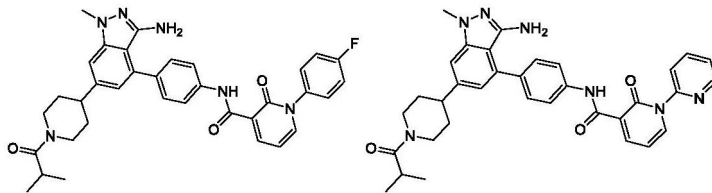
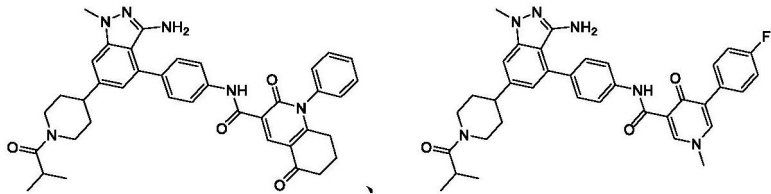
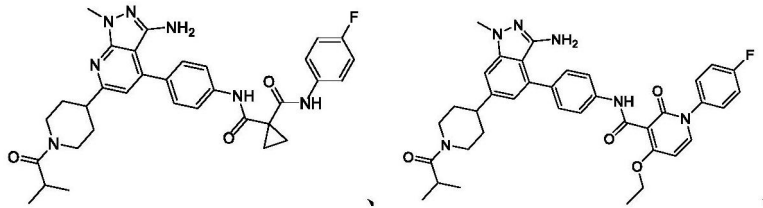


[0045]

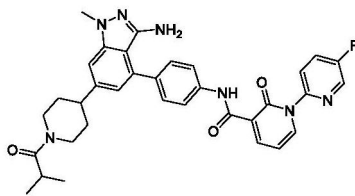




[0046]



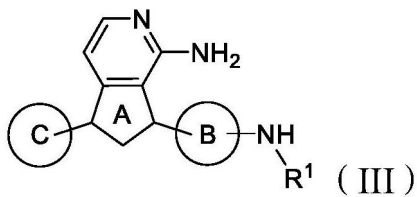
以及



[0047] 或其药学上可接受的盐。

[0048] 在另外的方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(III):

[0049]



[0050] 或其药学上可接受的盐,

[0051] 其中

[0052] 环A是包含1个或2个氮原子的5元杂芳基；

[0053] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基，其中的每个任选地被一个或两个R²取代；

[0054] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中的每个任选地被一个或多个R^a取代；

[0055] R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中的每个任选地被一个或多个R^b取代；

[0056] R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基；

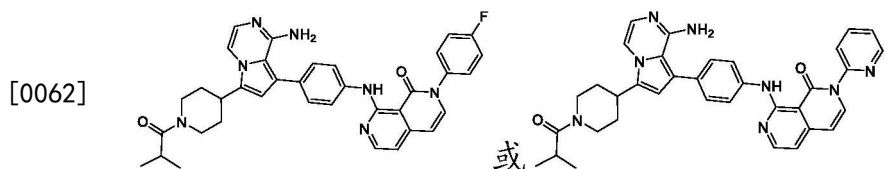
[0057] 每个R^a各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c；或者

[0058] 两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基；

[0059] 每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代；并且

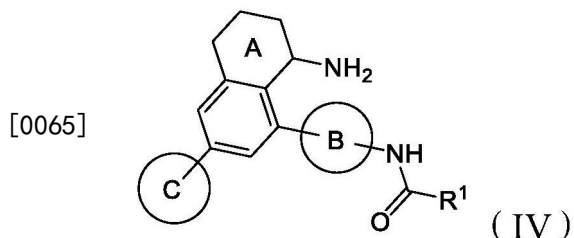
[0060] R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0061] 在另外的方面，本公开提供了一种化合物，所述化合物选自：



[0063] 或其药学上可接受的盐。

[0064] 另一方面，本公开提供了一种化合物，所述化合物具有式(IV)：



[0066] 或其药学上可接受的盐，

[0067] 其中

[0068] 环A是6元杂环基或6元杂芳基，其中的每个包含1个或2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代；

[0069] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基，其中的每个任选地被一个或两个R²取代；

[0070] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中的每个任选地被一个或多个R^a取代；

[0071] R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中的每个任选地被一个或多个R^b取代；

[0072] R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基；

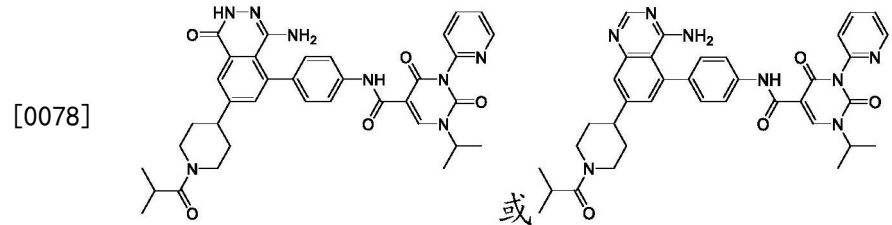
[0073] 每个R^a各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c；或者

[0074] 两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基；

[0075] 每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代;并且

[0076] R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0077] 在另外的方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物选自:



[0079] 或其药学上可接受的盐。

[0080] 另一方面,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0081] 在另外的方面,本公开提供了一种用于抑制TAM激酶的方法,所述方法包括使所述TAM激酶与本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物接触。

[0082] 在另外的方面,本公开提供一种用于抑制AXL和MER激酶的方法,所述方法包括使所述AXL和MER激酶与本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物接触。

[0083] 在另外的方面,本公开提供了一种用于治疗有需要的受试者的由TAM介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

具体实施方式

[0084] 现将详细参考本公开的某些实施方式,在附图和式中说明了所述实施方式的实例。虽然将结合所列举的实施方式描述本公开,但应理解,其不旨在将本公开限于那些实施方式。相反,本公开旨在涵盖所有替代方案、修改和等效物,所述替代方案、修改和等效物可以包括在如权利要求书所定义的本公开的范围。本领域技术人员将认识到与本文所描述的方法和材料类似或等效的可以在实践本公开时使用的许多方法和材料。本公开绝不限于所描述的方法和材料。在所并入的参考文献和类似材料中的一个或多个(包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等)与本申请不同或相矛盾的情况下,以本公开为准。本公开中所引用的所有参考文献、专利、专利申请均据此通过引用全文并入。

[0085] 应理解,为清楚起见而在单独实施方式的上下文中描述的本公开的某些特征也可以在单个实施方式中组合提供。相反,为简洁起见而在单个实施方式的上下文中描述的本公开的各种特征也可以单独提供或以任何合适的子组合提供。必须指出,除非上下文另外明确指示,否则如在说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一种(a或an)”和“所述(the)”包括其复数形式。因此,例如,对“一种化合物”的提及包括多种化合物。

[0086] 定义

[0087] 下文更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。出于本公开的目的,化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,《物理和化学手册

(Handbook of Chemistry and Physics)》,第75版,内封面来标识的,并且具体的官能团总体上是如本文所描述那样定义的。另外,有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性描述于以下文献中:《有机化学(Organic Chemistry)》,Thomas Sorrell,第2版,索萨利托科学书籍出版社(University Science Books,Sausalito),2006;Smith和March,《马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,第6版,纽约约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons,Inc.,New York),2007;Larock,《复杂有机转换(Comprehensive Organic Transformations)》,第3版,纽约VCH出版社有限公司(VCH Publishers,Inc.,New York),2018;Carruthers,《一些现代有机合成方法(Some Modern Methods of Organic Synthesis)》,第4版,剑桥的剑桥大学出版社(Cambridge University Press,Cambridge),2004;所述每个文献的全部内容通过引用并入本文。

[0088] 在本公开的各处,描述了连接取代基。尤其希望的是,每个连接取代基都包括连接取代基的正向形式和反向形式两者。例如, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ -包括 $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ -和 $-(\text{CR}'\text{R}'')\text{NR}$ -两者。在结构明确需要连接基团的情况下,针对所述基团所列的马库什变量(Markush variable)被理解为连接基团。例如,如果结构需要连接基团且所述变量的马库什组定义列出“烷基”,则应理解“烷基”表示连接亚烷基。

[0089] 在显示与取代基连接的键与连接环中两个原子的键交叉时,此类取代基可以与环中的任何原子键合。在列出取代基,但未指定此类取代基通过哪个原子与给定式的化合物的剩余部分键合时,此取代基可以通过此式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在此类组合产生稳定化合物时才允许。

[0090] 在任何变量(例如, R^i)在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其它每次出现时的定义。因此,例如,如果显示基团被0至2个 R^i 部分取代,则所述基团可以任选地被最多两个 R^i 部分取代,并且 R^i 在每次出现时各自独立地选自 R^i 的定义。而且,取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在此类组合产生稳定化合物时才允许。

[0091] 如本文所使用的,术语“ C_{i-j} ”指示碳原子数量的范围,其中 i 和 j 是整数,并且碳原子数量的范围包括端点(即, i 和 j)和其间的每个整数点,并且其中 j 大于 i 。例如, C_{1-6} 指示一至六个碳原子的范围,包括一个碳原子、两个碳原子、三个碳原子、四个碳原子、五个碳原子和六个碳原子。在一些实施方式中,术语“ C_{1-12} ”指示1至12个碳原子,尤其是1至10个碳原子,尤其是1至8个碳原子,尤其是1至6个碳原子,尤其是1至5个碳原子,尤其是1至4个碳原子,尤其是1至3个碳原子或尤其是1至2个碳原子。

[0092] 如本文所使用的,术语“烷基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指可以任选地独立地被一个或多个下文所描述的取代基取代的饱和直链或支链烃基。术语“ C_{i-j} 烷基”是指具有 i 到 j 个碳原子的烷基。在一些实施方式中,烷基含有1至10个碳原子。在一些实施方式中,烷基含有1至9个碳原子。在一些实施方式中,烷基含有1至8个碳原子、1至7个碳原子、1至6个碳原子、1至5个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。“ C_{1-10} 烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。“ C_{1-6} 烷基”的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-

3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基等。

[0093] 如本文所使用的,术语“烷氧基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指通过氧原子与母体分子连接的如先前所定义的烷基。术语“C_{i-j}烷氧基”意味着烷氧基的烷基部分具有i至j个碳原子。在一些实施方式中,烷氧基含有1至10个碳原子。在一些实施方式中,烷氧基含有1至9个碳原子。在一些实施方式中,烷氧基含有1至8个碳原子、1至7个碳原子、1至6个碳原子、1至5个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。“C₁₋₆烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基、新戊氧基、正己氧基等。

[0094] 如本文所使用的,术语“氨基”是指-NH₂基团。氨基还可以被一个或多个如烷基、芳基、羰基或其它氨基等基团取代。

[0095] 如本文所使用的,术语“芳基”,不论作为另一术语的一部分还是独立地使用,是指具有总共5至20个环成员的单环和多环体系,其中体系中的至少一个环是芳香族的,并且其中体系中的每个环含有3至12个环成员。“芳基”的实例包括但不限于可以带有一个或多个取代基的苯基、联苯、萘基、蒽基等。如本文所使用的,术语“芳基”的范围还包括芳环与一个或多个另外的环并连的基团。在多环体系的情况下,仅需要一个环是芳香族的(例如,2,3-二氢吲哚),但所有环都可以是芳香族的(例如,喹啉)。第二环也可以是并连的或桥连的。多环芳基的实例包括但不限于苯并咪唑基、茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。芳基可以在一个或多个环位置处被如上文所描述的取代基取代。

[0096] 如本文所使用的,术语“环烷基”,不论作为另一个术语的一部分还是独立地使用,是指单价非芳香族饱和或部分不饱和单环和多环体系,其中所有环原子均为碳,并且所述体系含有至少三个成环碳原子。在一些实施方式中,环烷基可以含有3至12个成环碳原子、3至10个成环碳原子、3至9个成环碳原子、3至8个成环碳原子、3至7个成环碳原子、3至6个成环碳原子、3至5个成环碳原子、4至12个成环碳原子、4至10个成环碳原子、4至9个成环碳原子、4至8个成环碳原子、4至7个成环碳原子、4至6个成环碳原子、4至5个成环碳原子。环烷基可以为饱和的或部分不饱和的。环烷基可以为被取代的。在一些实施方式中,所述环烷基可以为饱和环状烷基。在一些实施方式中,所述环烷基可以为在其环体系中含有至少一个双键或三键的部分不饱和环状烷基。在一些实施方式中,所述环烷基可以为单环的或多环的。单环环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。多环环烷基的实例包括但不限于金刚烷基、降冰片烷基、茛基、螺-戊二烯基、螺[3.6]-癸烷基、双环[1,1,1]戊烯基、双环[2,2,1]庚烯基等。

[0097] 如本文所使用的,术语“氰基”是指-CN。

[0098] 如本文所使用的,术语“卤素”是指选自氟(fluorine或fluoro)、氯(chlorine或chloro)、溴(bromine或bromo)和碘(iodine或iodo)的原子。

[0099] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”是指如本文定义的被一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0100] 如本文所使用的,术语“卤代烷氧基”是指如本文所定义的被一个或多个卤素原子取代的烷氧基。

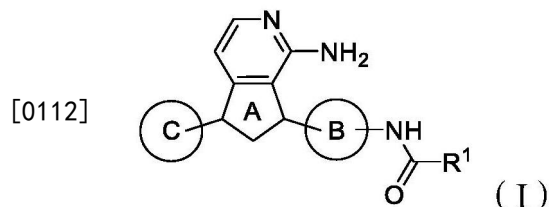
语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不旨在包括芳香族(即,完全不饱和的)部分。

[0108] 如本文所使用的,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,都意味着指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。应当理解,“取代”或“被…取代”包括隐含前提条件,即此类取代与被取代原子的允许化合价一致,并且取代产生稳定的或化学上可行的化合物,例如,不会自发地经历如重排、环化、消除等转化的化合物。除非另有说明,否则“任选地取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有适当的取代基,并且在任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置处,取代基可以相同或不同。本领域技术人员应理解,如果合适的话,取代基本身可以被取代。除非特别陈述为“未取代”,否则对本文中的化学部分的提及应理解为包括取代的变体。例如,对“芳基”基团或部分的提及隐含地包括取代的变体和未取代的变体两者。

[0109] 化合物

[0110] 本公开提供了式(I)的新型化合物以及其药学上可接受的盐、用于制备所述化合物的合成方法、药物组合物以及所公开的化合物的各种用途。

[0111] 一方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(I):



[0113] 或其药学上可接受的盐,

[0114] 其中

[0115] 环A是包含1个或2个氮原子的5元杂芳基;

[0116] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个R²取代;

[0117] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^a取代;

[0118] R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^b取代;

[0119] R²是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基;

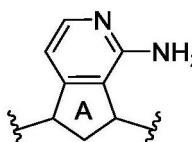
[0120] 每个R^a各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c;或者

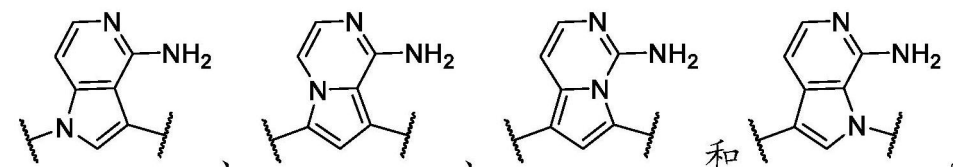
[0121] 两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;

[0122] 每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代;并且

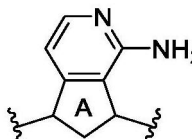
[0123] R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

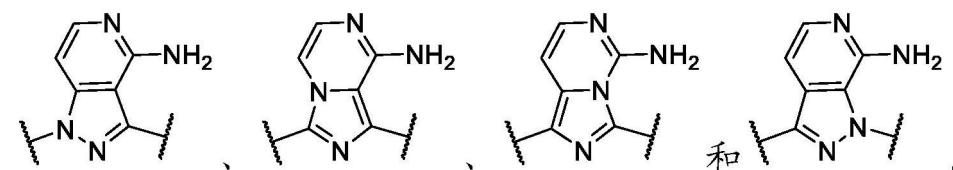
[0124] 在一些实施方式中,环A是包含1个氮原子的5元杂芳基。

[0125] 在某些实施方式中， 选自由以下组成的组：

[0126]  和。

[0127] 在一些实施方式中，环A是包括2个氮原子的5元杂芳基。

[0128] 在某些实施方式中， 选自由以下组成的组：

[0129]  和。

[0130] 在一些实施方式中，环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的苯基。

[0131] 在一些实施方式中，环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。在某些实施方式中，环B是吡啶基。

[0132] 在一些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环烷基。在某些实施方式中， R^1 是 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-5} 环烷基，其各自任选地被一个或多个 R^b 取代。在某些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环丙基。

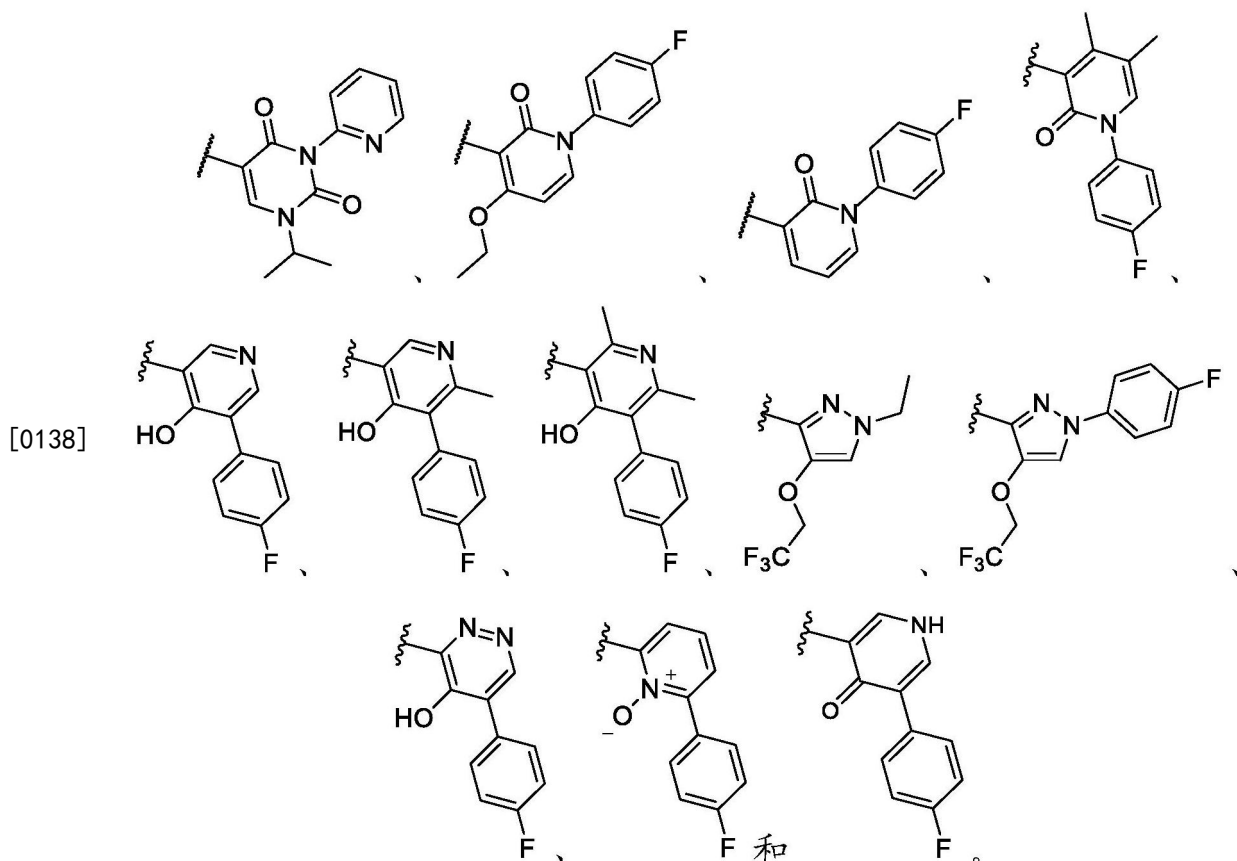
[0133] 在一些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基。在某些实施方式中， R^1 是 C_{3-8} 杂环基、 C_{3-7} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-5} 杂环基，其各自任选地被一个或多个 R^b 取代。

[0134] 在一些实施方式中，每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$ ，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

[0135] 在一些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环烷基， R^b 是 $-C(O)NH-R^c$ ，并且 R^c 是芳基或杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0136] 在一些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基，每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0137] 在一些实施方式中， R^1 选自由以下组成的组：



[0139] 在一些实施方式中, R^2 是卤素。在某些实施方式中, R^2 是氟或氯。在某些实施方式中, R^2 是氟。

[0140] 在一些实施方式中, R^2 是烷基。在某些实施方式中, R^2 是甲基。

[0141] 在一些实施方式中, R^2 是卤代烷基。在某些实施方式中, R^2 是三氟甲基。

[0142] 在一些实施方式中, 环C是杂环基或芳基, 其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代。

[0143] 在一些实施方式中, 环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的6元至10元杂环基。

[0144] 在某些实施方式中, 环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的哌啶基或八氢吡啶基。在某些实施方式中, 环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的4-哌啶基或7-八氢吡啶基。

[0145] 在某些实施方式中, 每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基和 $-C(=O)R^c$ 。在某些实施方式中, R^c 是烷基、 C_{3-8} 环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

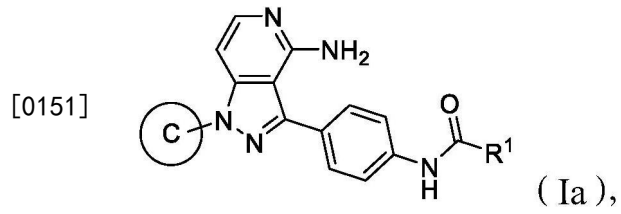
[0146] 在一些实施方式中, 环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的5元至6元芳基。

[0147] 在某些实施方式中, 环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的苯基。

[0148] 在某些实施方式中, 每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组: 卤素、氰基、烷基、 C_{3-8} 环烷基和5元至6元杂芳基。

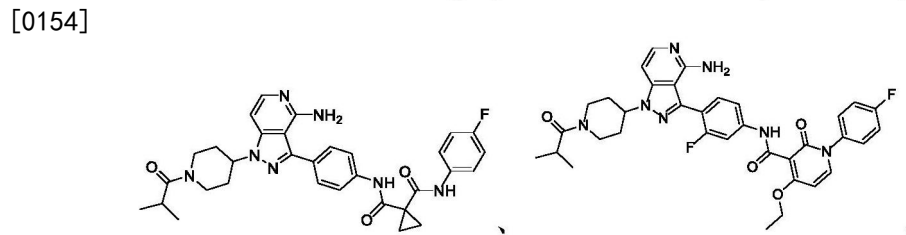
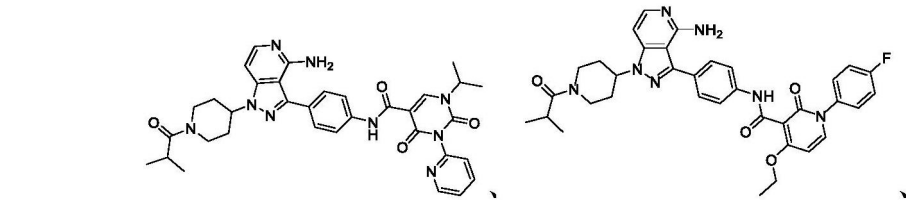
[0149] 在某些实施方式中, 两个相邻的 R^a 与其连接的原子一起形成 C_{5-8} 环烷基或5元至8元杂环基。

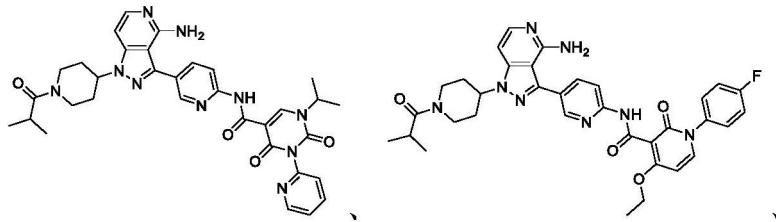
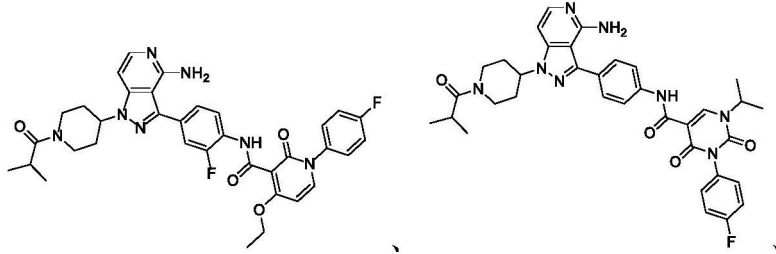
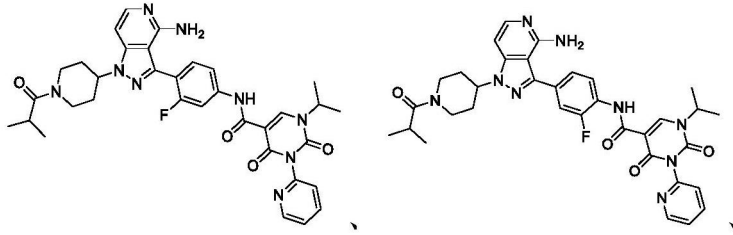
[0150] 另一方面, 本公开提供了一种化合物, 所述化合物具有式(Ia):



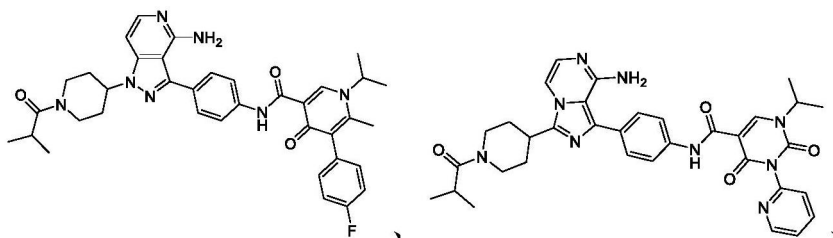
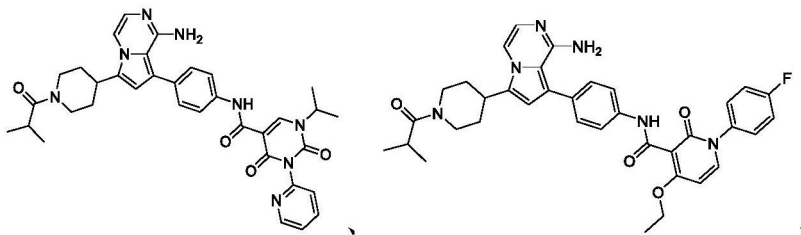
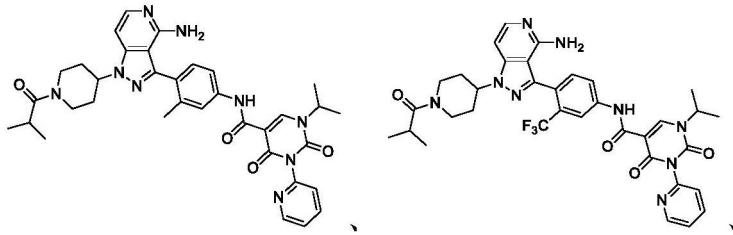
[0152] 或其药学上可接受的盐。

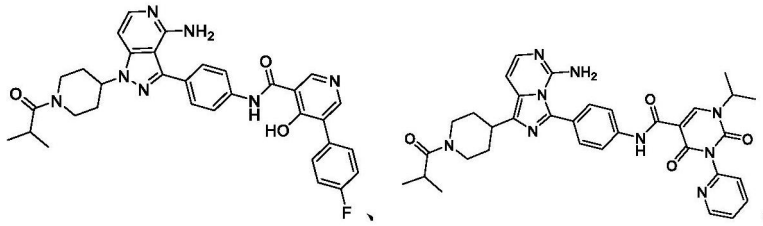
[0153] 一方面,本公开提供了一种选自由以下组成的组的化合物:



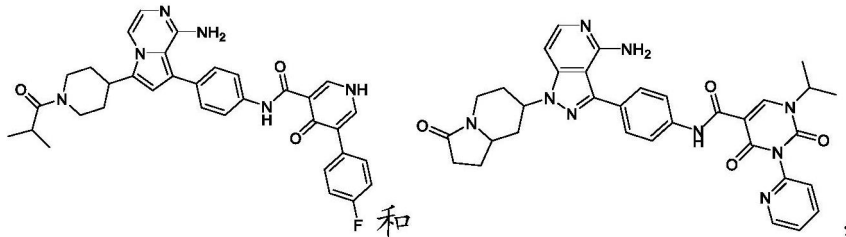


[0155]



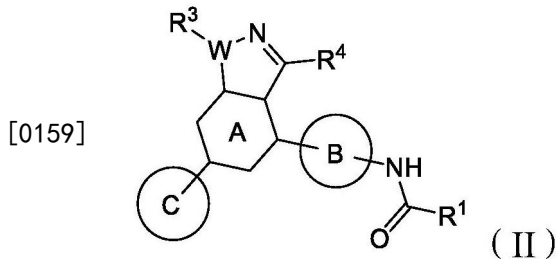


[0156]



[0157] 或其药学上可接受的盐。

[0158] 另一方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(II):



[0159]

[0160] 或其药学上可接受的盐,

[0161] 其中

[0162] 环A是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基;

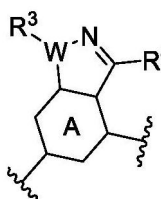
[0163] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个R²取代;[0164] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^a取代;

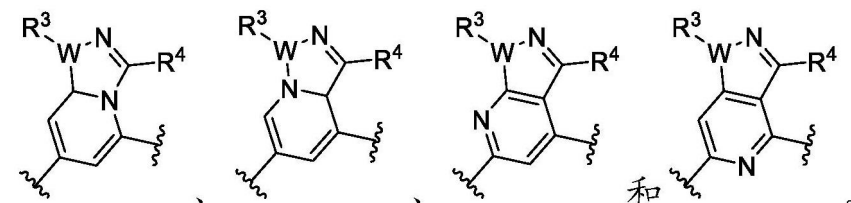
[0165] W是CH、N、O或S;

[0166] R¹是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个R^b取代;[0167] R²是卤素、羟基、氰基、氨基或烷基;[0168] R³是空、氢、氧代、烷基或卤代烷基;[0169] R⁴是NH₂或卤代烷基;[0170] 每个R^a各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-C(=O)R^c;或者[0171] 两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;[0172] 每个R^b各自独立地选自氧代、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-C(O)NH-R^c,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代;并且[0173] R^c是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0174] 在一些实施方式中,环A是苯基。

[0175] 在一些实施方式中,环A是包含1个氮原子的6元杂芳基。

[0176] 在某些实施方式中,  选自由以下组成的组:

[0177]  和。

[0178] 在一些实施方式中,W是N。

[0179] 在一些实施方式中,W是O或S。

[0180] 在一些实施方式中,W是CH。

[0181] 在一些实施方式中,环B是苯基。

[0182] 在一些实施方式中,环B是包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。在某些实施方式中,环B是吡啶基。

[0183] 在一些实施方式中, R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环烷基。在某些实施方式中, R^1 是 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-5} 环烷基,其各自任选地被一个或多个 R^b 取代。在某些实施方式中, R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环丙基。

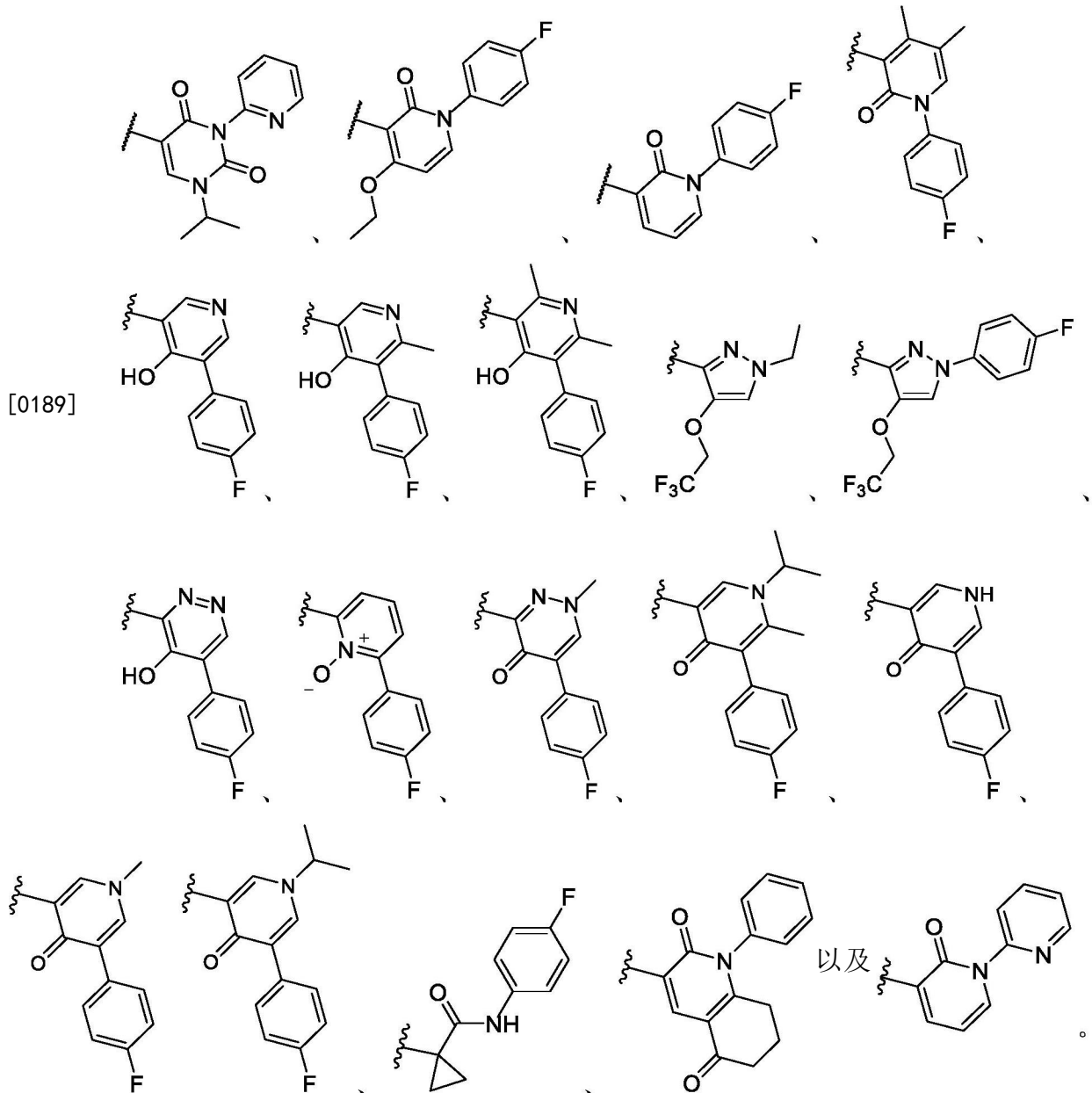
[0184] 在一些实施方式中, R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基。在某些实施方式中, R^1 是 C_{3-8} 杂环基、 C_{3-7} 杂环基、 C_{3-6} 杂环基或 C_{3-5} 杂环基,其各自任选地被一个或多个 R^b 取代。

[0185] 在一些实施方式中,每个 R^b 各自独立地选自氧代、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

[0186] 在一些实施方式中, R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的环烷基, R^b 是 $-C(O)NH-R^c$,并且 R^c 是芳基或杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0187] 在一些实施方式中, R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基,每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基或杂芳基,其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0188] 在一些实施方式中, R^1 选自由以下组成的组:



[0190] 在一些实施方式中， R^2 是卤素。在某些实施方式中， R^2 是氟或氯。在某些实施方式中， R^2 是氟。

[0191] 在一些实施方式中， R^2 是烷基。在某些实施方式中， R^2 是甲基。

[0192] 在一些实施方式中， R^2 是卤代烷基。在某些实施方式中， R^2 是三氟甲基。

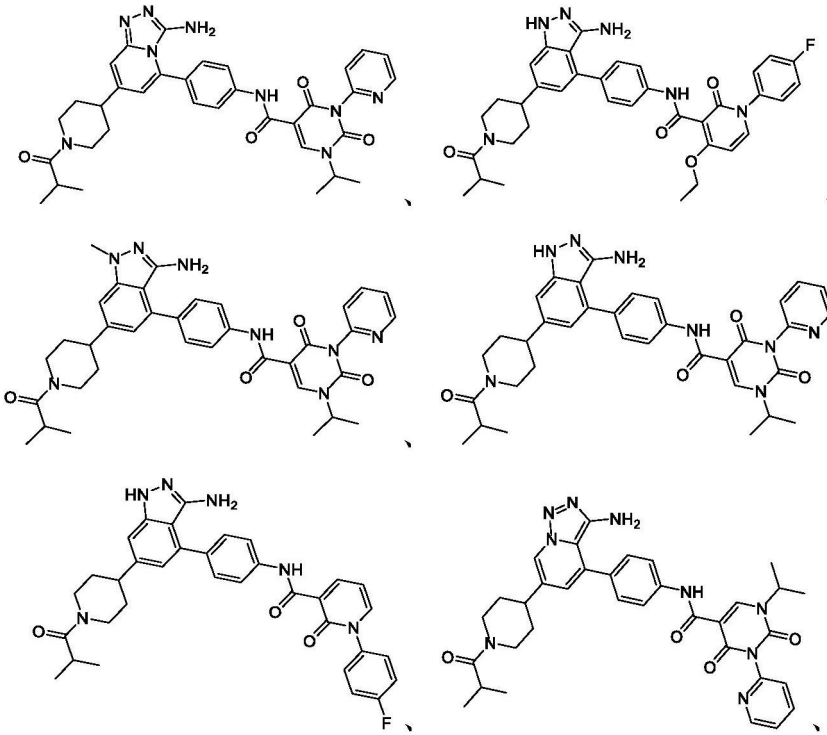
[0193] 在一些实施方式中，环C是杂环基或芳基，其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代。

[0194] 在一些实施方式中，环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的6元杂环基。

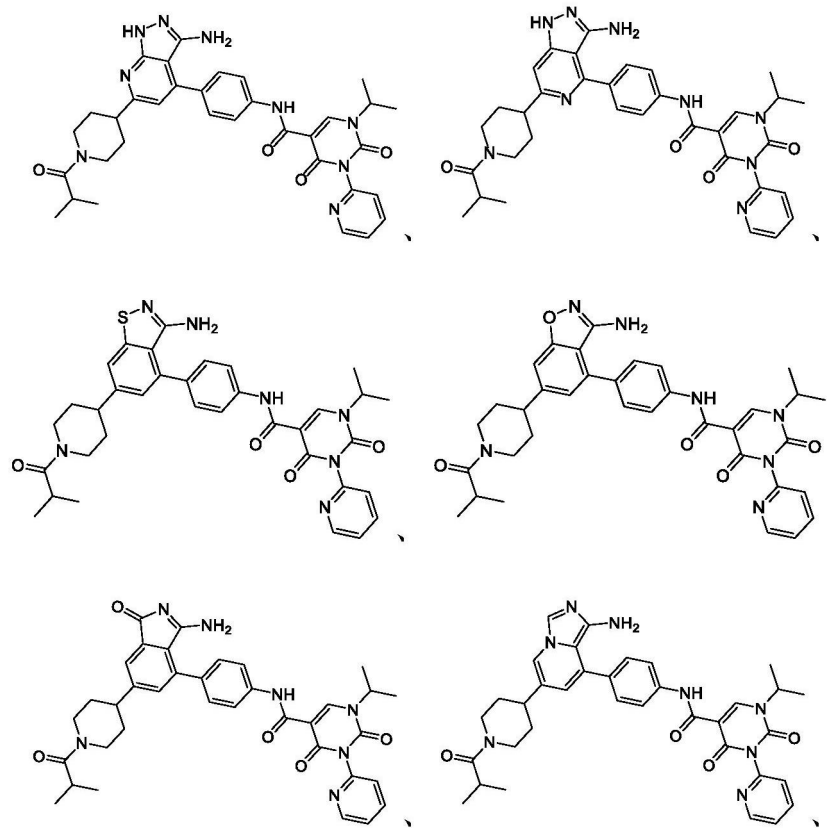
[0195] 在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的哌啶基。在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的4-哌啶基。

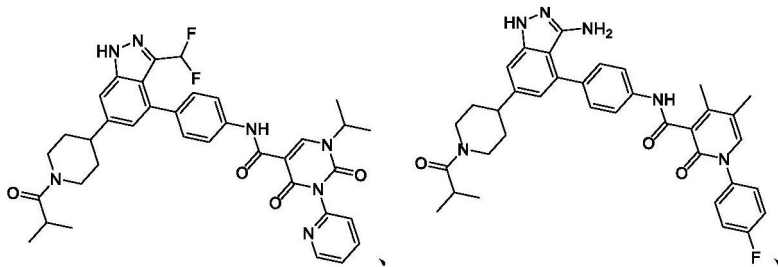
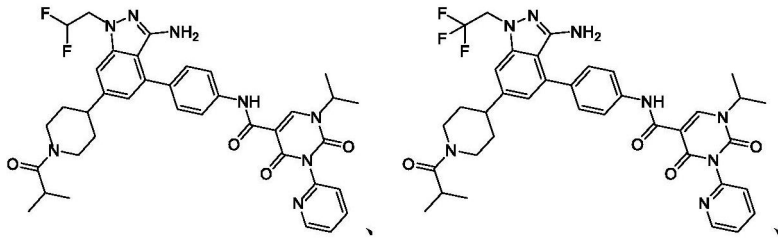
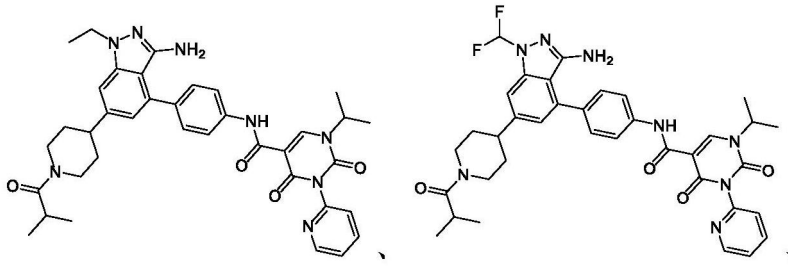
[0196] 在某些实施方式中，每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基和 $-C(=O)R^c$ 。在某些实施方式中， R^c 是烷基、 C_{3-8} 环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

- [0197] 在一些实施方式中,环C是任选地被一个或多个R^a取代的5元至6元芳基。
- [0198] 在某些实施方式中,环C是任选地被一个或多个R^a取代的苯基。
- [0199] 在某些实施方式中,每个R^a各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、烷基、C₃₋₈环烷基和5元至6元杂芳基。
- [0200] 在某些实施方式中,两个相邻的R^a与其连接的原子一起形成C₅₋₈环烷基或5元至8元杂环基。
- [0201] 在一些实施方式中,R³是空。
- [0202] 在一些实施方式中,R³是氢。
- [0203] 在一些实施方式中,R³是氧代。
- [0204] 在一些实施方式中,R³是烷基。在某些实施方式中,R³是C₁₋₆烷基、C₁₋₅烷基、C₁₋₄烷基或C₁₋₃烷基。在某些实施方式中,R³是甲基或乙基。
- [0205] 在一些实施方式中,R³是卤代烷基。在某些实施方式中,R³是C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₅卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₃卤代烷基。在某些实施方式中,R³是二氟甲基、三氟乙基或二氟乙基。
- [0206] 在一些实施方式中,R⁴是NH₂。
- [0207] 在一些实施方式中,R⁴是卤代烷基。在某些实施方式中,R⁴是二氟甲基。
- [0208] 一方面,本公开提供了一种选自由以下组成的组的化合物:

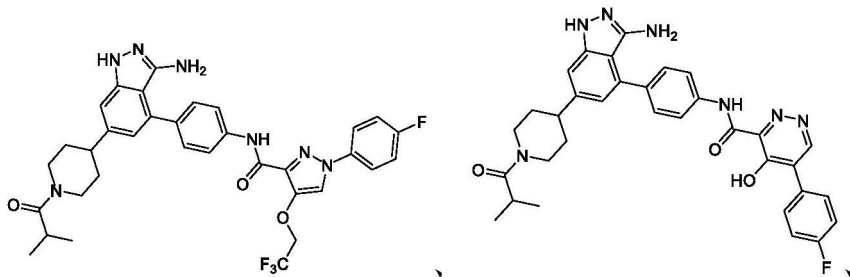
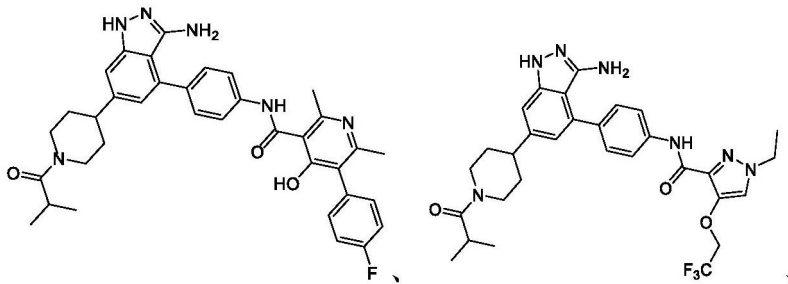
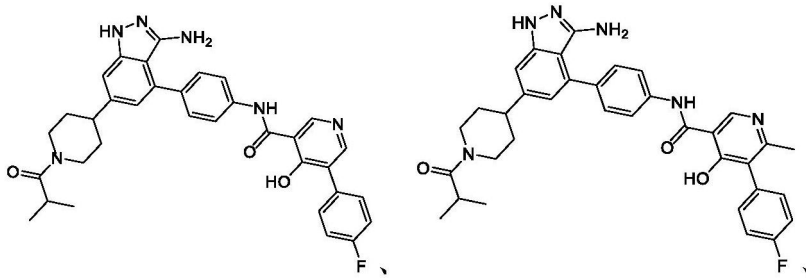


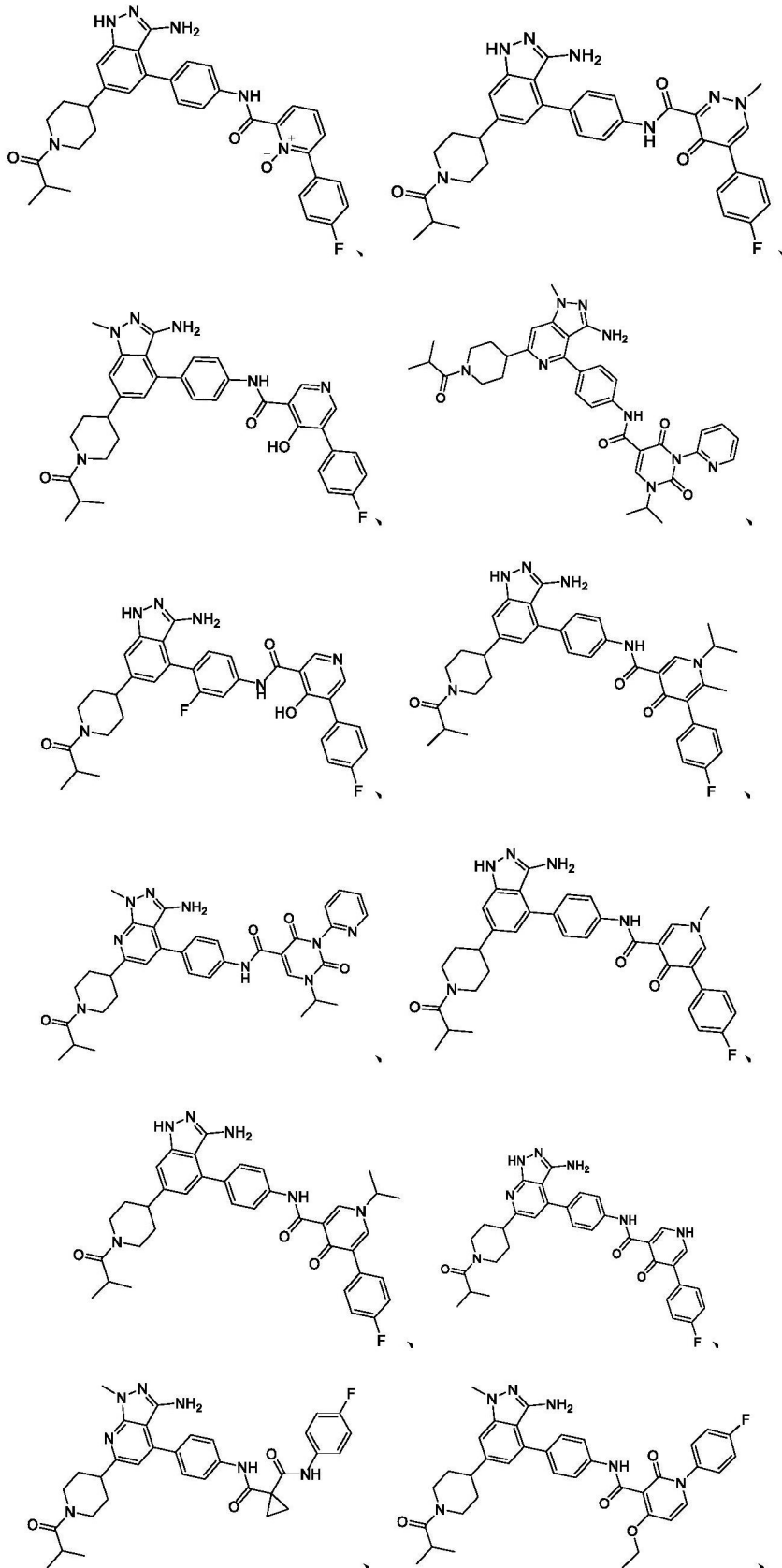
[0209]



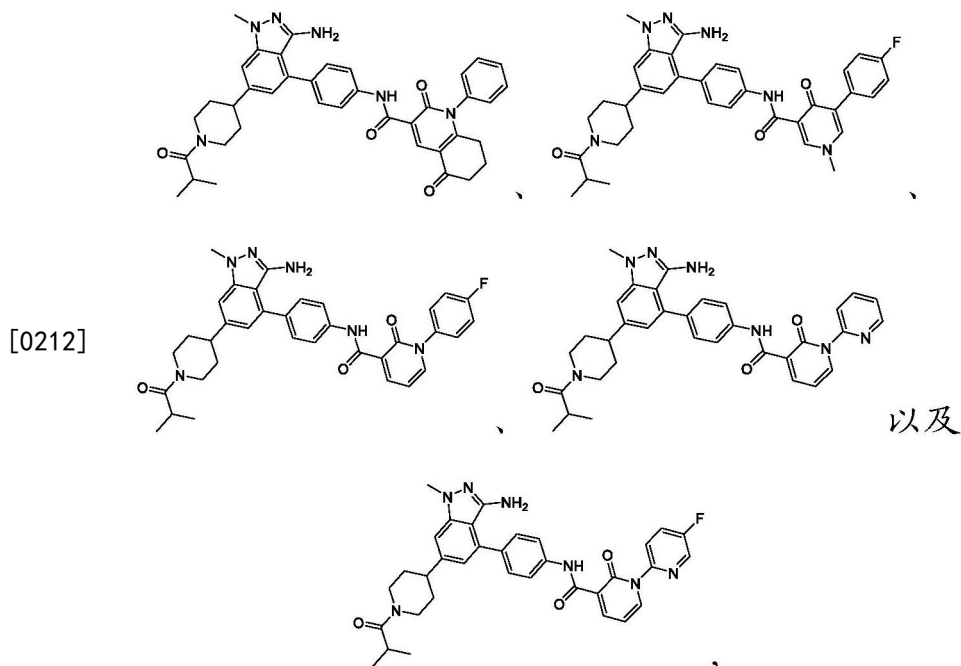


[0210]



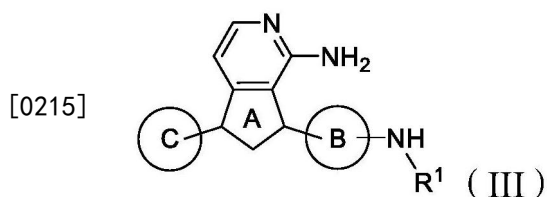


[0211]



[0213] 或其药学上可接受的盐。

[0214] 在另外的方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(III):



[0216] 或其药学上可接受的盐,

[0217] 其中

[0218] 环A是包含1个或2个氮原子的5元杂芳基;

[0219] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个 R^2 取代;

[0220] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代;

[0221] R^1 是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个 R^b 取代;

[0222] R^2 是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基;

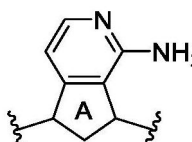
[0223] 每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-C(=O)R^c$;或者

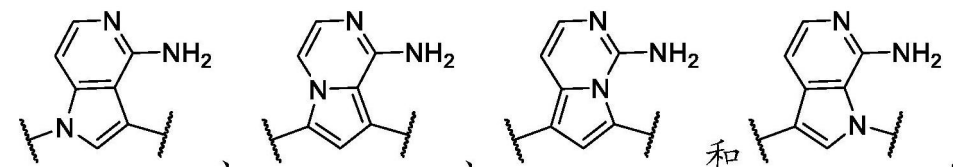
[0224] 两个相邻的 R^a 与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;

[0225] 每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代;并且

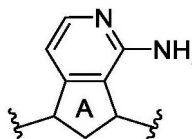
[0226] R^c 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

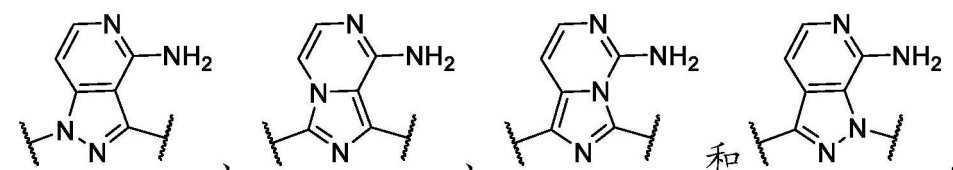
[0227] 在一些实施方式中,环A是包含1个氮原子的5元杂芳基。

[0228] 在某些实施方式中， 选自由以下组成的组：

[0229]  和。

[0230] 在一些实施方式中，环A是包括2个氮原子的5元杂芳基。

[0231] 在某些实施方式中， 选自由以下组成的组：

[0232]  和。

[0233] 在一些实施方式中，环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的苯基。在某些实施方式中，环B是苯基。

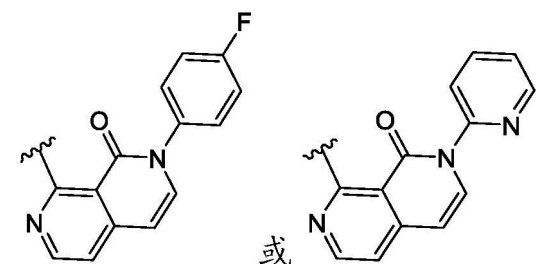
[0234] 在一些实施方式中，环B是任选地被一个或两个 R^2 取代的包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。在某些实施方式中，环B是吡啶基。

[0235] 在一些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基。

[0236] 在某些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基，并且每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$ ，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

[0237] 在某些实施方式中， R^1 是任选地被一个或多个 R^b 取代的杂环基，并且每个 R^b 各自独立地选自氧代、芳基或杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。

[0238] 在某些实施方式中， R^1 选自：

[0239]  或。

[0240] 在一些实施方式中， R^2 是卤素。在某些实施方式中， R^2 是氟。

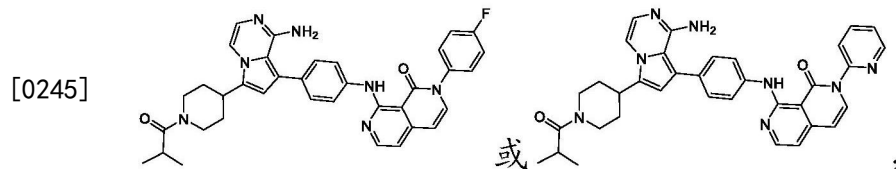
[0241] 在一些实施方式中，环C是杂环基或芳基，其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代。

[0242] 在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的6元至10元杂环基。在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的哌啶基。在某些实施方式中，环C是任选

地被一个或多个 R^a 取代的4-哌啶基。

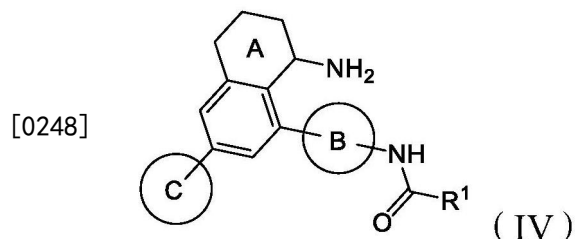
[0243] 在某些实施方式中,环C是任选地被一个或多个 R^a 取代的4-哌啶基,并且每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基和 $-C(=O)R^c$ 。在某些实施方式中, R^c 是烷基、 C_{3-8} 环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

[0244] 另一方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物选自:



[0246] 或其药学上可接受的盐。

[0247] 在另外的方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物具有式(IV):



[0249] 或其药学上可接受的盐,

[0250] 其中

[0251] 环A是6元杂环基或6元杂芳基,其中的每个包含1个或2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代;

[0252] 环B是苯基或包含1个或2个氮原子的6元杂芳基,其中的每个任选地被一个或两个 R^2 取代;

[0253] 环C是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个 R^a 取代;

[0254] R^1 是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中的每个任选地被一个或多个 R^b 取代;

[0255] R^2 是卤素、羟基、氰基、氨基、烷基或卤代烷基;

[0256] 每个 R^a 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $-C(=O)R^c$;或者

[0257] 两个相邻的 R^a 与其连接的原子一起形成环烷基或杂环基;

[0258] 每个 R^b 各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-C(O)NH-R^c$,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代;并且

[0259] R^c 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基或烷基的基团取代。

[0260] 在一些实施方式中,环A是包括2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代的6元杂芳基。

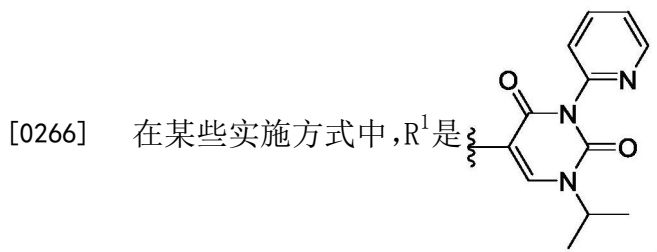
[0261] 在一些实施方式中,环A是包括2个氮原子并且任选地被一个或多个各自独立地选自羟基、卤素、氰基、氧代、氨基或烷基的基团取代的6元杂环基。



[0263] 在一些实施方式中，环B是任选地被一个或两个R²取代的苯基。

[0264] 在一些实施方式中，环B是任选地被一个或两个R²取代的包含1个或2个氮原子的6元杂芳基。在某些实施方式中，环B是吡啶基。

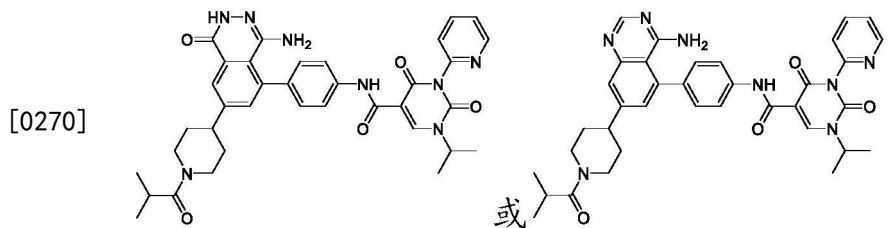
[0265] 在一些实施方式中，R¹是任选地被一个或多个R^b取代的杂环基。在某些实施方式中，每个R^b各自独立地选自氧代、烷基、烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羟基或氰基的基团取代。



[0267] 在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个R^a取代的6元至10元杂环基。在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个R^a取代的哌啶基。在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个R^a取代的4-哌啶基。

[0268] 在某些实施方式中，环C是任选地被一个或多个R^a取代的4-哌啶基，并且每个R^a各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、烷基和-C(=O)R^c。在某些实施方式中，R^c是烷基、C₃₋₈环烷基、3元至8元杂环基或5元至6元杂芳基。

[0269] 另一方面，本公开提供了一种化合物，所述化合物选自：

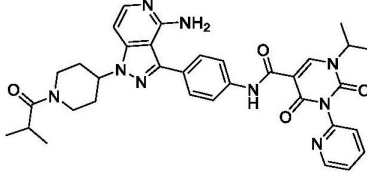
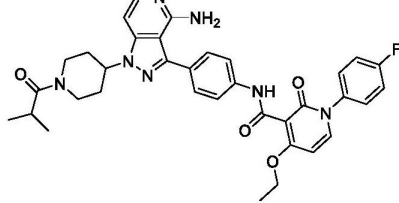


[0271] 或其药学上可接受的盐。

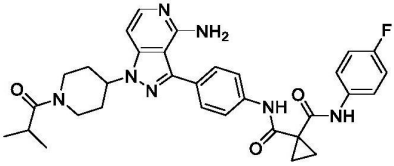
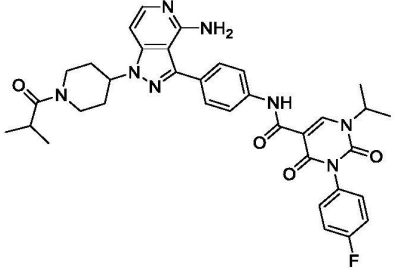
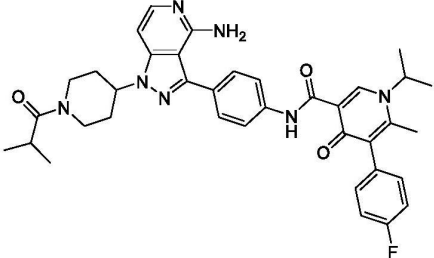
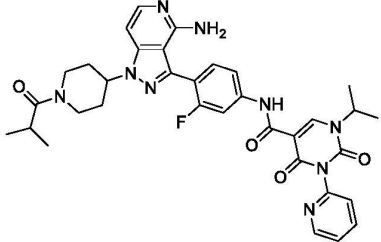
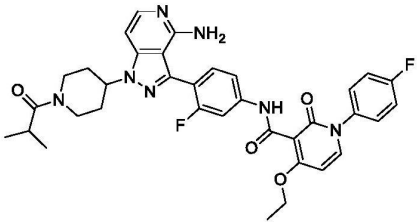
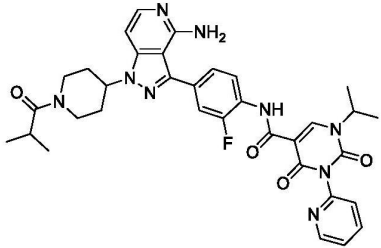
[0272] 下表1阐述了本公开的示例性化合物。

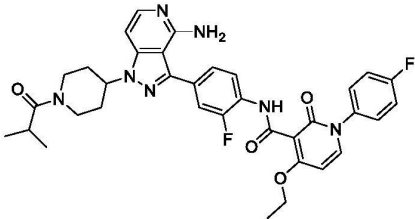
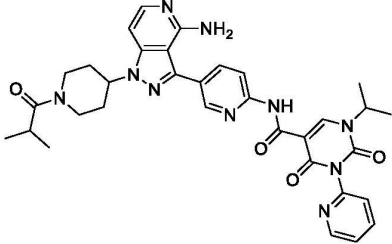
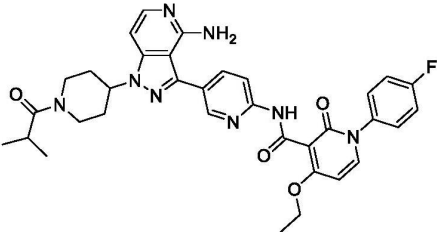
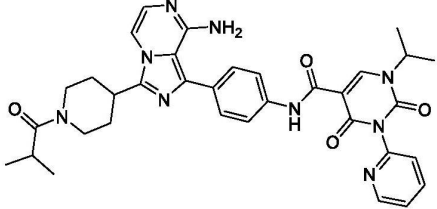
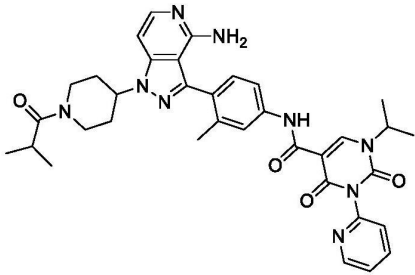
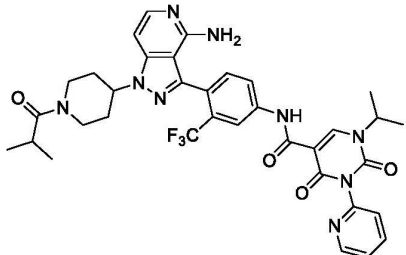
[0273] 表1

[0274]

化合物编号	结构
1	 <p>Chemical structure of compound 1: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a piperidine ring, which is further substituted with an isobutyryl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a phenyl ring, which is further substituted with an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring, which is substituted with an isobutyryl group and a pyridine ring.</p>
2	 <p>Chemical structure of compound 2: A central benzimidazole ring system. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a piperidine ring, which is further substituted with an isobutyryl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a phenyl ring, which is further substituted with an amide group. The amide group is connected to a pyridine ring, which is substituted with a 4-fluorophenyl group and an ethoxy group.</p>

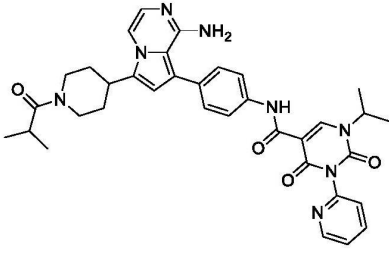
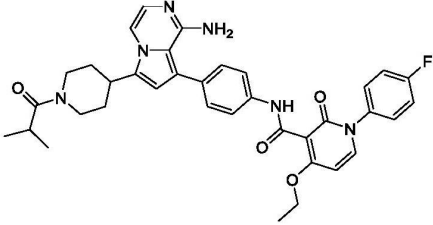
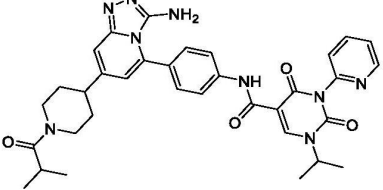
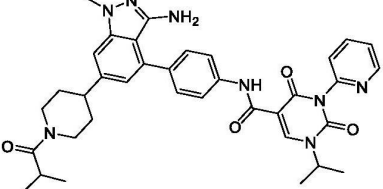
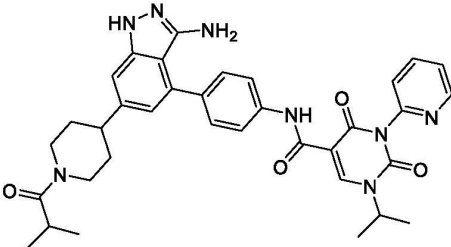
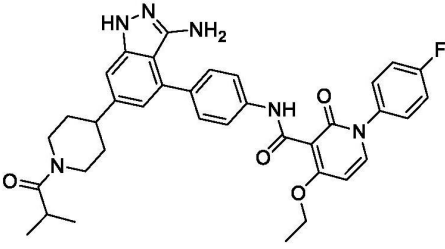
[0275]

3	
4	
5	
6	
7	
8	

9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0276]

[0277]

15	
16	
17	
18	
19	
20	

[0278]

22	
23	
24	
25	
26	

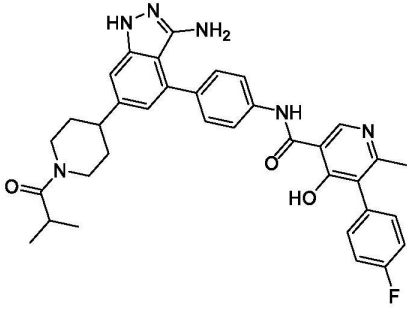
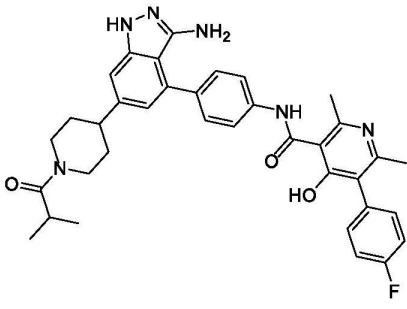
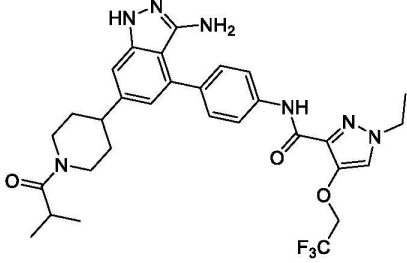
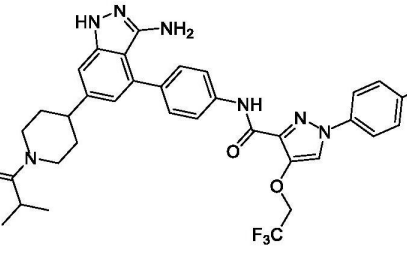
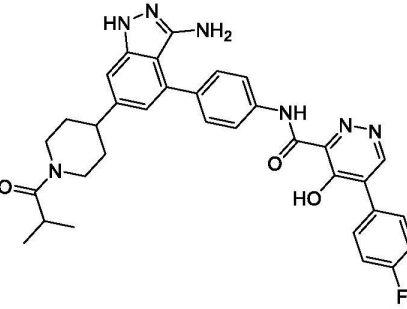
[0279]

27	
28	
29	
30	
31	

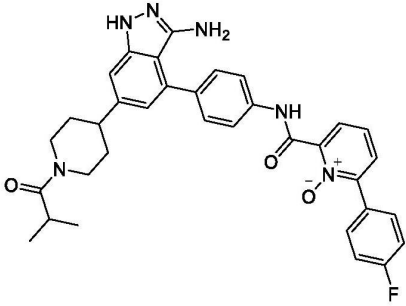
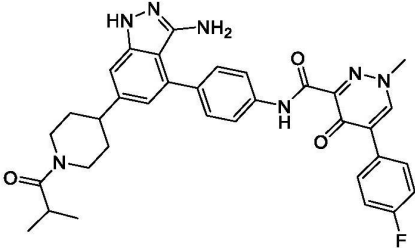
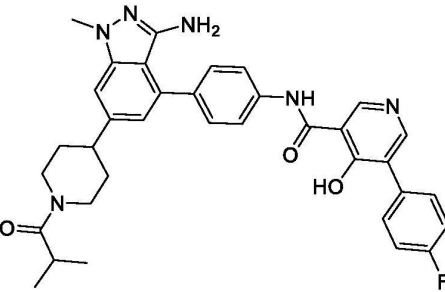
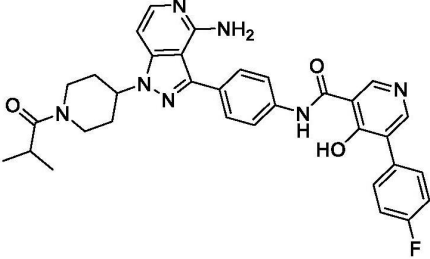
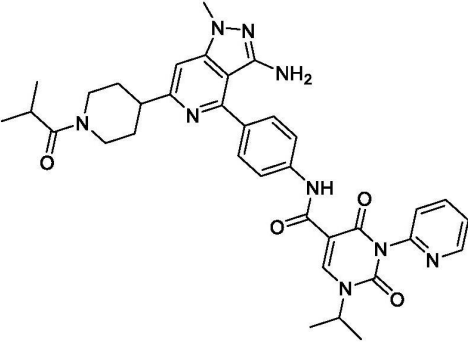
[0280]

32	
33	
34	
35	
36	

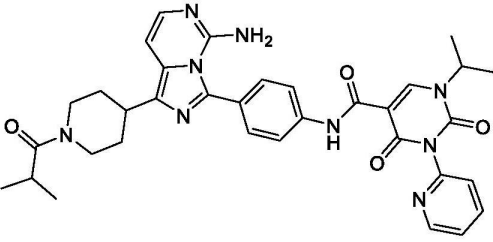
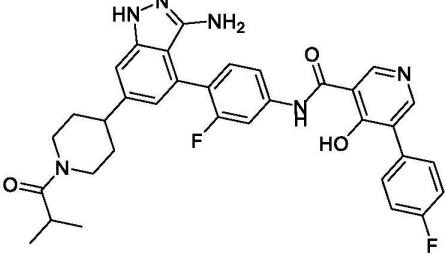
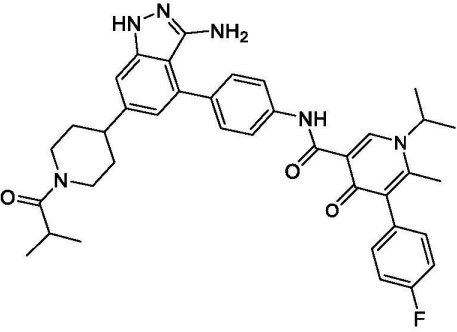
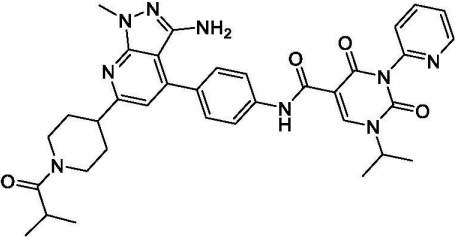
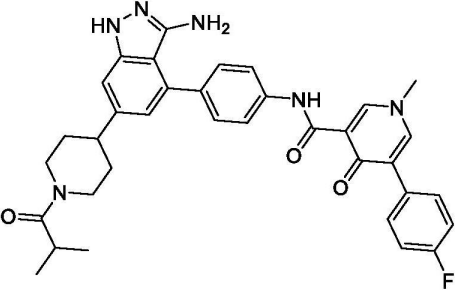
[0281]

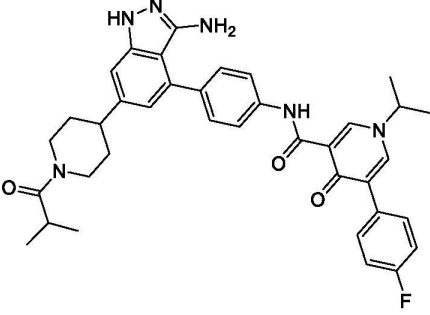
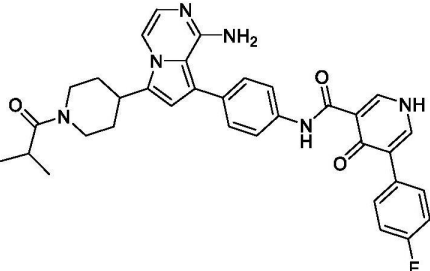
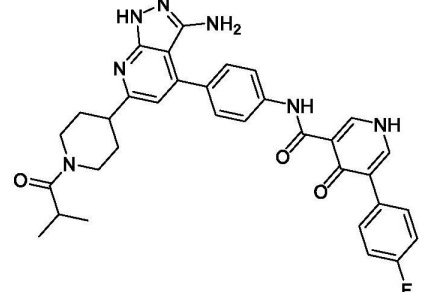
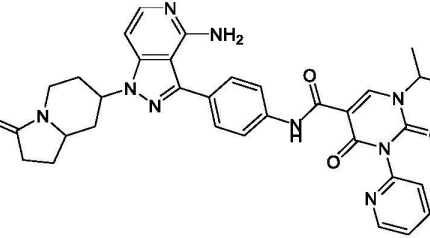
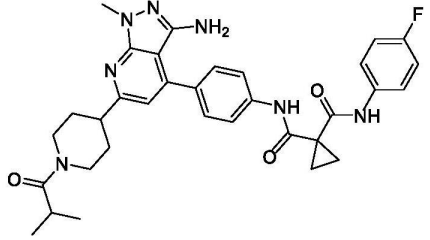
37	
38	
39	
40	
41	

[0282]

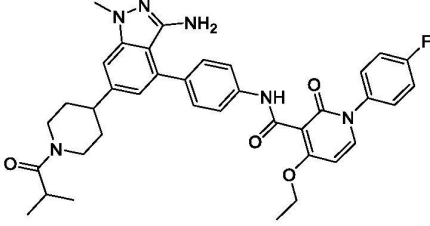
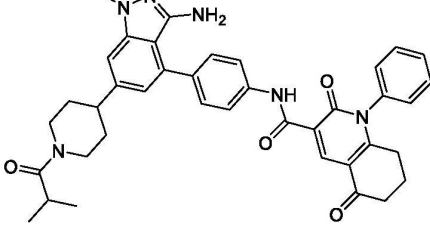
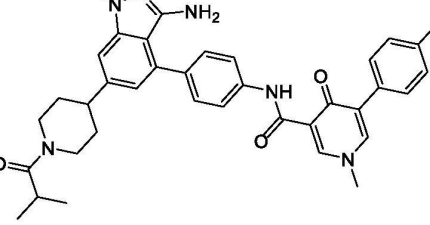
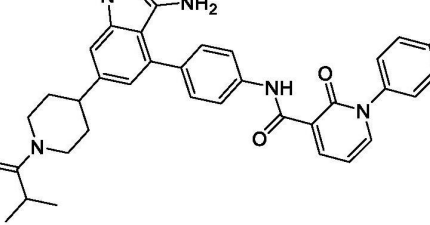
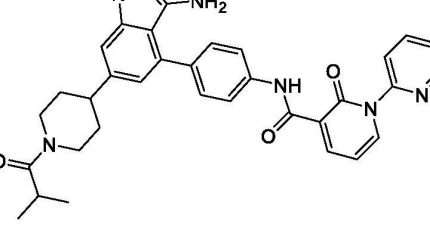
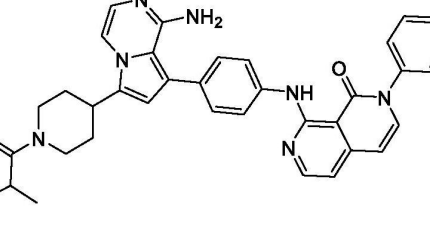
42	
43	
44	
45	
46	

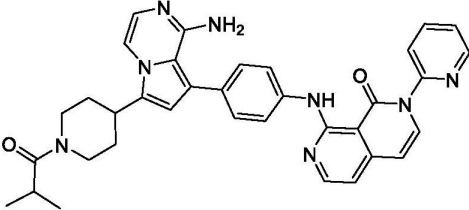
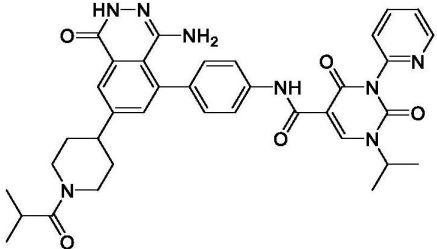
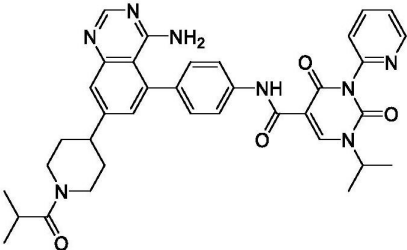
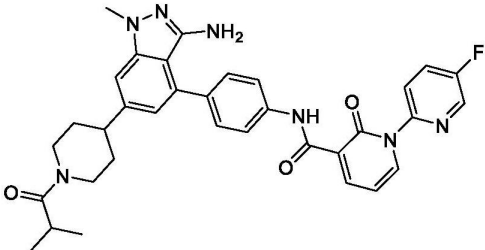
[0283]

47	
48	
49	
50	
51	

52	
53	
[0284] 54	
55	
56	

[0285]

57	
58	
59	
60	
61	
62	

63	
64	
[0286] 65	
66	

[0287] 本公开的化合物可以以多种不同的形式或衍生物存在,包括但不限于前药、软药、活性代谢衍生物(活性代谢物)及其药学上可接受的盐,所有这些都本公开的范围内。

[0288] 如本文所使用的,术语“前药”是指在生理条件下代谢或通过溶剂分解转化时产生期望的活性化合物的化合物或其药学上可接受的盐。前药包括但不限于活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、溶剂化物或水合物。典型地,前药无活性或活性低于活性化合物,但是可以提供一种或多种有利的处置、施用和/或代谢性质。例如,一些前药是活性化合物的酯;在代谢期间中,酯基被裂解以产生活性药物。此外,一些前药被酶促激活以产生活性化合物或在进一步化学反应后产生活性化合物的化合物。前药可以在单个步骤中由前药形式发展为活性形式,或者可以具有一种或多种本身可以具有活性或可以无活性的中间体形式。在以下参考文献中讨论了前药的制备和用途:T.Higuchi和V.Stella,“作为新型递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,A.C.S.研讨会系列(A.C.S.Symposium Series)的第14卷,《药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,编辑Edward B.Roche,美国制药协会(American Pharmaceutical Association)和培格曼出版社(Pergamon Press),1987;《前药:挑战与回报(Prodrugs:Challenges and Rewards)》,编辑V.Stella,R.Borchardt,M.Hageman,

R.Oliyai,H.Maag,J.Tilley,纽约施普林格出版社(Springer Verlag New York),2007,所述参考文献全都据此通过引用整体并入。

[0289] 如本文所使用的,术语“软药”是指发挥药理作用但分解为无活性代谢物降解物使得活性时间有限的化合物。参见例如,“软药:安全药物设计的原则和方法(Soft drugs: Principles and methods for the design of safe drugs)”,Nicholas Bodor,《药物研究综述(Medicinal Research Reviews)》,第4卷,第4期,449-469,1984,所述参考文献据此通过引用整体并入。

[0290] 如本文所使用的,术语“代谢物”,例如活性代谢物,与如上文所描述的前药重叠。因此,此类代谢物是药理学活性化合物或进一步代谢为药理学活性化合物的化合物,所述药理学活性化合物是由受试者体内的代谢过程产生的衍生物。例如,此类代谢物可以由所施用的化合物或盐或前药的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。其中,活性代谢物是此类药理学活性衍生化合物。对于前药,前药化合物通常无活性或活性低于代谢产物。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或者可以是无活性前药。

[0291] 可以使用本领域已知的常规技术来鉴定前药和活性代谢物。参见例如,Bertolini等人,1997,《药物化学杂志(J Med Chem)》40:2011-2016;Shan等人,《药物科学杂志(J Pharm Sci)》86:756-757;Bagshawe,1995,《药物开发研究(DrugDev Res)》34:220-230;Wermuth,同上。

[0292] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”表明物质或组合物在化学和/或毒理学上与构成制剂的其它成分和/或被治疗的受试者相容。

[0293] 如本文所使用的,除非另外指示,否则术语“药学上可接受的盐”包括保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面并非不可取的盐。所考虑的药学上可接受的盐形式包括但不限于单盐、双盐、三盐、四盐等。药学上可接受的盐在其被施用的量和浓度下是无毒的。此类盐的制备可以通过改变化合物的物理特性而不妨碍其发挥其生理作用来促进药理学使用。物理性质的有用改变包括降低熔点以促进经粘膜施用以及增加溶解度以促进施用更高浓度的药物。

[0294] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,如含有以下的酸加成盐:硫酸盐、氯化物、盐酸盐、富马酸盐、马来酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐。药学上可接受的盐可以由以下酸获得:盐酸、马来酸、硫酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、富马酸和奎宁酸。

[0295] 当存在如羧酸或苯酚等酸性官能团时,药学上可接受的盐还包括碱加成盐,如含有以下的碱加成盐:N,N'-二苄基乙二胺(benzathine)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、叔丁胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠、铵、烷基胺和锌。例如,参见《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第19版,宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司(Mack Publishing Co.,Easton,PA),第2卷,第1457页,1995;《药用盐手册:性质、选择和用途(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,Selection,and Use)》,Stahl和Wermuth,德国魏因海姆的Wiley-VCH出版社(Wiley-VCH,Weinheim,Germany),2002。此类盐可以使用适当的对应碱来制备。

[0296] 药学上可接受的盐可以通过标准技术制备。例如,化合物的游离碱形式可以溶解在合适的溶剂(如含有合适的酸的水溶液或水-醇溶液)中,并且然后通过蒸发溶液来分离。因此,如果特定化合物是碱,则期望的医药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何合适的方法来制备,例如,用以下酸处理游离碱:如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸;或如乙酸、马来酸、琥珀酸、杏仁酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸等有机酸;如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等吡喃糖基酸;如柠檬酸或酒石酸等 α -羟基酸;如天冬氨酸或谷氨酸等氨基酸;如苯甲酸或肉桂酸等芳香族酸;如对甲苯磺酸或乙磺酸等磺酸;等等。

[0297] 类似地,如果特定化合物为酸,则期望的药学上可接受的盐可以通过任何合适的方法来制备,例如,用如胺(伯、仲或叔)等无机或有机碱、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。合适的盐的说明性实例包括衍生自如L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸等氨基酸,氨,伯胺、仲胺和叔胺,以及如羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪等环胺的有机盐;以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0298] 还应理解,本公开的化合物可以以非溶剂化形式、溶剂化形式(例如,水合形式)和固体形式(例如,晶体形式或多晶形式)存在,并且本公开旨在涵盖所有此类形式。

[0299] 如本文所使用的,术语“溶剂化物”或“溶剂化形式”是指含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物的趋势。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物,并且如果溶剂是醇,所形成的溶剂化物是醇化物(alcoholate)。水合物是通过将一个或多个水分子与一个物质分子组合来形成的,其中水保持其作为 H_2O 的分子状态。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0300] 如本文所使用的,术语“晶体形式”、“结晶形式”、“多晶形式”和“多晶”可以互换使用,并且是指化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列而结晶的晶体结构,所有这些晶体结构具有相同的元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可能使一种晶体形式占主导地位。化合物的多晶可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0301] 本公开的化合物也可以以不同的互变异构形式存在,并且所有此类形式都涵盖在本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化,如酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、内酰胺-内酰亚胺、亚胺-烯胺异构化,以及质子可以占据杂环体系的两个或更多个位置的环状形式(例如,1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吡啶,以及1H-和2H-吡唑)。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组而进行的相互转化。互变异构体可以处于平衡状态或通过适当的取代而空间锁定成一种形式。除非另外说明,否则本公开的按名称或结构标识为一种特定互变异构形式的化合物旨在包括其它互变异构形式。

[0302] 本公开还旨在包括化合物中的原子的所有同位素。原子的同位素包括具有相同原子序数但具有不同质量数的原子。例如,除非另外说明,否则本公开的化合物中的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘意在还包括其同位素,如但不限于 1H 、 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{36}S 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{124}I 、 ^{127}I 和 ^{131}I 。

在一些实施方式中,氢包括氕、氘和氚。在一些实施方式中,碳包括 ^{12}C 和 ^{13}C 。

[0303] 如本文所使用的,术语“化合物”意指包括所描绘结构的所有形式或衍生物。除非另外规定,否则本文中通过名称或结构鉴定为一种特定互变异构形式的化合物希望包括其它互变异构形式。

[0304] 化合物的合成

[0305] 本文所提供的化合物,包括其药学上可接受的盐的合成,在实施例中的合成方案中进行了说明。本文所提供的化合物可以使用任何已知的有机合成技术来制备并且可以根据多种可能的合成途径中的任何一种来合成,因此这些方案仅是说明性的,并不意味着限制可用于制备本文所提供的化合物的其它可能的方法。另外,方案中的步骤是为了更好地说明,并且可以酌情更改。实施例中化合物的实施方式是出于研究目的和可能提交给监管机构的目的而合成的。

[0306] 可以在有机合成领域的技术人员可以容易地选择的合适的溶剂中进行用于制备本公开的化合物的反应。合适的溶剂可以在进行反应的温度(例如,范围可以为从溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度的温度)下与起始材料(反应物)、中间体或产物基本上无反应性。给定反应可以在一种溶剂或超过一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,特定反应步骤的合适溶剂可以由本领域技术人员选择。

[0307] 本公开的化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需求和对适当的保护基团的选择可以由所属领域的技术人员容易地确定。可以在例如以下参考文献中找到保护基团的化学: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,纽约约翰威利父子出版公司,(1999);P.Kocienski,《保护基团(Protecting Groups)》,乔治泰米出版社(Georg Thieme Verlag),2003;和Peter G.M.Wuts,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》,第5版,Wiley出版社(Wiley),2014,所述参考文献全都通过引用整体并入本文。

[0308] 可以根据本领域中已知的任何适合方法监测反应。例如,可以通过如核磁共振波谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV-可见光)、质谱法等光谱学手段或通过如高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱法(LCMS)或薄层色谱法(TLC)等色谱方法来监测产物形成。本领域技术人员可以通过各种方法对化合物进行纯化,所述方法包括高效液相色谱法(HPLC) (“制备型LC-MS纯化:改进的化合物特定方法优化(Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization)”Karl F.Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P.Combs《组合化学杂志(J.Combi.Chem.)》2004,6(6),874-883,所述参考文献通过引用整体并入本文)和正相硅胶色谱法。

[0309] 本公开的已知起始材料可以通过使用或根据本领域已知的方法合成,或者可以从商业供应商处购买。除非另有说明,否则分析级溶剂和可商购获得的试剂均在未经进一步纯化的情况下使用。

[0310] 除非另有说明,否则本公开的反应均在氮气或氩气的正压下或在无水溶剂中使用干燥管进行,并且反应烧瓶通常装配有橡胶隔垫以用于通过注射器引入底物和试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和/或加热干燥。

[0311] 出于说明性目的,下面的实施例部分示出了用于制备本公开的化合物以及关键中

间体的合成途径。本领域技术人员将理解,可以使用其它合成途径来合成本发明的化合物。尽管描绘了特定的起始材料和试剂,但也可以轻松取代其它起始材料和试剂,以提供多种衍生物和/或反应条件。另外,根据本公开,可以使用本领域技术人员熟知的常规化学方法进一步修饰通过下述方法制备的许多化合物。

[0312] 药物组合物

[0313] 在另外的方面,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0314] 另一方面,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0315] 如本文所使用的,术语“药物组合物”是指呈适于向受试者施用的形式的含有本公开的分子或化合物的制剂。

[0316] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备通常安全、无毒并且在生物学上和其它方面均不是不可取的药物组合物的赋形剂,并且包括对于兽医用途以及人类药物用途而言是可接受的赋形剂。如本文所使用的,“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种此类赋形剂。术语“药学上可接受的赋形剂”还涵盖“药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”。

[0317] 所使用的特定赋形剂将取决于应用本公开的化合物的手段和目的。溶剂通常是基于要向包括人在内的哺乳动物施用的本领域技术人员认为安全的溶剂来选择的。通常,安全溶剂为无毒水性溶剂,如水和可溶于或可混溶于水中的其它无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG 400、PEG 300)等及其混合物。

[0318] 在一些实施方式中,合适的赋形剂可以包括缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如氯化十八烷基二甲基苄基铵;氯化六甲铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟苯甲酸烷基酯,如对羟苯甲酸甲酯或丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;以及间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或葡聚糖;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐反离子,如钠;金属络合物(例如,Zn蛋白质络合物);和/或非离子型表面活性剂,如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0319] 在一些实施方式中,合适的赋形剂可以包括一种或多种稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知添加剂以提供药物(即,本公开的化合物或其药物组合物)的最佳呈现形式或帮助制造药学产品(即,药物)。所述活性药物成分还可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,所述微胶囊例如分别在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒以及纳米胶囊)或在粗乳液中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊以及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。此类技术公开于《雷明顿氏药物科学》第16版,Osol, A. 编辑(1980)中。“脂质体”为可用于将药物(如本文中所公开的化合物和任选地化疗剂)递送到包括人在内的哺乳动物的包含各种类型的脂质、磷脂和/或表面活性剂的小囊泡。脂质体的组分通常以双层形式排列,类似于生物膜的脂质排列。

[0320] 本文所提供的药物组合物可以呈允许向受试者,包括但不限于人,施用组合物并且允许将组合物调配成与预期施用途径相容的任何形式。

[0321] 针对本文所提供的药物组合物考虑了多种途径,并且因此本文所提供的药物组合物可以取决于预期施用途径而以散装或单位剂型供应。例如,对于口服、经颊和舌下施用,粉剂、悬浮液、颗粒、片剂、丸剂、胶囊、软胶囊和囊片作为固体剂型可以为可接受的,并且乳液、糖浆、酏剂、悬浮液和溶液作为液体剂型可以为可接受的。对于注射施用,乳液和悬浮液作为液体剂型可以为可接受的,并且适于用合适溶液复原的粉剂作为固体剂型可以为可接受的。对于吸入施用,溶液、喷雾剂、干粉和气雾剂可以为可接受的剂型。对于局部(包括经颊和舌下)或经皮施用,粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液和贴片可以为可接受的剂型。对于阴道施用,阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫和喷雾剂可以为可接受的剂型。

[0322] 组合物的单位剂型中的活性成分的量治疗有效量,并根据所涉及的特定治疗而变化。如本文所使用的,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防鉴别出的疾病或病状或显示出可检测的治疗或抑制作用的分子、化合物或包含所述分子或化合物的组合物的量。可以通过本领域已知的任何测定方法来检测所述作用。受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、体型和健康状况;病状的性质和程度;施用速率;选择用于施用的治疗或治疗组合;以及处方医师的判断。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医生的技能和判断内的常规实验来确定。

[0323] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈口服施用调配物形式。

[0324] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈片剂制剂形式。适用于片剂制剂的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,如淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯;以及抗氧化剂,如抗坏血酸。片剂制剂可以是未包衣的或包衣的,以调节其崩解和后续活性成分在胃肠道内的吸收,或改进其稳定性和/或外观,在任一种情况下,均使用本领域中熟知的常规包衣剂和程序。

[0325] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈硬明胶胶囊形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或呈软明胶胶囊形式,其中活性成分与水或油,如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0326] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈水性悬浮液形式,所述水性悬浮液通常含有细粉形式的活性成分以及一种或多种悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,如卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯);或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇;或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯;或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯)、抗氧化剂(如抗坏血酸)、着色剂、调味剂和/或甜味剂(如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。

[0327] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈油性悬浮液形式,所述油性悬浮液通常含有于植物油(如花生油、蓖麻油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或矿物油(如液体石

蜡)中的悬浮活性成分。油性悬浮液还可以含有增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂,如上文陈述的甜味剂,和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂,如抗坏血酸,来保存。

[0328] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈水包油乳液形式。所述油相可以是植物油,如橄榄油或花生油;或矿物油,如液体石蜡;或任何这些油的混合物。合适的乳化剂可以是例如天然存在的胶,如阿拉伯胶或黄芪胶;天然存在的磷脂,如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如,脱水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。所述乳液还可以含有甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0329] 在某些实施方式中,本文所提供的药物组合物可以呈糖浆和酞剂形式,所述糖浆和酞剂可以含有甜味剂,如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜或蔗糖;缓和剂;防腐剂;调味剂和/或着色剂。

[0330] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈注射施用制剂形式。

[0331] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈无菌可注射制剂形式,如无菌可注射水性或油性悬浮液。这种悬浮液可以根据已知技术使用上文提到的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,如在1,3-丁二醇中的溶液或制备为冻干粉剂。可以采用的可接受的媒剂和溶剂中包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地可用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,如油酸等脂肪酸同样可以用于制备可注射剂。

[0332] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈吸入施用制剂形式。

[0333] 在某些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈水性和非水性(例如,于碳氟化合物推进剂中)气溶胶形式,所述水性和非水性气溶胶含有任何合适的溶剂和任选地其它化合物,如但不限于稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH调节剂、表面活性剂、生物可用性调节剂及其组合。所述载体和稳定剂随具体化合物的要求而变化,但通常包括非离子型表面活性剂(吐温(Tween)、普朗尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、无害蛋白质类血清白蛋白、脱水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、如甘氨酸等氨基酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。

[0334] 在一些实施方式中,本公开的药物组合物可以呈局部或经皮施用制剂形式。

[0335] 在某些实施方式中,本文所提供的药物组合物可以呈乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液形式,所述乳膏、软膏、凝胶和水性或油性溶液或悬浮液通常可以通过将活性成分与常规的局部可接受的赋形剂,如动物脂肪和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物,一起调配而获得。

[0336] 在某些实施方式中,本文所提供的药物组合物可以以本领域普通技术人员所熟知的经皮皮肤贴片形式调配。

[0337] 除上文所描述的那些代表性剂型以外,药学上可接受的赋形剂和载体对于本领域技术人员而言通常是已知的并且因此包括在本公开中。在例如以下参考文献中描述了此类赋形剂和载体:《雷明顿氏药物科学》,新泽西州的马克出版公司(Mack Pub.Co.,New Jersey)(1991);《雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of

Pharmacy)》，编辑费城科学大学 (University of the Sciences in Philadelphia)，第21版, LWW (2005)，所述参考文献通过引用并入本文。

[0338] 在一些实施方式中，本公开的药物组合物可以被调配成单一剂型。本文所提供的化合物在单一剂型中的量将根据所治疗的受试者和具体的施用模式而变化。

[0339] 在一些实施方式中，本公开的药物组合物可以被调配成使得可以施用0.001mg/kg体重/天至1000mg/kg体重/天，例如0.01mg/kg体重/天至800mg/kg体重/天、0.01mg/kg体重/天至700mg/kg体重/天、0.01mg/kg体重/天至600mg/kg体重/天、0.01mg/kg体重/天至500mg/kg体重/天、0.01mg/kg体重/天至400mg/kg体重/天、0.01mg/kg体重/天至300mg/kg体重/天、0.1mg/kg体重/天至200mg/kg体重/天、0.1mg/kg体重/天至150mg/kg体重/天、0.1mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至100mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至80mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至60mg/kg体重/天、0.5mg/kg体重/天至50mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至50mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至45mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至40mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至35mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至30mg/kg体重/天、1mg/kg体重/天至25mg/kg体重/天的剂量的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一些情况下，低于前述范围的下限的剂量水平可能绰绰有余，而在其它情况下，可以采用较大剂量而不会引起任何有害副作用，条件是所述较大剂量首先分成若干小剂量以供全天施用。有关施用途径和剂量方案的更多信息，参见《综合药物化学 (Comprehensive Medicinal Chemistry)》第5卷第25.3章 (Corwin Hansch; 编辑委员会主席)，培格曼出版社 (Pergamon Press) 1990，所述参考文献特别地通过引用并入本文。

[0340] 在一些实施方式中，本公开的药物组合物可以被调配成短效、快速释放、长效和持续释放形式。因此，本公开的药物制剂也可以被调配成用于控制释放或缓慢释放。

[0341] 在另外的方面，还提供了兽用组合物，所述兽用组合物包含一种或多种本公开的分子或化合物或其药学上可接受的盐和兽用载体。兽用载体是可用于施用组合物的目的的物质，并且可以是原本呈惰性或在兽医学领域中可接受的固体、液体或气态物质，并且与活性成分相容。这些兽用组合物可以肠胃外、口服或通过任何其它期望的途径来施用。

[0342] 所述药物组合物或兽用组合物可以取决于用于施用药物的方法而以各种方式包装。例如，用于分配的制品可以包括存放有适当形式的组合物的容器。合适的容器为本领域技术人员所熟知，并且包括如瓶子 (塑料和玻璃)、药囊、安瓿瓶、塑料袋、金属筒等材料。容器还可以包括防拆组合件以防止轻易获取包装的内容物。另外，容器上放置有描述容器内容物的标签。标签还可以包括适当的警告。组合物还可以包装于单位剂量或多剂量容器中，例如密封的安瓿瓶和小瓶中，并且可以储存在仅需要紧接着在使用之前添加无菌液体载体，例如注射用水，的冷冻干燥 (冻干) 条件下。临时注射溶液和悬浮液由先前所描述的种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0343] 使用方法

[0344] 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐能够抑制TAM激酶的活性。例如，本公开的化合物可以用于通过向需要抑制激酶的细胞或受试者施用抑制量的本公开的化合物来抑制所述细胞或所述受试者中TAM激酶的活性。所述化合物的抑制特性可以使用本文所述的测试程序来证明。

[0345] 如本文所使用的，术语“细胞”是指体外、离体或体内细胞。在一些实施方式中，离

体细胞可以是如哺乳动物等有机体切除的组织样品的一部分。在一些实施方式中,体外细胞可以是细胞培养物中的细胞。在一些实施方式中,体内细胞可以是生活在如哺乳动物等有机体中的细胞。

[0346] 如本文所施用的,“受试者”是指人和非人动物。非人动物的实例包括所有脊椎动物,例如,哺乳动物,如非人类灵长类动物(尤其是高等灵长类动物)、狗、啮齿动物(例如,小鼠或大鼠)、豚鼠、猫;以及非哺乳动物,如鸟、两栖动物、爬行动物等。在优选的实施方式中,受试者是人类。在另一个实施方式中,所述受试者是实验动物或适合作为疾病模型动物。

[0347] 在一些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐对TAM激酶的选择性超过一种或多种其它激酶。在一些实施方式中,所述选择性是2倍或更多、3倍或更多、5倍或更多、10倍或更多、25倍或更多、50倍或更多、或100倍或更多。

[0348] 在一些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以抑制AXL、MER和TYRO3中的一种或多种。在一些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐对一种TAM激酶的选择性超过对另一种的选择性。

[0349] 如本文所使用的,术语“选择性”意指与参考酶,如另一种TAM激酶或除TAM激酶之外的激酶相比,所述化合物以更高的亲和力或效力结合或抑制TAM激酶。

[0350] 例如,本公开的化合物或其药学上可接受的盐对AXL的选择性可以超过对MER和TYRO3的选择性,对MER的选择性超过对AXL和TYRO3的选择性,或对AXL和MER的选择性超过对TYRO3的选择性。在一些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐抑制所有TAM家族成员(例如,AXL、MER和TYRO3)。在一些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐对AXL和MER的选择性超过对TYRO3和其它激酶的选择性。

[0351] 因此,一方面,本公开提供了一种抑制TAM激酶的方法,所述方法包括使TAM激酶与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0352] 在另外的方面,本公开提供了一种用于抑制AXL和MER激酶的方法,所述方法包括使AXL和MER激酶与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0353] 如本文所使用的,术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指示部分在一起。例如,使TAM激酶与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐“接触”包括向具有TAM激酶的受试者施用本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐,以及例如,将本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐引入含有细胞或纯化制剂的样品中,所述细胞或纯化制剂含有TAM激酶。

[0354] 由于本公开的化合物或其药学上可接受的盐具有针对TAM激酶的抑制活性,所以其可用于治疗(治疗或预防)与TAM激酶相关的病状或疾病。

[0355] 如本文所使用的,术语“疗法”或“治疗”旨在具有其正常含义,即,处理疾病,以便完全或部分地缓解其症状中的一种、一些或所有症状,或纠正或补偿潜在病理,由此实现有益的或期望的临床结果。出于本公开的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于症状的缓解、疾病程度的减轻、疾病状态的稳定(即,不恶化)、疾病进展的延缓或减慢、疾病状态的改善或缓和以及缓解(无论是部分的还是全部的),无论是可检测的还是不可检测的。“疗法”还可以意指与未接受疗法的情况下的预期存活期相比,存活期延长。需要疗法的情况包括已患有病状或病症的情况以及易于患上病状或病症的情况或要预防病状或病症的情况。

[0356] 如本文所使用的,术语“预防”(“prophylaxis”或“prophylactic”)旨在具有其正

常含义并且包括用于预防疾病发展的一级预防和疾病已经发展并且暂时地或永久地保护患者以防疾病加剧或恶化或罹患与疾病相关的新症状的二级预防。

[0357] 在一些实施方式中,与TAM激酶相关的病状或疾病包括增殖性病征,如癌症、肾病、免疫系统疾病、循环系统疾病和病毒性疾病。

[0358] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗癌症,例如但不限于白血病(例如,急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病)、黑色素瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤(例如,慢性淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、毛细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母细胞性淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma))、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌(例如,喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌)、肾癌、肝癌(例如,肝细胞癌、胆管细胞癌)、肺癌(例如,腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、细小细胞癌和非细小细胞癌)、支气管癌、支气管腺瘤、胸膜肺母细胞瘤)、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌(例如,外分泌胰腺癌)、胃癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、皮肤癌(例如,鳞状细胞癌、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、默克尔细胞皮肤癌(Merkel cell skin cancer))和脑癌(例如,星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、神经外胚层肿瘤、松果体肿瘤)。

[0359] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗肾病,例如但不限于肾小球肾炎、慢性肾炎、IgA肾炎、继发性(sequential或secondary)肾炎、肾病性肾炎、急性肾功能衰竭、慢性肾功能衰竭、糖尿病肾病、痛风性肾病、间质性肾炎和肾盂炎。

[0360] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗免疫系统疾病,例如但不限于牛皮癣和类风湿性关节炎。

[0361] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗循环系统疾病,例如但不限于动脉粥样硬化和血栓形成。

[0362] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗病毒性疾病,如病毒感染。引起感染的病毒的实例包括但不限于人类免疫缺陷病毒、乳头瘤病毒、流感病毒、甲型、乙型、丙型或丁型肝炎病毒、腺病毒、痘病毒、疱疹病毒(例如,N7N、HSV-1、HAV-6、HSVII和CMV、艾普斯登-巴尔病毒(Epstein Barr virus))、人巨细胞病毒、严重急性呼吸综合征病毒、呼吸道合胞病毒、埃博拉病毒(ebola virus)、马尔堡病毒(Marburg virus)、麻疹病毒、黄病毒(例如,西尼罗河(West Nile)、登革热、蜱家脑炎、黄热病、寨卡病毒(Zika))、艾柯病毒(echovirus)、鼻病毒、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、豇豆花叶病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、风疹病毒、细小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革热病毒、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒病毒性脑炎病毒。

[0363] 本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可以用作癌细胞的转移抑制剂。

[0364] 组合使用

[0365] 本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种另外的药剂或疗法组合使用以补充和/或增强化合物的预防和/或治疗效果,以改善动力学,改善吸收,并且减少化合物的剂量;和/或消除化合物的副作用。

[0366] 本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可以与另外的药剂或疗法同时(作为单一制剂或分开的制剂)或顺序施用。在顺序施用中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐可以在另外的药剂或疗法之前施用。可替代地,可以在本文所提供的化合物或药学上可接受的盐之前施用另外的药剂或疗法。这些药剂或疗法的施用方法可以彼此相同或不同。

[0367] 可以与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐组合用于治疗癌症的药剂或疗法的实例包括但不限于化疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法,例如烷基化药剂(例如,氮芥N-氧化物盐酸盐、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、噻替派(thiotepa)、卡波醌(carboquone)、白消安(busulfan)、盐酸尼莫司汀(nimustine hydrochloride)、达卡巴嗪(dacarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥、苯达莫司汀(bendamustine)和甲氯乙胺)、抗代谢药(例如,叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂)、抗癌抗生素(例如,放线菌素D(actinomycin D)、丝裂霉素C(mitomycin C)、盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride)、盐酸阿霉素(doxorubicin hydrochloride)、盐酸阿柔比星(aclarubicin hydrochloride)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、盐酸吡柔比星(pirarubicin hydrochloride)、表柔比星(epirubicin)(盐酸盐)、盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride)、色霉素A3(chromomycin A3)、博来霉素(bleomycin)(盐酸盐)、硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate)、四氢吡喃阿霉素(therarubicin)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)、植物生物碱、激素、铂化合物、抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗(rituximab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)和奥妥珠单抗(ocrelizumab))、抗CD52抗体(例如,阿仑单抗(alemtuzumab))、抗PD-1抗体(例如,纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab))、过继性细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗芽孢杆菌疗法(Bacillus Calmette-Guerin therapy)、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂、免疫缀合物、放射性缀合物、溶瘤病毒疗法、靶向药物疗法、G-CSF调配物(例如,培非格司亭(pegfilgrastim)、非格司亭(filgrastim)、来诺司亭(lenograstim)和那托司亭(nartograstim))、急性早幼粒细胞白血病分化诱导剂、拓扑异构酶抑制剂(例如,拓扑替康(topotecan)、替尼泊昔(teniposide)、伊立替康(irinotecan)和索布佐生(sobuzoxane))、芳香酶抑制剂(例如,依西美坦(exemestane))、激酶抑制剂或抗体(例如,针对EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、PI3、JAK、Ret、IGFR1、PDGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、TrkA、TrkB、TrkC、ROS、c-Kit、Fit-3、CSF1R、Bcr-Abl或EML4-Alk)和其它抗癌剂(例如,BET抑制剂、HDAC抑制剂、Bcl2抑制剂、 β 连环蛋白通路抑制剂、notch通路抑制剂、hedgehog通路抑制剂)。

[0368] 可以与本文提供的化合物或其药学上可接受的盐组合用于治疗肾病的药剂或疗法的实例包括但不限于类固醇、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤(azathioprine)、子囊霉素(ascomycin)、依维莫司(everolimus)、柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine)、环孢菌素(cyclosporine)、环磷酰胺、西罗莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、布西拉明(bucillamine)、甲氨蝶呤(methotrexate)和来氟米特(leflunomide))、血管紧张素II拮抗药(例如,氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、厄贝沙坦

(irbesartan)、奥美沙坦(olm-esartan)、替米沙坦(telmisartan)、血管紧张素转换酶抑制剂(例如,阿拉普利(alacepril)、盐酸咪达普利(imidapril hydrochloride)、盐酸喹那普利(quinapril hydrochloride)、盐酸替莫普利(temocapril hydrochloride)、盐酸地拉普利(delapril hydrochloride)、盐酸苯那普利(benazepril hydrochloride)、卡托普利(captopril)、群多普利(trandolapril)、培哚普利(perindopril erbumine)、马来酸依那普利(enalapril maleate)、赖诺普利(lisinopril))、抗血小板药物(例如,双嘧达莫(dipyridamole)和盐酸地拉齐普水合物(dilazep hydrochloride hydrate))和抗凝血药(例如,双嘧达莫、盐酸地拉齐普水合物、阿哌沙班(apixaban)、达比加群(dabigatran)、依度沙班(edoxaban)、磺达肝素(fondaparinux)、肝素、利伐沙班(rivaroxaban)和华法林(warfarin))。

[0369] 可以与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐组合用于治疗免疫系统疾病的药剂或疗法的实例包括但不限于免疫抑制剂、类固醇、缓解疾病的抗风湿药、前列腺素、前列腺素合酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、如抗TNF- α 调配物、抗IL-1调配物和抗IL-6调配物等抗细胞因子蛋白调配物、细胞因子抑制剂和非甾体抗炎剂。

[0370] 可以与本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐组合用于治疗循环系统疾病的药剂或疗法的实例包括但不限于抗血小板药、血管紧张素II拮抗药、血管紧张素转化酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂和噻唑烷衍生物。

[0371] 在一些实施方式中,本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐与放射疗法或外科手术组合使用。放射线通常从采用光子(x射线或 γ 射线)或粒子放射线的机器内部(在癌症部位附近植入放射性物质)或外部递送。当组合疗法进一步包括放射治疗时,可在任何合适的时间进行放射治疗,只要从治疗剂与放射治疗的组合的共同作用中实现有益作用即可。

[0372] 标记的化合物与测定方法

[0373] 另一方面,本公开涉及本文所提供的标记的化合物(放射性标记的、荧光标记的等),所述标记的化合物不仅可用于成像技术,而且可在体外和体内测定中用于定位和定量组织样品(包括人)中的TAM激酶,并且通过抑制标记的化合物的结合来鉴定TAM激酶配体。因此,本公开包括含有此类标记的化合物的TAM激酶测定。

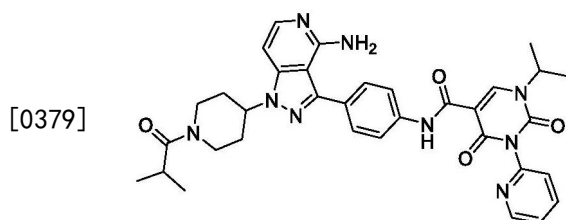
[0374] 本公开进一步包括本文所提供的同位素标记的化合物。“同位素标记的”或“放射性标记的”化合物是本文所提供的这样一种化合物,其中一个或多个原子被具有不同于典型地在自然界中发现的(即,天然存在的)原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子替换或取代。并入本发明放射性标记的化合物中的放射性核素将取决于所述放射性标记的化合物的具体应用。例如,对于体外TAM激酶标记和竞争测定,并入有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 的化合物通常将是最有用的。对于放射成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常将是最有用的。用于将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法适用于本文所提供的化合物并且在本领域中是众所周知的。

[0375] 本文所提供的放射性标记的化合物可以用于筛选测定以鉴定/评估化合物。一般而言,可以评估新合成或鉴定的化合物(即,测试化合物)减少本申请的放射性标记的化合物与TAM激酶结合的能力。因此,测试化合物与放射性标记的化合物竞争与TAM激酶结合的能力与其结合亲和力直接相关。

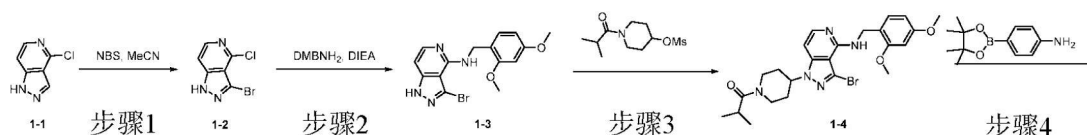
[0376] 实施例

[0377] 出于说明的目的,包括了以下实施例。然而,应理解,这些实施例并不限制本公开,并且仅意在表明实践本公开的方法。本领域技术人员将认识到,可以容易地使所描述的化学反应适于制备本公开的多种其它化合物,并且用于制备本公开的化合物的可替代方法被视作处于本公开的范围。例如,通过对本领域技术人员而言显而易见的修饰,例如通过适当地保护干扰基团、通过利用本领域已知的除所描述的试剂和构建块之外的其它合适的试剂和构建块和/或通过反应条件进行常规修改,可以成功地合成根据本公开的非示例性化合物。可替代地,本文所公开或本领域中已知的其它反应将被认为适用于制备本公开的其他化合物。

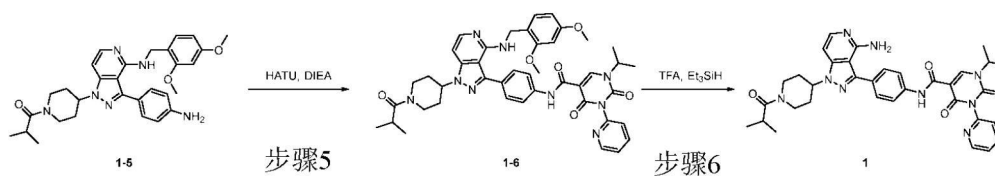
[0378] 实施例1



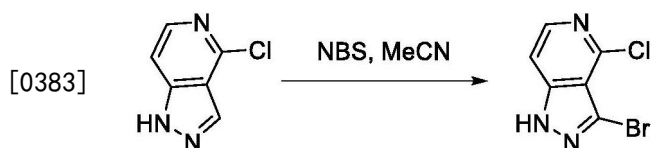
[0380] N-(4-{4-氨基-1-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}苯基)-2,4-二氧代-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物1)



[0381]

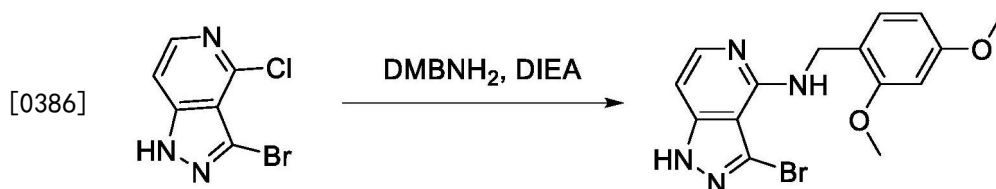


[0382] 步骤1. 3-溴-4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶



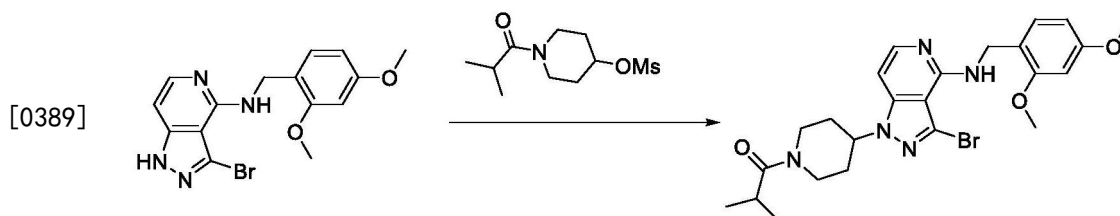
[0384] 向4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(5g, 32.558mmol)于CH₃CN(50mL)中的溶液中添加NBS(6.4g, 35.8mmol)。将反应在60℃下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,用H₂O和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体的目标产物3-溴-4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(7g, 30.1mmol, 92.5%)。LC/MS(ESI):m/z 232(M+H)⁺。

[0385] 步骤2. 3-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺



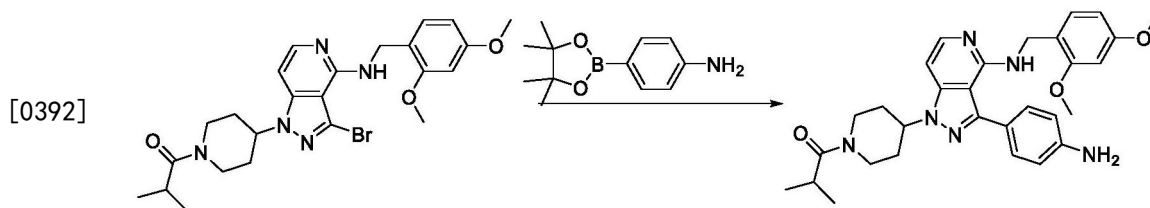
[0387] 向3-溴-4-氯-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(7g, 30.1mmol)于CH₃CN(80mL)中的溶液中添加2,4-二甲氧基苄胺(23mL, 150mmol)和DIPEA(19.5g, 150mmol)。将反应在80℃下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将反应用EA和水稀释,然后用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯/石油醚)进行纯化以得到呈白色固体的3-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺(5.2g, 14.3mmol, 47.6%)。LC/MS(ESI):m/z 363(M+H)⁺。

[0388] 步骤3. 1-[4-(3-溴-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]哌啶-1-基]-2-甲基丙-1-酮



[0390] 向3-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-胺(200mg, 0.551mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基甲磺酸酯(206mg, 0.826mmol)和Cs₂CO₃(359mg, 1.10mmol)。将反应在100℃下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将反应用EA和水稀释,然后用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯/石油醚)进行纯化以得到呈白色油状物的1-[4-(3-溴-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]哌啶-1-基]-2-甲基丙-1-酮(185mg, 0.358mmol, 65.1%)。LC/MS(ESI):m/z 516(M+H)⁺。

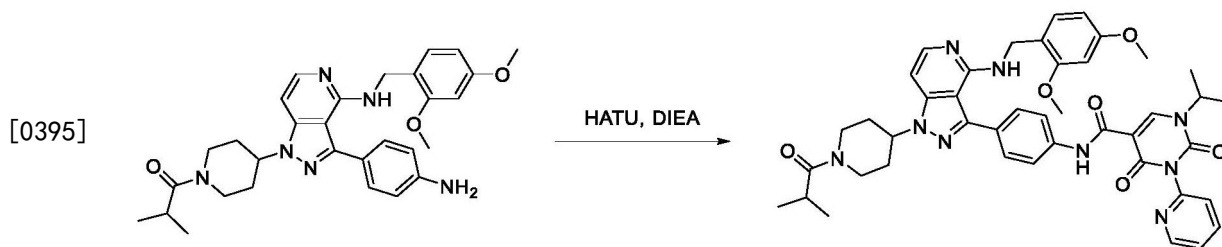
[0391] 步骤4. 1-{4-[3-(4-氨基苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲基丙-1-酮



[0393] 向1-[4-(3-溴-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]哌啶-1-基]-2-甲基丙-1-酮(160mg, 0.310mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加4-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(135.75mg, 0.620mmol)、Pd(dppf)Cl₂(45.34mg, 0.062mmol)和K₂CO₃(86mg, 0.620mmol)。将反应在100℃下在氮气气氛下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将反应用EA和水稀释,然后用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,0%至100%乙酸乙酯/石油醚)进行纯化以得到呈橙色固体的目标产物1-{4-[3-(4-氨基苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲基丙-1-酮(140mg, 0.265mmol, 85.5%)。LC/MS(ESI):

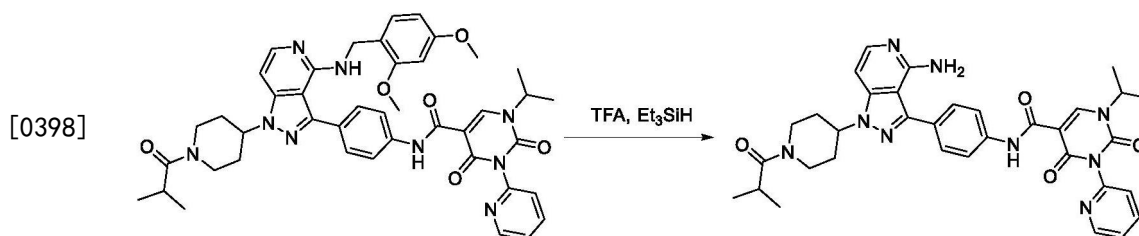
m/z 529(M+H)⁺。

[0394] 步骤5.N-[4-(4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)-1-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]苯基]-2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0396] 向1-{4-[3-(4-氨基苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]哌啶-1-基}-2-甲基丙-1-酮(140mg,0.265mmol)于DMF(8mL)中的溶液中添加2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(87.47mg,0.318mmol)、HATU(201mg,0.530mmol)和DIPEA(170.81mg,1.324mmol),并且将反应在室温下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将反应用EA和水稀释,然后用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,0%至10% MeOH/DCM)进行纯化以得到呈白色固体的N-[4-(4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)-1-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]苯基]-2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(200mg,0.254mmol,96.1%)。LC/MS(ESI):m/z 786(M+H)⁺。

[0397] 步骤6.N-(4-{4-氨基-1-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}苯基)-2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

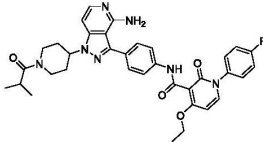
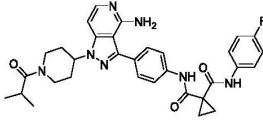
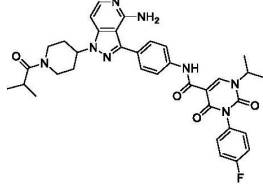
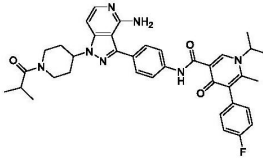


[0399] 向N-[4-(4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)-1-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]苯基]-2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(200mg,0.254mmol)于TFA(7mL)中的溶液中添加Et₃SiH(0.123mL,0.763mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。LC-MS显示反应完成。将反应用EA稀释,然后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(硅胶,0%至10% MeOH/DCM)进行纯化以得到粗产物。然后将粗产物通过制备型HPLC(C18,10%至95%,MeCN/含有0.1% HCOOH的H₂O)进行纯化以得到N-(4-{4-氨基-1-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基}苯基)-2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(60mg,0.094mmol,37.1%)。LC/MS(ESI):m/z 636(M+H)⁺。

[0400] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.89(s,1H),8.72(s,1H),8.64(d,J=4.6Hz,1H),8.12-8.00(m,1H),7.84(d,J=8.5Hz,2H),7.77(d,J=6.1Hz,1H),7.62(d,J=8.5Hz,2H),7.57(t,J=6.7Hz,2H),6.98(d,J=6.2Hz,1H),5.88(s,2H),4.94-4.64(m,2H),4.56(d,J=

11.2Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.3Hz, 1H), 3.28-3.03 (m, 1H), 2.94 (dt, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 2.79 (t, J=12.3Hz, 1H), 1.99 (d, J=23.0Hz, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.45 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.03 (s, 6H)。

[0401] 按照实施例1中的程序,还合成了以下化合物:

化合物编号	结构	名称	m/z [M+1] ⁺
2		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	638.8
3		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	583.8
4		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	653.3
5		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	650.3

[0403] 化合物2:

[0404] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.43 (s, 1H), 7.84 (dd, J=4.6, 8.2Hz, 3H), 7.76 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.96 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.82 (br s, 2H), 4.90-4.77 (m, 1H), 4.56 (br d, J=12.0Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.28-3.28 (m, 1H), 2.94 (td, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.10-1.81 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.10-0.97 (m, 6H)。

[0405] 化合物3:

[0406] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=10.27 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.76 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.96 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.79 (br s, 2H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.56 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.11

(br d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.28-3.27(m, 1H), 2.93(td, $J=6.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.78(br t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.12-1.78(m, 4H), 1.48(s, 4H), 1.02(br s, 6H)。

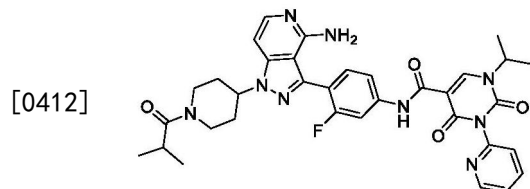
[0407] 化合物4:

[0408] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=11.00$ (s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.81(br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.60(br d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.38-7.32(m, 2H), 6.95(d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.77(br s, 2H), 4.90-4.70(m, 2H), 4.53(br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.09(br d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.32-3.20(m, 1H), 2.98-2.87(m, 1H), 2.84-2.72(m, 1H), 2.06-1.91(m, 3H), 1.91-1.79(m, 1H), 1.47-1.35(m, 6H), 1.07-0.95(m, 6H)。

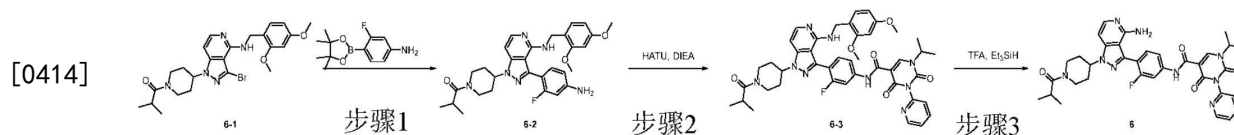
[0409] 化合物5:

[0410] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta=13.07$ (s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.85(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.77(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.28(d, $J=7.4$ Hz, 4H), 6.96(d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 4.80(dd, $J=13.3, 6.7$ Hz, 2H), 4.56(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.11(d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.94(dt, $J=13.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.79(t, $J=11.8$ Hz, 1H), 2.30(s, 3H), 2.06-1.78(m, 4H), 1.52(d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.24(s, 1H), 1.03(s, 6H)。

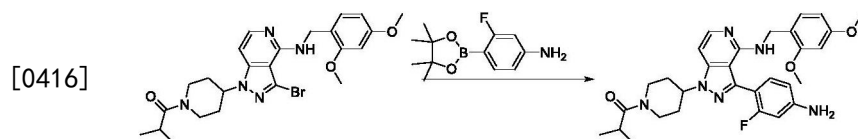
[0411] 实施例2



[0413] N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物6)



[0415] 步骤1. 1-(4-(3-(4-氨基-2-氟苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0417] 在N2下向1-[4-[3-溴-4-[(2,4-二甲氧基苄基)甲基氨基]吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙-1-酮(30mg, 58.09 μmol)于二噁烷(4mL)和 H_2O (1mL)中的搅拌溶液中添加3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(20.66mg, 87.14 μmol)、 K_2CO_3 (24.09mg, 174.27 μmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.50mg, 11.62 μmol)。将混合物加热到 100°C 并搅拌16小时。将混合物用 H_2O (10mL)淬灭,用EtOAc(10mL \times 3)萃取。将合并的有机相浓缩以得到粗产物,将所述粗产物用快速柱色谱法(DCM/THF=100%至50%)进行纯化以得到呈黄色油状物的1-[4-[3-(4-氨基-2-氟-苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苄基)甲基氨基]吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙-1-酮(30mg, 54.88 μmol , 94.47%产率)。LC/MS(ESI): m/z 547.3(M+H) $^+$ 。

[0418] 步骤2.N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0419] 向1-[4-[3-(4-氨基-2-氟苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苄基)甲氨基]吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-1-哌啶基]-2-甲基-丙-1-酮(30mg,54.88 μ mol)和2,4-二氧化-1-(丙-2-基)-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(18.13mg,65.86 μ mol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(28.37mg,219.53 μ mol)和HATU(31.30mg,82.32 μ mol)。将反应混合物在40 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将混合物用H₂O(20mL)淬灭,用EtOAc(10mL \times 3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将所述粗产物用快速柱色谱法(DCM/THF=100%至50%)进行纯化得到呈黄色油状物的N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg,31.02 μ mol,56.53%产率)。LC/MS(ESI):m/z 804.4(M+H)⁺。

[0420] 步骤3.N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0421] 向N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg,31.02 μ mol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)和三乙基硅烷(10.82mg,93.07 μ mol,14.86 μ L)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将混合物用NaHCO₃饱和和水溶液碱化至pH=8,用DCM(10mL \times 3)萃取。将合并的有机相浓缩以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(C18,10%至95%,MeCN/含有0.1% HCOOH的H₂O)进行纯化以得到N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(12mg,18.34 μ mol,59.12%产率,98%纯度)。LC/MS(ESI):m/z654.3(M+H)⁺。

[0422] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =10.98(s,1H),8.70(s,1H),8.63(dd,J=1.7,5.1Hz,1H),8.05(dt,J=1.8,7.8Hz,1H),7.95-7.88(m,1H),7.74(d,J=6.2Hz,1H),7.59-7.53(m,2H),7.52-7.43(m,2H),6.96(d,J=6.2Hz,1H),5.68(br s,2H),4.92-4.69(m,2H),4.52(br d,J=12.5Hz,1H),4.09(br d,J=12.3Hz,1H),3.33-3.20(m,2H),2.91(td,J=6.7,13.5Hz,1H),2.78(br t,J=12.6Hz,1H),2.03-1.91(m,3H),1.89-1.75(m,1H),1.42(d,J=6.7Hz,6H),1.08-0.94(m,6H)。

[0423] 按照实施例2中的程序,还合成了以下化合物:

化合物编号	结构	名称	m/z [M+1] ⁺
[0424] 7		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	656.3
8		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	654.3
9		N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	656.3
[0425] 10		N-(5-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺	637.3
11		N-(5-(4-氨基-1-(1-异丁酰基吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	639.3

[0426] 化合物7:

[0427] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ=10.66 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.96 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.66 (br s, 2H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H),

4.24 (q, J=7.0Hz, 2H) , 4.15-4.04 (m, 1H) , 3.27 (br s, 1H) , 2.97-2.88 (m, 1H) , 2.83-2.72 (m, 1H) , 2.05-1.92 (m, 3H) , 1.88-1.79 (m, 1H) , 1.33-1.26 (m, 3H) , 1.03-0.97 (m, 6H) 。

[0428] 化合物8:

[0429] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ =11.16 (d, J=2.5Hz, 1H) , 8.73 (s, 1H) , 8.65-8.61 (m, 1H) , 8.54 (t, J=8.4Hz, 1H) , 8.06 (dt, J=1.9, 7.7Hz, 1H) , 7.76 (d, J=6.0Hz, 1H) , 7.58-7.51 (m, 3H) , 7.51-7.47 (m, 1H) , 6.97 (d, J=6.3Hz, 1H) , 5.85 (br s, 2H) , 4.86-4.79 (m, 1H) , 4.79-4.73 (m, 1H) , 4.56-4.49 (m, 1H) , 4.14-4.05 (m, 1H) , 3.28-3.23 (m, 1H) , 2.96-2.89 (m, 1H) , 2.83-2.74 (m, 1H) , 2.04-1.92 (m, 3H) , 1.91-1.83 (m, 1H) , 1.46-1.39 (m, 6H) , 1.05-0.97 (m, 6H) 。

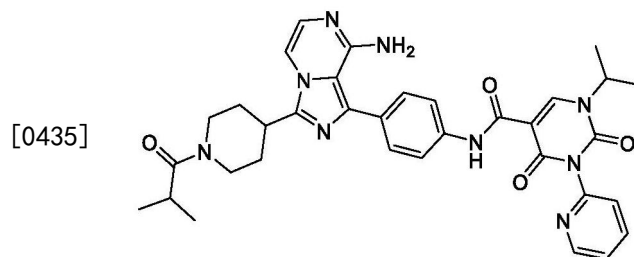
[0430] 化合物9:

[0431] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ =10.97 (s, 1H) , 8.40-8.33 (m, 1H) , 7.92-7.85 (m, 1H) , 7.80-7.72 (m, 1H) , 7.52-7.43 (m, 4H) , 7.40-7.33 (m, 2H) , 7.00-6.93 (m, 1H) , 6.57-6.51 (m, 1H) , 5.88-5.79 (m, 2H) , 4.88-4.76 (m, 1H) , 4.58-4.49 (m, 1H) , 4.31-4.22 (m, 2H) , 4.15-4.05 (m, 1H) , 3.31-3.25 (m, 1H) , 2.96-2.89 (m, 1H) , 2.83-2.73 (m, 1H) , 2.06-1.93 (m, 3H) , 1.91-1.82 (m, 1H) , 1.38-1.30 (m, 3H) , 1.05-0.96 (m, 6H) 。

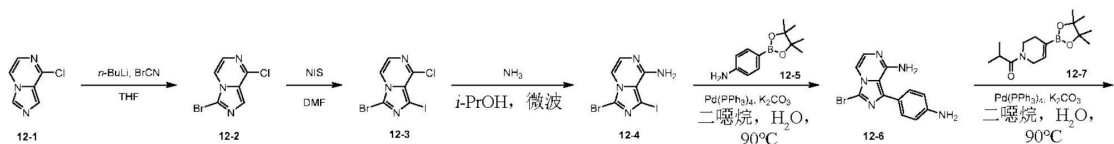
[0432] 化合物10:

[0433] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.29 (s, 1H) , 8.75 (s, 1H) , 8.63 (d, J=3.9Hz, 1H) , 8.54 (d, J=2.3Hz, 1H) , 8.35 (d, J=8.7Hz, 1H) , 8.12-8.02 (m, 2H) , 7.77 (d, J=6.1Hz, 1H) , 7.59-7.53 (m, 2H) , 6.98 (d, J=6.3Hz, 1H) , 5.87 (s, 2H) , 4.88-4.80 (m, 1H) , 4.80-4.73 (m, 1H) , 4.57-4.50 (m, 1H) , 2.96-2.87 (m, 2H) , 2.84-2.72 (m, 2H) , 2.07-1.95 (m, 3H) , 1.92-1.81 (m, 1H) , 1.48-1.39 (m, 6H) , 1.05-0.96 (m, 6H) 。

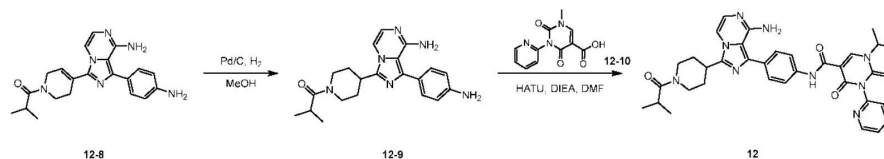
[0434] 实施例3



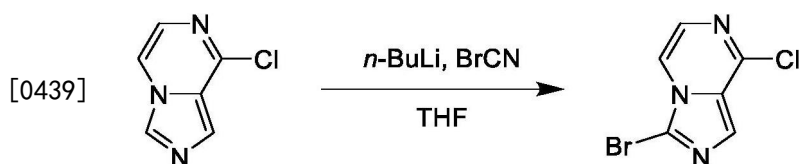
[0436] N-(4-(8-氨基-3-(1-异丁酰基哌啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物12)



[0437]



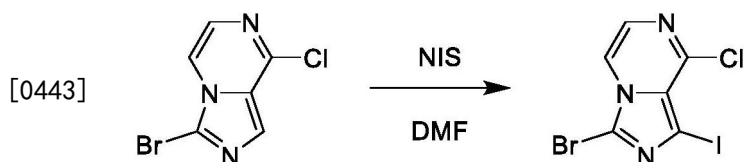
[0438] 步骤1. 3-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪



[0440] 将化合物12-1 (0.900g, 5.86mmol, 1.00当量) 于THF (10.0mL) 中的溶液冷却到-78℃, 在-78℃下逐滴添加n-BuLi (2.50M, 4.69mL, 2.00当量) 并将混合物在-78℃下搅拌15分钟。在30分钟内添加BrCN (620mg, 5.86mmol, 431uL, 1.00当量) 于THF (8.00mL) 中的溶液。在添加完成后, 将混合物温热到25℃, 并且另外搅拌30分钟。LC-MS示出检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物在0℃下通过添加NH₄Cl饱和水溶液 (20.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (30.0mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:EtOAc=3:1, 石油醚:EtOAc=1:0至0:1) 进行纯化。通过H NMR证实, 获得呈白色固体的化合物12-2 (484mg, 2.08mmol, 35.53%产率)。

[0441] H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.18 (dd, J₁=4.0Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=4.0Hz, 1H)。

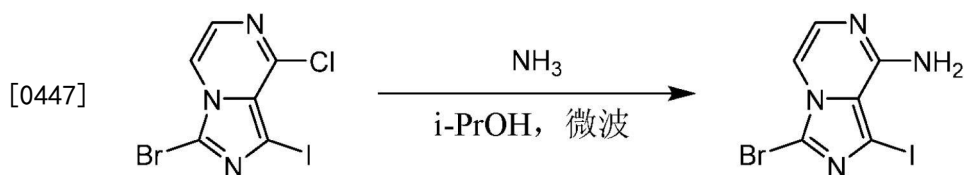
[0442] 步骤2. 3-溴-8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪



[0444] 在0℃下向化合物12-2 (484mg, 2.08mmol, 1.00当量) 于DMF (5.00mL) 中的溶液中添加NIS (702mg, 3.12mmol, 1.50当量)。将混合物在60℃下搅拌8小时。LC-MS示出化合物12-2被完全消耗并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:EtOAc=1:1, 石油醚:EtOAc=1:0至0:1) 进行纯化。通过H NMR证实, 获得呈浅黄色固体的化合物12-3 (370mg, 1.03mmol, 49.59%产率)。

[0445] H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.80 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.0Hz, 1H)。

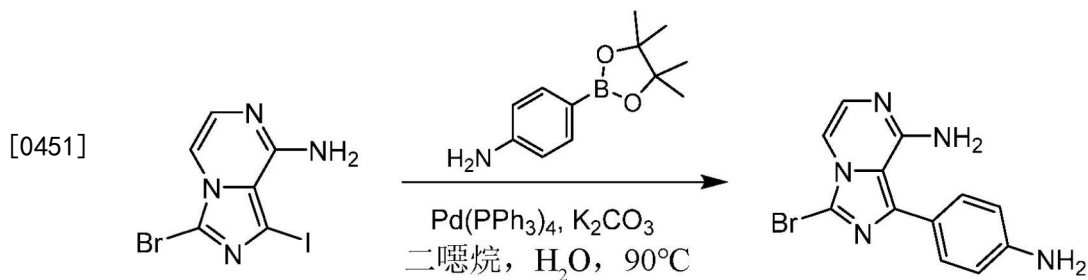
[0446] 步骤3. 3-溴-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0448] 将化合物12-3 (370mg, 1.03mmol, 1.00当量) 和NH₃ (26.3mg, 1.55mmol, 1.50当量) 吸收到于i-PrOH (5.00mL) 中的微波管中。将密封管在微波下在100℃下加热2小时。LC-MS示出化合物12-3被完全消耗并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物与EtOAc (5.00mL) 在25℃下研磨30分钟。通过H NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物12-4 (320mg, 粗产物)。

[0449] H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.50 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.35-7.03 (m, 3H)。

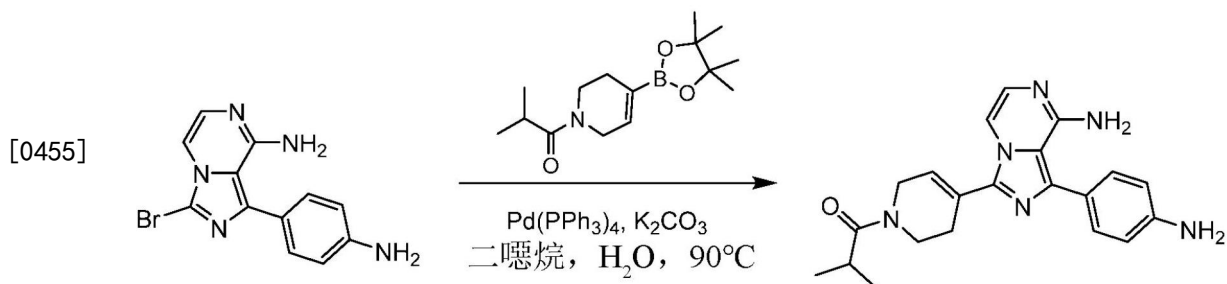
[0450] 步骤4. 1-(4-氨基苯基)-3-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0452] 将化合物12-4(120mg, 354 μmol , 1.00当量)、化合物12-5(77.5mg, 354 μmol , 1.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40.9mg, 35.4 μmol , 0.100当量)、 K_2CO_3 (102mg, 743 μmol , 2.10当量)和 H_2O (0.300mL)于二噁烷(1.20mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后在 N_2 气氛下将混合物在 90°C 下搅拌4小时。LC-MS示出化合物12-4被完全消耗并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$)进行纯化。通过LC-MS证实,获得呈黄色固体的化合物12-6(90.0mg, 287 μmol , 81.1%产率, 97.1%纯度)。

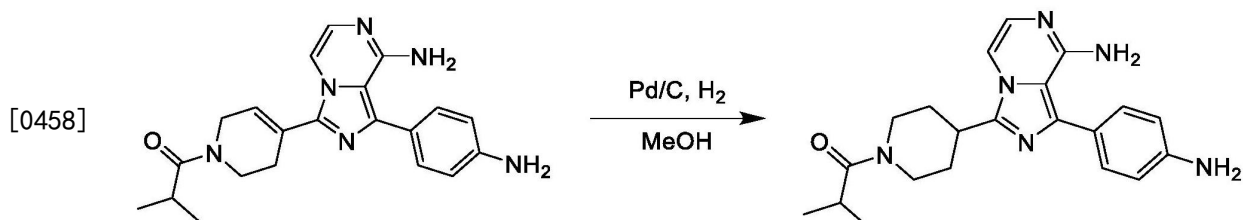
[0453] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ : 305.9$ 。

[0454] 步骤5. 1-(4-(8-氨基-1-(4-氨基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[0456] 将化合物12-6(100mg, 328 μmol , 1.00当量)、化合物12-7(183mg, 657 μmol , 2.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37.9mg, 32.8 μmol , 0.100当量)、 K_2CO_3 (136mg, 986 μmol , 3.00当量)和 H_2O (0.200mL)于二噁烷(1.00mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后在 N_2 气氛下将混合物在 90°C 下搅拌8小时。LC-MS示出化合物12-6被完全消耗并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物12-8(60.0mg, 159 μmol , 48.48%产率)。

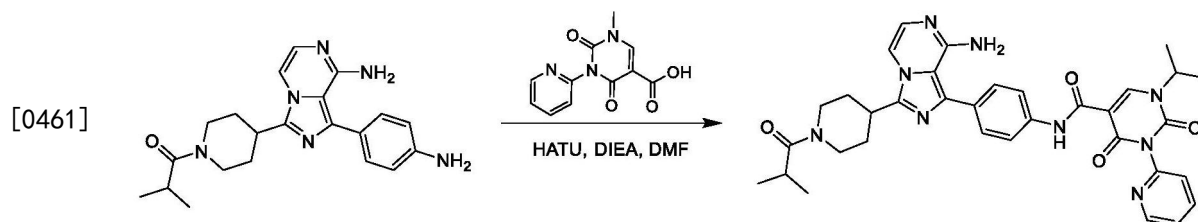
[0457] 步骤6. 1-(4-(8-氨基-1-(4-氨基苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0459] 在 N_2 气氛下向化合物12-8(60.0mg, 159 μmol , 1.00当量)于 MeOH (1.00mL)中的溶液中添加 Pd/C (10.0%, 60.0mg)。将悬浮液脱气并用 H_2 吹扫3次。将混合物在 H_2 (15Psi)下在 25°C 下搅拌2小时。LC-MS示出化合物12-8被完全消耗。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以

得到残余物。获得呈黄色固体的化合物12-9(40.0mg,粗产物)。

[0460] 步骤7.N-(4-(8-氨基-3-(1-异丁酰基哌啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



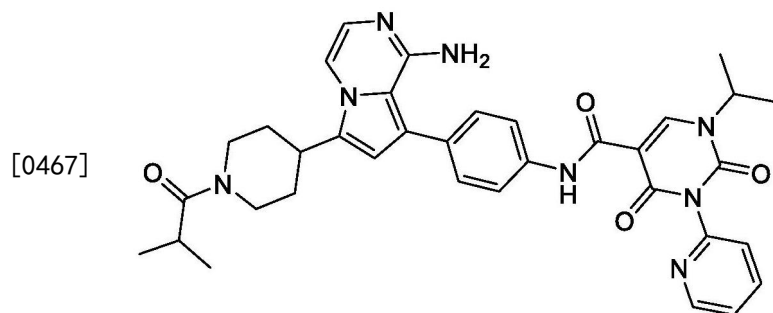
[0462] 向化合物12-8(35.0mg,92.4 μ mol,1.00当量)于Py(1.00mL)中的溶液中添加EDCI(35.4mg,184 μ mol,2.00当量)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出化合物12-8被完全消耗,并且检测到期望的质量。将反应混合物用DCM(15.0mL)稀释并用水(10.0mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物与以5.00mg规模运行的类似反应合并以进一步纯化。将混合物通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)进行纯化并且通过制备型HPLC(碱性条件,柱:Waters Xbridge C18150*50mm*10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B%:29%至59%,8分钟)进行纯化。如通过H NMR、LC-MS、HPLC证实,获得化合物12(5.49mg,8.09 μ mol,8.75%产率,93.7%纯度)。

[0463] H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.9(s,1H),8.79-8.66(m,2H),7.99(td,J₁=8.0Hz,J₂=2.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.54-7.49(m,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.26-7.24(m,1H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),5.06-4.92(m,1H),4.72(d,J=12.0Hz,1H),4.14(d,J=12.0Hz,1H),3.32-3.17(m,2H),2.89-2.80(m,2H),2.19-2.01(m,3H),1.97-1.82(m,1H),1.50(d,J=8.0Hz,6H),1.14(d,J=4.0Hz,6H)。

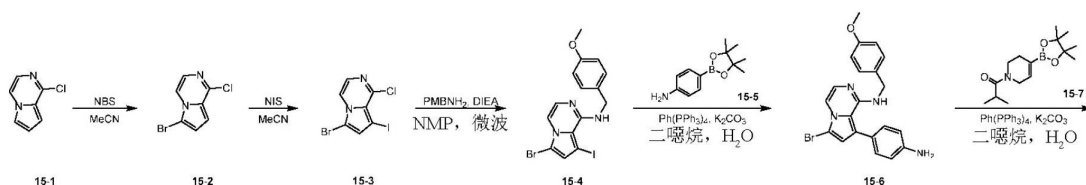
[0464] LC-MS(M+H)⁺:636.2。

[0465] HPLC:纯度:93.7%(254nm)。

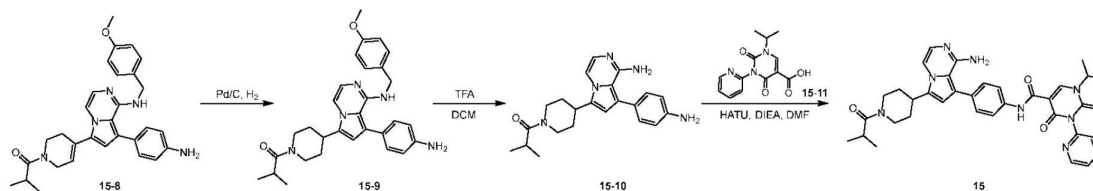
[0466] 实施例4



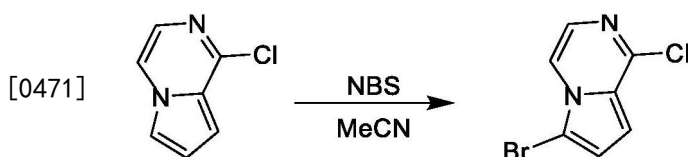
[0468] N-(4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物15)



[0469]



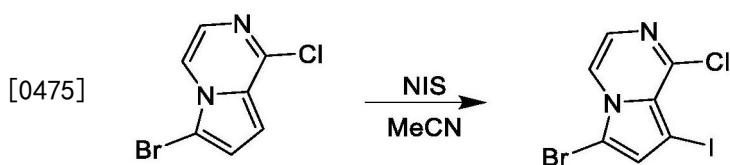
[0470] 步骤1. 6-溴-1-氯吡咯并[1,2-a]吡嗪



[0472] 向化合物15-1 (1.00g, 6.55mmol, 1.00当量) 于MeCN (15.0mL) 中的溶液中添加NBS (1.28g, 7.21mmol, 1.10当量), 将混合物在90℃下搅拌3小时。TLC示出化合物15-1被消耗并形成了新斑点。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc = 1:0至50:1) 进行纯化。获得呈白色固体的化合物15-2 (1.00g, 4.32mmol, 65.9%产率)。

[0473] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.81 (m, 1H), 7.46 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H)。

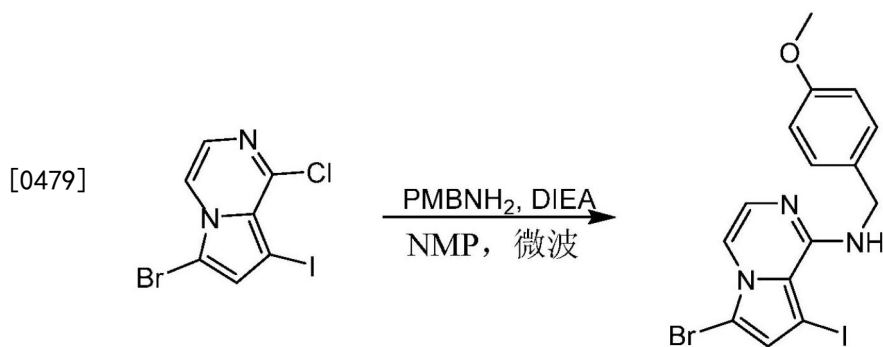
[0474] 步骤2. 6-溴-1-氯-8-碘吡咯[1,2-a]吡嗪



[0476] 向化合物15-2 (950mg, 4.10mmol, 1.00当量) 于MeCN (10.0mL) 中的溶液中添加NIS (923mg, 4.10mmol, 1.00当量), 将混合物在80℃下搅拌5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc = 1:0至50:1) 进行纯化以得到呈白色固体的期望的产物化合物15-3 (1.30g, 3.64mmol, 88.6%产率)。

[0477] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.41 (s, 1H)。

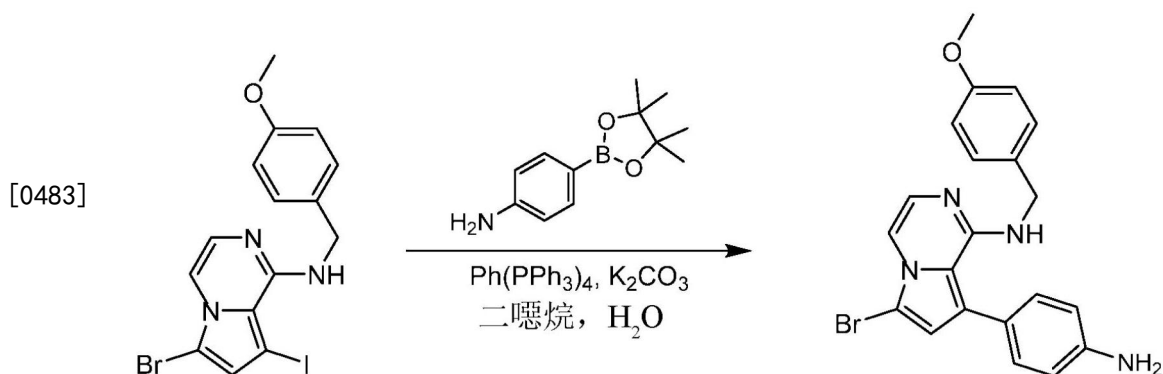
[0478] 步骤3. 6-溴-8-碘-N-(4-甲氧基苄基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-胺



[0480] 将化合物15-3 (1.30g, 3.64mmol, 1.00当量)、PMBNH₂ (1.50g, 10.9mmol, 1.41mL, 3.00当量) 和DIEA (940mg, 7.28mmol, 1.27mL, 2.00当量) 吸收到于NMP (13.0mL) 中的微波管中。将密封管在微波下在100℃下加热8小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (50.0mL) 稀释, 用EtOAc (20.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (40.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc = 1:0至20:1) 进行纯化以得到呈白色固体的期望的产物化合物15-4 (1.15g, 2.51mmol, 69.0%产率, -纯度)。

[0481] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.70 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)。

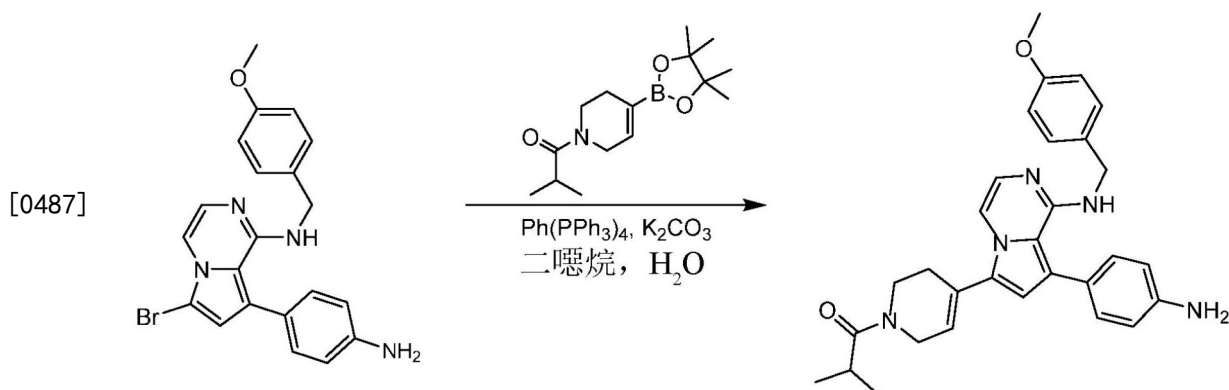
[0482] 步骤4. 8-(4-氨基苯基)-6-溴-N-(4-甲氧基苄基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-胺



[0484] 在N₂气氛下向化合物15-4 (1.15g, 2.51mmol, 1.00当量)、化合物15-5 (495mg, 2.26mmol, 0.900当量) 于二噁烷 (20.0mL)、H₂O (2.00mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (694mg, 5.02mmol, 2.00当量)、Pd (PPh₃)₄ (290mg, 251μmol, 0.100当量), 将混合物在100℃下搅拌10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc = 1:0至4:1) 进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物15-6 (550mg, 1.30mmol, 51.7%产率)。

[0485] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.60-6.58 (m, 2H), 5.46 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)。

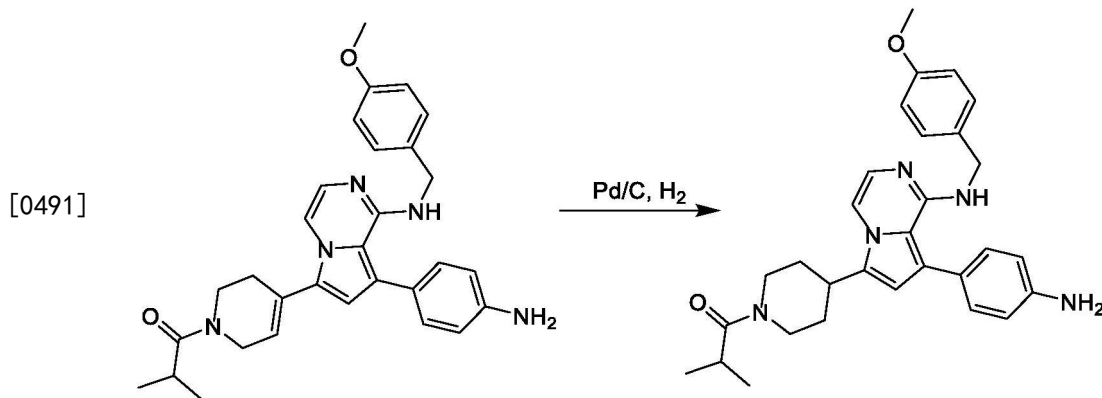
[0486] 步骤5. 1-(4-(8-(4-氨基苯基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[0488] 在 N_2 气氛下向化合物15-6 (500mg, 1.18mmol, 1.00当量)、化合物15-7 (363mg, 1.30mmol, 1.10当量) 于二噁烷 (10.0mL)、 H_2O (1.00mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (327mg, 2.36mmol, 2.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (137mg, 118 μmol , 0.100当量), 将混合物在 90°C 下搅拌12小时。LC-MS示出化合物15-6被消耗, 并且检测到期望的质量。将混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150*40mm*15 μm ; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B%: 17% 至47%, 10分钟) 进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物15-8 (300mg, 605 μmol , 51.2% 产率, -纯度)。

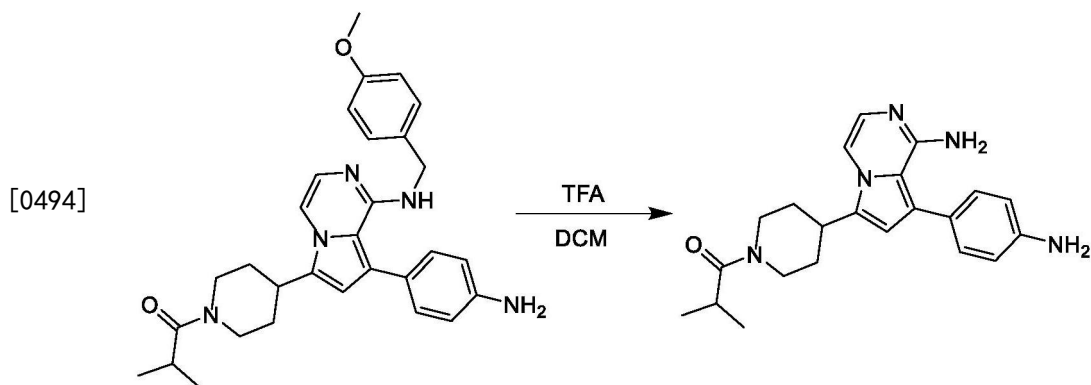
[0489] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (brs, 1H), 7.22-6.99 (m, 6H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.69-6.57 (m, 3H), 6.09 (brs, 1H), 5.64 (brs, 1H), 4.48 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.28 (brs, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 5H), 3.33 (brs, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 6H)。

[0490] 步骤6. 1-(4-(8-(4-氨基苯基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



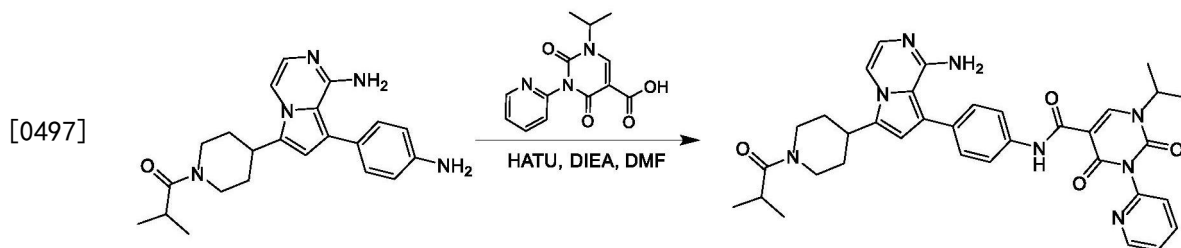
[0492] 向化合物15-8 (250mg, 504 μmol , 1.00当量) 于MeOH (5.00mL) 中的溶液中添加 Pd/C (50.0mg, 10% 纯度), 然后脱气并用 H_2 吹扫三次, 将混合物在 25°C 下搅拌2小时 (15psi)。LC-MS示出化合物15-8被消耗, 并且检测到期望的质量。将混合物过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色固体的期望的产物化合物15-9 (250mg, 502 μmol , 99.5% 产率)。

[0493] 步骤7. 1-(4-(1-氨基-8-(4-氨基苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0495] 在0℃下向化合物15-9(150mg, 301μmol, 1.00当量)于DCM(2.00mL)中的溶液中添加TFA(3.08g, 27.0mmol, 2.00mL, 89.6当量), 将混合物在50℃下搅拌24小时。LC-MS示出化合物15-9被完全消耗, 并且检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液(20.0mL)和水(10.0mL)稀释, 用DCM(30.0mL*3)萃取, 将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色固体的期望的产物化合物15-10(100mg, 264μmol, 87.8%产率)。

[0496] 步骤8.N-(4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



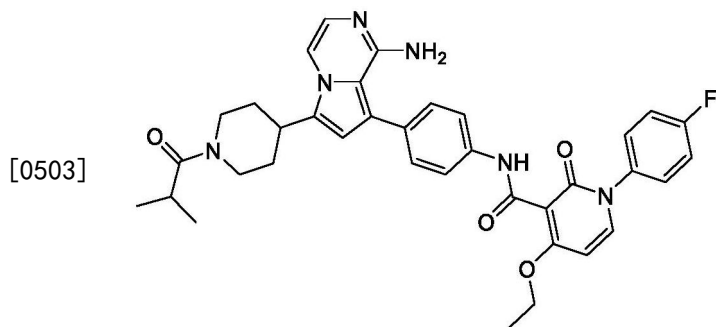
[0498] 向化合物15-11(65.6mg, 238μmol, 1.00当量)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加DIEA(154mg, 1.19mmol, 207μL, 5.00当量)、HATU(181mg, 477μmol, 2.00当量)并搅拌0.5小时, 然后添加化合物15-10(90.0mg, 238μmol, 1.00当量), 将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱: Phenomenex C1875*30mm*3μm; 流动相: [水(FA)-ACN]; B%: 18%至48%, 7分钟)进行纯化。将残余物通过制备型HPLC(柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10μm; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 30%至70%, 15分钟)进行纯化以得到期望的产物化合物15(7.46mg, 10.7μmol, 4.51%产率, 91.4%纯度)。

[0499] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ10.82(s, 1H), 8.77(d, J=3.6Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.12-8.10(m, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 2H), 7.31(d, J=4.8Hz, 1H), 6.88-6.87(m, 1H), 6.62(s, 1H), 5.00-4.85(m, 2H), 4.12(s, 1H), 3.26-3.07(m, 2H), 2.87-2.71(m, 2H), 2.11-2.05(m, 2H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.52(d, J=6.8Hz, 6H), 1.16(d, J=6.4Hz, 6H)。

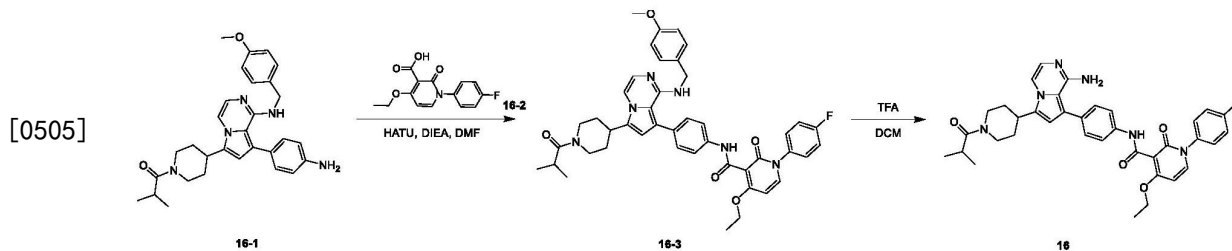
[0500] LC-MS(M+H)⁺: 635.5

[0501] HPLC: 91.5%纯度(215nm)

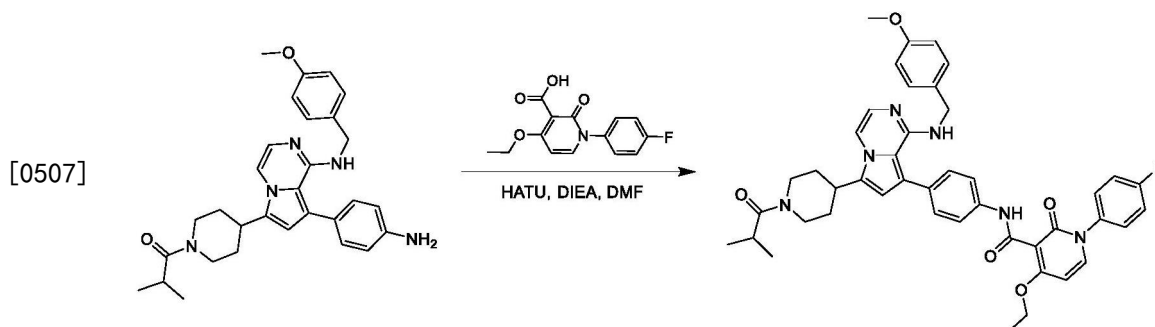
[0502] 实施例5



[0504] N-(4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物16)

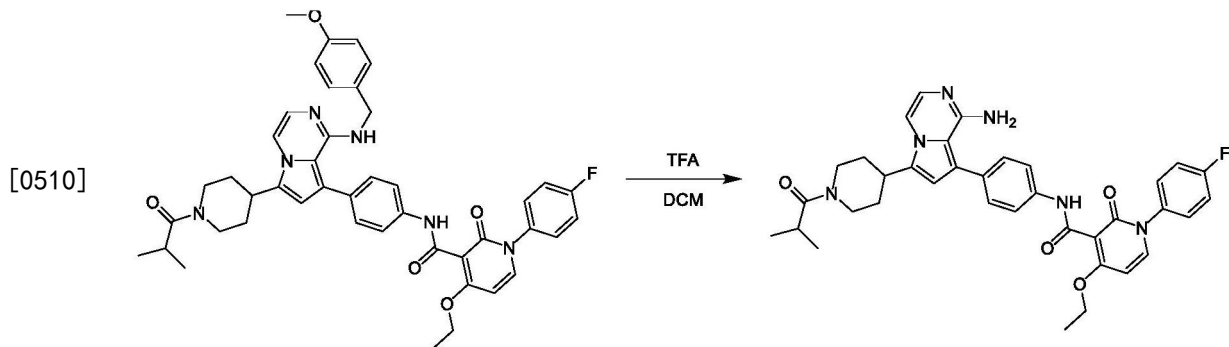


[0506] 步骤1. 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-N-(4-(6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0508] 向化合物16-2(55.1mg, 198 μ mol, 1.10当量)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加HATU(103mg, 271 μ mol, 1.50当量)、DIEA(117mg, 904 μ mol, 157 μ L, 5.00当量),将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌0.5小时,然后添加化合物16-1(90.0mg, 180 μ mol, 1.00当量)并在25 $^{\circ}$ C下搅拌5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液(5.00mL)和水(5.00mL)稀释,用EtOAc(5.00mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物16-3(100mg, 132 μ mol, 73.0%产率)。

[0509] 步骤2. N-(4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



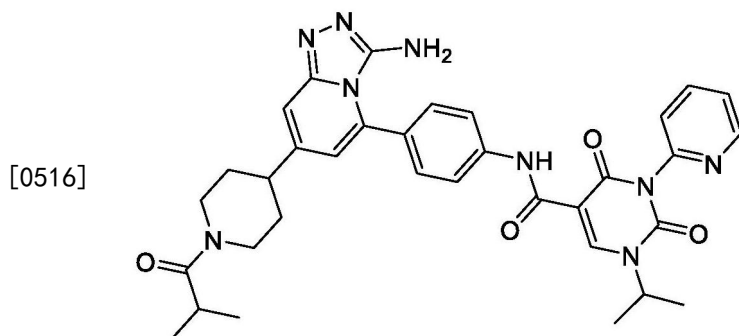
[0511] 向化合物16-3 (100mg, 132 μ mol, 1.00当量) 于DCM (1.00mL) 中的溶液中添加TFA (1.54g, 13.5mmol, 1.00mL, 102当量), 将混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (10.0mL) 和水 (3.00mL) 稀释, 用DCM (5.00mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (10.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 65%至95%, 2分钟) 进行纯化以得到期望的产物化合物16 (23.87mg, 36.9 μ mol, 27.98%产率, 98.6%纯度)。

[0512] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.37 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.06 (brs, 1H), 4.82 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.10 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.23 (t, J=12.8Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.59 (t, J=6.4Hz, 6H), 1.16 (d, J=6.0Hz, 6H)。

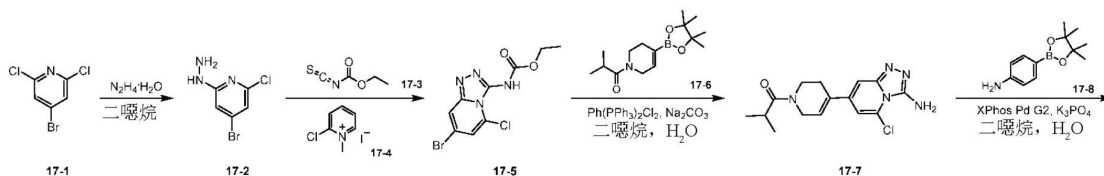
[0513] LC-MS (M+H)⁺: 637.7。

[0514] HPLC: 98.6%纯度 (220nm)。

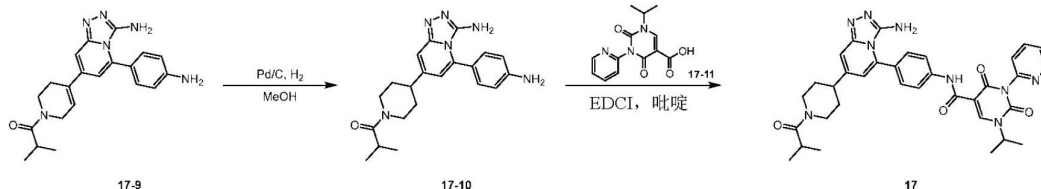
[0515] 实施例6



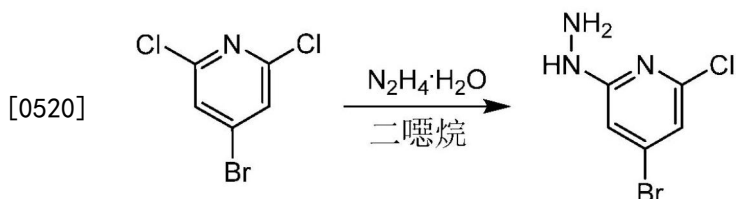
[0517] N-(4-(3-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (化合物17)



[0518]

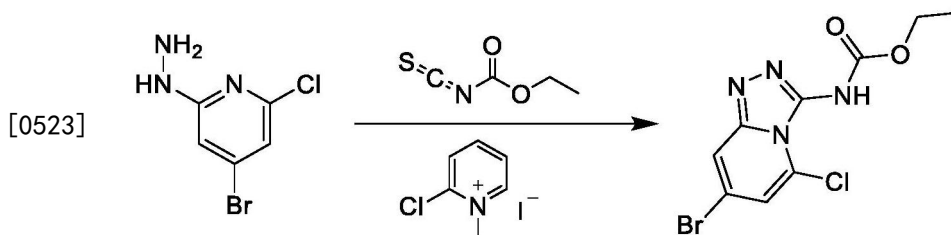


[0519] 步骤1. 4-溴-2-氯-6-氨基吡啶



[0521] 向化合物17-1 (12.8g, 56.5mmol, 1.00当量) 于二噁烷 (130mL) 中的溶液中添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (57.7g, 979mmol, 56.0mL, 85.0%纯度, 17.4当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC指示有新斑点。向混合物中添加水 (60.0mL)。将混合物用EtOAc (150mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (碱性条件; 柱: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10um; 流动相: [己烷-EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)] ; B% : 1% 至40%, 15分钟) 进行纯化。获得呈粉色固体的化合物17-2 (7.00g, 28.9mmol, 51.2%产率, 91.9%纯度)。H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.21 (s, 1H) , 6.87 (s, 1H) , 6.77 (d, J=1.6Hz, 1H) , 4.33 (s, 2H) . LC-MS (M+H)⁺ : 223.9。

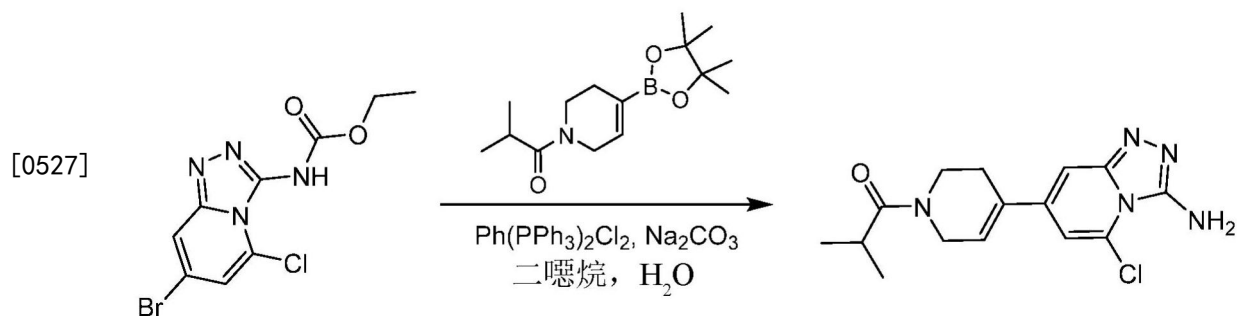
[0522] 步骤2. (7-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)氨基甲酸乙酯



[0524] 向化合物17-2 (2.00g, 8.26mmol, 91.9%纯度, 1.00当量) 于2-甲基四氢吡喃 (30.0mL) 中的溶液中添加化合物17-3 (1.30g, 9.92mmol, 1.17mL, 1.20当量), 然后将混合物在20℃下搅拌1分钟。TLC示出起始材料被完全消耗。将混合物在减压下浓缩。然后将混合物溶解于DCM (20.0mL) 中。并且向混合物中添加化合物17-4 (1.84g, 7.19mmol, 0.87当量) 和 TEA (919mg, 9.09mmol, 1.27mL, 1.10当量), 然后在20℃下搅拌1分钟。TLC指示有新斑点。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, PE:EtOAc=1:0至100:51) 进行纯化。获得呈黄色固体的化合物17-5 (1.27g, 3.96mmol, 47.9%产率, 99.5%纯度)。

[0525] H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.87 (s, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.00 (d, J=0.8Hz, 1H) , 4.28-4.23 (m, 2H) , 1.30-1.27 (m, 3H) . LC-MS (M+H)⁺ : 320.9。

[0526] 步骤3. 1-(4-(3-氨基-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮

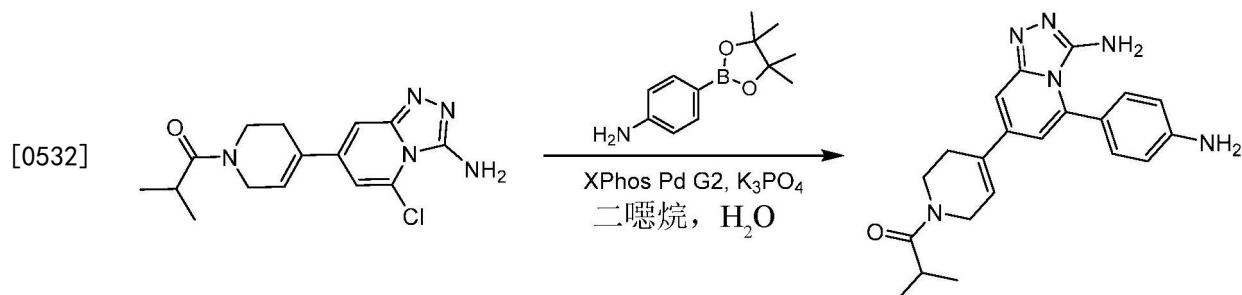


[0528] 向化合物17-5 (900mg, 2.81mmol, 99.5%纯度, 1.00当量)、化合物17-6 (744mg, 2.66mmol, 0.95当量)于二噁烷(7.50mL)中的溶液中添加含Na₂CO₃ (297mg, 2.81mmol, 1.00当量)的H₂O(1.50mL)和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (196mg, 280μmol, 0.10当量)。将混合物吸收到微波管中。将密封管在微波下在120℃下加热4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC示出有新斑点。将反应混合物过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物17-7 (410mg, 1.04mmol, 37.1%产率, 81.3%纯度)。

[0529] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.31-7.26 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 6H)。

[0530] LC-MS(M+H)⁺: 320.1。

[0531] 步骤4. 1-(4-(3-氨基-5-(4-氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮

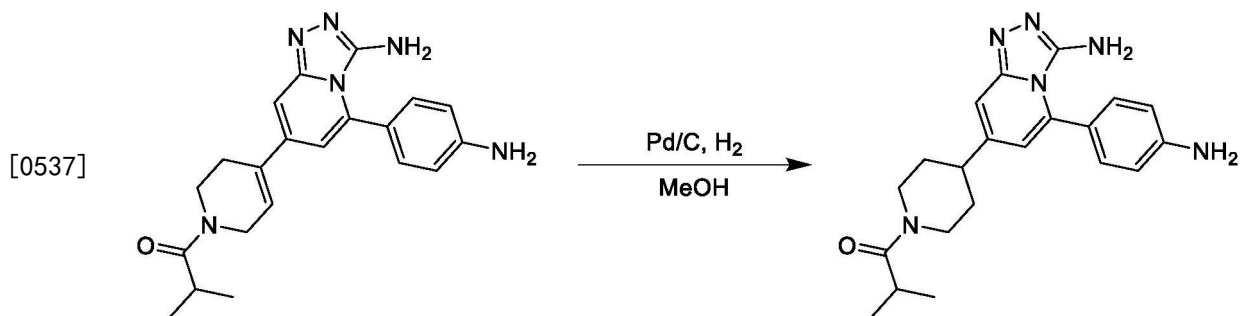


[0533] 向化合物17-7 (310mg, 788μmol, 81.3%纯度, 1.00当量)和化合物17-8 (345mg, 1.58mmol, 2.00当量)于二噁烷(5.00mL)中的溶液中添加含K₃PO₄ (501mg, 2.36mmol, 3.00当量)的H₂O(1.00mL)和XPHOS-PD-G2 (93.0mg, 118μmol, 0.15当量)。将混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后在100℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC指示有新斑点。将溶液过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, DCM:MeOH=100:0至100:3)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物17-9 (193mg, 500μmol, 63.4%产率, 97.6%纯度)。

[0534] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.50-7.48 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.32-6.23 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 6H)。

[0535] LC-MS(M+H)⁺: 377.1。

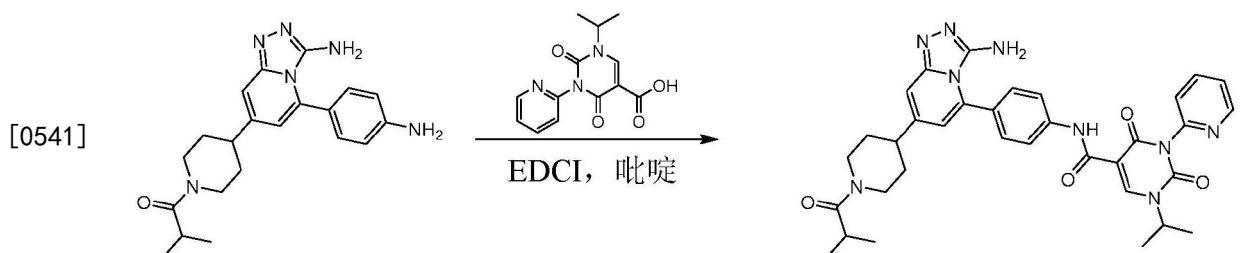
[0536] 步骤5. 1-(4-(3-氨基-5-(4-氨基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0538] 向化合物17-9(193mg, 500 μ mol, 97.6%纯度, 1.00当量)于MeOH(3.00mL)中的溶液中添加Pd/C(20.0mg, 10.0%纯度), 脱气并用H₂(15psi)吹扫3次, 然后在20℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量并且起始材料被消耗(约95.0%)。TLC指示有新斑点。TLC指示起始材料被完全消耗(KMnO₄)。将混合物过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。获得呈淡黄色固体的化合物17-10(120mg, 317 μ mol, 63.3%产率)。

[0539] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.28(s, 1H), 7.26-7.24(m, 2H), 6.80-6.78(m, 2H), 6.32(d, J=1.2Hz, 1H), 4.85(d, J=12.0Hz, 1H), 4.26(s, 2H), 4.11(d, J=12.8Hz, 1H), 3.19-3.13(m, 1H), 2.89-2.82(m, 1H), 2.78-2.71(m, 1H), 2.67-2.61(m, 1H), 2.02-1.95(m, 2H), 1.65-1.59(m, 2H), 1.18-1.15(m, 6H)。

[0540] 步骤6. N-(4-(3-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0542] 向化合物17-10(50.0mg, 132 μ mol, 1.00当量)和化合物17-11(36.3mg, 132 μ mol, 1.00当量)于吡啶(3.00mL)中的溶液中添加EDCI(101mg, 528 μ mol, 4.00当量)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。如通过¹H NMR和LC-MS证实, 获得化合物17(25.0mg, 38.2 μ mol, 28.9%产率, 97.2%纯度)。

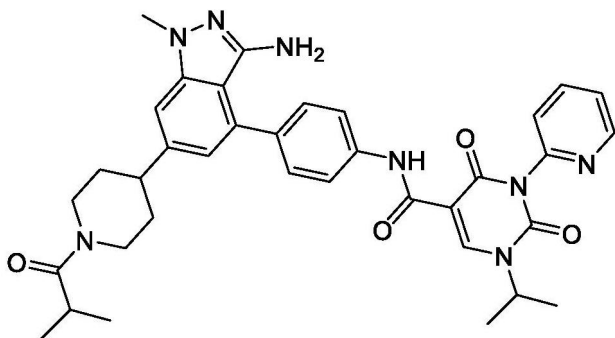
[0543] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 10.98(s, 1H), 8.75-8.71(m, 2H), 8.02-7.97(m, 1H), 7.82-7.80(m, 2H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.45-7.38(m, 3H), 7.28-7.27(m, 1H), 6.36(s, 1H), 5.01-4.97(m, 1H), 4.85-4.82(m, 1H), 4.09(s, 3H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.87-2.81(m, 1H), 2.78-2.72(m, 1H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.01-1.95(m, 2H), 1.64-1.58(m, 2H), 1.52-1.51(m, 6H), 1.14-1.13(m, 6H)。

[0544] LC-MS(M+H)⁺: 636.4。

[0545] HPLC: 纯度: 97.2% (220nm)。

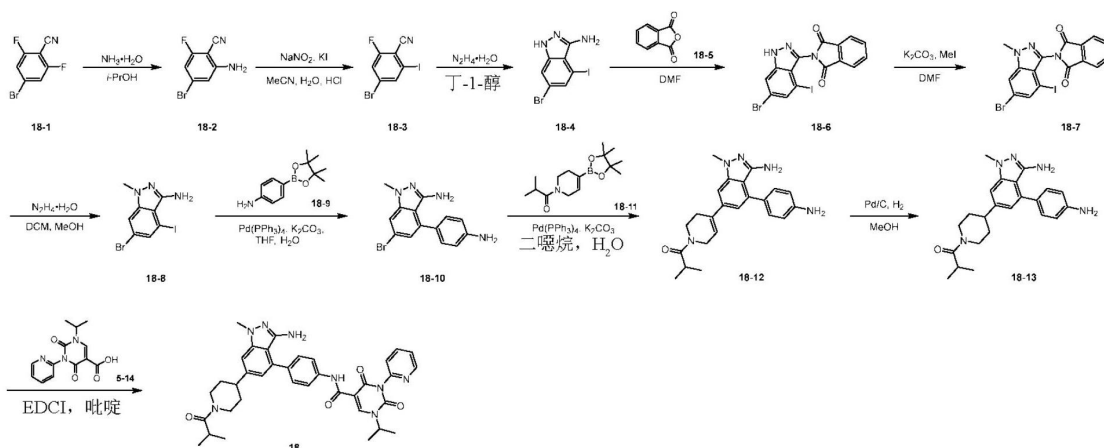
[0546] 实施例7

[0547]



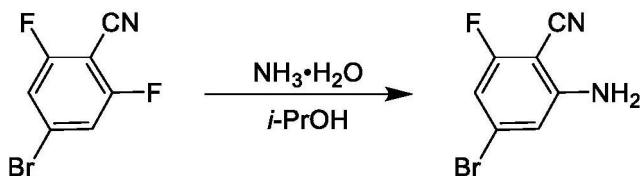
[0548] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物18)

[0549]



[0550] 步骤1. 2-氨基-4-溴-6-氟苄腈

[0551]

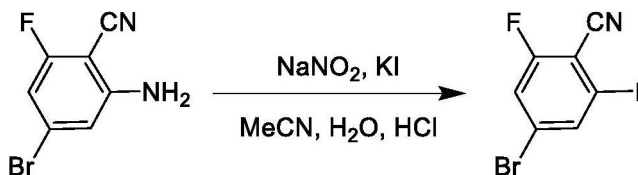


[0552] 两个反应平行进行。向化合物18-1 (12.5g, 57.3mmol, 1.00当量) 于*i*-PrOH (20.0mL) 中的溶液中添加 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (43.1g, 344mmol, 47.3mL, 28.0%纯度, 6.00当量)。将混合物在80℃下搅拌36小时。LC-MS示出未检测到期望的质量。TLC指示起始材料被完全消耗并且有新斑点。将两个反应合并以进行后处理。将反应混合物倒入水 (200mL) 中。将白色固体过滤并用水洗涤。将固体用EtOAc (200mL) 溶解。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 然后在减压下将溶剂蒸发。获得呈白色固体的化合物18-2 (24.2g, 112mmol, 98.1%产率)。

[0553] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.73 (s, 1H), 6.68 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 2H)。

[0554] 步骤2. 4-溴-2-氟-6-碘代苄腈

[0555]

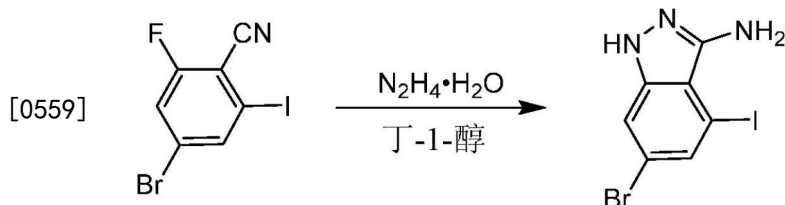


[0556] 在0℃下向化合物18-2 (4.00g, 18.6mmol, 1.00当量) 于 H_2O (40.0mL) 和HCl (12.0M, 40.0mL, 25.8当量) 中的溶液添加含 NaNO_2 (1.93g, 27.9mmol, 1.50当量) 的 H_2O (10.0mL)。然后向混合物中添加MeCN (30.0mL), 在0℃下搅拌10分钟。并且在0℃下向混合物中添加含KI

(7.72g, 46.5mmol, 2.50当量)的H₂O (10.0mL)。将混合物在20℃下搅拌6小时。LC-MS示出未检测到期望的质量。TLC示出起始材料被完全消耗。TLC指示有新斑点。将反应混合物用EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, PE:EtOAc=100:0至100:3) 进行纯化。获得呈白色固体的化合物18-3 (3.50g, 10.7mmol, 57.7%产率)。

[0557] H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H)。

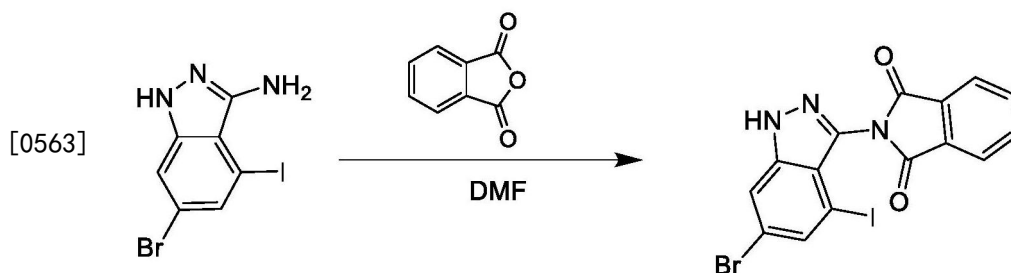
[0558] 步骤3. 6-溴-4-碘-1H-吡唑-3-胺



[0560] 向化合物18-3 (3.00g, 9.21mmol, 1.00当量) 于丁-1-醇 (30.0mL) 中的溶液中添加N₂H₄·H₂O (1.04g, 20.34mmol, 1.00mL, 98.0%纯度, 2.21当量)。然后将混合物在110℃下搅拌6小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤。并且将固体用MeOH (20.0mL*3) 洗涤并在减压下干燥以得到残余物。获得呈白色固体的化合物18-4 (2.60g, 7.42mmol, 80.6%产率, 96.4%纯度)。F NMR示出在期望的质量的结构中没有F。

[0561] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.12 (s, 2H). LC-M (M+H)⁺: 337.9。

[0562] 步骤4. 2-(6-溴-4-碘-1H-吡唑-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



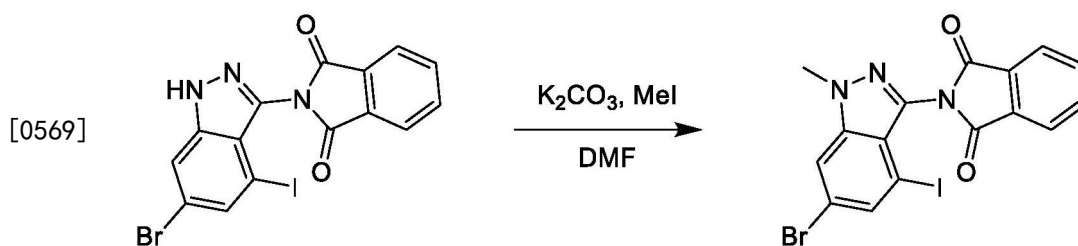
[0564] 向化合物18-4 (2.00g, 5.71mmol, 96.4%纯度, 1.00当量) 于DMF (20.0mL) 中的溶液中添加化合物18-5 (1.27g, 8.56mmol, 1.50当量)。然后将混合物在140℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。混合物可以直接纯化。将混合物通过制备型HPLC进行纯化。获得呈灰白色固体的化合物18-6 (1.62g, 3.16mmol, 55.2%产率, 91.1%纯度)。

[0565] H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.97 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 2H), 8.00-7.99 (m, 2H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.80 (s, 1H)。

[0566] LC-MS: (M+H)⁺: 467.9。

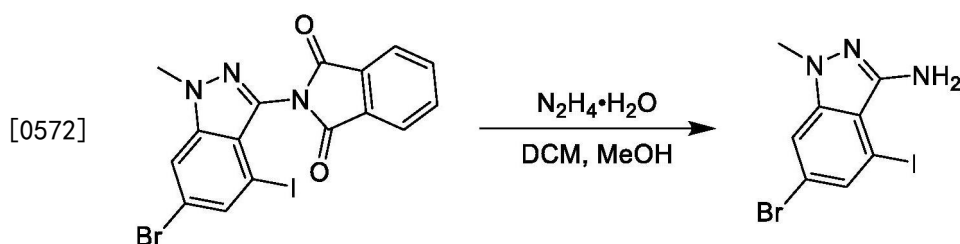
[0567] HPLC: 纯度: 97.0% (220nm)。

[0568] 步骤5. 2-(6-溴-4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



[0570] 在0℃下向化合物18-6(500mg, 974 μmol , 91.1%纯度, 1.00当量)于DMF(5.00mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (134mg, 974 μmol , 1.00当量)和MeI(138mg, 976 μmol , 60.7 μL , 1.00当量)。然后在 N_2 气氛下将混合物在20℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物倒入水(20.0mL)中并过滤。然后将固体用水(10.0mL*3)洗涤。获得呈白色固体的化合物18-7(600mg, 粗产物)。

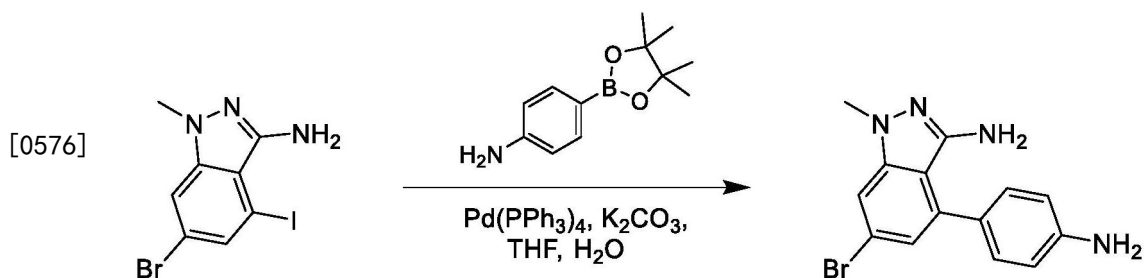
[0571] 步骤6. 6-溴-4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-胺



[0573] 向化合物18-7(600mg, 1.24mmol, 1.00当量)于MeOH(5.00mL)和DCM(5.00mL)中的溶液中添加 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.50g, 29.3mmol, 1.46mL, 98.0%纯度, 23.5当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。TLC指示起始材料被完全消耗。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物用水(10.0mL)洗涤, 所述水用EtOAc(5.00mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 , PE:EtOAc=100:20至100:40)进行纯化。获得呈白色固体的化合物18-8(300mg, 841 μmol , 67.6%产率, 98.7%纯度)。

[0574] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.59-7.58(m, 1H), 7.42(s, 1H), 4.56(s, 2H), 3.86(s, 3H). LC-MS(M+H) $^+$: 351.9。

[0575] 步骤7. 4-(4-氨基苯基)-6-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-胺

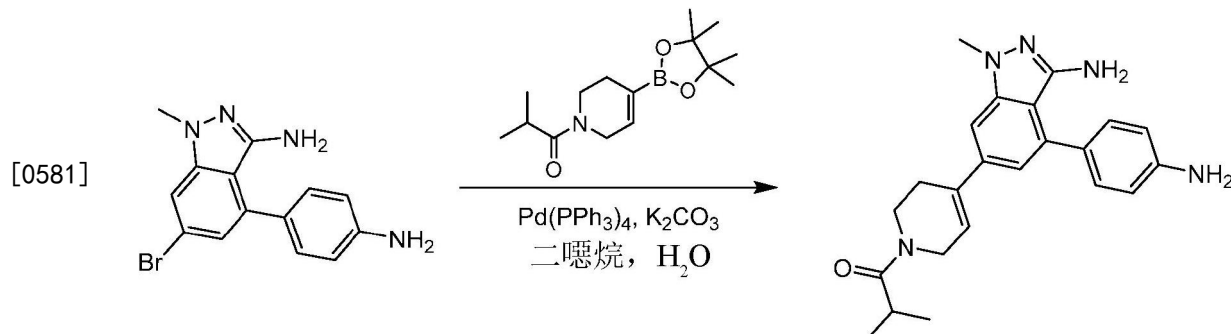


[0577] 向化合物18-8(185mg, 519 μmol , 98.7%纯度, 1.00当量)和化合物18-9(102mg, 467 μmol , 0.90当量)于THF(6.00mL)中的溶液中添加含 K_2CO_3 (150mg, 1.09mmol, 2.10当量)的 H_2O (1.50mL)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59.9mg, 51.9 μmol , 0.10当量)。将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后在80℃下搅拌8小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC指示有新斑点。将混合物用EtOAc(10.0mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC进行纯化。获得呈灰白色固体的化合物18-10(110mg, 326 μmol , 62.9%产率, 94.1%纯度)。

[0578] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.31 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[0579] LC-MS(M+H)⁺: 318.9。

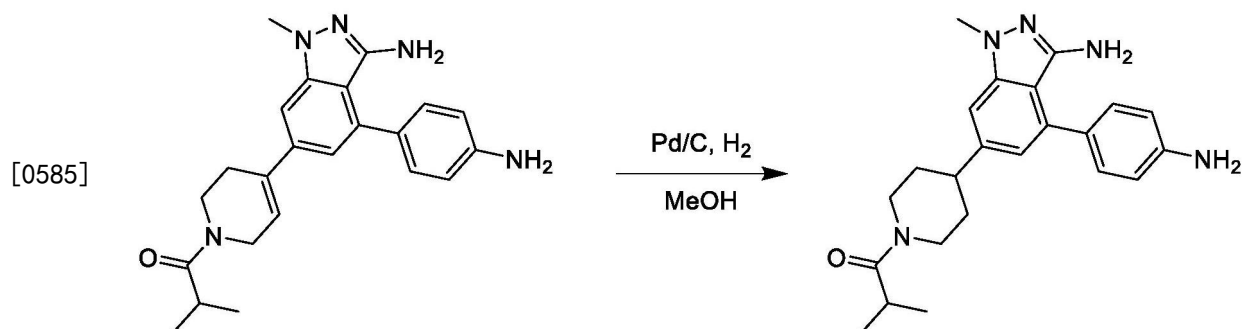
[0580] 步骤8. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[0582] 在 N_2 气氛下向化合物18-10(110mg, 326 μmol , 94.1%纯度, 1.00当量)和化合物18-11(182mg, 652 μmol , 2.00当量)于二噁烷(12.0mL)中的溶液中添加含 K_2CO_3 (90.2mg, 652 μmol , 2.00当量)的 H_2O (3.00mL)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37.7mg, 32.6 μmol , 0.10当量)。然后将混合物在90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC指示有新斑点。将混合物倒入到水(10.0mL)中并用EtOAc(10.0mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC进行纯化。获得呈黄色固体的化合物18-12(141mg, 粗产物)。

[0583] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.31 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.22-6.15 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 6H)。

[0584] 步骤9. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



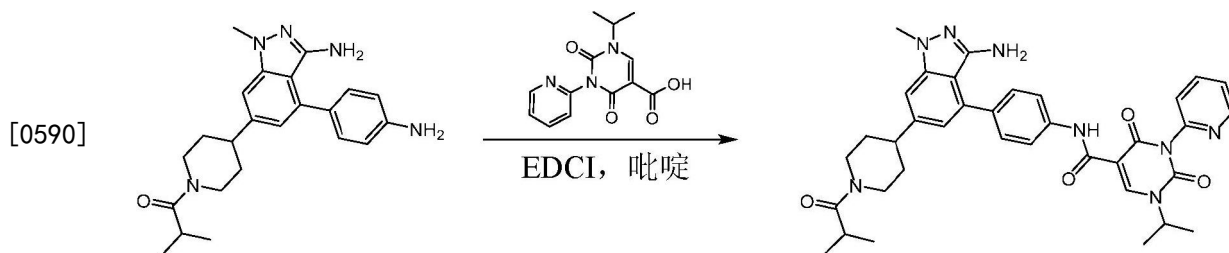
[0586] 向化合物18-12(141mg, 362 μmol , 1.00当量)于MeOH(3.00mL)中的溶液中添加Pd/C(14.0mg, 10%纯度), 脱气并用 H_2 (15psi)吹扫3次, 然后在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。然后将混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌4小时。LC-MS指示起始材料被完全消耗并且检测到期望的质量。将混合物过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。获得呈白色固体的化合物18-13(65.0mg, 162 μmol , 44.9%产率, 98.0%纯度)。

[0587] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.31 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.90-2.85

(m, 2H), 2.66-2.64(m, 1H), 2.03-2.00(m, 2H), 1.73-1.71(m, 2H), 1.17-1.12(m, 6H)。

[0588] LC-MS(M+H)⁺: 392.3

[0589] 步骤10. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



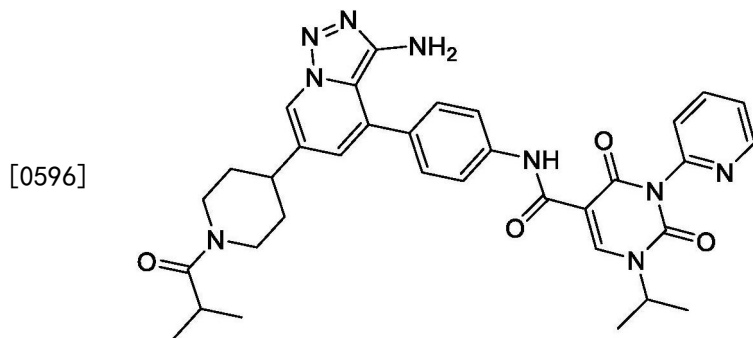
[0591] 向化合物18-13 (25.5mg, 63.8 μ mol, 98.0%纯度, 1.00当量) 和化合物18-14 (16.7mg, 60.6 μ mol, 0.95当量) 于吡啶 (2.00mL) 中的溶液中添加EDCI (48.9mg, 255 μ mol, 4.00当量)。然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实, 获得化合物18 (8.00mg, 12.0 μ mol, 18.8%产率, 97.6%纯度)。

[0592] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.83 (s, 1H), 8.76-8.75 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 6H), 1.19-1.17 (m, 6H)。

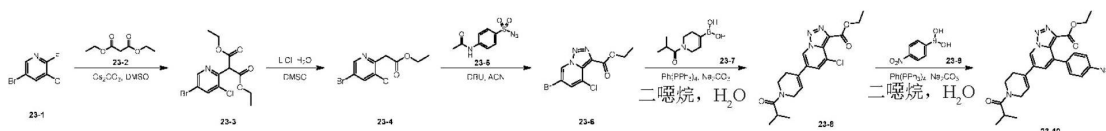
[0593] LC-MS(M+H)⁺: 649.4。

[0594] HPLC: 纯度: 97.6% (220nm)。

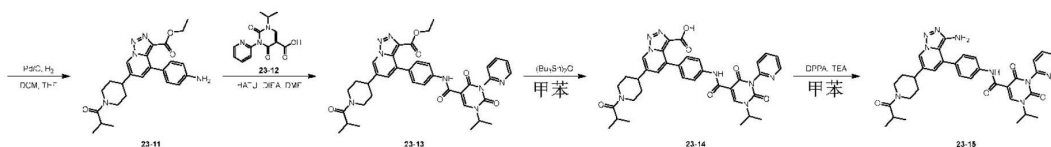
[0595] 实施例8



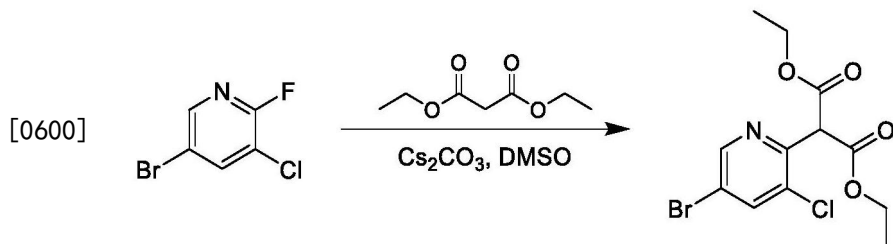
[0597] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (化合物23)



[0598]



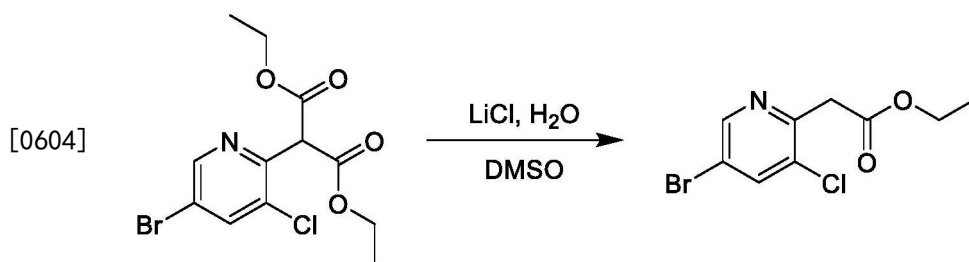
[0599] 步骤1. 2-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)丙二酸二乙酯



[0601] 向化合物23-1 (10.0g, 47.5mmol, 1.00当量)、化合物23-2 (15.2g, 95.0mmol, 14.3mL, 2.00当量)于DMSO (100mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (30.9g, 95.0mmol, 2.00当量),将混合物在100℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并用水 (300mL)稀释,用EtOAc (100mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水 (200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的期望的产物化合物23-3 (16.0g, 45.6mmol, 96.0%产率)。

[0602] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 4H), 1.28 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H)。

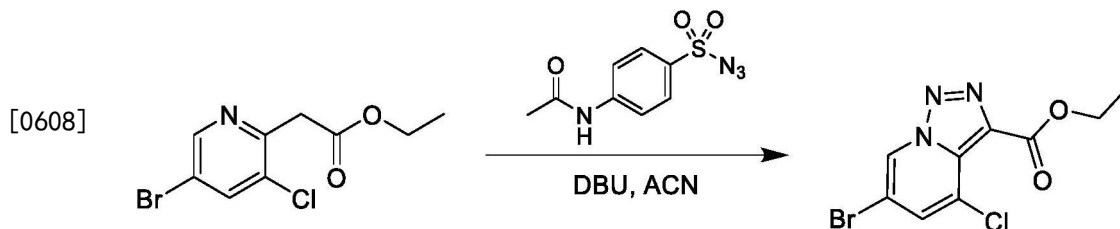
[0603] 步骤2. 2-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)乙酸乙酯



[0605] 向化合物23-3 (8.00g, 22.8mmol, 1.00当量)于DMSO (160mL)中的溶液中添加LiCl (1.93g, 45.6mmol, 2.00当量)、 H_2O (411mg, 22.8mmol, 411 μL , 1.00当量),将混合物在100℃下搅拌4小时。将混合物加热到120℃,保持10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (500mL)稀释,用EtOAc (150mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水 (300mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的期望的产物乙基化合物23-4 (6.00g, 21.5mmol, 94.4%产率)。

[0606] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.28-1.26 (m, 3H)。

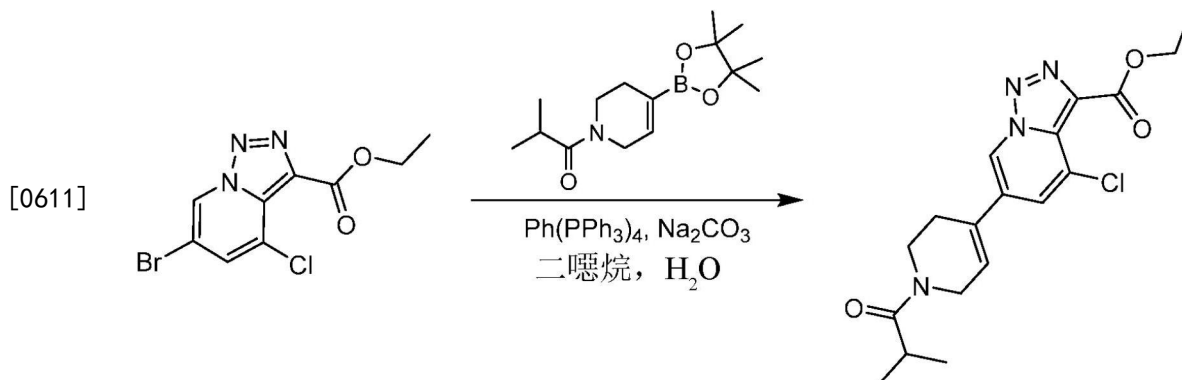
[0607] 步骤3. 6-溴-4-氯-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



[0609] 在0℃下在 N_2 气氛下向化合物23-4 (5.00g, 17.9mmol, 1.00当量)于ACN (50.0mL)中的溶液中添加DBU (9.57g, 62.8mmol, 9.47mL, 3.50当量),然后在0℃下分批添加化合物23-5 (6.47g, 26.9mmol, 1.50当量),将混合物在0℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。

将反应混合物用水 (50.0mL) 稀释, 用EtOAc (30.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (70.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc=1:0至10:1, 板1, PE:EtOAc=5:1, R_f=0.3) 进行纯化以得到呈淡黄色固体的期望的产物化合物23-6 (1.30g, 4.27mmol, 23.7%产率)。

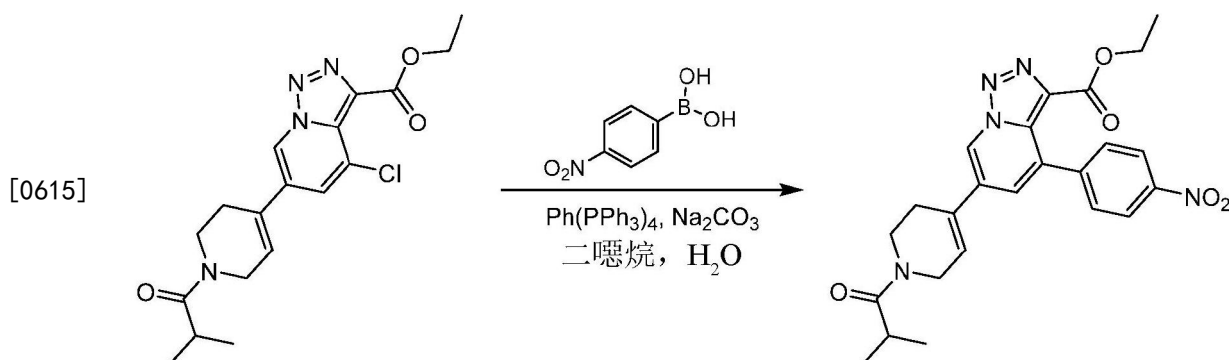
[0610] 步骤4. 4-氯-6-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



[0612] 在N₂气氛下向化合物23-6 (700mg, 2.30mmol, 1.00当量)、化合物23-7 (674mg, 2.41mmol, 1.05当量) 于二噁烷 (10.0mL)、H₂O (2.00mL) 中的溶液中添加Pd (PPh₃)₄ (265mg, 229μmol, 0.100当量)、Na₂CO₃ (487mg, 4.60mmol, 2.00当量), 将混合物在90℃下加热2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将残余物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc=100:1至1:1, 板1, PE:EtOAc=1:1) 进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物23-8 (750mg, 1.99mmol, 86.5%产率)。

[0613] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.69-8.66 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.16 (m, 6H)。

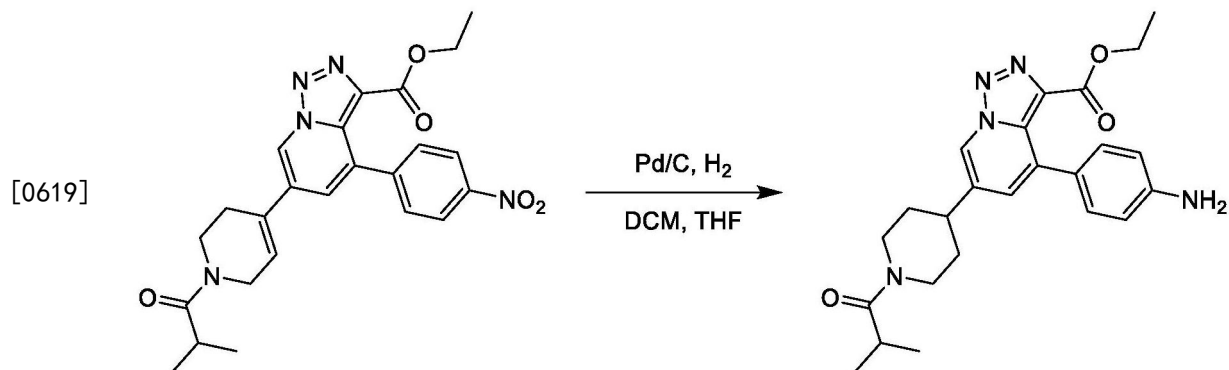
[0614] 步骤5. 6-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-(4-硝基苯基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



[0616] 在N₂气氛下向化合物23-8 (740mg, 1.96mmol, 1.00当量)、化合物23-9 (393mg, 2.36mmol, 1.20当量) 于二噁烷 (10.0mL)、H₂O (2.00mL) 中的溶液中添加Na₂CO₃ (624mg, 5.89mmol, 3.00当量)、Pd (PPh₃)₄ (227mg, 196μmol, 0.100当量), 将混合物在80℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc=10:1至0:1, 板1, PE:EtOAc=0:1, R_f=0.4) 进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物23-10 (650mg, 1.40mmol, 71.4%产率)。

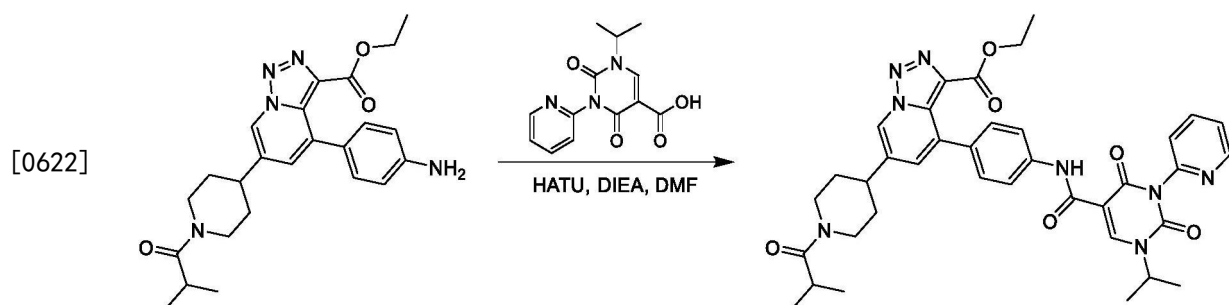
[0617] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.82 (m, 1H), 8.34 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.55 (m, 3H), 6.43-6.34 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 9H)。

[0618] 步骤6. 4-(4-氨基苯基)-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯



[0620] 向化合物23-10 (190mg, 410 μmol , 1.00当量) 于DCM (2.00mL)、THF (2.00mL) 中的溶液中添加Pd/C (100mg, 10%纯度), 然后脱气并用 H_2 吹扫三次, 将混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌5小时 (15psi)。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以得到呈白色固体的期望的产物化合物23-11 (150mg, 344 μmol , 84.0%产率)。

[0621] 步骤7. 6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-4-(4-(1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺基)苯基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯

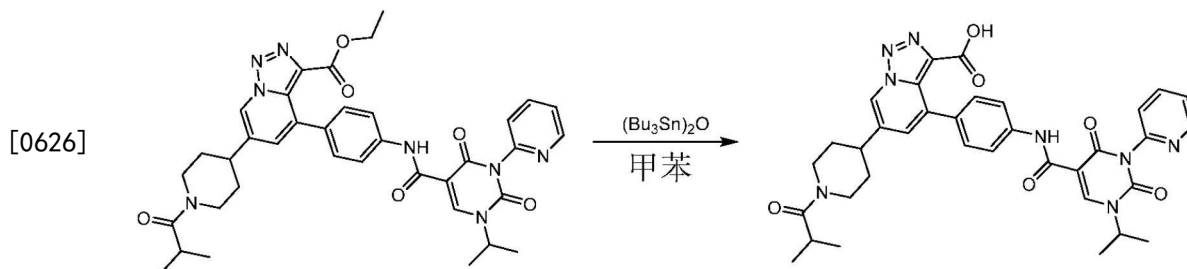


[0623] 向化合物23-11 (150mg, 344 μmol , 1.00当量)、化合物23-12 (114mg, 413 μmol , 1.20当量) 于DMF (2.00mL) 中的溶液中添加DIEA (222mg, 1.72mmol, 299 μL , 5.00当量)、HATU (262mg, 688 μmol , 2.00当量), 将混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用 NaHCO_3 饱和水溶液 (3.00mL) 和水 (3.00mL) 稀释, 用DCM (10.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用水 (20.0mL*2)、盐水 (20.0mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (板1, DCM:MeOH=10:1, $R_f=0.6$) 进行纯化以得到呈白色固体的期望的产物化合物23-13 (170mg, 245 μmol , 71.2%产率)。

[0624] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 10.88 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (brs, 1H), 8.01-7.87 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.20 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.67 (t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.18-1.14 (m, 6H), 1.06 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

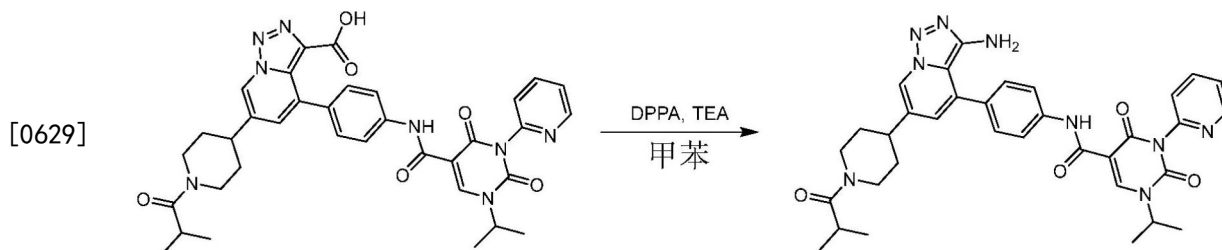
[0625] 步骤8. 6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-4-(4-(1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-

基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺基)苯基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸



[0627] 向化合物23-13 (70.0mg, 101 μ mol, 1.00当量) 于甲苯 (2.50mL) 中的溶液中添加 $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ (120mg, 202 μ mol, 103 μ L, 2.00当量), 将混合物在110 $^\circ\text{C}$ 下搅拌24小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用KF饱和水溶液 (3.00mL) 和水 (3.00mL) 稀释, 用DCM (5.00mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (10.0mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO_2 , 板1, DCM:MeOH=10:1, $R_f=0.3$) 进行纯化以得到呈白色固体的期望的产物化合物23-14 (60.0mg, 90.2 μ mol, 89.3%产率)。

[0628] 步骤9.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0630] 向化合物23-14 (40.0mg, 60.1 μ mol, 1.00当量) 于甲苯 (1.00mL) 中的溶液中添加 DPPA (24.8mg, 90.2 μ mol, 19.5 μ L, 1.50当量)、TEA (18.2mg, 180 μ mol, 25.1 μ L, 3.00当量), 将混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时, 然后加热到35 $^\circ\text{C}$, 保持6小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC (SiO_2 , 板1, DCM:MeOH=10:1, $R_f=0.65$) 进行纯化。将残余物通过制备型HPLC (柱:Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相:[水 (NH_4HCO_3)-ACN]; B%:32%至62%, 9分钟) 进行纯化以得到期望的产物化合物23 (2.10mg, 3.10 μ mol, 5.15%产率, 93.8%纯度), 如通过H NMR, LC-MS和HPLC证实。

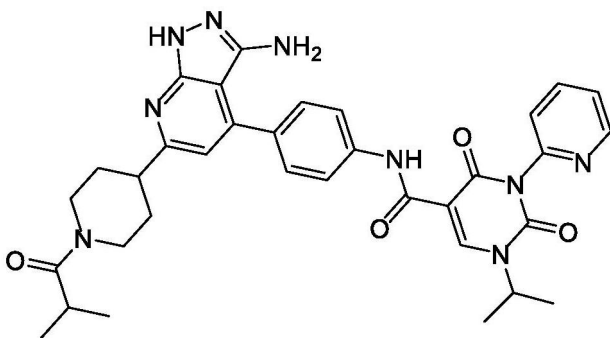
[0631] H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.90 (s, 1H), 8.76 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.12 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.17 (t, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.16 (brs, 6H)。

[0632] LC-MS(M+H) $^+$:636.5

[0633] HPLC:93.8%纯度(220nm)

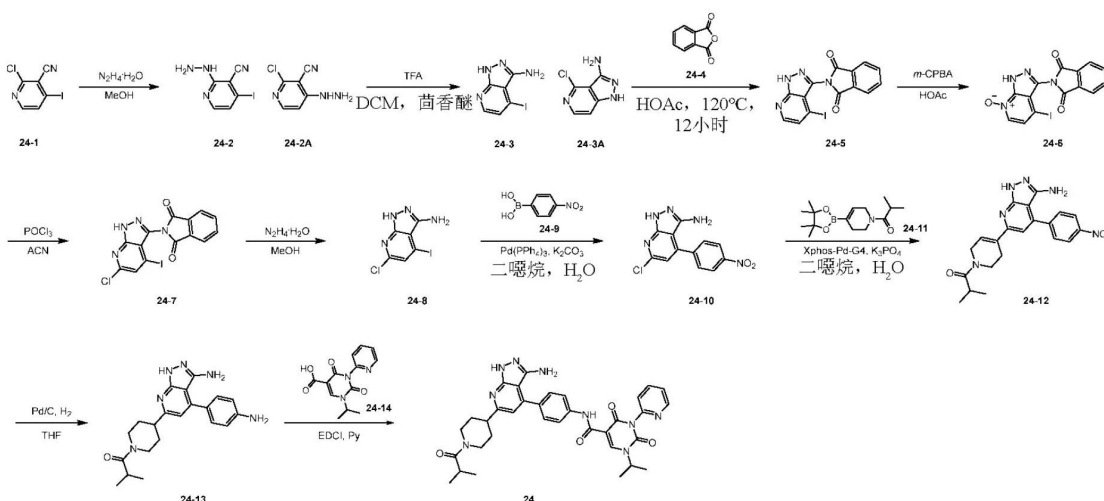
[0634] 实施例9

[0635]



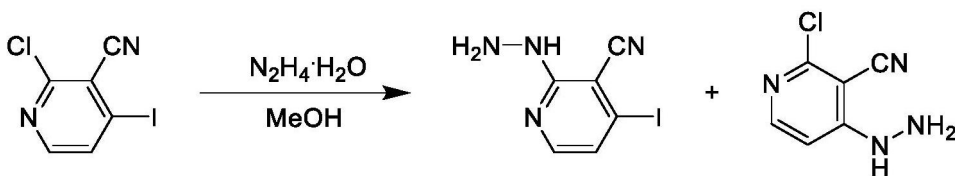
[0636] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物24)

[0637]



[0638] 步骤1. 2-胍基-4-碘烟腈

[0639]



[0640] 向化合物24-1(25.0g, 94.5mmol, 1.00当量)于MeOH(100mL)中的溶液中添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (48.1g, 817mmol, 46.7mL, 85.0%纯度, 8.65当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤。将滤饼用MeOH(100mL)洗涤,然后浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物24-2和化合物24-2A(混合物, 15.0g, 粗产物)。

[0641] 步骤2. 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺

[0642]



[0643] 向化合物24-2和化合物24-2A(混合物, 15.0g, 粗产物)于DCM(100mL)和茴香醚(10.0mL)中的溶液中添加TFA(15.0g, 131mmol, 9.74mL, 3.17当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。通过 $NH_3 \cdot H_2O$ 将残余物的pH调整到8,然后过滤。将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。

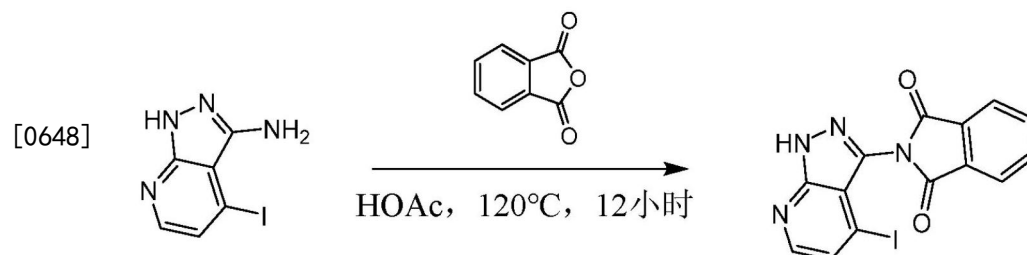
[0644] 将残余物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex luna C18(250*70mm, 10um);

流动相:[水(FA)-ACN];B%:0%至30%,21分钟)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物24-3(4.80g,18.4mmol,44.4%产率)。通过H NMR证实结构。获得呈黄色固体的化合物24-3A(7.00g,41.5mmol,100%产率)。通过H NMR证实结构。

[0645] 化合物24-3的H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.39(brs,1H),7.92(d,J=4.8Hz,1H),7.43(d,J=4.8Hz,1H),5.16(s,2H)

[0646] 化合物24-3A的H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.31(brs,1H),7.91(d,J=6.0Hz,1H),7.22(d,J=6.0Hz,1H),5.52(brs,2H)。

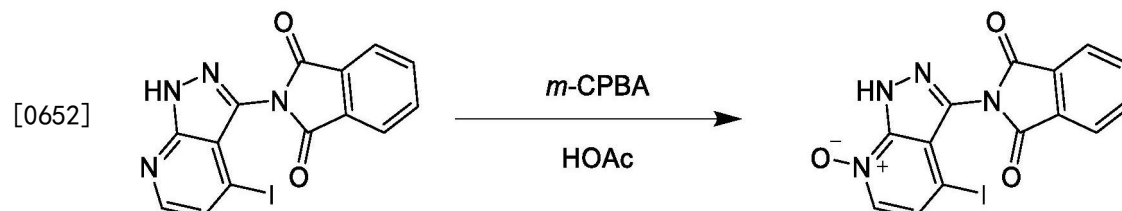
[0647] 步骤3. 2-(4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[0649] 将化合物24-3(2.00g,7.69mmol,1.00当量)和化合物24-4(1.71g,11.5mmol,1.50当量)于HOAc(20.0mL)中的混合物在120°C下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤。将滤饼用H₂O 40.0mL洗涤,然后浓缩以得到粗产物。获得呈白色固体的化合物24-5(1.90g,4.87mmol,63.3%产率)。通过H NMR证实结构。

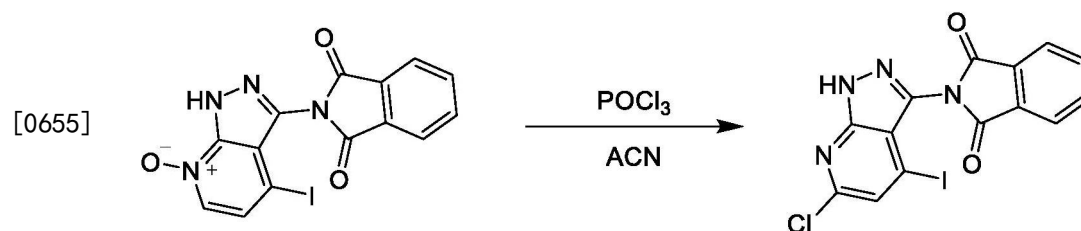
[0650] H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ 14.46(s,1H),8.25(d,J=4.8Hz,1H),8.13-8.11(m,2H),8.02-7.99(m,2H),7.79(d,J=4.8Hz,1H)。

[0651] 步骤4. 3-(1,3-二氧杂吲哚-2-基)-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶7-氧化物



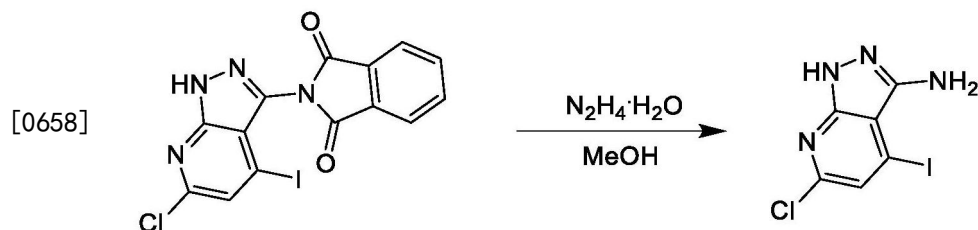
[0653] 在0°C下向化合物24-5(3.30g,8.46mmol,1.00当量)于HOAc(30.0mL)中的溶液中添加CPBA(6.87g,33.8mmol,85.0%纯度,4当量)。将混合物在85°C下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。用NaHCO₃饱和水溶液将残余物的pH调整到9并用DCM 200mL(100mL*2)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液200mL(100mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:EtOAc=100:1至0:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈黄色固体的化合物24-6(2.00g,4.92mmol,58.2%产率)。

[0654] 步骤5. 2-(6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[0656] 在0℃下向化合物24-6 (2.00g, 3.67mmol, 74.6%纯度, 1.00当量) 于ACN (10.0mL) 中的溶液中添加POCl₃ (3.30g, 21.5mmol, 2.00mL, 5.86当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤, 然后浓缩以得到粗产物。获得呈白色固体的化合物24-7 (1.00g, 2.36mmol, 64.1%产率)。

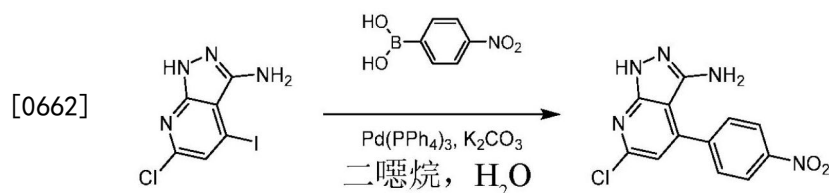
[0657] 步骤6. 6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[0659] 在15℃下向化合物24-7 (1.00g, 2.36mmol, 1.00当量) 于MeOH (10.0mL) 中的溶液中添加NH₂NH₂·H₂O (4.86g, 82.5mmol, 4.72mL, 85.0%纯度, 35.0当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤。将滤液浓缩以得到残余物。然后用H₂O 50.0mL稀释并用DCM 200mL (100mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水200mL洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物24-8 (0.270g, 916μmol, 38.9%产率)。通过H NMR证实结构。

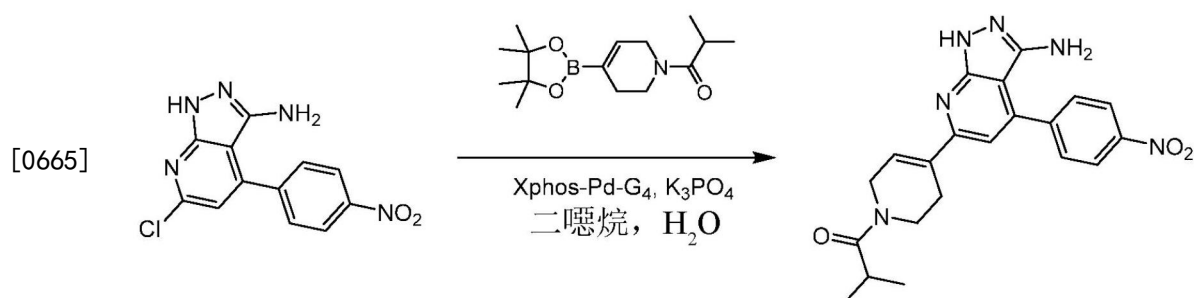
[0660] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ7.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H)。

[0661] 步骤7. 6-氯-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[0663] 向化合物24-8 (120mg, 407μmol, 1.00当量) 和化合物24-9 (71.4mg, 427μmol, 1.05当量) 于二噁烷 (2.00mL) 和H₂O (1.00mL) 中的溶液中添加Pd (PPh₃)₄ (47.0mg, 40.7μmol, 0.100当量) 和K₂CO₃ (168mg, 1.22mmol, 3.00当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用H₂O 10.0mL稀释并用EtOAc 40.0mL (20.0mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水60.0mL (20.0mL*3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:EtOAc=1:2) 进行纯化。(板1: 石油醚:EtOAc=1:2)。获得呈黄色固体的化合物24-10 (60.0mg, 207μmol, 50.8%产率)。

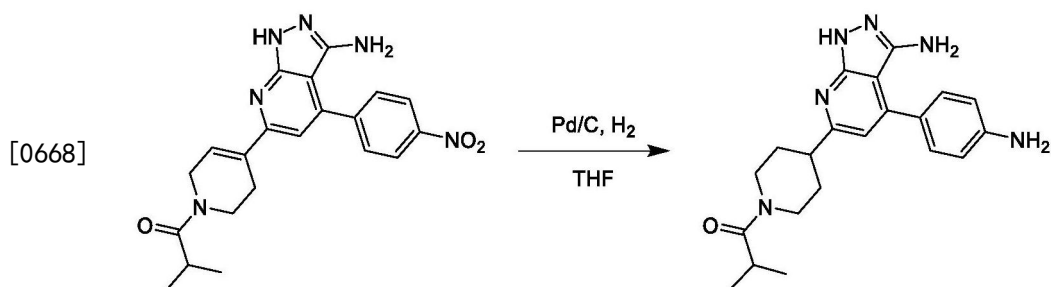
[0664] 步骤8. 1-(4-(3-氨基-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[0666] 向化合物24-10 (60.0mg, 207μmol, 1.00当量) 和化合物24-11 (86.7mg, 310μmol,

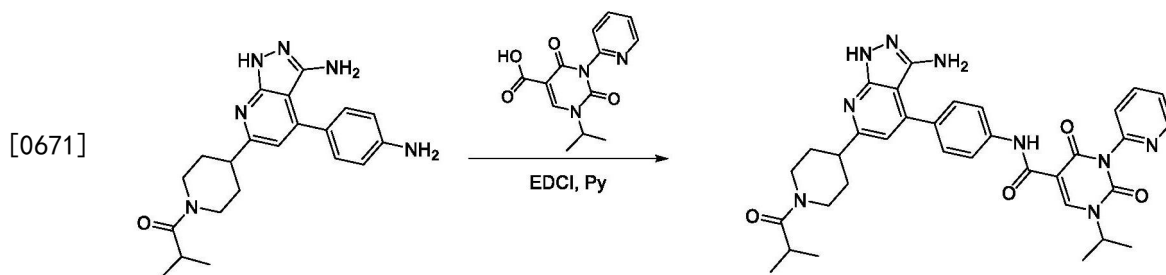
1.50当量)于二噁烷(2.00mL)和H₂O(1.00mL)中的溶液中添加Xphos Pd G4(17.8mg,20.7 μ mol,0.100当量)和K₃PO₄(87.9mg,414 μ mol,2.00当量)。将混合物在90℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用H₂O 30.0mL稀释并用EtOAc 100mL(50.0mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水100mL(50.0mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈黄色固体的化合物24-12(60.0mg,147 μ mol,71.2%产率)。

[0667] 步骤9. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0669] 在N₂下向化合物24-12(60.0mg,147 μ mol,1.00当量)于THF(6.00mL)中的溶液中添加Pd/C(30.0mg,10.0%纯度)。将悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫若干次。将混合物在H₂(15psi)下在15℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤并将滤饼用100mL DCM洗涤,然后在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈白色固体的化合物24-13(40.0mg,105 μ mol,71.5%产率)。

[0670] 步骤10. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0672] 向化合物24-13(30.0mg,79.2 μ mol,1.00当量)和化合物24-14(21.8mg,79.2 μ mol,1.00当量)于Py(2.00mL)中的溶液中添加EDCI(30.3mg,158 μ mol,2.00当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向反应混合物添加30.0mL H₂O并用EtOAc 100mL(50.0mL*2)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液60.0mL洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。将粗产物通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m;流动相:[水(FA)-ACN];B%:32%至62%,7分钟)进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实,获得化合物24(5.37mg,8.08 μ mol,10.1%产率,95.6%纯度)。

[0673] H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 10.92(s,1H),8.77-8.72(m,2H),8.02-7.98(m,1H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.57-7.50(m,4H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),6.84(s,1H),5.03-4.96(m,

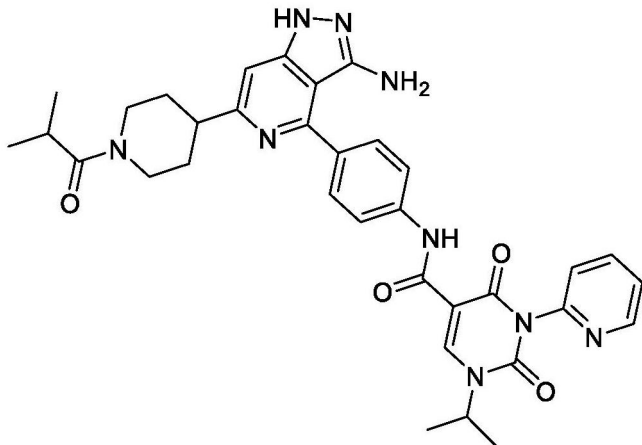
1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.21-3.02 (m, 2H), 2.89-2.66 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.18-1.14 (m, 6H)。

[0674] LC-MS(M+H)⁺:636.5

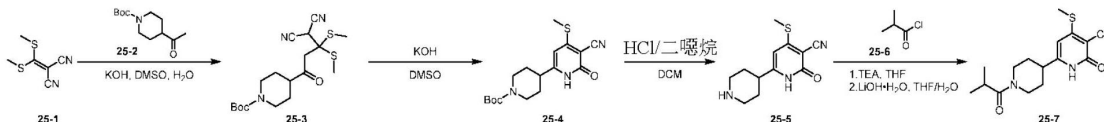
[0675] HPLC:纯度:95.6% (220nm)

[0676] 实施例10

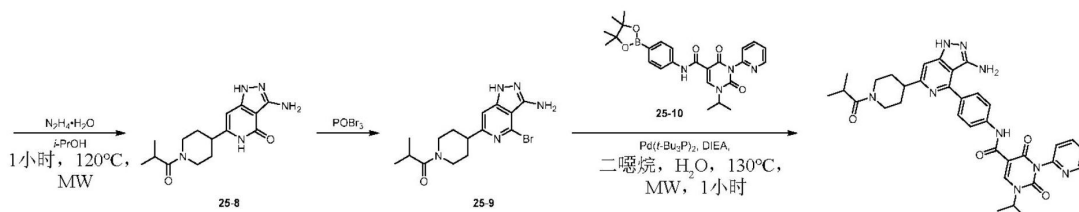
[0677]



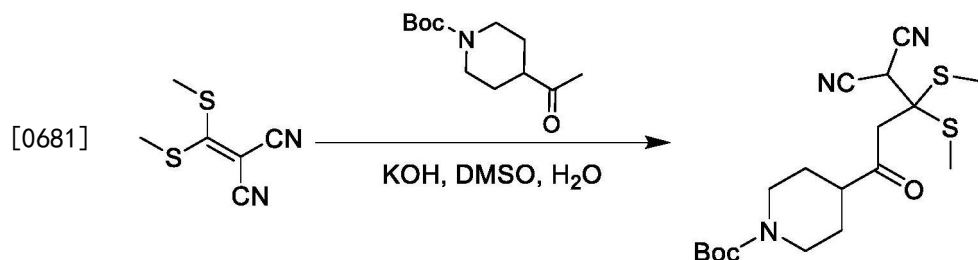
[0678] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物25)



[0679]



[0680] 步骤1. 4-(4,4-二氰基-3,3-双(甲硫基)丁酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0682] 向化合物25-1 (10.0g, 58.7mmol, 1.00当量) 和化合物25-2 (26.7g, 117mmol, 2.00当量) 于DMSO (100mL) 中的溶液中添加KOH (9.89g, 176mmol, 3.00当量)。将混合物在25°C下搅拌8小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物倒入100mL水中, 用1M HCl酸化至pH为6, 并且用EtOAc 400mL (100mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水600mL (200mL*3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚: EtOAc=100:1至0:1) 进行纯化。(板1: 石油醚: EtOAc=1:1)。获得呈黄色固体的化合物25-3 (5.88g, 14.7mmol, 25.1%产率)。通过H NMR证实结构。

[0683] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.29 (m, 2H), 5.76-5.74 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 7H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

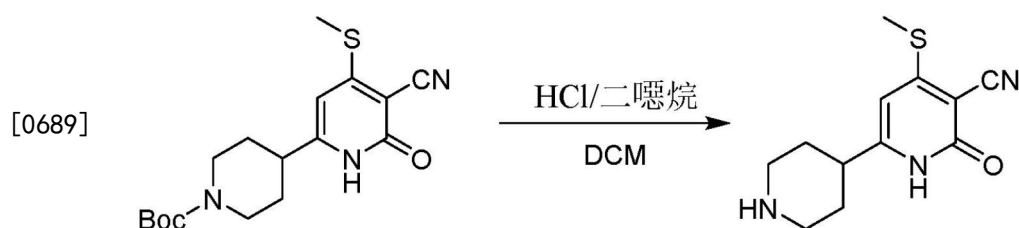
[0684] 步骤2. 4-(5-氰基-4-(甲硫基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0686] 向化合物25-3 (5.88g, 14.7mmol, 1.00当量) 于DMSO (50.0mL) 中的溶液中添加KOH (2.49g, 44.3mmol, 3.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物倒入100mL水中, 用1M HCl酸化至pH为6, 并且用EtOAc 150mL (75.0mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水300mL (60.0mL*5) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (FA条件; 柱: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 10um); 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 35%至65%, 20分钟) 进行纯化。获得呈白色固体的化合物25-4 (1.00g, 2.86mmol, 19.3%产率)。通过 $^1\text{H NMR}$ 证实结构。

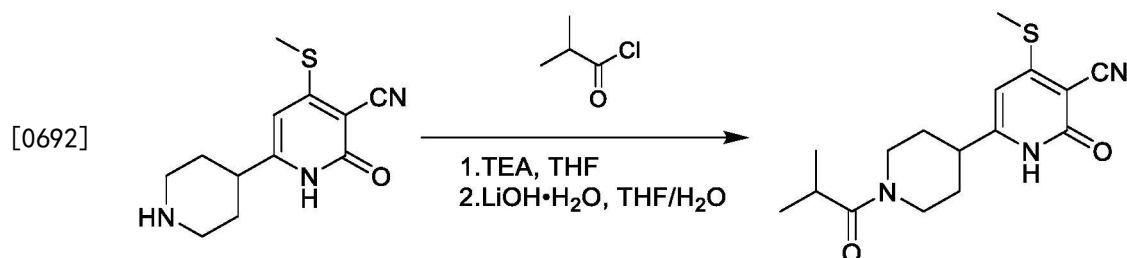
[0687] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.21 (s, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 6H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[0688] 步骤3. 4-(甲硫基)-2-氧代-6-(哌啶-4-基)-1,2-二氢吡啶-3-甲腈



[0690] 向化合物25-4 (1.00g, 2.86mmol, 1.00当量) 于DCM (1.00mL) 中的溶液中添加HCl/二噁烷 (4M, 25.0mL, 34.9当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物25-5 (0.700g, 2.45mmol, 85.5%产率, HCl)。

[0691] 步骤4. 6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-4-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

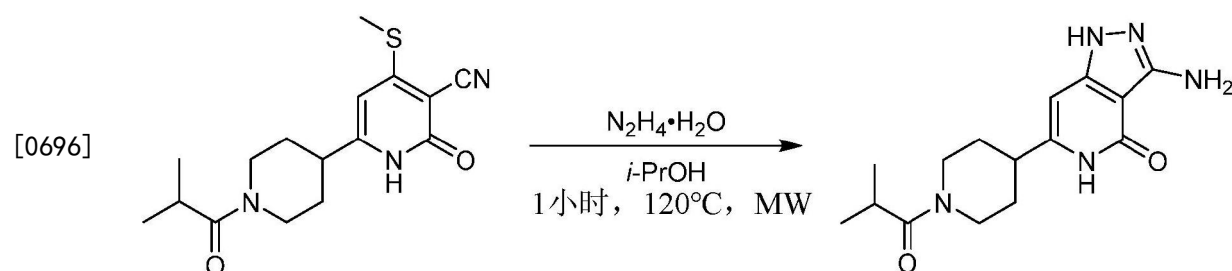


[0693] 向化合物25-5 (0.700g, 2.45mmol, 1.00当量, HCl) 和TEA (743mg, 7.35mmol, 1.02mL, 3.00当量) 于THF (10.0mL) 中的溶液中添加化合物25-6 (260mg, 2.45mmol, 255 μL , 1.00当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将含 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.00g) 的2.00mL H_2O 添加到反应混合物中并在15℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向反应混合物添加

10.0mL H₂O并用DCM 40.0mL(20.0mL*2)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液40.0mL洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂, DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈白色固体的化合物25-7(550mg,1.72mmol,70.3%产率)。通过H NMR证实结构。

[0694] H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ12.21(s,1H),6.22(s,1H),4.58-4.55(m,1H),4.09-4.05(m,1H),3.04-2.67(m,4H),2.61(s,3H),1.82-1.68(m,4H),1.03-0.98(m,6H)。

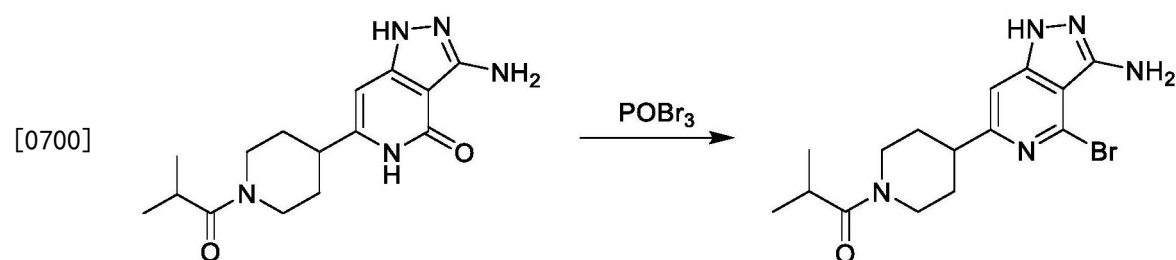
[0695] 步骤5. 3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮



[0697] 将化合物25-7(550mg,1.72mmol,1.00当量)和N₂H₄·H₂O(2.69g,52.6mmol,2.61mL,98.0%纯度,30.5当量)吸收到于i-PrOH(4.00mL)中的微波管中。将密封管在微波下在120℃下加热60分钟。TLC指示化合物25-7被完全消耗并且形成一个新斑点。根据TLC,反应是干净的。(板1:DCM:MeOH=10:1)。将反应混合物浓缩以得到残余物。获得呈白色固体的化合物25-8(400mg,1.32mmol,76.5%产率)。通过H NMR证实结构。

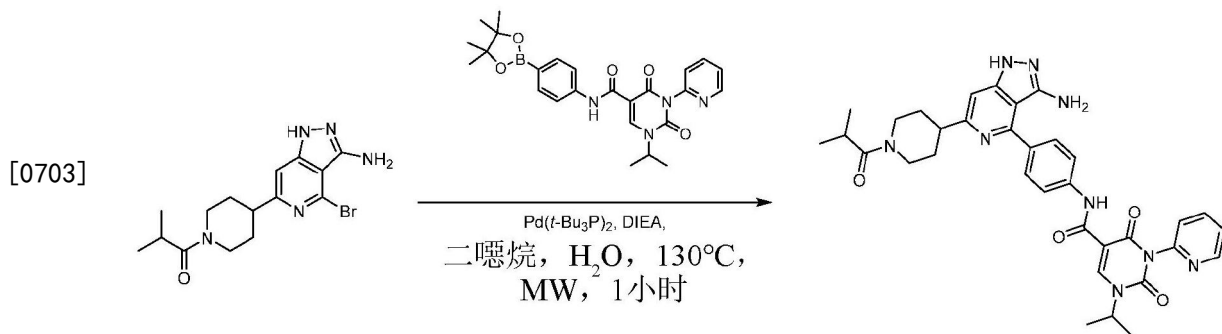
[0698] H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ5.95(s,1H),5.19(s,2H),4.53(d,J=11.6Hz,1H),4.04(d,J=13.2Hz,1H),3.05-3.02(m,1H),2.99-2.84(m,1H),2.67-2.61(m,2H),1.89-1.81(m,2H),1.55-1.38(m,2H),1.02-0.97(m,6H)。

[0699] 步骤6. 1-(4-(3-氨基-4-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0701] 将POBr₃(2.84g,9.89mmol,1.01mL,10.0当量)在60℃下熔融。将化合物25-8(300mg,988μmol,1.00当量)添加到反应混合物中并在75℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向反应混合物中倒入100mL冰冷NaHCO₃饱和水溶液,然后用EtOAc 200mL(50.0mL*4)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=7:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=7:1)。获得呈白色固体的化合物25-9(80.0mg,218μmol,22.0%产率)。

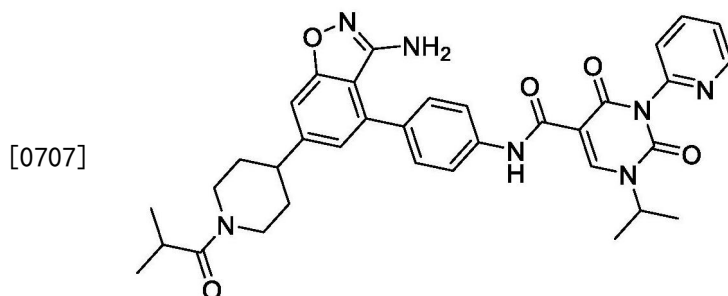
[0702] 步骤7.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



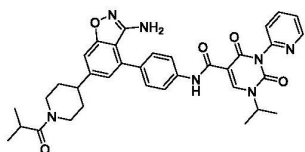
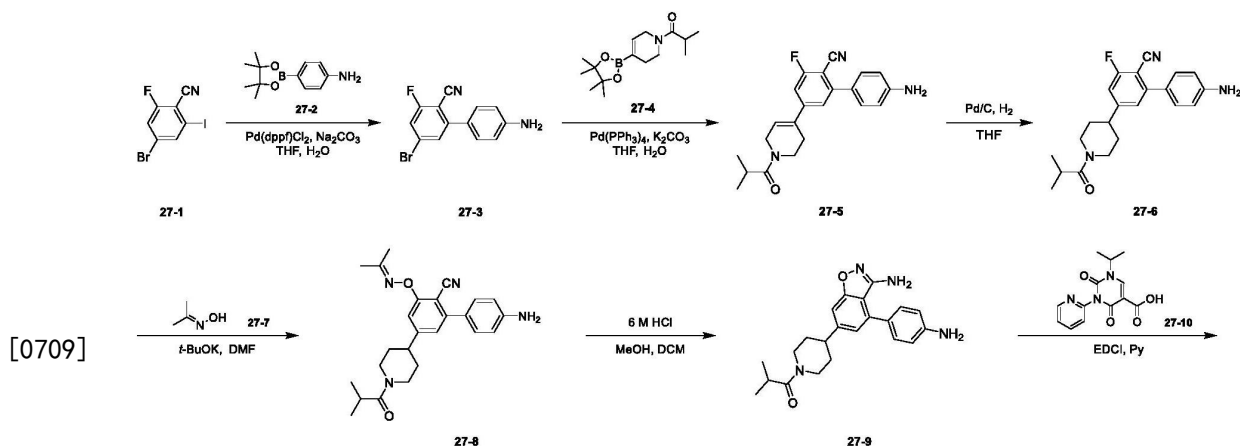
[0704] 将化合物25-9(30.0mg, 81.9 μmol , 1.00当量)、化合物25-10(117mg, 245 μmol , 3.00当量)和DIEA(31.7mg, 245 μmol , 42.8 μL , 3.00当量)、Pd(*t*-Bu₃P)₂(4.19mg, 8.19 μmol , 0.100当量)吸收到于H₂O(0.150mL)、二噁烷(1.50mL)中的微波管中。将密封管在微波下在130°C下加热60分钟。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂, DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实,获得化合物25。

[0705] H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.92(s, 1H), 8.74(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 8.01-7.97(m, 1H), 7.81(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53-7.40(m, 3H), 7.04(s, 1H), 5.01-4.98(m, 1H), 4.80-4.77(m, 1H), 4.21-4.09(m, 3H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.93-2.82(m, 1H), 2.23-2.09(m, 2H), 1.72-1.65(m, 2H), 1.54-1.45(m, 8H), 1.14(t, *J*=6.8 Hz, 6H)。

[0706] 实施例11

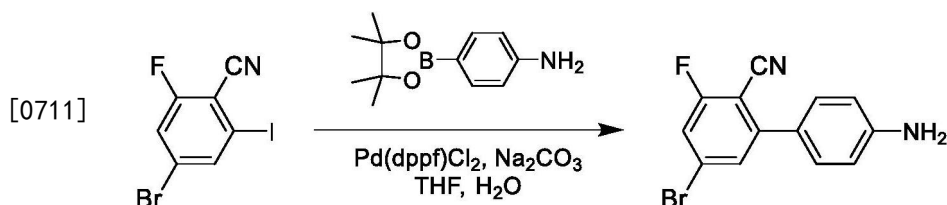


[0708] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)苯并[d]异噁唑-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物27)



27

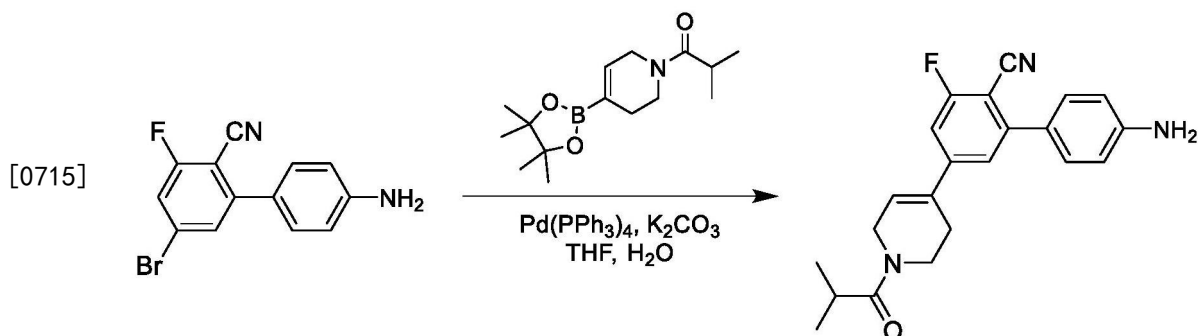
[0710] 步骤1.4'-氨基-5-溴-3-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲腈



[0712] 向化合物27-1(1.00g, 3.07mmol, 1.00当量)、化合物27-2(470mg, 2.15mmol, 0.700当量)于THF(12.0mL)中的溶液中添加含 Na_2CO_3 (975mg, 9.21mmol, 3.00当量)的 H_2O (3.00mL)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (449mg, 613 μmol , 0.200当量)。将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后在60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)淬灭,然后用EtOAc(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL*3)和盐水(10.0mL*3)洗涤,并且将合并的水层用EtOAc(30.0mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物(PE:EtOAc=3:1, R_f (P1)=0.500)通过柱色谱法(SiO_2 , PE:EtOAc=100:0至100:30)进行纯化。然后将残余物用EtOAc:MeOH=10:1(100mL)在25 $^\circ\text{C}$ 下研磨30分钟。将混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。如通过LC-MS证实,获得呈棕色固体的化合物27-3(330mg, 742 μmol , 24.2%产率)。

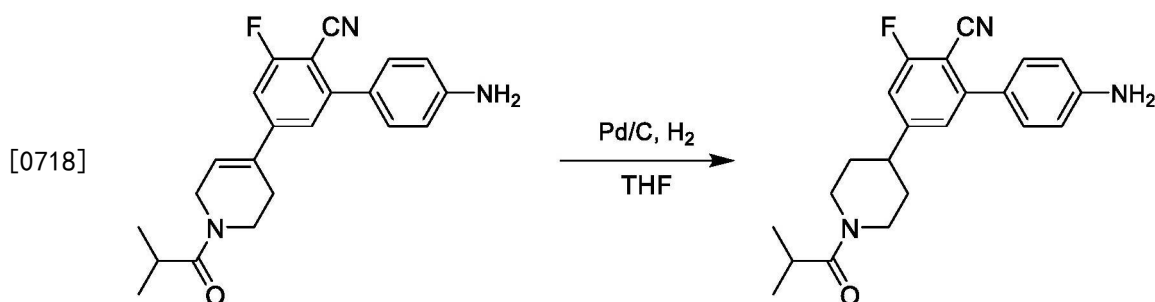
[0713] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 291.0

[0714] 步骤2.4'-氨基-3-氟-5-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈



[0716] 向化合物27-3 (320mg, 720 μ mol, 65.5%纯度, 1.00当量) 和化合物27-4 (301mg, 1.08mmol, 1.50当量) 于THF (12.0mL) 中的溶液中添加含 K_2CO_3 (298mg, 2.16mmol, 3.00当量) 的 H_2O (3.00mL) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (166mg, 144 μ mol, 0.200当量)。将混合物在 N_2 气氛下在75 $^\circ C$ 下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (20.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (30.0mL) 萃取。将有机层用水 (10.0mL*3) 和盐水 (10.0mL*3) 洗涤, 并且将合并的水层用EtOAc (30.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1)=0.600) 进行纯化。获得呈棕色固体的粗产物27-5 (550mg)。

[0717] 步骤3.4'-氨基-3-氟-5-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈

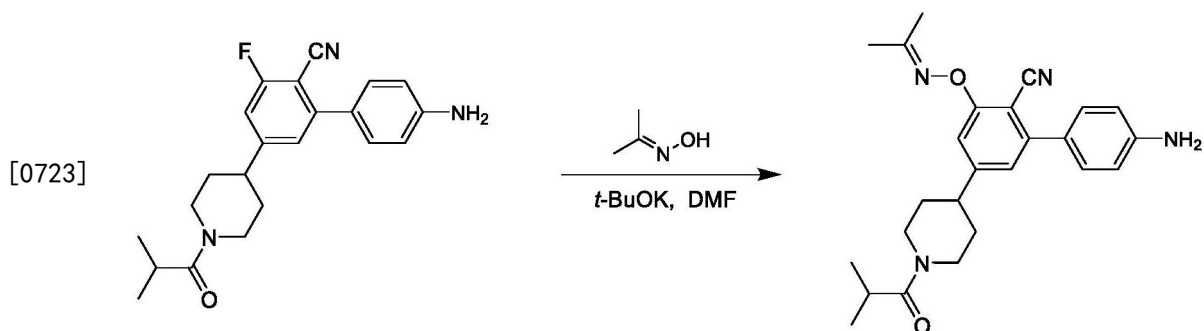


[0719] 向化合物27-5 (550mg, 1.51mmol, 1.00当量) 于THF (80.0mL) 中的溶液中添加 Pd/C (8.00g, 10.0%纯度), 脱气并用 H_2 (15Psi) 吹扫3次, 然后在20 $^\circ C$ 下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤, 并且将滤液在减压下浓缩, 以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (EtOAc:MeOH=10:1, R_f (P1)=0.800) 进行纯化并进一步通过制备型HPLC (中性条件; 柱: Welch Ultimate XB-SiOH 250*70.0*10.0 μm ; 流动相: [己烷-EtOH]; B%: 15.0%至55.0%, 15分钟) 进行纯化。通过 H NMR、 F NMR和LC-MS证实, 获得呈黄色固体的化合物27-6 (120mg, 322 μ mol, 21.2%产率)。

[0720] H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 4.86 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 6H)。

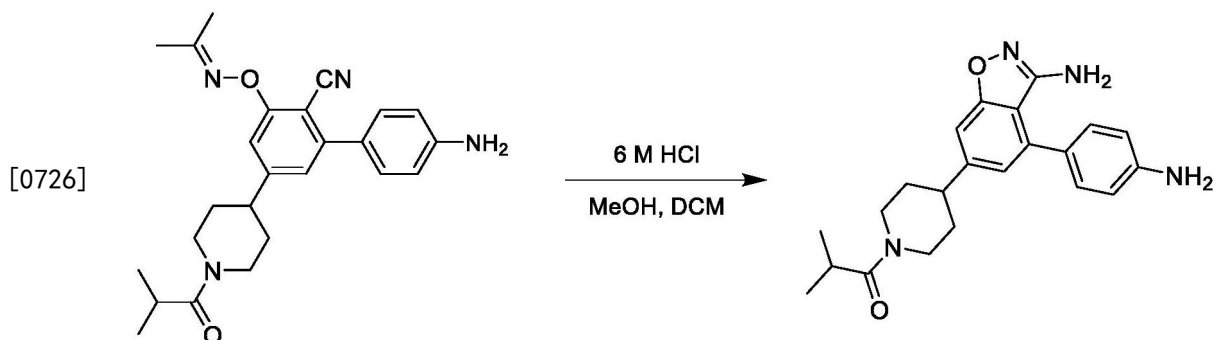
[0721] LC-MS: (M+H) $^+$: 366.3

[0722] 步骤4.4'-氨基-5-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-3-((丙-2-亚氨基)氧基)-[1,1'-联苯]-2-甲腈



[0724] 向化合物27-7 (23.5mg, 322 μ mol, 26.1 μ L, 2.00当量) 于DMF (2.00mL) 中的溶液中添加 t -BuOK (36.1mg, 322 μ mol, 2.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。然后将化合物27-6 (60.0mg, 161 μ mol, 98.1%纯度, 1.00当量) 添加到混合物中。并且将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌6小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (10.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈棕色固体的粗产物27-8 (80.0mg)。

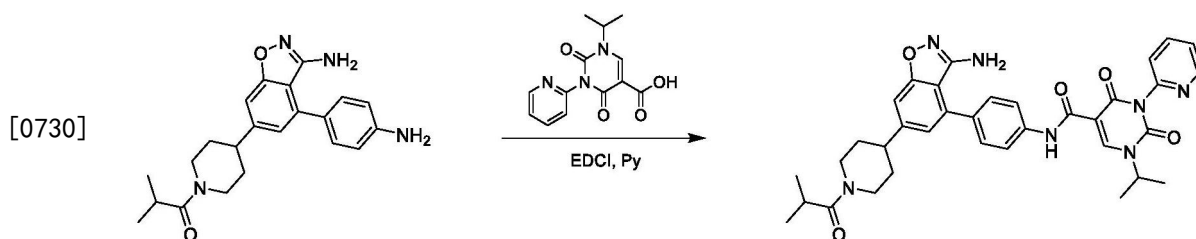
[0725] 步骤5. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)苯并[d]异噁唑-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0727] 向化合物27-8 (80.0mg, 191 μ mol, 1.00当量) 于MeOH (4.00mL) 和DCM (2.00mL) 中的溶液中添加HCl (6.00M, 4.00mL, 125当量)。然后将混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。通过饱和NaHCO₃将残余物的pH调整到7。然后将混合物用EtOAc (30.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.600) 进行纯化。如通过LC-MS证实, 获得呈灰白色固体的化合物27-9 (40.0mg, 104 μ mol, 54.9%产率)。

[0728] LC-MS: (M+H)⁺: 379.4

[0729] 步骤6. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)苯并[d]异噁唑-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (化合物27)



[0731] 向化合物27-9 (30.0 mg, 78.7 μ mol, 99.3%纯度, 1.00当量) 和化合物27-10 (21.6 mg, 78.7 μ mol, 1.00当量) 于吡啶 (3.00 mL) 中的溶液中添加EDCI (60.3 mg, 314 μ mol, 4.00当

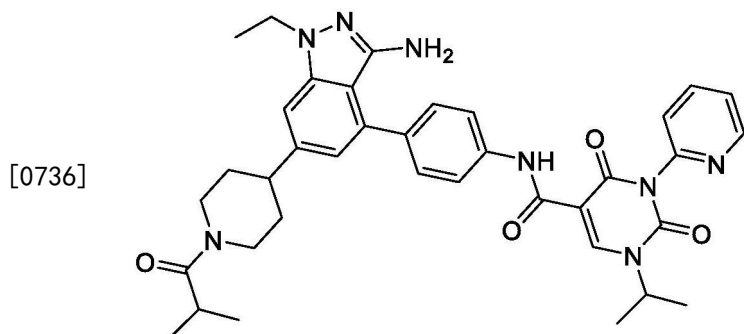
量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(10.0 mL)淬灭,然后用DCM(30.0 mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f (P1)=0.500)进行纯化。如通过 ^1H NMR、2D NMR和LC-MS证实,获得化合物27(34.5 mg, 53.0 μmol , 67.2%产率, 97.6%纯度)。

[0732] ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.64-8.63(m, 1H), 8.08-8.05(m, 1H), 7.83-7.81(m, 2H), 7.58-7.55(m, 2H), 7.51-7.49(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.07(s, 1H), 5.19-5.17(m, 2H), 4.79-4.75(m, 1H), 4.59(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.07(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.15-3.09(m, 1H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.61-2.55(m, 1H), 1.92-1.84(m, 2H), 1.69-1.51(m, 2H), 1.45-1.43(m, 6H), 1.03-0.99(m, 6H)。

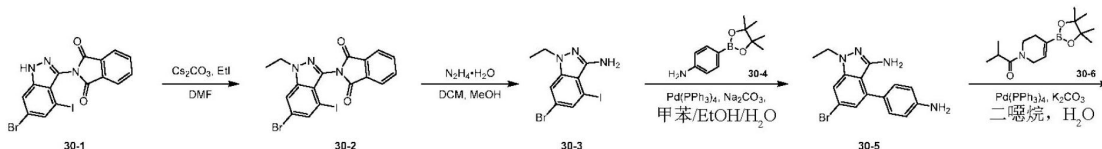
[0733] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 636.4

[0734] HPLC纯度: 97.6% (220 nm)

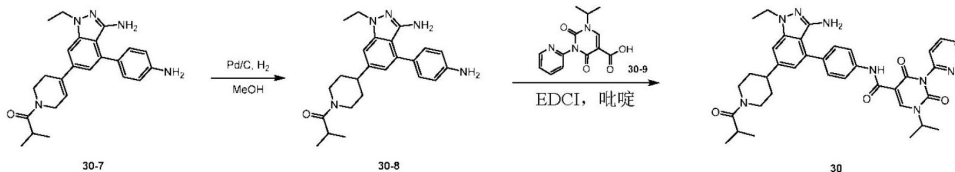
[0735] 实施例12



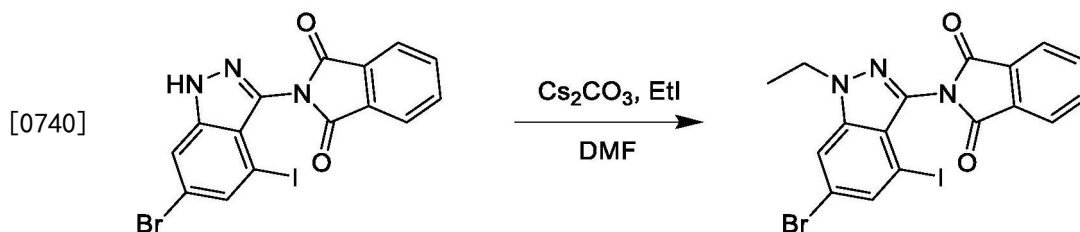
[0737] N-(4-(3-氨基-1-乙基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物30)



[0738]



[0739] 步骤1. 2-(6-溴-1-乙基-4-碘-1H-吡唑-3-基)异二氢吡唑-1,3-二酮

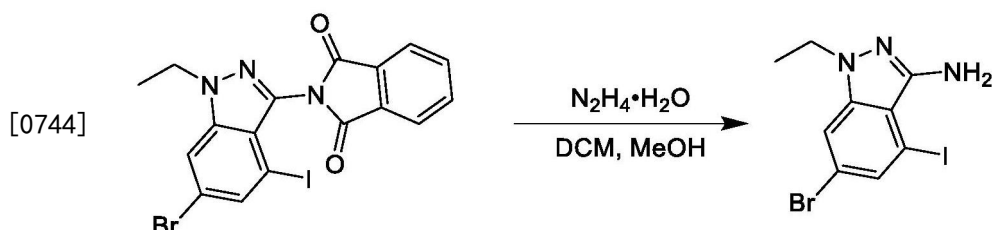


[0741] 在0℃下向化合物30-1(500mg, 974 μmol , 91.2%纯度, 1.00当量)于DMF(5.00mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (317mg, 974 μmol , 1.00当量)和EtI(197mg, 1.27mmol, 101 μL , 1.30当

量)。然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将EtI (30.4mg, 195 μ mol, 15.6 μ L, 0.200当量)添加到混合物中。并且将混合物在20℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物倒入水(10.0mL)中并用DCM:MeOH=10:1(10.0mL*3)萃取。并且将合并的有机层用盐水(10.0mL*3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈白色固体的化合物30-2(513mg,粗产物)。

[0742] LC-MS: (M+H)⁺: 497.9

[0743] 步骤2. 6-溴-1-乙基-4-碘-1H-吡唑-3-胺

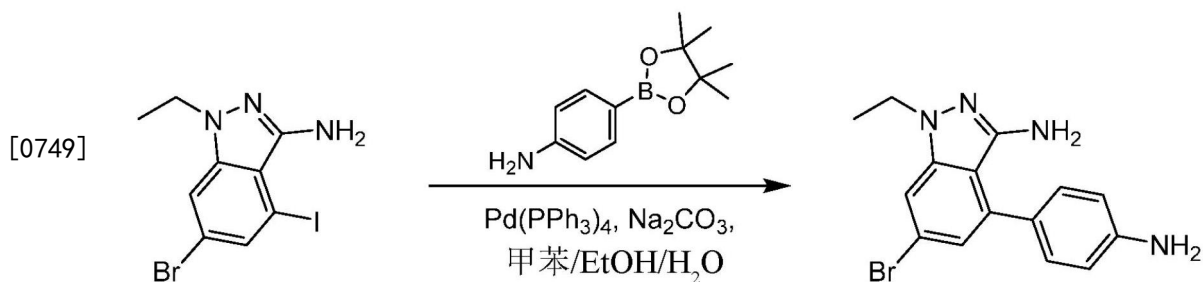


[0745] 向化合物30-2(513mg, 1.03mmol, 1.00当量)于MeOH(5.00mL)和DCM(5.00mL)中的溶液中添加N₂H₄·H₂O(920mg, 18.0mmol, 893 μ L, 98.0%纯度, 17.4当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC(石油醚:EtOAc=1:1, R_f(P1)=0.20)指示起始材料被完全消耗。将混合物用水(10.0mL)洗涤,所述水用DCM:MeOH=10:1(5.00mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物(石油醚:EtOAc=1:1, R_f(P1)=0.20)通过柱色谱法(SiO₂, PE:EtOAc=100:20至100:40)进行纯化。通过¹H NMR、2D NMR和LC-MS证实,获得呈白色固体的化合物30-3(276mg, 720 μ mol, 69.6%产率, 95.5%纯度)。

[0746] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.79(s, 1H), 7.45(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.16-4.10(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0747] LC-MS: (M+H)⁺: 367.9

[0748] 步骤3. 4-(4-氨基苯基)-6-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-胺

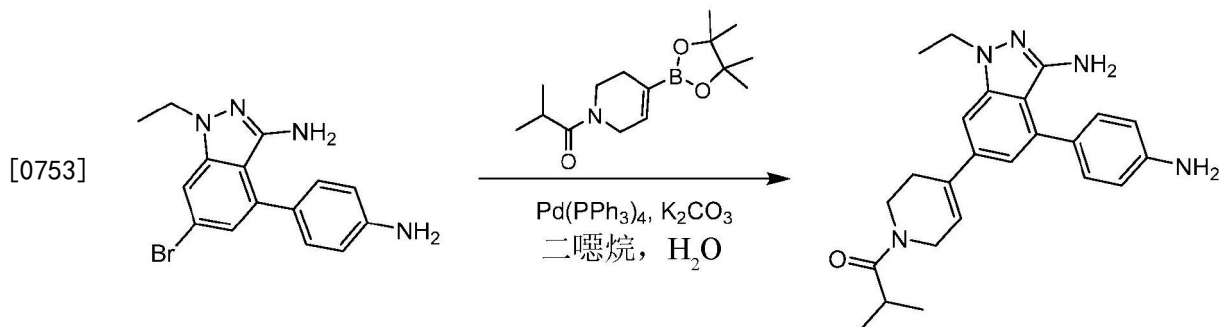


[0750] 将化合物30-3(0.250g, 683 μ mol, 1.00当量)、化合物30-4(149mg, 683 μ mol, 1.00当量)、Pd(PPh₃)₄(78.9mg, 68.3 μ mol, 0.100当量)、Na₂CO₃(361mg, 3.42mmol, 5.00当量)、EtOH(2.00mL)和H₂O(2.00mL)于甲苯(2.00mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后在N₂气氛下将混合物在90℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到约31.1%的期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂, DCM:MeOH=10:1)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物30-5(175mg, 528 μ mol, 77.35%产率)。

[0751] LC-MS: (M+H)⁺: 331.0

[0752] 步骤4. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-6-基)-3,6-二氢吡啶-

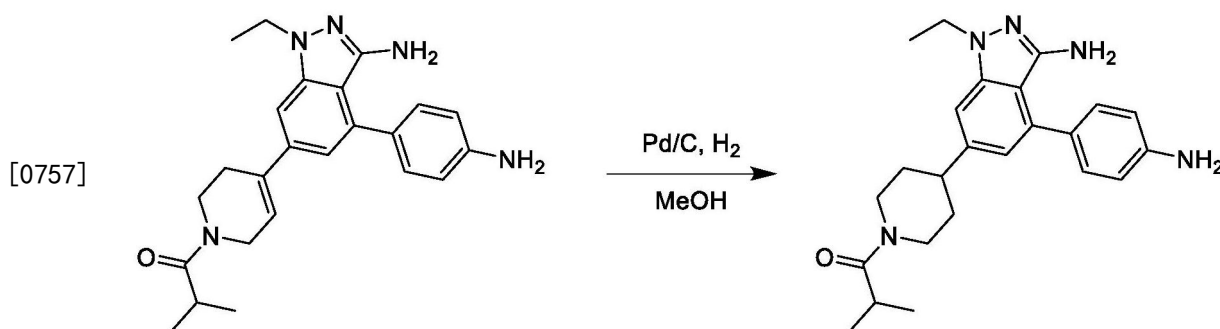
1-(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[0754] 将化合物30-5 (163mg, 492 μmol , 1.00当量)、化合物30-6 (206mg, 738 μmol , 1.50当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56.8mg, 49.2 μmol , 0.100当量)、 K_2CO_3 (204mg, 1.48mmol, 3.00当量) 和 H_2O (0.750mL) 于二噁烷 (3.00mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后在 N_2 气氛下将混合物在 90°C 下搅拌4小时。LC-MS示出检测到约51.5%的期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$) 进行纯化。通过LC-MS证实, 获得呈黄色固体的化合物30-7 (166mg, 408 μmol , 82.92%产率, 99.2%纯度)。

[0755] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 404.2

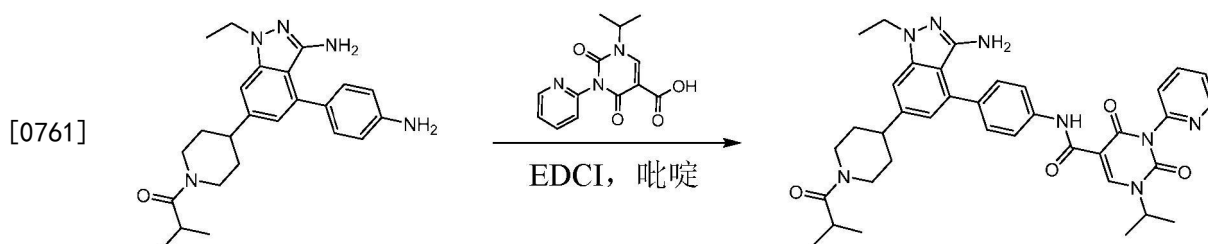
[0756] 步骤5. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[0758] 在 N_2 气氛下向化合物30-7 (156mg, 386 μmol , 1.00当量) 于 MeOH (3.00mL) 中的溶液中添加 Pd/C (10%, 150mg)。将悬浮液脱气并用 H_2 吹扫3次。将混合物在 H_2 (15Psi) 下在 25°C 下搅拌2小时。LC-MS示出化合物30-7被完全消耗并且检测到一个具有期望的质量的主峰。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物30-8 (140mg, 粗产物)。

[0759] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 406.2

[0760] 步骤6. N-(4-(3-氨基-1-乙基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (化合物30)



[0762] 将化合物30-8 (70.0mg, 172 μmol , 1.00当量)、化合物30-9 (52.2mg, 189 μmol , 1.10

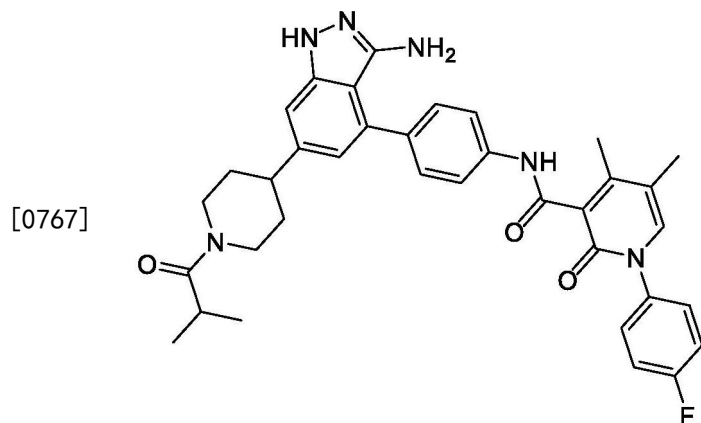
当量)、EDCI(99.2mg, 517 μ mol, 3.00当量)于Py(2.00mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后在N₂气氛下在25℃下将混合物搅拌2小时。LC-MS示出检测到约54.9%的期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(中性条件;柱:Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];B%:42%至72%,8分钟)进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实,获得化合物30(46.5mg, 67.6 μ mol, 39.21%产率, 96.3%纯度)。

[0763] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.8(s, 1H), 8.77-8.66(m, 2H), 7.96(td, J₁=8.0Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 2H), 7.51-7.43(m, 3H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.73(s, 1H), 5.02-4.91(m, 1H), 4.84(d, J=12.0Hz, 1H), 4.19(q, J=8.0Hz, 2H), 4.08(d, J=12.0Hz, 1H), 3.79(s, 2H), 3.15(t, J=12.0Hz, 1H), 2.95-2.76(m, 2H), 2.63(t, J=12.0Hz, 1H), 2.07-1.91(m, 2H), 1.80-1.59(m, 2H), 1.48(d, J=8.0Hz, 6H), 1.41(d, J=8.0Hz, 3H), 1.14(q, J=8.0Hz, 6H)。

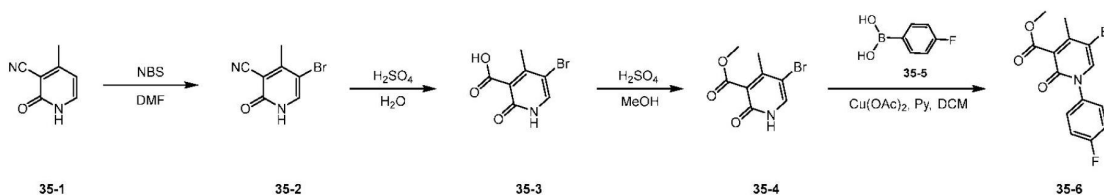
[0764] LC-MS: (M+H)⁺: 663.4

[0765] HPLC纯度: 96.3% (220nm)。

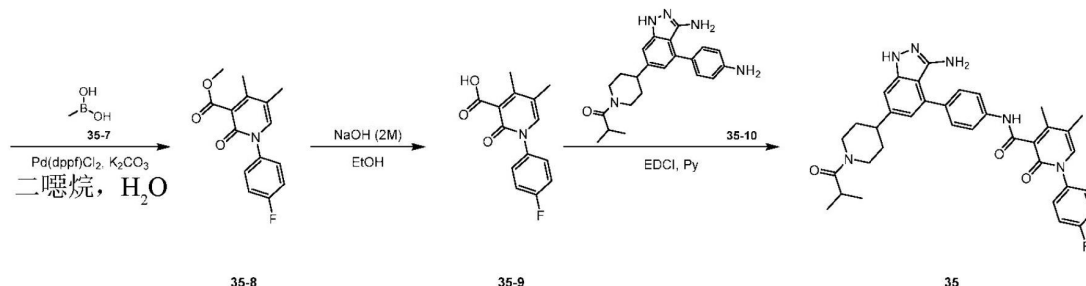
[0766] 实施例13



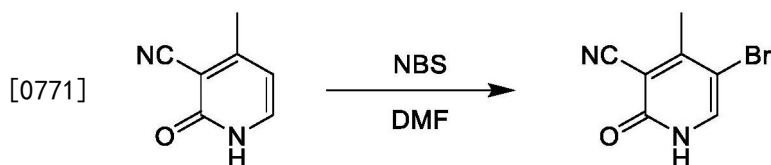
[0768] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4,5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物35)



[0769]



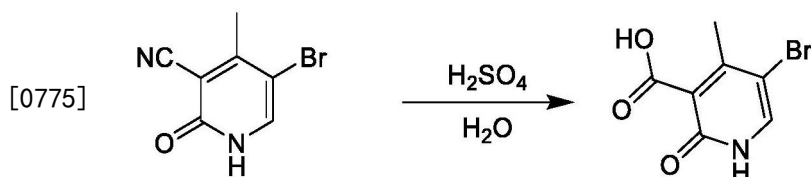
[0770] 步骤1. 5-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈



[0772] 在0℃下在N₂下向化合物35-1 (6.00g, 44.7mmol, 1.00当量) 于DMF (50.0mL) 中的溶液中添加NBS (8.76g, 49.2mmol, 1.10当量)。将混合物在40℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物倒入100mL冰水中, 并且有固体沉淀。然后过滤并将滤饼用PE 100mL洗涤, 浓缩以得到粗产物。获得呈黄色固体的化合物35-2 (6.00g, 28.1mmol, 62.9%产率)。通过H NMR证实结构。

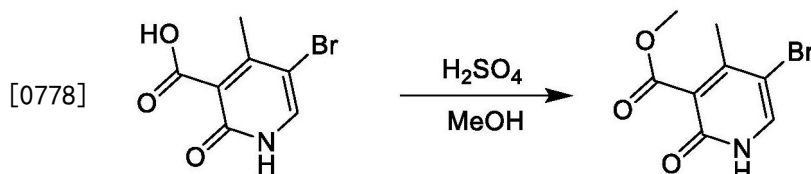
[0773] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ12.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

[0774] 步骤2. 5-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸



[0776] 将化合物35-2 (2.00g, 9.39mmol, 1.00当量) 于20.0mL H₂SO₄ (50.0%纯度) 中的混合物在120℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向反应混合物添加20.0mL H₂O并过滤。将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物35-3 (0.800g, 3.45mmol, 36.7%产率)。

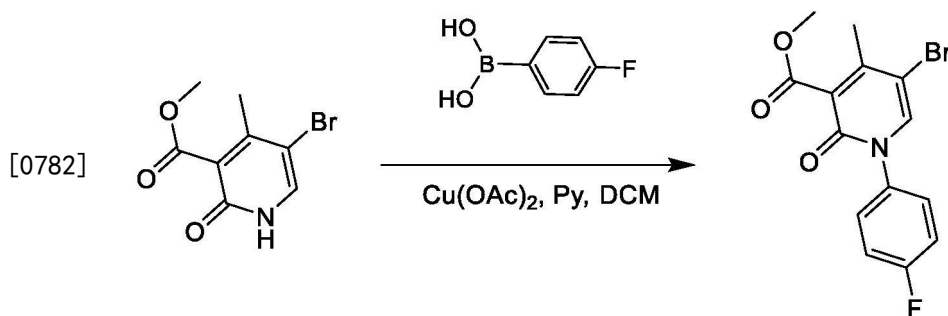
[0777] 步骤3. 5-溴-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0779] 将化合物35-3 (0.800g, 3.45mmol, 1.00当量) 和H₂SO₄ (1.84g, 18.7mmol, 1.00mL, 5.44当量) 于MeOH (10.0mL) 中的混合物在80℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用H₂O 20.0mL稀释, 并且添加Na₂CO₃饱和水溶液以将pH调整到8。将混合物用DCM 100mL (50.0mL*2) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物35-4 (0.650g, 2.64mmol, 76.6%产率)。通过H NMR证实结构。

[0780] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ12.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

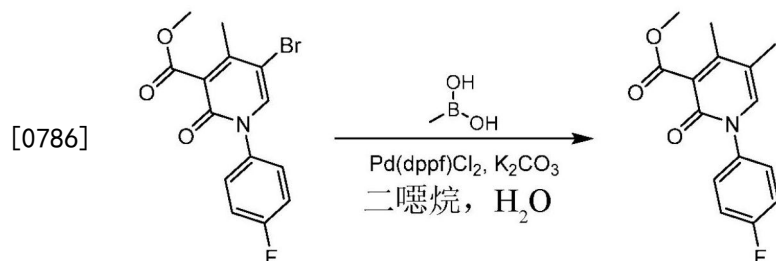
[0781] 步骤4. 5-溴-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0783] 向化合物35-4 (0.650g, 2.64mmol, 1.00当量) 和化合物35-5 (997mg, 7.13mmol, 2.70当量) 于DCM (10.0mL) 中的溶液中添加Cu(OAc)₂ (959mg, 5.28mmol, 2.00当量) 和Py (835mg, 10.5mmol, 852μL, 4.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。反应将混合物过滤, 并且将滤液浓缩以得到粗产物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:EtOAc=100:1至1:1) 进行纯化。(石油醚:EtOAc=2:1)。获得呈白色固体的化合物35-6 (0.800g, 2.35mmol, 89.0%产率)。通过H NMR证实结构。

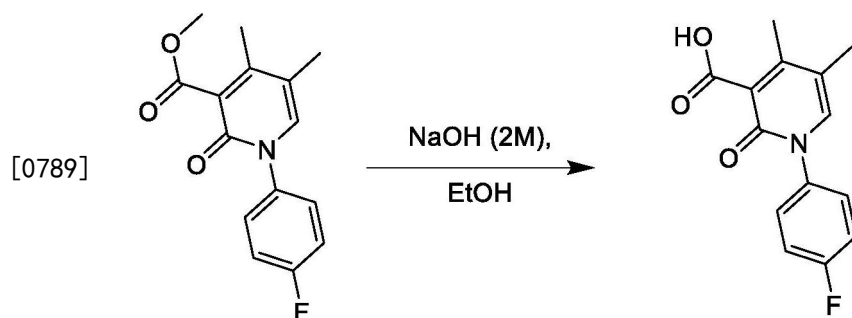
[0784] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0785] 步骤5. 1-(4-氟苯基)-4,5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[0787] 向化合物35-6 (0.100g, 293μmol, 1.00当量) 和化合物35-7 (175mg, 2.94mmol, 10.0当量) 于H₂O (0.500mL) 和二噁烷 (1.50mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (121mg, 881μmol, 3.00当量) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (24.0mg, 29.4μmol, 0.100当量)。将混合物在120℃下搅拌1小时。TLC指示化合物35-6被完全消耗并且形成许多新斑点。根据TLC, 反应是混杂的。(石油醚:EtOAc=1:1)。将反应混合物用H₂O 10.0mL稀释并用EtOAc 40.0mL (20.0mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水60.0mL (20.0mL*3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 进行纯化。获得呈白色固体的化合物35-8 (85.0mg, 213μmol, 72.4%产率, 69%纯度)。通过LC-MS证实结构。

[0788] 步骤6. 1-(4-氟苯基)-4,5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸

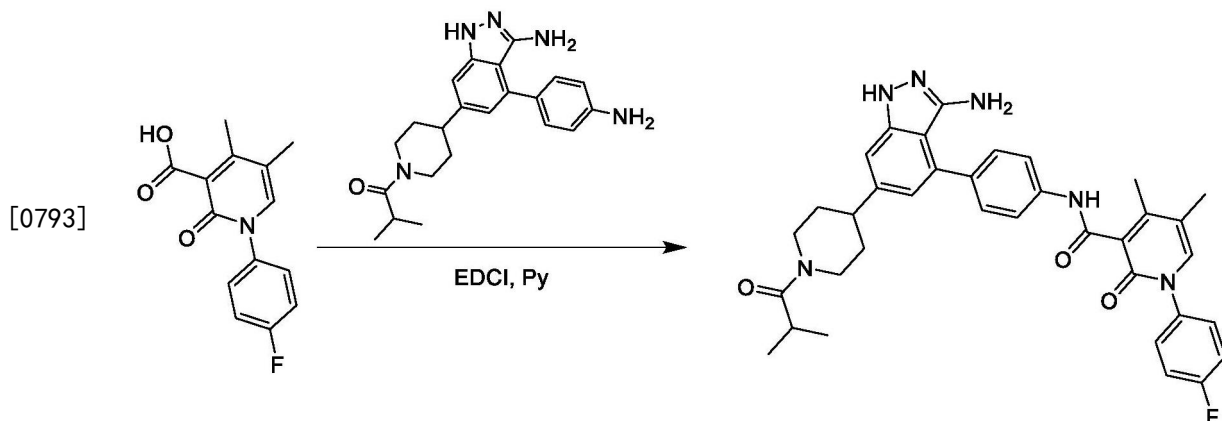


[0790] 向化合物35-8 (85.0mg, 213μmol, 69%纯度, 1.00当量) 于EtOH (4.00mL) 中的溶液中添加NaOH (2.00M, 3.00mL, 28.1当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用H₂O 10.0mL稀释, 并且添加1M HCl以将pH调整到2。将混合物用EtOAc 100mL (50.0mL*2) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (FA条件; 柱: Phenomenex C18 75.0*30.0mm*3.00μm; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B%: 22.0%至52.0%, 7分钟) 进行纯化。获得呈白色固体的35-9 (50.0mg, 191μmol, 89.8%产率)。通过H NMR证实结构。

[0791] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ15.22 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 2.83

(s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[0792] 步骤7.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4,5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



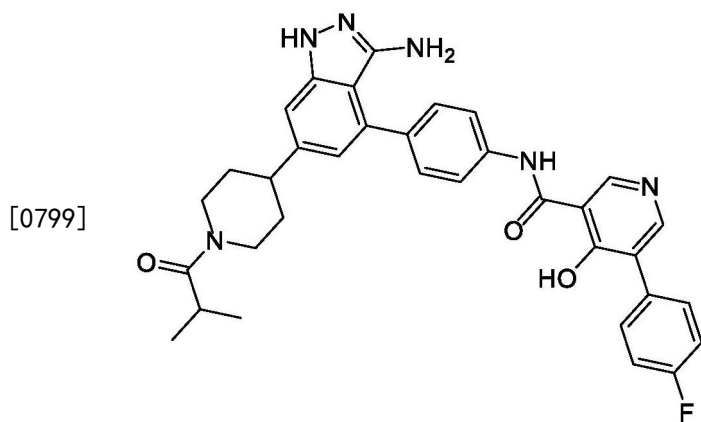
[0794] 向化合物35-10 (50.0mg, 122 μ mol, 92.7%纯度, 1.00当量) 和化合物35-9 (28.8mg, 110 μ mol, 0.900当量) 于吡啶 (3.00mL) 中的溶液中添加EDCI (94.1mg, 491 μ mol, 4.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (5.00mL) 淬灭, 然后用DCM:MeOH=10:1 (10.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (HCl条件; 柱: 3_Phenomenex Luna C18 75*30.0mm*3.00 μ m; 流动相: [水 (HCl) -ACN]; B%: 26.0%至46.0%, 8分钟) 进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实, 获得化合物35 (8.00mg, 12.7 μ mol, 10.3%产率, 98.8%纯度)。

[0795] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.82-7.81 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.59 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.27 (d, J=10.0Hz, 2H), 4.08 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 6H)。

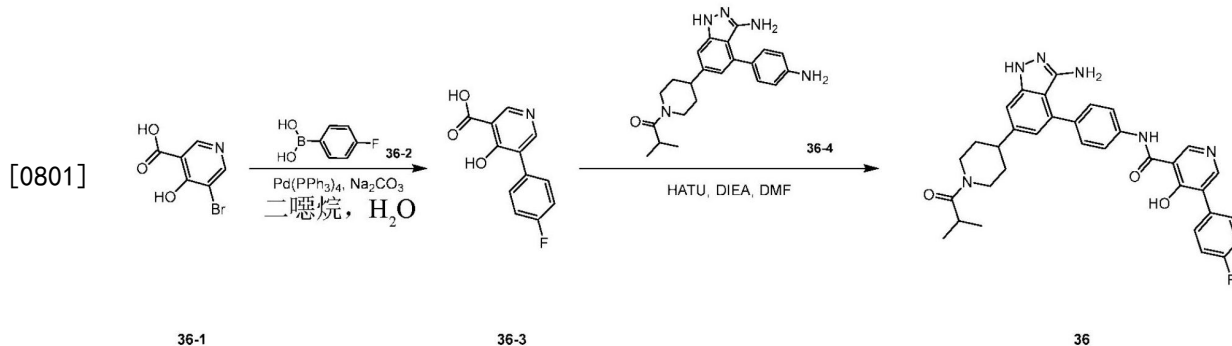
[0796] LC-MS: (M+H)⁺: 621.4

[0797] HPLC: 纯度: 98.8% (220nm)

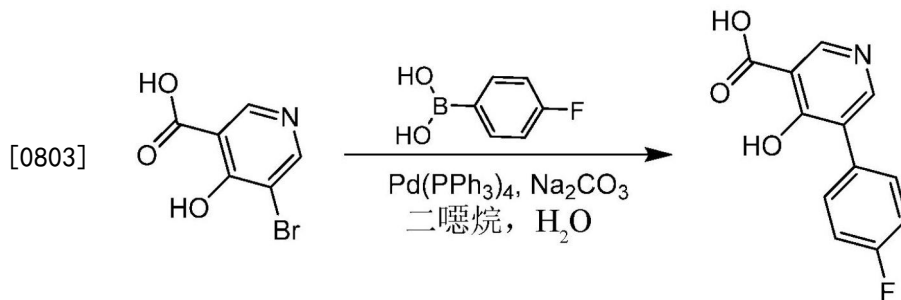
[0798] 实施例14



[0800] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺(化合物36)



[0802] 步骤1. 5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酸

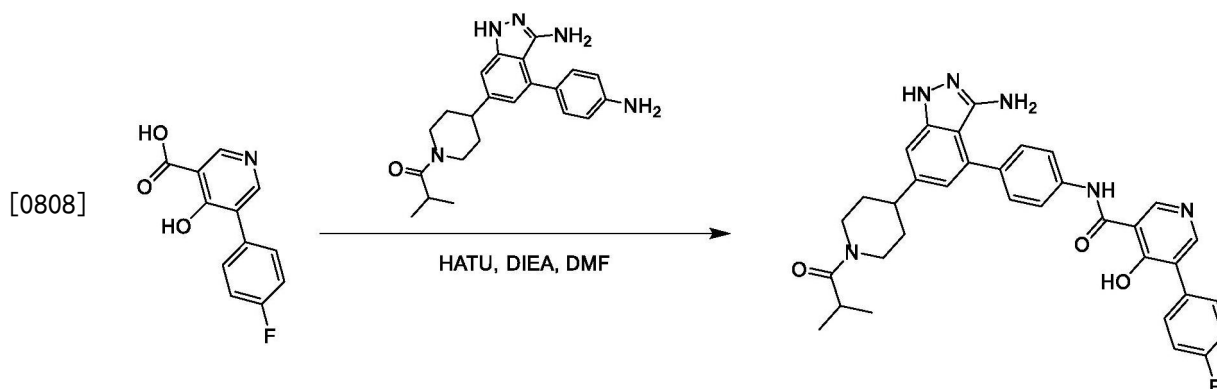


[0804] 在20℃下向化合物36-1 (1.00g, 4.59mmol, 1.00当量) 于二噁烷 (10.0mL) 和H₂O (2.00mL) 中的溶液中添加Pd (PPh₃)₄ (530mg, 458μmol, 0.100当量) 和Na₂CO₃ (972mg, 9.17mmol, 2.00当量) 以及化合物36-2 (963mg, 6.88mmol, 1.50当量)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出化合物36-1被完全消耗。LC-MS上示出了若干个新峰, 并且检测到期望的m/z (MS=234.0RT=0.688)。将反应混合物用1.00M HCl淬灭直到pH约为2, 然后用EtOAc 300mL (100mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (FA条件, 柱: Phenomenex luna C18 150*25.0mm*10.0um; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B%: 12.0%至42.0%, 10分钟) 进行进一步纯化。如通过LC-MS和H NMR证实, 获得化合物36-3 (0.150g, 643μmol, 14.0%产率, 100%纯度)。

[0805] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H)。

[0806] LC-MS: (M+H)⁺: 234.2

[0807] 步骤2. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺



[0809] 向化合物36-4 (80.0mg, 188μmol, 88.9%纯度, 1.00当量)、化合物36-3 (43.9mg,

188 μ mol, 100%纯度, 1.00当量) 和HATU(107mg, 282 μ mol, 1.50当量) 于DMF(5.00mL) 中的溶液中添加DIEA(73.1mg, 565 μ mol, 98.5 μ L, 3.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(10.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc(10.0mL*3) 萃取。将合并的有机层用水(5.00*3mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.200) 进行纯化并进一步通过制备型HPLC(HCl条件, 柱:3_Phenomenex Luna C18 75.0*30.0mm*3.00 μ m; 流动相:[水(HCl)-ACN]; B%:28.0%至48.0%, 8分钟) 进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实, 获得化合物36(20.0mg, 33.2 μ mol, 17.6%产率, 98.4%纯度)。

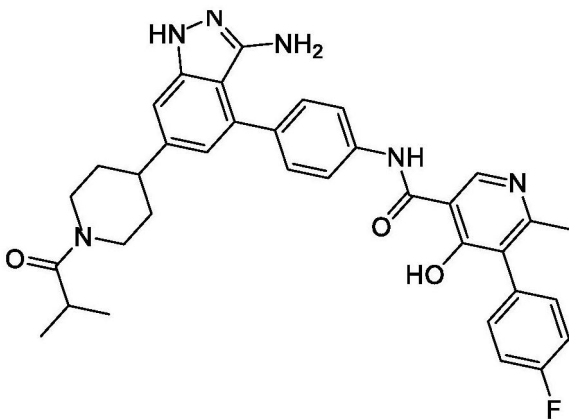
[0810] H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.15(s, 1H), 11.61(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.84-7.82(m, 2H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.29-7.27(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.73(s, 1H), 4.58(d, J=11.6Hz, 1H), 4.30(s, 2H), 4.07(d, J=12.8Hz, 1H), 3.16-3.13(m, 1H), 2.92-2.87(m, 2H), 2.57-2.50(m, 1H), 1.89-1.85(m, 2H), 1.62-1.47(m, 2H), 1.04-0.99(m, 6H)。

[0811] LC-MS:(M+H)⁺:593.3

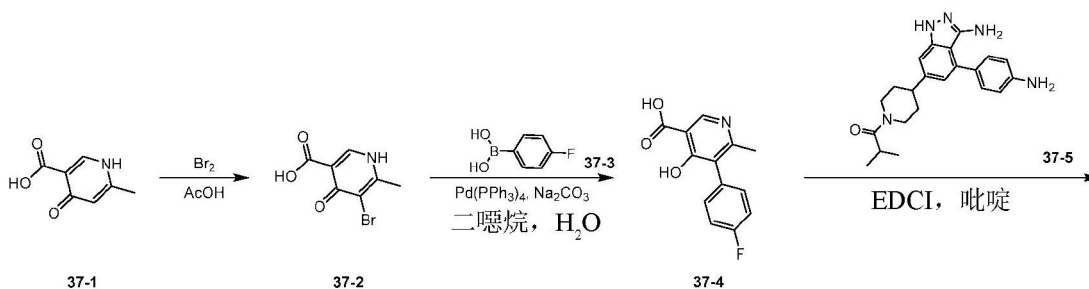
[0812] HPLC:纯度:98.9%(220nm)

[0813] 实施例15

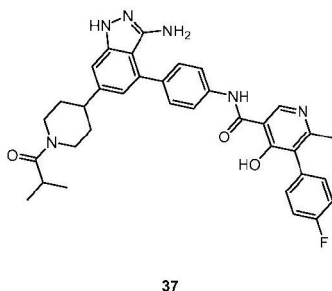
[0814]



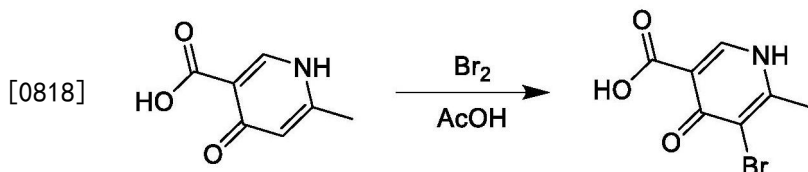
[0815] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基-6-甲基烟酰胺(化合物37)



[0816]



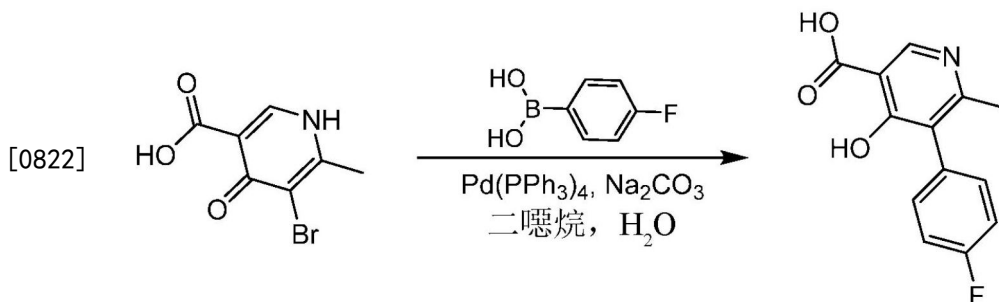
[0817] 步骤1. 5-溴-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸



[0819] 在20℃下向化合物37-1 (5.00g, 32.6mmol, 1.00当量) 于AcOH (50.0mL) 和H₂O (10.0mL) 中的溶液中逐滴添加Br₂ (6.26g, 39.1mmol, 2.02mL, 1.20当量)。将反应混合物在60℃下搅拌5小时。LC-MS示出起始材料被完全消耗。将反应混合物在减压下浓缩以去除AcOH, 然后用MeOH (30.0mL) 稀释, 然后过滤并将滤饼用MeOH (10.0mL) 洗涤。将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。通过¹H NMR证实, 获得呈白色固体的化合物37-2 (5.12g, 22.0mmol, 67.5%产率)。

[0820] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ15.77(s, 1H), 13.43(s, 1H), 8.55(s, 1H), 2.53(s, 3H)。

[0821] 步骤2. 5-(4-氟苯基)-4-羟基-6-甲基烟酸



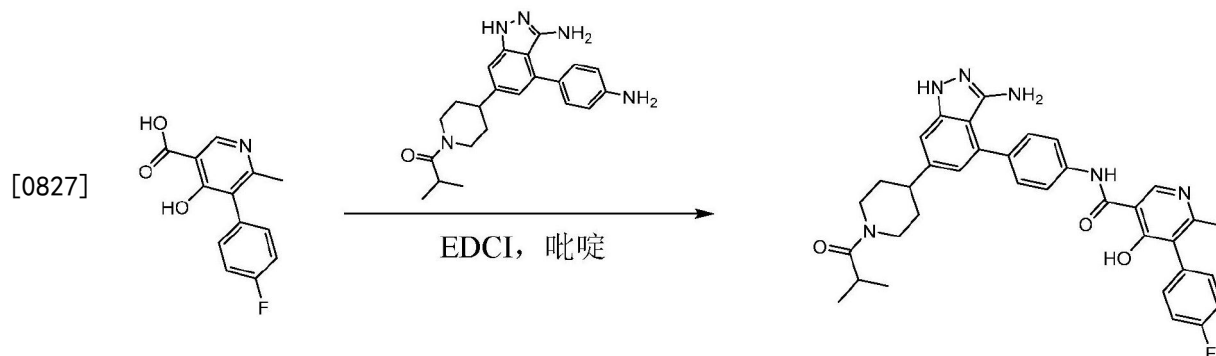
[0823] 在20℃下向化合物37-2 (2.00g, 8.62mmol, 1.00当量) 于二噁烷 (20.0mL) 和H₂O (4.00mL) 中的溶液中添加Na₂CO₃ (1.83g, 17.2mmol, 2.00当量) 和Pd(PPh₃)₄ (996mg, 861μmol, 0.100当量) 以及化合物37-3 (2.41g, 17.2mmol, 2.00当量)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出剩余约5%的起始材料。LC-MS上示出了若干个新峰, 并且检测到期望的m/z (MS=248.1RT=0.700)。将反应混合物用1M HCl淬灭直到pH约为2, 然后过滤并将滤

饼溶解于MeOH(10.0mL)和DCM(90.0mL)中,然后经无水Na₂SO₄干燥,然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物37-4(0.700g,2.69mmol,31.2%产率,95.0%纯度)。

[0824] ¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ13.11(s,1H),8.57(s,1H),7.35-7.25(m,4H),2.22(s,3H)。

[0825] LC-MS:(M+H)⁺:248.1

[0826] 步骤3.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基-6-甲基烟酰胺



[0828] 向化合物37-5(78.0mg,200μmol,97.0%纯度,1.00当量)和化合物37-4(46.9mg,180μmol,95.0%纯度,0.900当量)于吡啶(5.00mL)中的溶液中添加EDCI(153mg,801μmol,4.00当量)。将混合物在40℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(5.00mL)淬灭,然后用DCM:MeOH=10:1(10.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1,R_f(P1)=0.200)进行纯化并进一步通过制备型HPLC(HCl条件;柱:3_Phenomenex Luna C18 75.0*30.0mm*3.00um;流动相:[水(HCl)-ACN];B%:28.0%至48.0%,8分钟)进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物37(18.0mg,29.5μmol,14.7%产率,99.5%纯度)。

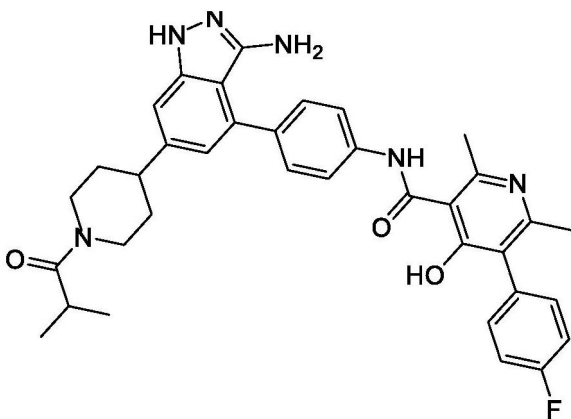
[0829] ¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ13.16(s,1H),11.60(s,1H),8.54(s,1H),7.80-7.78(m,2H),7.45-7.43(m,2H),7.33-7.06(m,4H),7.06(s,1H),6.72(s,1H),4.58(d,J=12.0Hz,1H),4.27(d,J=10.0Hz,1H),4.07(d,J=12.0Hz,1H),3.28-3.25(m,1H),3.16-3.09(m,1H),2.94-2.86(m,2H),2.70-2.62(m,1H),2.17(s,3H),1.89-1.85(m,2H),1.64-1.47(m,2H),1.03-0.99(m,6H)。

[0830] LC-MS:(M+H)⁺:607.4

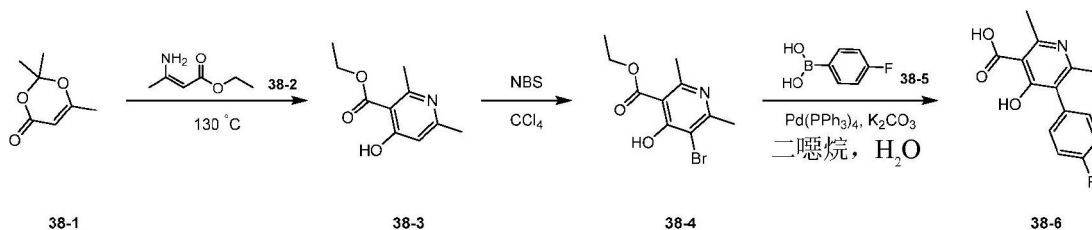
[0831] HPLC:纯度:99.5%(220nm)

[0832] 实施例16

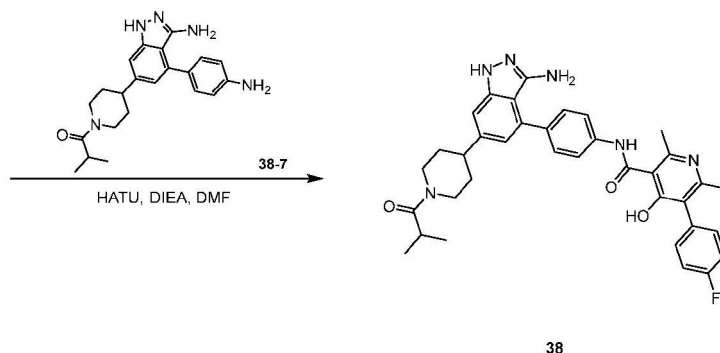
[0833]



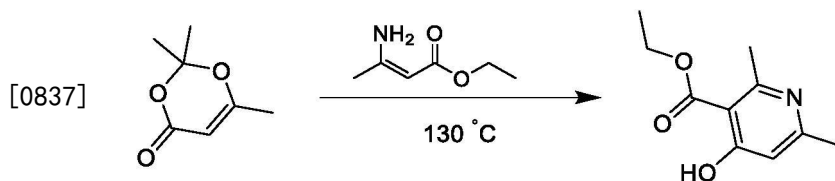
[0834] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基-2,6-二甲基烟酰胺(化合物38)



[0835]



[0836] 步骤1. 4-羟基-2,6-二甲基烟酸乙酯

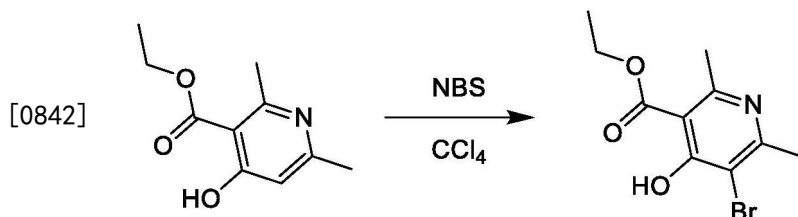


[0838] 将化合物38-1 (19.8g, 139mmol, 18.3mL, 1.80当量) 和化合物38-2 (10.0g, 77.4mmol, 1.00当量) 的混合物在130℃下搅拌5小时。TLC指示化合物38-2被完全消耗并且形成许多新斑点。根据TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1), 反应是混杂的。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物在25℃下用MTBE (50.0mL) 研磨20分钟。获得呈白色固体的化合物38-3 (4.80g, 24.5mmol, 31.7%产率, 100%纯度)。通过LC-MS和¹H NMR证实结构。

[0839] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.22 (t, J=6.80Hz, 3H)。

[0840] LC-MS: (M-H)⁻: 194.1

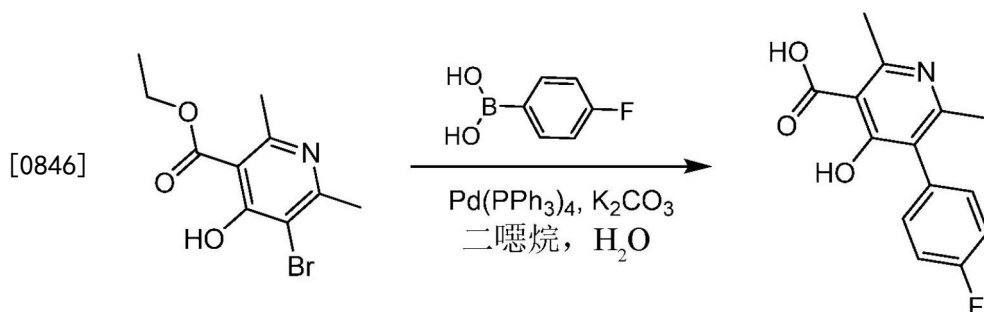
[0841] 步骤2. 5-溴-4-羟基-2,6-二甲基烟酸乙酯



[0843] 向化合物38-3(2.00g, 10.2mmol, 100%纯度, 1.00当量)于 CCl_4 (20.0mL)中的溶液中添加NBS(3.65g, 20.4mmol, 2.00当量)。将混合物在70℃下搅拌5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤并将滤饼用DCM(100mL)洗涤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=100:1至0:1)进行纯化。(DCM:MeOH=10:1)。获得呈白色固体的化合物38-4(2.50g, 9.12mmol, 89.0%产率)。通过 $^1\text{H NMR}$ 证实结构。

[0844] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.80(s, 1H), 4.22-4.20(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.24(t, $J=7.20\text{Hz}$, 3H)。

[0845] 步骤3. 5-(4-氟苯基)-4-羟基-2,6-二甲基烟酸

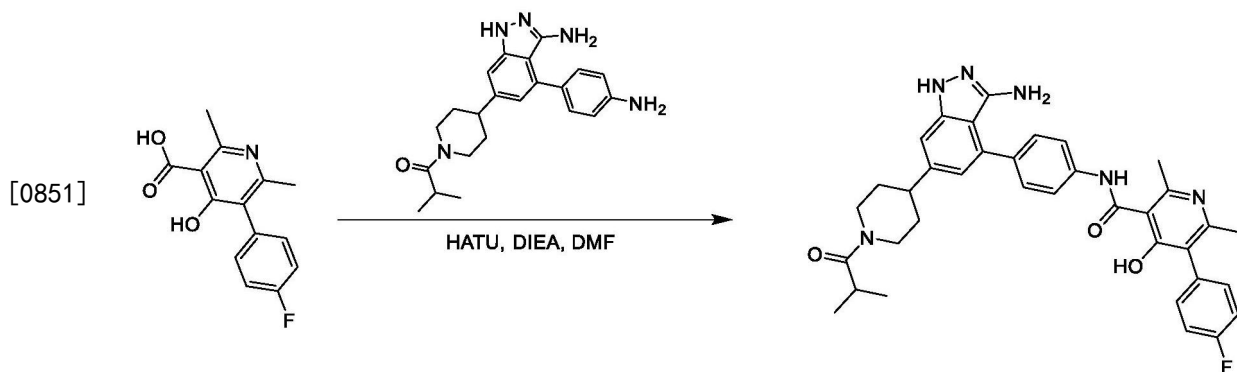


[0847] 向化合物38-4(1.00g, 3.65mmol, 1.00当量)和化合物38-5(612mg, 4.38mmol, 1.20当量)于二噁烷(10.0mL)和 H_2O (2.00mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (421mg, 364 μmol , 0.100当量)和 K_2CO_3 (1.01g, 7.30mmol, 2.00当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。TLC指示起始材料被完全消耗并形成许多新斑点。根据TLC(DCM:MeOH=10:1),反应是混杂的。将反应混合物用 H_2O (80.0mL)稀释并用EtOAc(100mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物用MeOH:MTBE=1:10(20.0mL)在15℃下研磨60分钟。获得呈灰色固体的化合物38-6(0.550g, 2.02mmol, 55.4%产率, 96.1%纯度)。通过 $^1\text{H NMR}$ 和LC-MS证实结构。

[0848] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.73(s, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 2.79(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

[0849] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 261.9

[0850] 步骤4. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基-2,6-二甲基烟酰胺



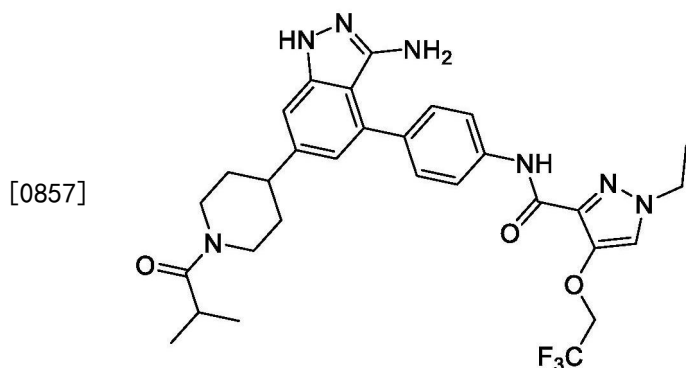
[0852] 向化合物38-7 (60.0mg, 138 μ mol, 87.3%纯度, 1.00当量)、化合物38-6 (37.7mg, 138 μ mol, 96.1%纯度, 1.00当量) 和HATU (79.2mg, 208 μ mol, 1.50当量) 于DMF (3.00mL) 中的溶液中添加DIEA (53.8mg, 416 μ mol, 72.5 μ L, 3.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物通过添加水 (30.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (30.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (60.0mL*5) 和盐水 (60.0mL*3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (板1, DCM:MeOH=8:1, R_f (P1) =0.40) 进行纯化并进一步通过制备型HPLC (柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流动相:[水(HCl)-ACN]; B%:28%至48%, 8分钟) 进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实, 获得化合物38 (15.0mg, 23.3 μ mol, 16.8%产率, 96.5%纯度)。

[0853] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.23 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.58 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H), 1.07-0.99 (m, 6H)。

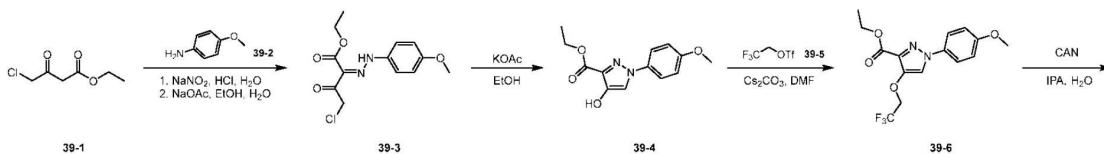
[0854] LC-MS: (M+H)⁺:621.4

[0855] HPLC:纯度:98.0% (220nm)

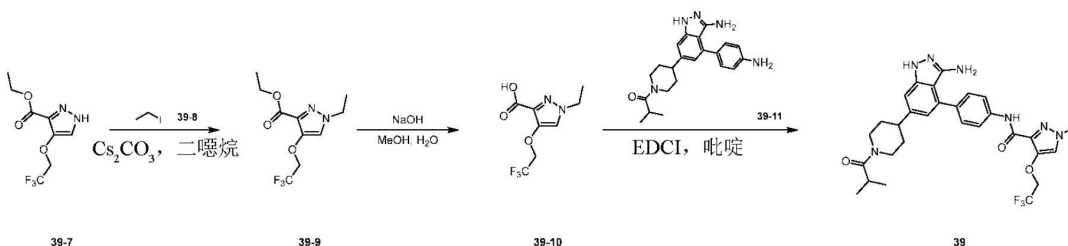
[0856] 实施例17



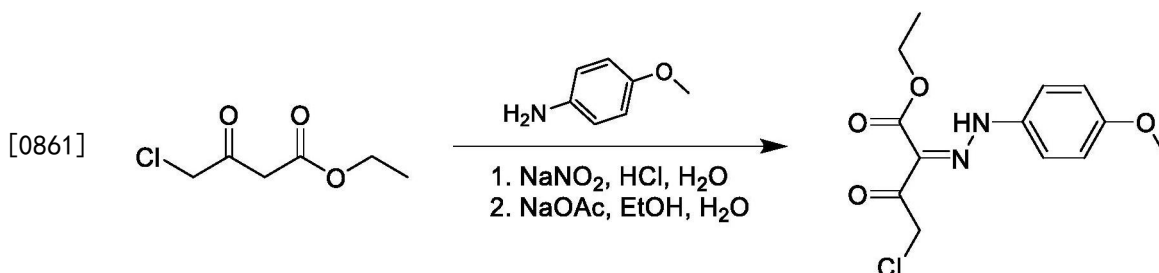
[0858] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-乙基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(化合物39)



[0859]



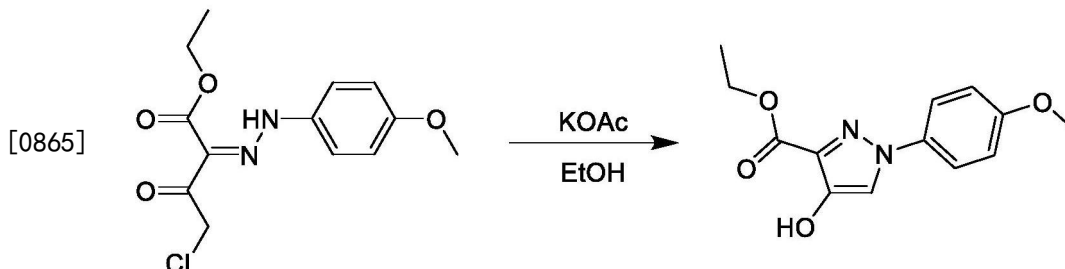
[0860] 步骤1. (Z)-4-氯-2-(2-(4-甲氧基苯基)亚肼基)-3-氧代丁酸乙酯



[0862] 在10℃下向HCl (3.00M, 45.0mL, 3.33当量) 的溶液中缓慢添加化合物39-2 (5.00g, 40.6mmol, 1.00当量)。然后将化合物冷却到0℃, 并且添加NaNO₂ (2.94g, 42.6mmol, 1.05当量) 于H₂O (10.0mL) 中的溶液, 混合物变为黄色溶液 (溶液A)。在0℃至5℃下向化合物39-1 (7.35g, 44.6mmol, 1.10当量) 和NaOAc (16.6g, 203mmol, 5.00当量) 于EtOH (10.0mL) 和H₂O (10.0mL) 中的混合物中添加溶液A。然后将混合物在15℃下搅拌1小时。TLC指示化合物39-2 被完全消耗并且形成一个新斑点。根据TLC, 反应是干净的。(石油醚:乙酸乙酯=1:1, R_f (P1)=0.300)。将混合物过滤, 并且将滤饼用水 (200mL) 洗涤并经高真空干燥以得到呈黄色固体的产物。获得呈黄色固体的化合物39-3 (10.0g, 33.4mmol, 82.4%产率)。通过¹H NMR证实结构。

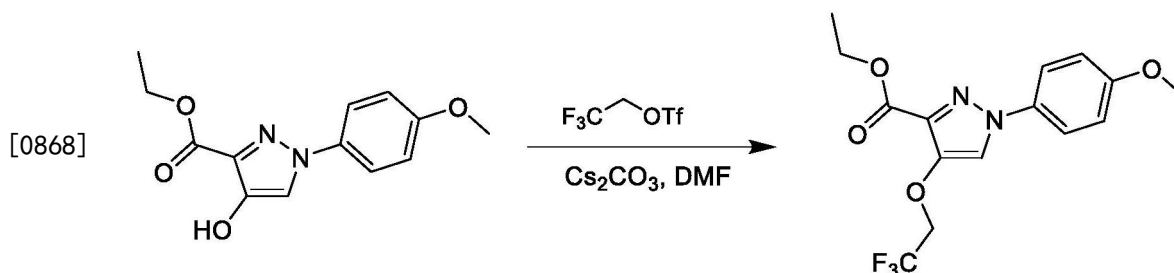
[0863] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.30 (t, J=2.80Hz, 3H)。

[0864] 步骤2. 4-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



[0866] 向化合物39-3 (5.00g, 16.7mmol, 1.00当量) 于EtOH (50.0mL) 中的溶液中添加KOAc (3.29g, 33.4mmol, 2.00当量)。将混合物在78℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以去除EtOH。将残余物用H₂O (100mL) 稀释, 并且用EtOAc (100mL*2) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物39-4 (4.00g, 15.2mmol, 91.1%产率)。

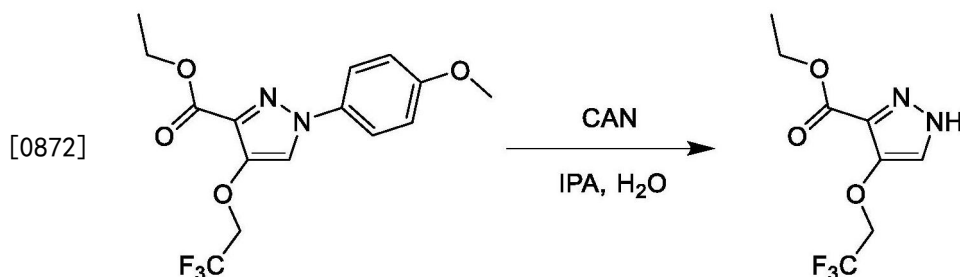
[0867] 步骤3. 1-(4-甲氧基苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



[0869] 向化合物39-4(4.00g,15.2mmol,1.00当量)于DMF(20.0mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (9.94g,30.5mmol,2.00当量)和化合物39-5(4.25g,18.3mmol,1.20当量)。将混合物在 20°C 下搅拌10小时。LC-MS示出起始材料被消耗并发现了期望的质量。将混合物用水(40.0mL)稀释,用METB(20.0mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(25.0mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。通过H NMR证实,获得呈棕色固体的化合物39-6(4.90g,14.2mmol,93.3%产率)。

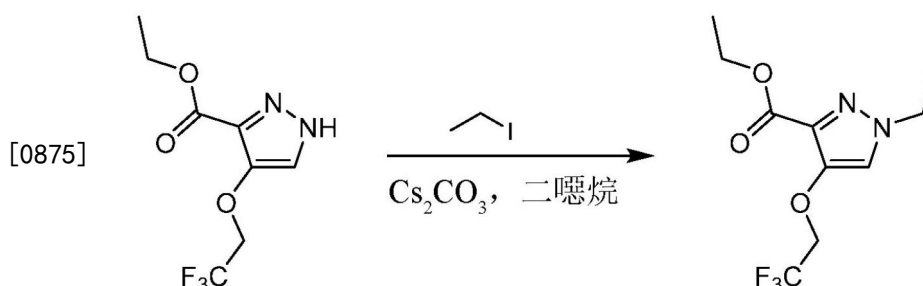
[0870] H NMR:(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.56(s,1H),7.74-7.72(m,2H),7.11-7.09(m,2H),4.77-4.70(m,2H),4.34-4.27(m,2H),3.81(s,3H),1.30(t,J=7.20Hz,3H)。

[0871] 步骤4. 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



[0873] 在 0°C 下向化合物39-6(4.90g,14.2mmol,1.00当量)于IPA(30.0mL)中的溶液中添加CAN(27.3g,49.8mmol,24.8mL,3.50当量)于 H_2O (30.0mL)中的溶液。将混合物在 20°C 下搅拌10小时。LC-MS示出发现了期望的质量。将反应混合物用EtOAc(30.0mL*2)萃取。将合并的有机层用 NaHCO_3 饱和水溶液(30.0mL*2)、盐水(50.0mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过反相HPLC(0.100% HCl条件)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物39-7(1.30g,5.46mmol,38.3%产率)。

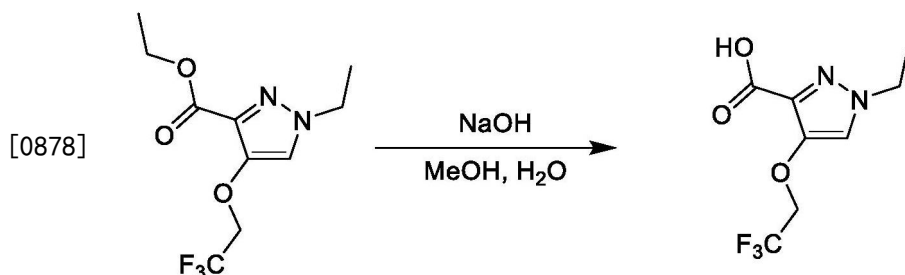
[0874] 步骤5. 1-乙基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



[0876] 向化合物39-7(1.30g,5.46mmol,1.00当量)于二噁烷(20.0mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (3.56g,10.9mmol,2.00当量)和化合物39-8(1.28g,8.19mmol,654 μL ,1.50当量)。将混合物在 20°C 下搅拌10小时。LC-MS示出起始材料被消耗并发现了期望的质量。将混合物过

滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物39-9(1.55g,粗产物)。

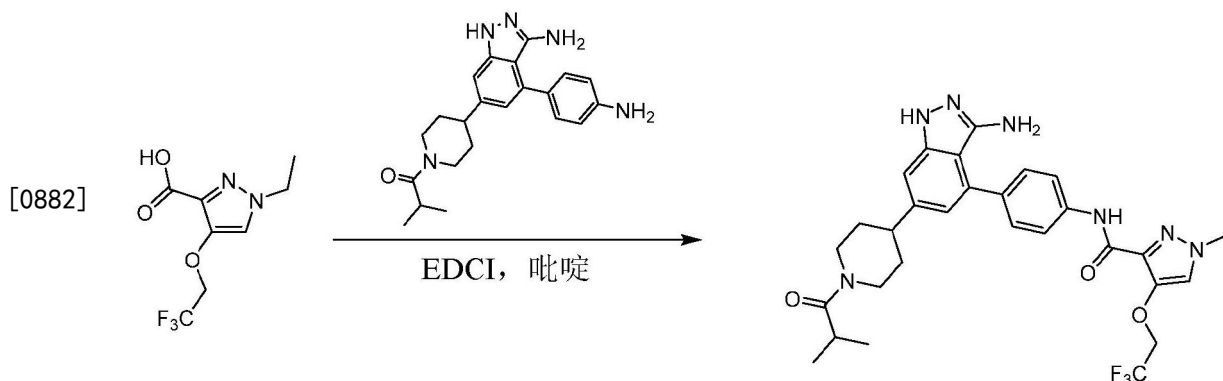
[0877] 步骤6. 1-乙基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸



[0879] 在0℃下向化合物39-9(700mg, 2.63mmol, 1.00当量)于MeOH(6.00mL)中的溶液中添加含NaOH(210mg, 5.26mmol, 2.00当量)的H₂O(6.00mL)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。TLC(PE:EtOAc=1:1, R_f(R1)=0.300)指示起始材料被完全消耗。在0℃下将混合物用HCl(1M)调整到pH=3,并且用DCM(50.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并且在减压下将溶剂蒸发。通过¹H NMR证实,获得呈白色固体的化合物39-10(550mg, 2.31mmol, 87.8%产率)。

[0880] ¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ12.57(s, 1H), 7.83(s, 1H), 4.64-4.57(m, 2H), 4.12-4.07(m, 2H), 1.36(t, J=7.20Hz, 3H)。

[0881] 步骤7.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-乙基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0883] 向化合物39-11(50.0mg, 122μmol, 92.7%纯度, 1.00当量)和化合物39-10(26.3mg, 110μmol, 0.900当量)于吡啶(3.00mL)中的溶液中添加EDCI(94.1mg, 491μmol, 4.00当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用DCM(60.0mL)稀释并用水(20.0mL*3)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:3_Phenomenex Luna C18 75.0*30.0mm*3.00μm;流动相:[水(HCl)-ACN];B%:28.0%至48.0%,8分钟)进行纯化。如通过¹H NMR和LC-MS证实,获得化合物39(15.0mg, 24.9μmol, 20.2%产率, 99.3%纯度)。

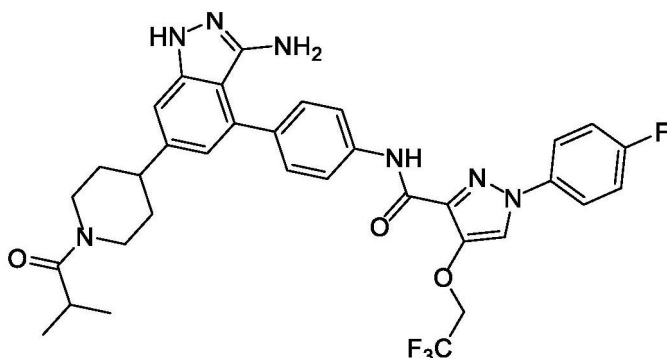
[0884] ¹H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ11.61(s, 1H), 9.97(s, 1H), 7.93-7.90(m, 3H), 7.45-7.43(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.72(s, 1H), 4.75-4.68(m, 2H), 4.59(d, J=13.6Hz, 1H), 4.30(s, 2H), 4.21-4.15(m, 2H), 4.07(d, J=13.2Hz, 1H), 3.16-3.10(m, 1H), 2.94-2.87(m, 2H), 2.63-2.60(m, 1H), 1.93-1.85(m, 2H), 1.62-1.50(m, 2H), 1.45-1.41(m, 3H), 1.04-0.99(m, 6H)。

[0885] LC-MS: (M+H)⁺: 598.4

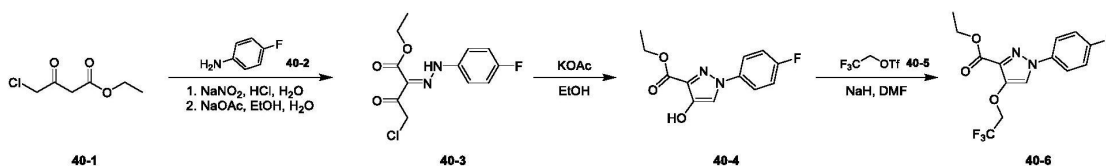
[0886] HPLC: 纯度: 99.3% (220nm)

[0887] 实施例18

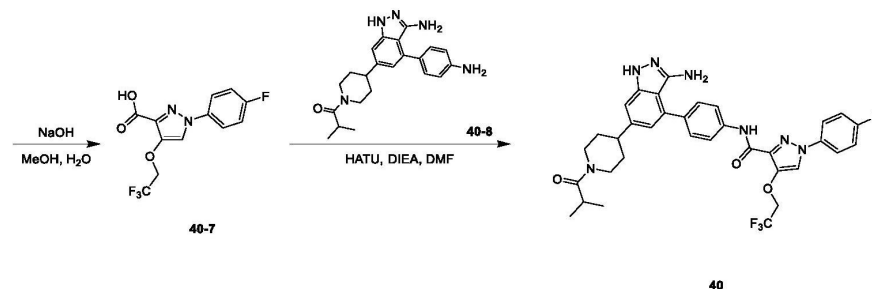
[0888]



[0889] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(化合物40)

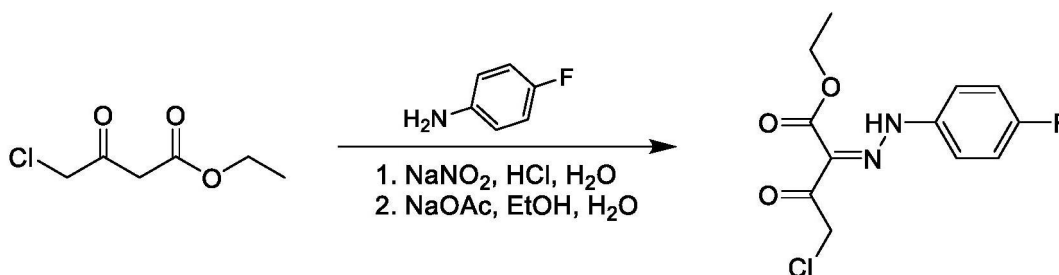


[0890]



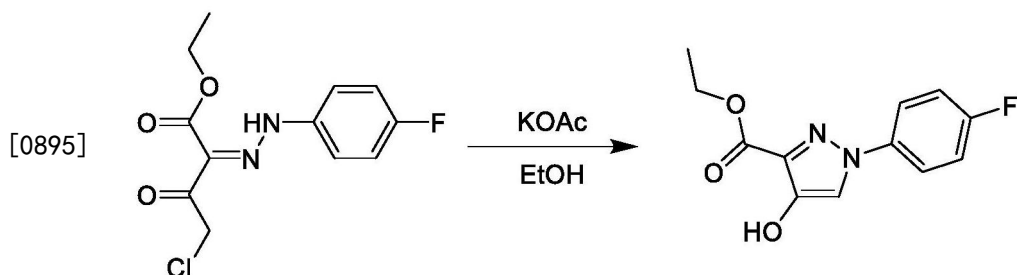
[0891] 步骤1. (Z)-4-氯-2-(2-(4-氟苯基)亚肼基)-3-氧代丁酸乙酯

[0892]



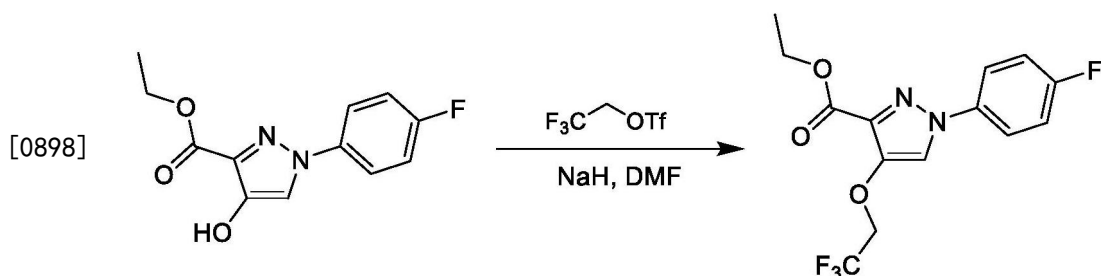
[0893] 在0℃下向HCl (3.00M, 45.0mL, 3.00当量) 中添加化合物40-2 (5.00g, 45.0mmol, 4.31mL, 1.00当量), 然后在0℃下向反应混合物添加含NaNO₂ (3.26g, 47.2mmol, 1.05当量) 的H₂O (10.0mL)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。在第一次监测后, 在0℃下向含化合物40-1 (8.15g, 49.5mmol, 1.10当量) 和NaOAc (18.4g, 224mmol, 5.00当量) 的EtOH (50.0mL) 和H₂O (50.0mL) 中逐滴添加先前的反应混合物。将反应混合物在20℃下搅拌5小时。LC-MS示出化合物40-2被完全消耗。LC-MS上示出了一个具有期望的m/z (MS=287, RT=0.891) 的主峰。将反应混合物过滤并将滤饼用H₂O (50.0mL*2) 洗涤, 然后在减压下浓缩以得到残余物。获得呈红色固体的化合物40-3 (12.0g, 粗产物)。

[0894] 步骤2. 1-(4-氟苯基)-4-羟基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



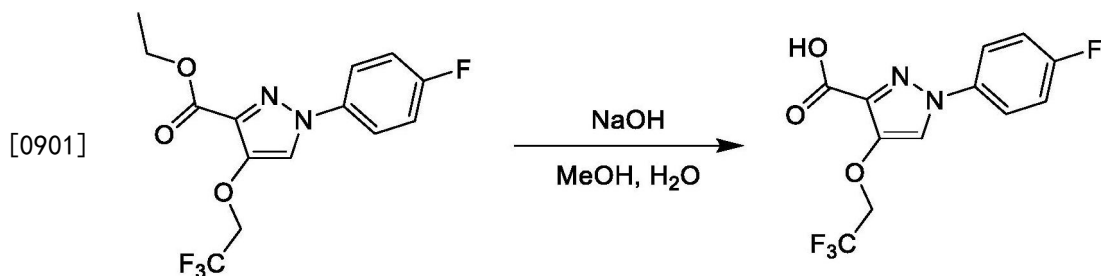
[0896] 在20℃下向化合物40-3 (12.0g, 41.8mmol, 1.00当量) 于EtOH (100mL) 中的溶液中添加KOAc (8.22g, 83.7mmol, 2.00当量)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。LC-MS示出化合物40-3被完全消耗。LC-MS上示出了一个具有期望的m/z (MS=251, RT=0.788) 的主峰。将反应混合物在减压下浓缩以去除EtOH, 然后用H₂O (100mL) 稀释, 并且然后用EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈红色固体的化合物40-4 (10.4g, 粗产物)。

[0897] 步骤3. 1-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



[0899] 在20℃下向化合物40-4 (2.00g, 7.99mmol, 1.00当量) 于DMF (20.0mL) 中的溶液中添加NaH (639mg, 15.9mmol, 60.0%纯度, 2.00当量)。将反应混合物在20℃下搅拌30分钟。在20℃下向反应混合物添加化合物40-5 (3.71g, 15.9mmol, 2.00当量)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。LC-MS示出化合物40-4被完全消耗。LC-MS上示出了一个具有期望的m/z (MS=333, RT=0.895) 的主峰。将反应混合物用H₂O (60.0mL) 稀释, 然后用EtOAc (60mL*3) 萃取。将合并的有机层用H₂O (60.0mL) 和盐水 (60.0mL) 洗涤, 然后经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈棕色固体的化合物40-6 (4.00g, 粗产物)。

[0900] 步骤4. 1-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酸



[0902] 在20℃下向化合物40-6 (3.50g, 10.5mmol, 1.00当量) 于MeOH (20.0mL) 中的溶液中添加含NaOH (842mg, 21.0mmol, 2.00当量) 的H₂O (20.0mL)。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。LC-MS示出化合物40-6被完全消耗。LC-MS上示出了一个具有期望的m/z (MS=305 RT=0.810) 的主峰。HPLC示出了对应的峰以指导纯化。将反应混合物用1M HCl淬灭直到pH约为

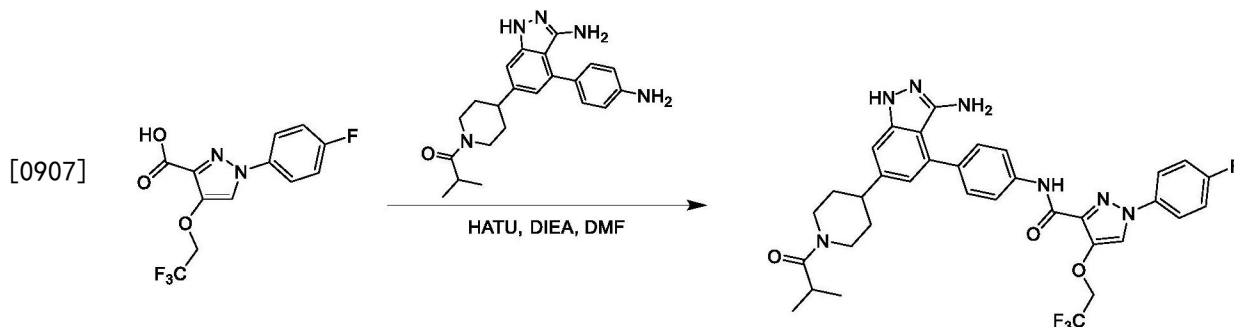
2,然后在减压下浓缩以去除MeOH。将水相用EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (FA条件,柱:Phenomenex luna C18 (250*70mm,10um);流动相:[水(FA)-ACN];B%:30%至60%,21分钟)进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实,获得呈白色固体的化合物40-7 (1.50g,4.93mmol,46.8%产率,100%纯度)。

[0903] HPLC:纯度:87.6% (220nm)

[0904] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ13.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 2H)。

[0905] LC-MS: (M+H)⁺:305.0

[0906] 步骤5.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0908] 向化合物40-8 (50.0mg,128μmol,97.0%纯度,1.00当量)于DMF (3.00mL)中的溶液中添加化合物40-7 (37.1mg,122μmol,100%纯度,0.950当量)、HATU (73.2mg,192μmol,1.50当量)和DIEA (49.8mg,385μmol,67.1μL,3.00当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物通过添加水 (30.0mL) 淬灭,然后用EtOAc (30.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (60.0mL*5) 和盐水 (60.0mL*3) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1,R_f (P1)=0.40)进行纯化并进一步通过制备型HPLC (柱:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;流动相:[水(HCl)-ACN];B%:36%至56%,8分钟)进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物40 (11.0mg,15.7μmol,12.2%产率,94.8%纯度)。

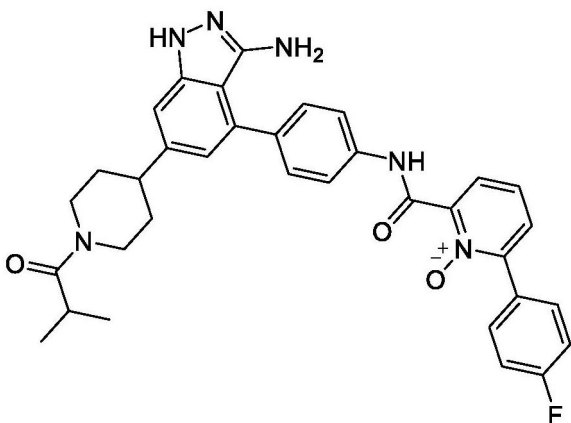
[0909] H NMR: (400MHz, MeOD) δ8.34 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 4H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.74-4.68 (m, 3H), 4.20 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 6H)。

[0910] LC-MS: (M+H)⁺:664.4

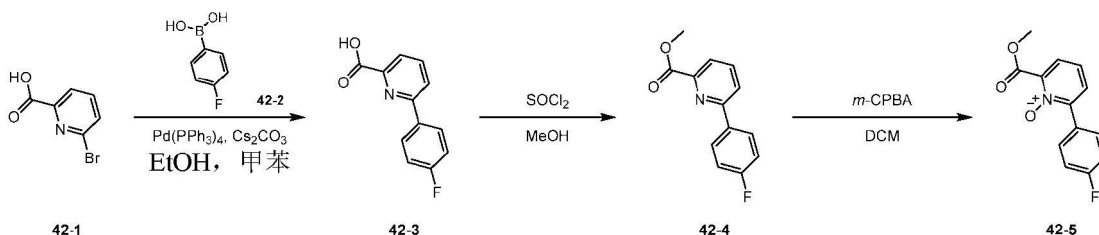
[0911] HPLC:纯度:94.8% (220nm)

[0912] 实施例19

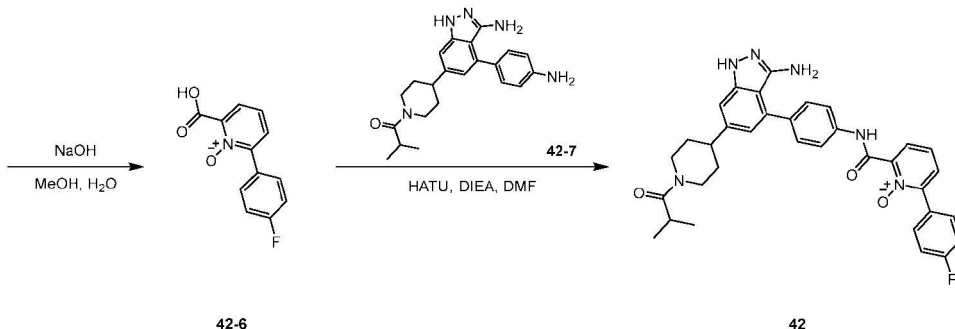
[0913]



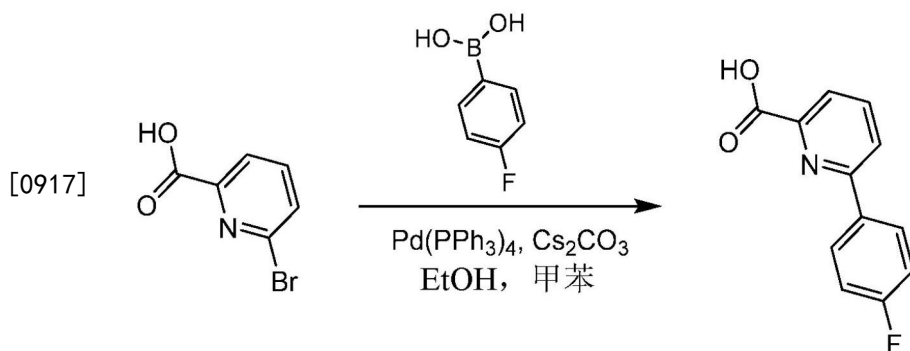
[0914] 2-((4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶1-氧化物(化合物42)



[0915]



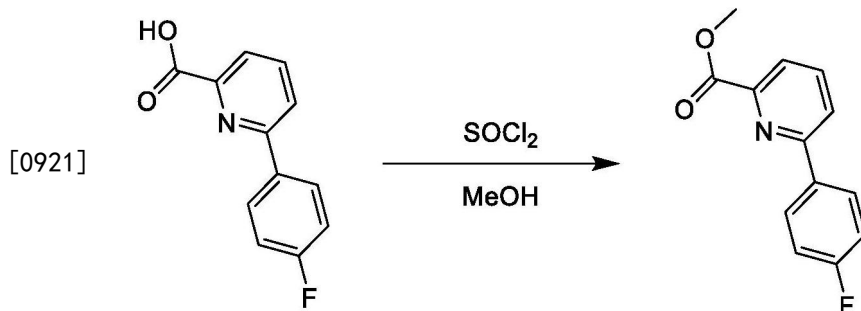
[0916] 步骤1. 6-(4-氟苯基)吡啶甲酸



[0918] 在20℃下向化合物42-1 (1.00g, 4.95mmol, 1.20当量) 和化合物42-2 (577mg, 4.13mmol, 1.00当量) 于EtOH (10.0mL) 和甲苯 (10.0mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (2.69g, 8.25mmol, 2.00当量) 和Pd(PPh₃)₄ (95.3mg, 82.5μmol, 0.0200当量)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出化合物42-2被完全消耗。将反应混合物用1.00M HCl淬灭直到pH约为3, 然后过滤并在减压下浓缩以去除EtOH和甲苯。将残余物过滤并将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。通过H NMR证实, 获得呈红色固体的化合物42-3 (1.04g, 粗产物)。

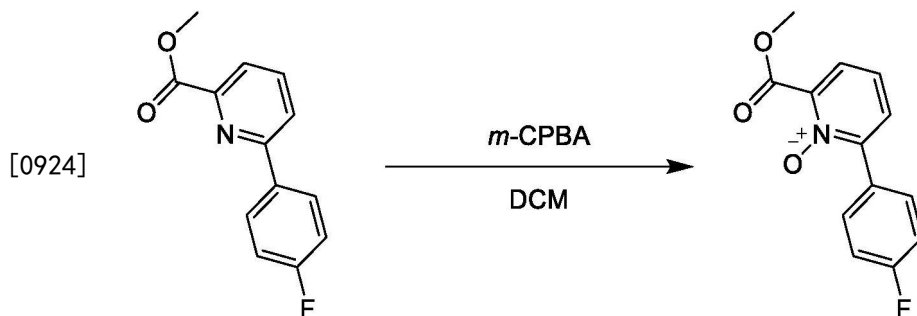
[0919] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (m, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 8.24-8.23 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H)。

[0920] 步骤2. 6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯



[0922] 在20℃下向化合物42-3 (850mg, 3.91mmol, 1.00当量) 于MeOH (10.0mL) 中的溶液中添加SOCl₂ (931mg, 7.83mmol, 567μL, 2.00当量)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时。LC-MS示出起始材料被完全消耗。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液淬灭直到pH约为8, 然后用EtOAc 30.0mL (10.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈淡黄色油状物的化合物42-4 (1.00g, 粗产物)。

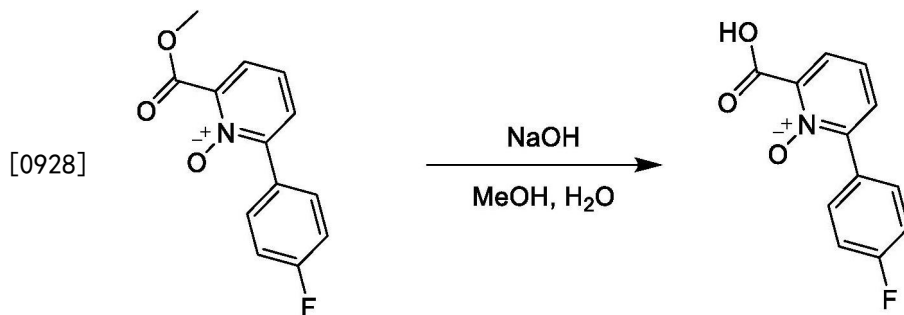
[0923] 步骤3. 2-(4-氟苯基)-6-(甲氧羰基)吡啶1-氧化物



[0925] 在0℃下向化合物42-4 (300mg, 1.30mmol, 1.00当量) 于DCM (10.0mL) 中的溶液中添加m-CPBA (1.12g, 5.19mmol, 80.0%纯度, 4.00当量)。将混合物加热到40℃, 保持12小时。LC-MS示出检测到约30.0%的期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (20.0mL) 和水 (20.0mL) 稀释, 用DCM (30.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (PE:EtOAc=1:1, R_f(P1)=0.1) 进行纯化。获得呈白色固体的化合物42-5 (80.0mg, 323μmol, 24.9%产率, 100%纯度)。

[0926] LC-MS: (M+H)⁺: 248.1

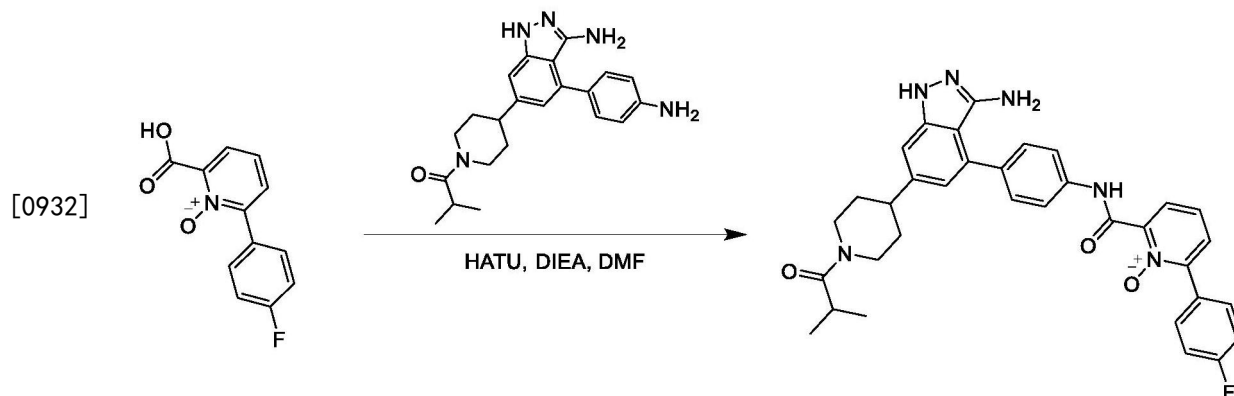
[0927] 步骤4. 2-羧基-6-(4-氟苯基)吡啶1-氧化物



[0929] 在0℃下向化合物42-5(160mg, 647 μ mol, 1.00当量)于MeOH(3.00mL)中的溶液中添加NaOH(1.00M, 1.50mL, 2.32当量), 将混合物在20℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将残余物浓缩以去除溶剂, 然后溶解于水(10.0mL)中, 在0℃下用1.00M HCl调整pH=3, 用DCM(10.0mL*3)萃取, 将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。获得呈淡黄色固体的42-6(130mg, 557 μ mol, 86.1%产率)。

[0930] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.33 (m, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H)。

[0931] 步骤5. 2-((4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶1-氧化物



[0933] 向化合物42-7(50.0mg, 122 μ mol, 92.7%纯度, 1.00当量)、42-6(25.7mg, 110 μ mol, 0.900当量)和HATU(70.0mg, 184 μ mol, 1.50当量)于DMF(4.00mL)中的溶液中添加DIEA(47.6mg, 368 μ mol, 64.1 μ L, 3.00当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物通过添加水(30.0mL)淬灭, 然后用EtOAc(10.0mL*5)萃取。将合并的有机层用水(10.0mL*5)和盐水(10.0mL*3)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.400)进行纯化并进一步通过制备型HPLC(FA条件; 柱:Phenomenex Synergi C18 150.0*25.0mm*10.0 μ m; 流动相:[水(FA)-ACN]; B%:41.0%至71.0%, 10分钟)进行纯化。如通过¹H NMR、LC-MS和HPLC证实, 获得化合物42(23.0mg, 38.2 μ mol, 31.1%产率, 98.5%纯度)。

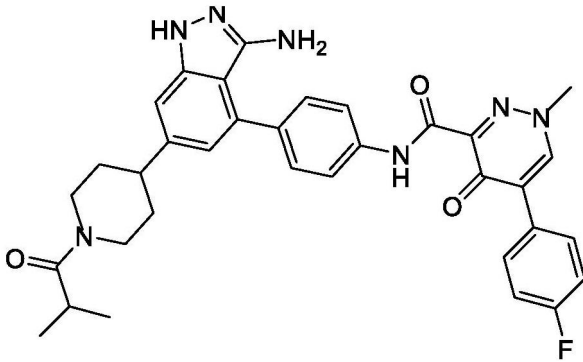
[0934] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 5H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.83-2.60 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.07-0.99 (m, 6H)。

[0935] LC-MS: (M+H)⁺: 593.3

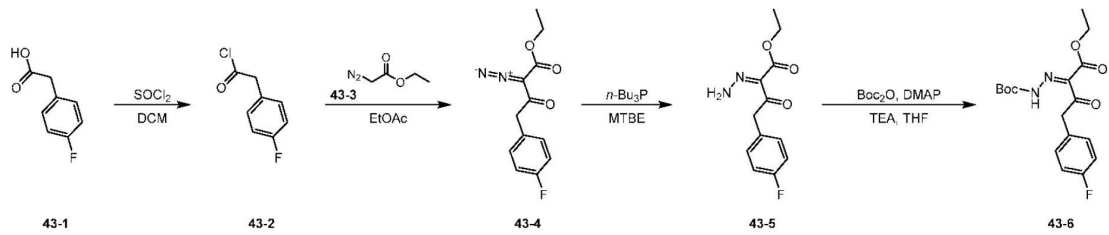
[0936] HPLC: 纯度: 98.5% (220nm)

[0937] 实施例20

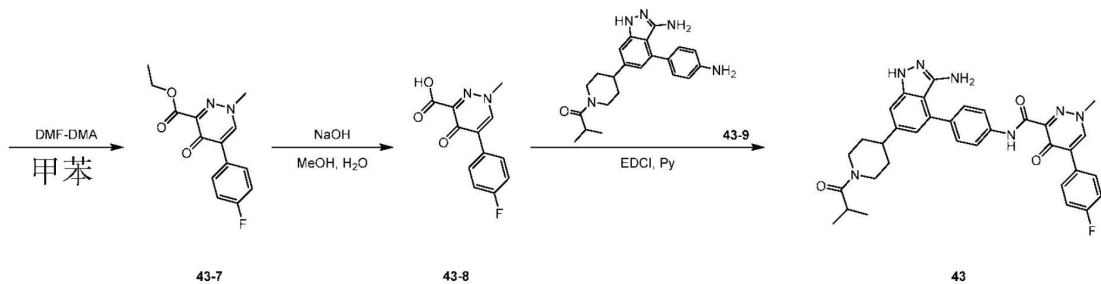
[0938]



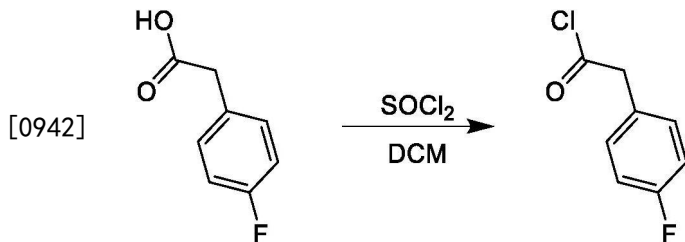
[0939] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢咪唑-3-甲酰胺(化合物43)



[0940]

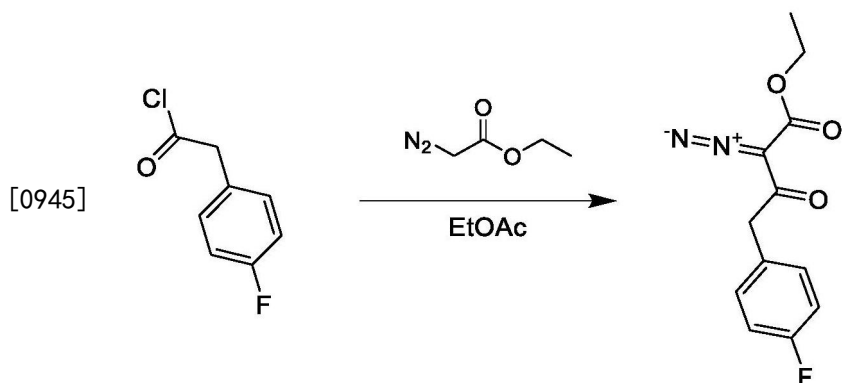


[0941] 步骤1. 2-(4-氟苯基)乙酰氯



[0943] 向化合物43-1 (10.0g, 64.8mmol, 1.00当量) 于DCM (100mL) 中的溶液中添加SOCl₂ (9.26g, 77.8mmol, 5.65mL, 1.20当量)。将混合物在20℃下搅拌10小时。TLC (PE:EtOAc=3:1) 示出起始材料被消耗并形成了主要的新斑点。将混合物在真空中浓缩。获得呈黄色油状物的粗产物43-2 (11.0g, 粗产物)。

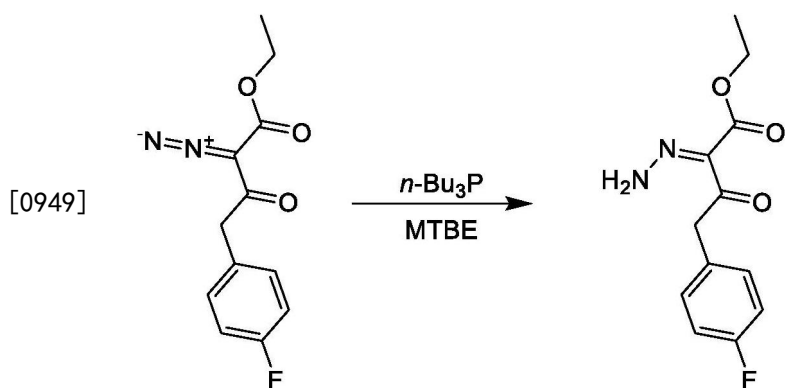
[0944] 步骤2. 2-重氮基-4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯



[0946] 在0℃下向化合物43-2(11.0g,63.7mmol,1.00当量)于EtOAc(100mL)中的溶液中添加化合物43-3(14.5g,127mmol,13.3mL,2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌10小时。LC-MS示出发现了期望的质量。将混合物用饱和K₂CO₃(10.0mL)稀释,并且搅拌20分钟。将混合物分离并用EtOAc(10.0mL*3)萃取水相。将合并的有机层用盐水(10.0mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,PE:EtOAc=100:0至100:1)(PE:EtOAc=5:1,R_f(P1)=0.400)进行纯化。通过H NMR证实,获得呈黄色固体的化合物43-4(4.70g,18.7mmol,29.4%产率)。

[0947] H NMR:(400MHz,CDC1₃) δ7.31-7.27(m,2H),7.05-7.01(m,2H),4.38-4.32(m,2H),4.16(s,2H),1.39-1.35(m,3H)。

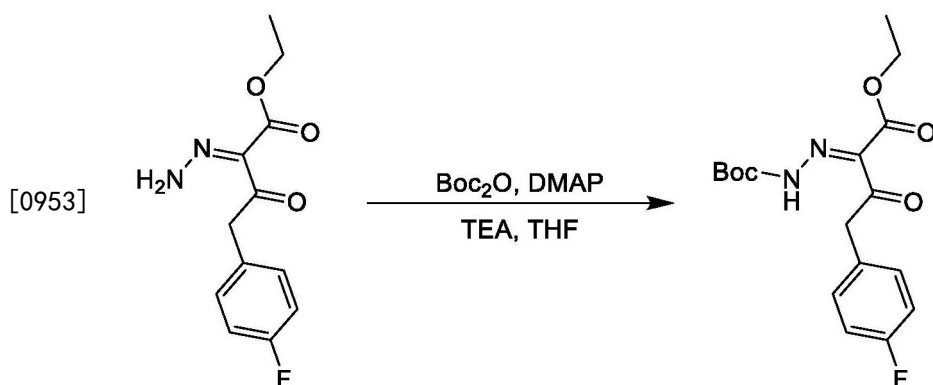
[0948] 步骤3.(E)-4-(4-氟苯基)-2-亚肼基-3-氧代丁酸乙酯



[0950] 在0℃下向化合物43-4(3.00g,11.9mmol,1.00当量)于MTBE(15.0mL)中的溶液中添加n-Bu₃P(2.91g,14.3mmol,3.55mL,1.20当量)。将混合物在20℃下搅拌10小时。LC-MS示出发现了期望的质量。H NMR示出有期望的产物。添加EtOAc(10.0mL)和水(20.0mL),并且将层分离。将有机相用饱和盐水(20.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。获得呈黄色油状物的化合物43-5(3.00g,11.8mmol,99.2%产率)。

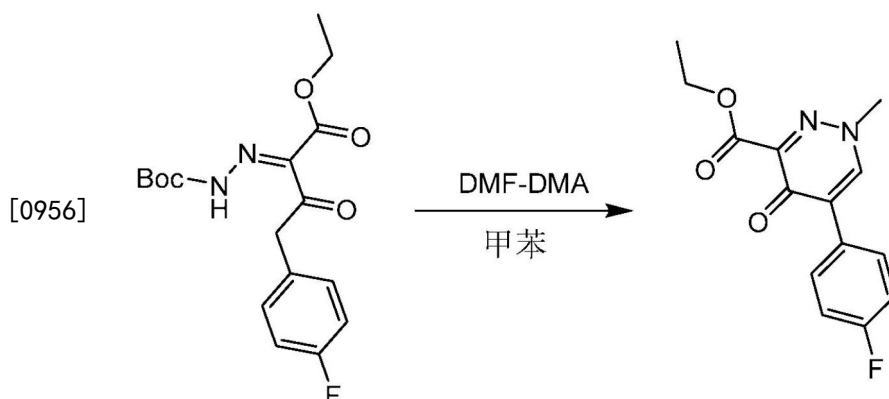
[0951] H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ7.23-7.19(m,2H),7.11-7.07(m,2H),4.09-4.04(m,2H),3.92(s,2H),3.32(s,2H),1.17-1.15(m,3H)。

[0952] 步骤4.(E)-2-(1-乙氧基-4-(4-氟苯基)-1,3-二氧丁烷-2-亚基)肼-1-甲酸叔丁酯



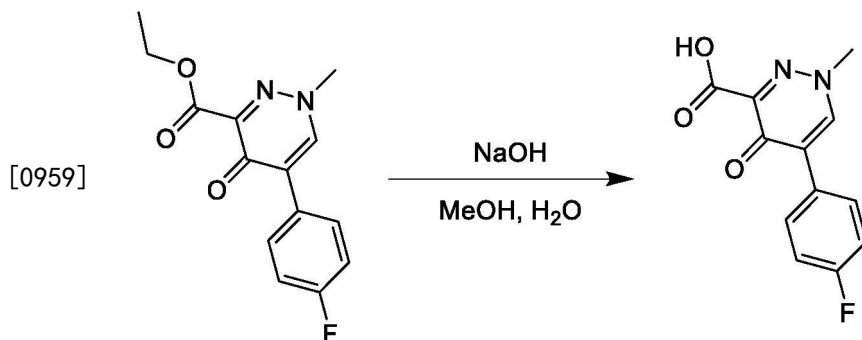
[0954] 向化合物43-5 (1.00g, 3.96mmol, 1.00当量) 于THF (10.0mL) 中的溶液中添加DMAP (145mg, 1.19mmol, 0.300当量)、TEA (882mg, 8.72mmol, 1.21mL, 2.20当量) 和 Boc_2O (1.73g, 7.93mmol, 1.82mL, 2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌4小时。LC-MS示出起始材料被完全消耗并发现了期望的质量。将混合物用EtOAc (15.0mL) 和水 (10.0mL) 稀释, 然后分离。将有机层用盐水 (10.0mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。获得呈黄色油状物的化合物43-6 (1.10g, 3.12mmol, 78.7%产率)。

[0955] 步骤5. 5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酸乙酯



[0957] 向化合物43-6 (1.00g, 2.84mmol, 1.00当量) 于甲苯 (10.0mL) 中的溶液中添加DMF-DMA (675mg, 5.66mmol, 752 μL , 2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌10小时。LC-MS示出起始材料被完全消耗。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , PE:EtOAc = 100:0 至 100:30) (PE:EtOAc = 1:1, R_f (P1) = 0.400) 进行纯化。通过2D NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物43-7 (0.500g, 1.81mmol, 63.7%产率)。

[0958] 步骤6. 5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酸



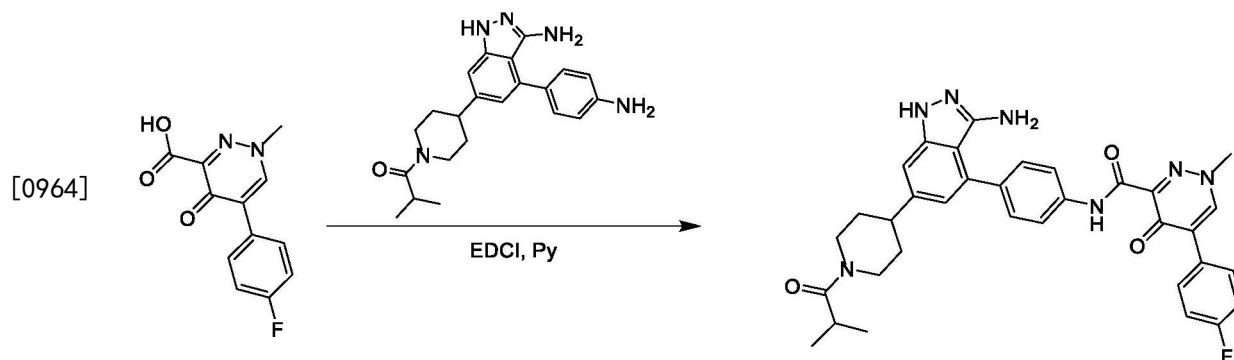
[0960] 在0℃下向化合物43-7 (100mg, 361 μmol , 1.00当量) 于MeOH (1.00mL) 中的溶液中添加

加含NaOH (28.9mg, 723 μ mol, 2.00当量)的H₂O (1.00mL)。将混合物在20℃下搅拌6小时。TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f(R1) = 0.800) 示出起始材料被完全消耗。在0℃下将混合物用HCl (1M) 调整PH=3, 并且用DCM (50.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 并且在减压下将溶剂蒸发。将残余物通过制备型HPLC (FA条件; 柱: Unisil3-100C18 Ultra 150*50.0mm*3.00 μ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 12.0%至42.0%, 7分钟) 进行纯化。通过H NMR和LC-MS证实, 获得呈白色固体的化合物43-8 (50.0mg, 201 μ mol, 55.6%产率, 100%纯度)。

[0961] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.14 (s, 3H)。

[0962] LC-MS: (M+H)⁺: 249.1

[0963] 步骤7. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺



[0965] 向化合物43-9 (50.0mg, 122 μ mol, 92.7%纯度, 1.00当量) 和43-8 (27.4mg, 110 μ mol, 100%纯度, 0.900当量) 于吡啶 (3.00mL) 中的溶液中添加EDCI (94.1mg, 491 μ mol, 4.00当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物通过添加水 (10.0mL) 淬灭, 然后用DCM (20.0mL) 萃取。将有机层用盐水 (10.0mL*3) 洗涤。然后将合并的水相用DCM (10.0 mL*3) 萃取。然后将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (FA条件; 柱: Phenomenex Synergi C18 150*25.0 mm*10.0 μ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 35.0%至65.0%, 8分钟) 进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实, 获得化合物43 (20.0 mg, 32.1 μ mol, 26.1%产率, 97.7%纯度)。

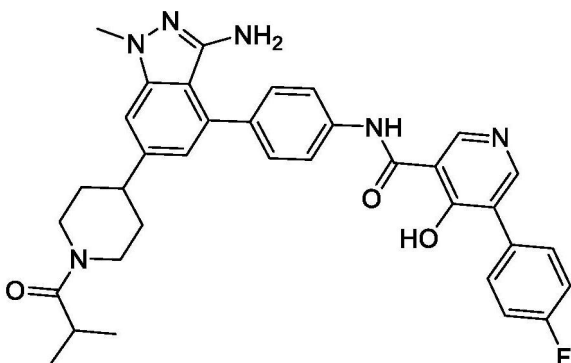
[0966] H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.59 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 6H)。

[0967] LC-MS: (M+H)⁺: 608.4

[0968] HPLC: 纯度: 97.7% (220 nm)

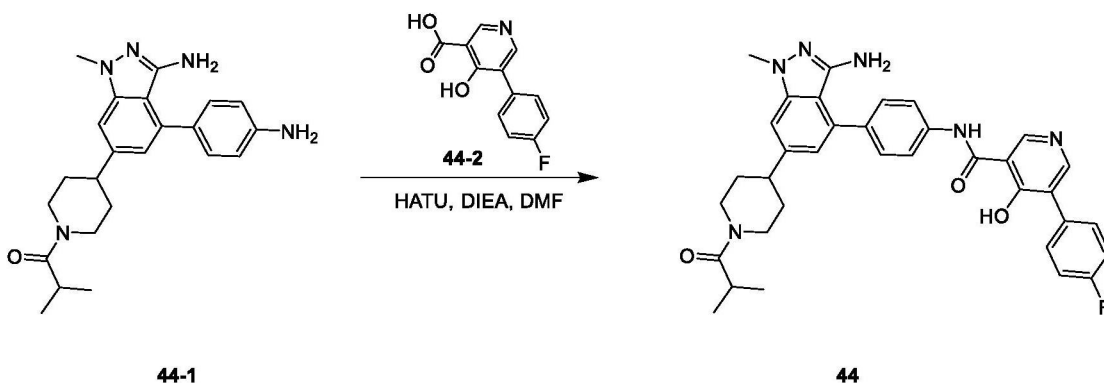
[0969] 实施例21

[0970]



[0971] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺(化合物44)

[0972]



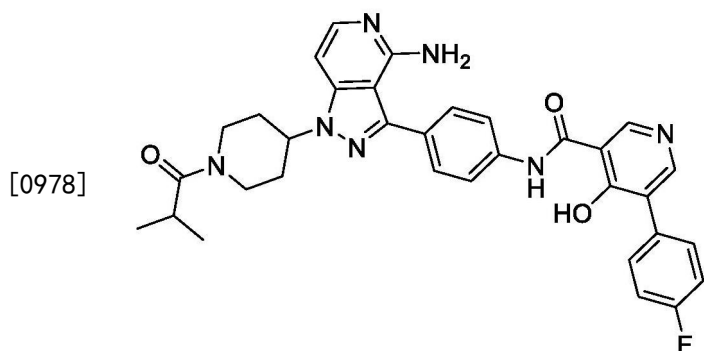
[0973] 向化合物44-1 (30.0 mg, 75.1 μ mol, 98.0%纯度, 1.00当量)、化合物44-2 (17.5 mg, 75.1 μ mol, 100%纯度, 1.00当量)和HATU (42.8 mg, 112 μ mol, 1.50当量)于DMF (3.00 mL)中的溶液中添加DIEA (29.1 mg, 225 μ mol, 39.2 μ L, 3.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (50.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.400) 进行纯化。如通过¹H NMR和LC-MS证实, 获得化合物44 (20.0mg, 32.6 μ mol, 43.4%产率, 99.0%纯度)。

[0974] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.60 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.08 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 6H)。

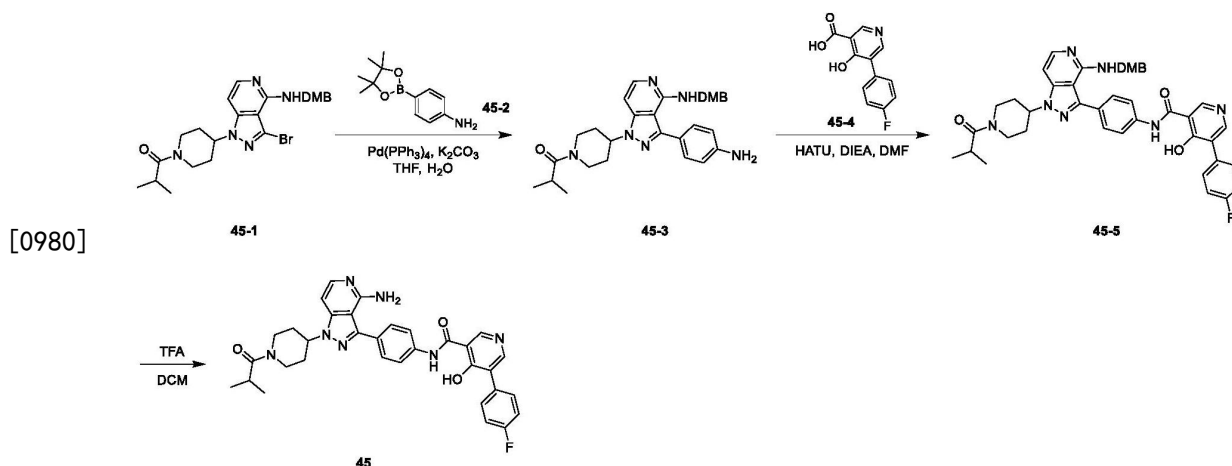
[0975] LC-MS: (M+H)⁺:607.4

[0976] HPLC:纯度:99.0% (220nm)

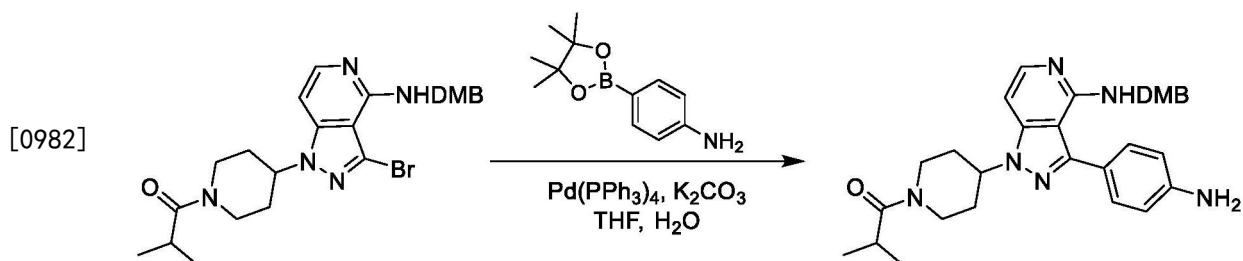
[0977] 实施例22



[0979] N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺(化合物45)



[0981] 步骤1. 1-(4-(3-(4-氨基苯基)-4-((3,4-二甲基苄基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮

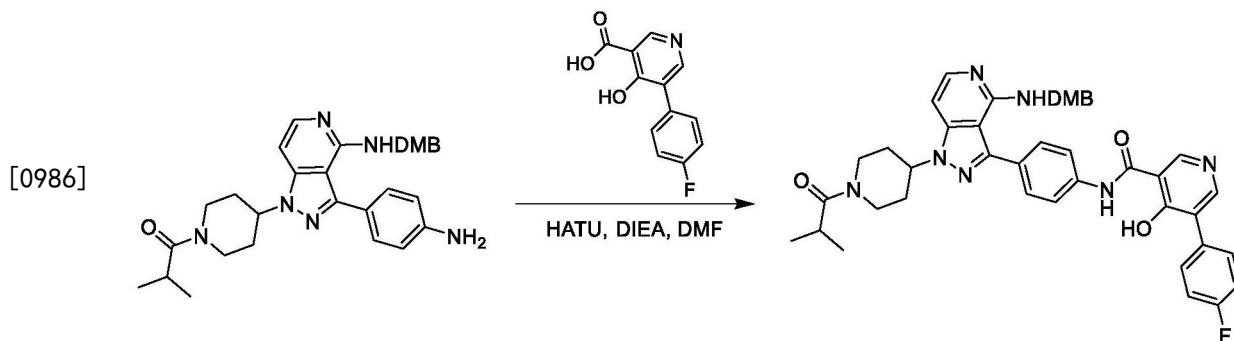


[0983] 向化合物45-1(50.0mg, 96.5 μ mol, 99.6%纯度, 1.00当量)和化合物45-2(42.2mg, 193 μ mol, 2.00当量)于THF(4.00mL)中的溶液中添加含 K_2CO_3 (40.0mg, 289 μ mol, 3.00当量)的 H_2O (1.00mL)和 $Pd(PPh_3)_4$ (11.1mg, 9.65 μ mol, 0.100当量)。将混合物在 N_2 气氛下在80 $^\circ C$ 下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)淬灭,然后用EtOAc(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL*3)和盐水(10.0mL*3)洗涤,并且将合并的水层用EtOAc(30.0mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f (P1)=0.300)进行纯化。通过 1H NMR证实,获得呈黄色固体的化合物45-3(68.0mg, 粗产物)。

[0984] 1H NMR:(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.92(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.72-7.68(m, 1H), 7.40-7.38(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 6.74-6.72(m, 2H), 6.60-6.59(m, 1H), 6.41-6.39(m, 2H), 4.81(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 4.55-4.47(m, 1H), 4.14(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.84-3.81(m, 2H),

3.79 (s, 3H) , 3.61 (s, 3H) , 3.29-3.22 (m, 1H) , 2.88-2.77 (m, 2H) , 2.33-2.21 (m, 2H) , 2.11-2.01 (m, 2H) , 1.20-1.12 (m, 6H) 。

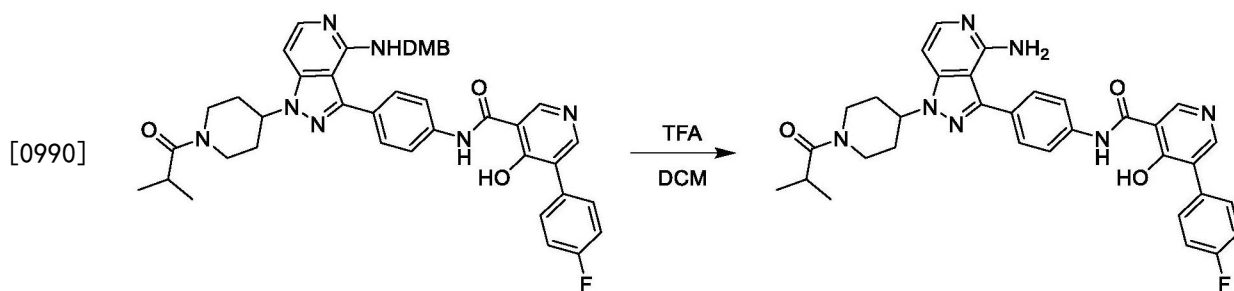
[0985] 步骤2.N-(4-(4-((3,4-二甲基苄基)氨基)-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺



[0987] 向化合物45-3(60.0mg, 113 μ mol, 1.00当量)和化合物45-4(31.7mg, 136 μ mol, 1.20当量)于DMF(3.00mL)中的溶液中添加HATU(64.7mg, 170 μ mol, 1.50当量)和DIEA(44.0mg, 340 μ mol, 59.3 μ L, 3.00当量)。然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌6小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(50.0mL)淬灭,然后用EtOAc(10.0mL*3)萃取。将合并的有机层用水(10.0mL*4)和盐水(10.0mL*4)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。通过H NMR证实,获得呈黄色固体的化合物45-5(100mg, 粗产物)。

[0988] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H) , 8.64 (d, J=1.6Hz, 1H) , 8.10 (d, J=1.6Hz, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 7.87-7.82 (m, 3H) , 7.74-7.71 (m, 2H) , 7.64-7.61 (m, 1H) , 7.57-7.54 (m, 2H) , 7.30-7.25 (m, 2H) , 7.12 (d, J=8.4Hz, 1H) , 6.94 (d, J=6.0Hz, 1H) , 6.48 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.42-6.39 (m, 1H) , 5.61-5.60 (m, 1H) , 4.82-4.81 (m, 1H) , 4.59-4.53 (m, 1H) , 4.50 (d, J=6.0Hz, 2H) , 4.13-4.09 (m, 1H) , 3.69 (s, 3H) , 3.61 (s, 3H) , 2.96-2.91 (m, 2H) , 2.03-1.87 (m, 4H) , 1.03-1.01 (m, 6H) 。

[0989] 步骤3.N-(4-(4-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺



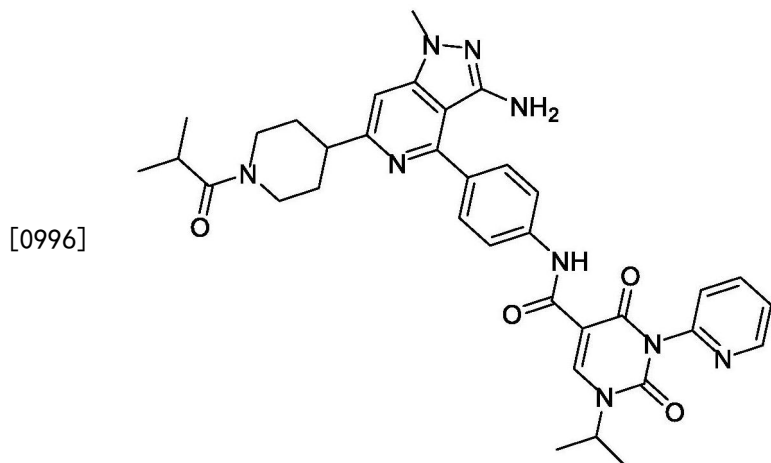
[0991] 在0 $^{\circ}$ C下向化合物45-5(50.0mg, 67.2 μ mol, 1.00当量)于DCM(2.00mL)中的溶液中添加TFA(3.08g, 27.0mmol, 2.00mL, 401当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用饱和NaHCO₃(10.0mL)淬灭,然后用DCM(10.0mL*5)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(碱性条件;柱:Waters Xbridge 150*25.0mm*5.00 μ m;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:23.0%至53.0%,9分钟)进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物45(16.0mg, 26.6 μ mol, 39.6%产率, 98.9%纯度)。

[0992] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, MeOD) δ 8.76 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.73 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.95 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.72 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 6H)。

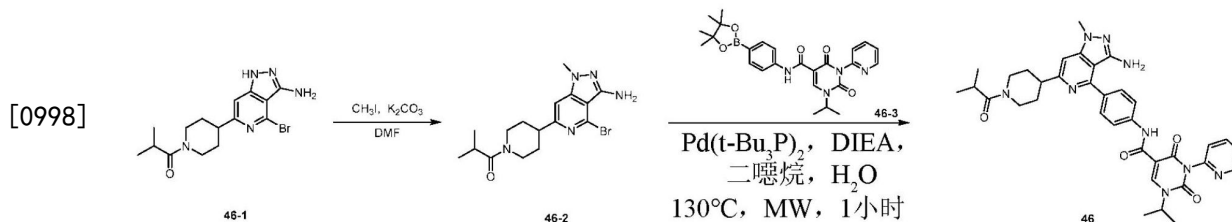
[0993] LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 594.3

[0994] HPLC: 纯度: 98.9% (215nm)

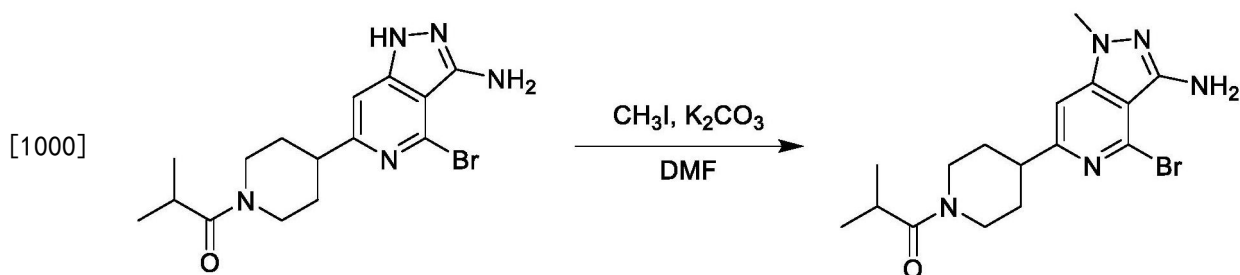
[0995] 实施例23



[0997] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物46)



[0999] 步骤1. 1-(4-(3-氨基-4-溴-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮

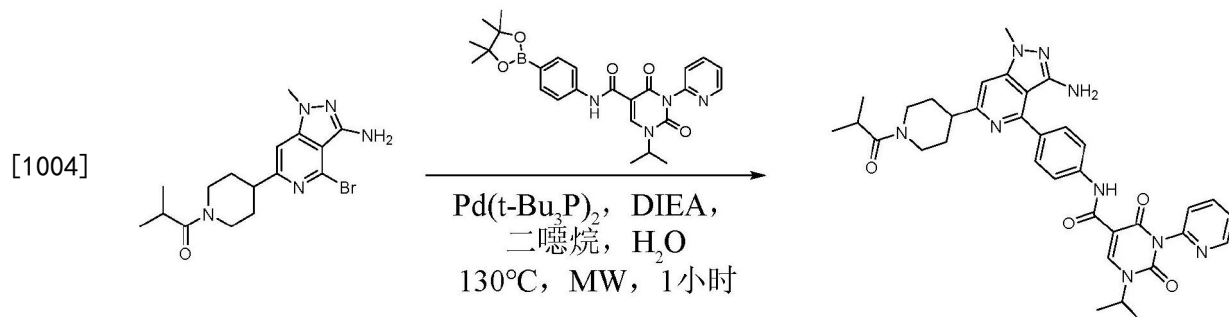


[1001] 向化合物46-1(35.0mg, 95.5 μmol , 1.00当量)和 K_2CO_3 (26.4mg, 191 μmol , 2.00当量)于DMF(2.00mL)中的溶液中添加 CH_3I (13.5mg, 95.5 μmol , 5.95 μL , 1.00当量)。将混合物在45 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用 H_2O 10.0mL稀释并用EtOAc 40.0mL(20.0mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水60.0mL(20.0mL*3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO_2 , DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈白色固体的化合物46-2(10.0mg, 26.3 μmol , 27.5%产

率)。通过H NMR证实结构。

[1002] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 6H)。

[1003] 步骤2.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



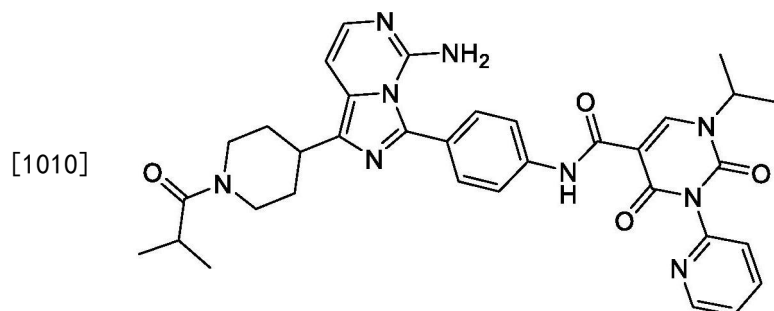
[1005] 将化合物46-2 (5.00mg, 13.5 μmol , 1.00当量)、化合物46-3 (18.7mg, 39.4 μmol , 3.00当量)和DIEA (5.10mg, 39.4 μmol , 6.87 μL , 3.00当量)、Pd($t\text{-Bu}_3\text{P}$) $_2$ (671 μg , 1.31 μmol , 0.100当量)吸收到于二噁烷 (1.50mL)、H $_2$ O (0.100mL)中的微波管中。将密封管在微波下在130°C下加热60分钟。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO $_2$, DCM:MeOH=10:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。将残余物通过制备型HPLC (碱性条件, 柱:Waters Xbridge150*25mm*5 μm ; 流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN]; B%:30%至60%, 9分钟)进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实, 获得化合物46 (1.71mg, 2.39 μmol , 18.2%产率, 91.0%纯度)。

[1006] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl $_3$) δ 10.87 (s, 1H), 8.76-8.72 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.16 (t, J=6.8Hz, 7.6H)。

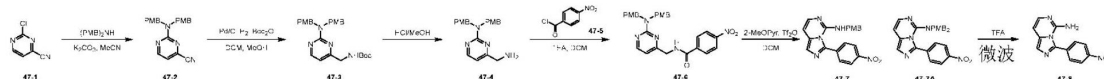
[1007] LC-MS:M+H:650.4

[1008] HPLC:91.0%纯度

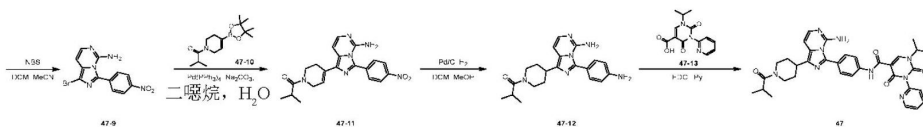
[1009] 实施例24



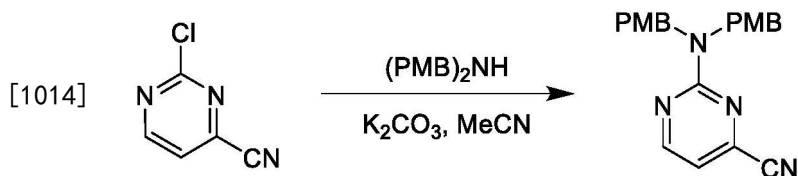
[1011] N-(4-(5-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-3-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物47)



[1012]



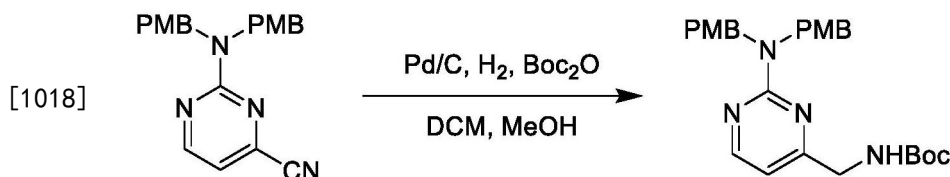
[1013] 步骤1. 2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)咪啶-4-甲腈



[1015] 向化合物47-1 (5.00g, 35.8mmol, 1.00当量)、(PMB)₂NH (9.36g, 35.8mmol, 1.00当量)于MeCN (50.0mL)中的溶液中添加K₂CO₃ (5.94g, 43.0mmol, 1.20当量),将混合物在80℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将粗产物用(PE/EA=10:1, V/V, 50.0mL)在20℃下研磨2小时以得到呈黄色固体的期望的产物化合物47-2 (11.0g, 30.5mmol, 85.1%产率)。

[1016] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 4H), 6.88-6.85 (m, 4H), 6.81 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 3.81 (s, 6H)。

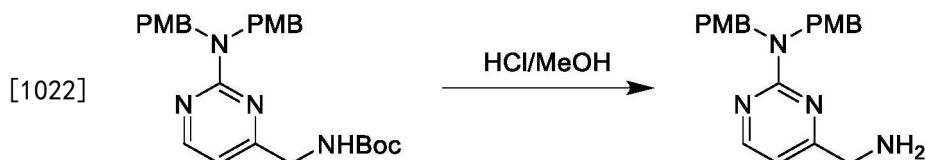
[1017] 步骤2. ((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)咪啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1019] 向化合物47-2 (21.0g, 58.3mmol, 1.00当量)于DCM (84.0mL)、MeOH (336mL)中的溶液中添加Boc₂O (24.2g, 111mmol, 25.4mL, 1.90当量)、Pd/C (2.10g, 10%纯度)和HOAc (22.1g, 367mmol, 21.0mL, 6.30当量),然后脱气并用H₂吹扫三次,将混合物在25℃下搅拌5小时(50psi)。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱(SiO₂, PE:EtOAc=50:1至3:1, 板1, PE:EtOAc=3:1, R_f=0.3)进行纯化以得到呈无色油状物的期望的产物化合物47-3 (22.0g, 47.3mmol, 81.2%产率)。

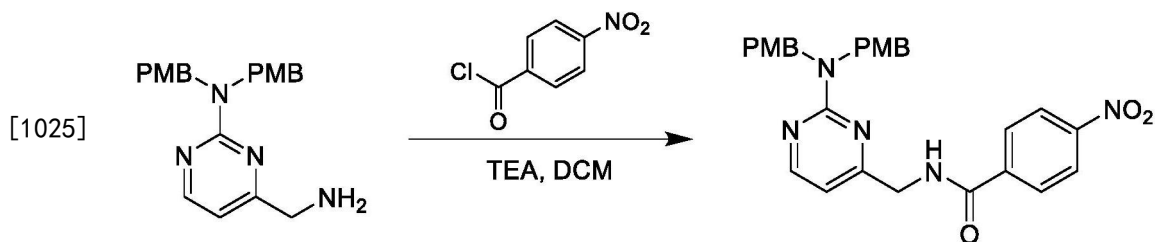
[1020] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 4H), 6.86-6.83 (m, 4H), 6.47 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.79 (s, 4H), 4.26 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)。

[1021] 步骤3. 4-(氨基甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪啶-2-胺



[1023] 将化合物47-3 (22.0g, 47.4mmol, 1.00当量)于HCl/MeOH (4M, 200mL, 16.9当量)中的溶液在20℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物浓缩以去除溶剂以得到呈白色固体的期望的产物化合物47-4 (18.9g, 47.1mmol, 99.5%产率, HCl)。

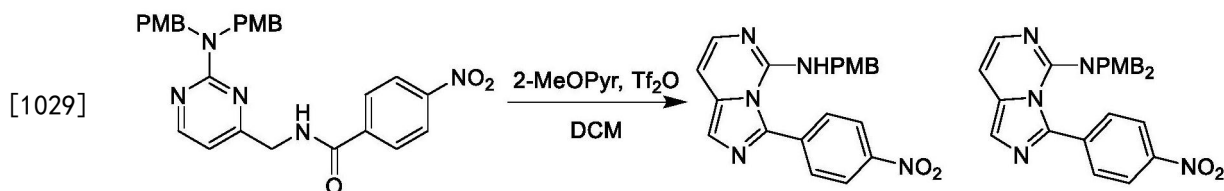
[1024] 步骤4. N-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑-4-基)甲基)-4-硝基苯甲酰胺



[1026] 在0℃下向化合物47-4 (9.00g, 22.5mmol, 1.00当量, HCl) 于DCM (100mL) 中的溶液中添加TEA (9.09g, 89.8mmol, 12.5mL, 4.00当量), 然后逐滴添加含化合物47-5 (4.17g, 22.5mmol, 1.00当量) 的DCM (100mL), 将混合物在0℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (50.0mL) 和水 (50.0mL) 稀释, 用DCM (100mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物用 (PE/EA=3:1, V/V, 80mL) 研磨2小时以得到呈黄色固体的期望的产物化合物47-6 (7.80g, 15.1mmol, 67.6%产率)。

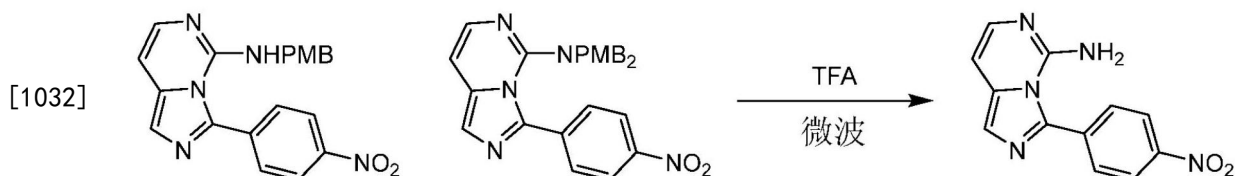
[1027] 化合物47-6的H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ8.38 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.17-7.16 (m, 4H), 6.87-6.84 (m, 4H), 6.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.83 (br s, 4H), 4.57-4.56 (m, 2H), 3.80 (s, 6H)。

[1028] 步骤5. N-(4-甲氧基苄基)-3-(4-硝基苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺和N,N-双(4-甲氧基苄基)-3-(4-硝基苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺



[1030] 向化合物47-6 (5.80g, 11.3mmol, 1.00当量) 于DCM (24.0mL) 中的溶液中逐滴添加2-MeOPyr (1.36g, 12.4mmol, 1.29mL, 1.10当量)、Tf₂O (3.82g, 13.6mmol, 2.24mL, 1.20当量), 将混合物加热到25℃, 保持5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (30.0mL) 和水 (30.0mL) 稀释, 用DCM (50.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Welch Ultimate XB-CN250*70*10um; 流动相: [己烷-EtOH (0.1% NH₃·H₂O)]; B%: 10%至50%, 15分钟) 进行纯化以得到呈红色固体的期望的产物化合物47-7和47-7A (3.80g, 10.1mmol, 89.6%产率)。

[1031] 步骤6. 3-(4-硝基苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

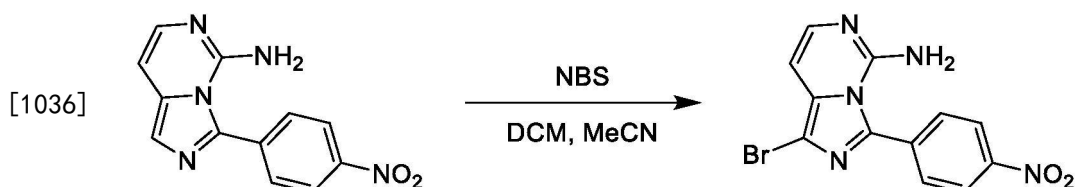


[1033] 将化合物47-7和47-7A (3.80g, 10.1mmol, 1.00当量) 吸收到于TFA (46.2g, 405mmol, 30.0mL, 40.0当量) 的微波管中。将密封管在微波下在100℃下加热2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物用DCM (100mL) 和水 (100mL) 稀释, 在0℃下用NaOH水溶液调

整pH=9,然后用DCM(300mL*3)萃取,将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate XB-NH₂ 250*50*10um;流动相:[己烷-EtOH(0.1% NH₃·H₂O)];B%:5%至45%,15分钟)进行纯化。将粗产物通过柱(SiO_2 ,PE:EtOAc=1:1至0:1,板1,PE:EtOAc=0:1, $R_f=0.15$)进行纯化以得到呈红色固体的期望的产物化合物47-8(400mg,1.57mmol,15.4%产率)。

[1034] H NMR:(400MHz,DMSO) δ 8.34-8.32(m,2H),7.84-7.82(m,2H),7.50(s,1H),7.28(d,J=6.4Hz,1H),6.96(d,J=6.4Hz,1H),6.56(brs,2H)。

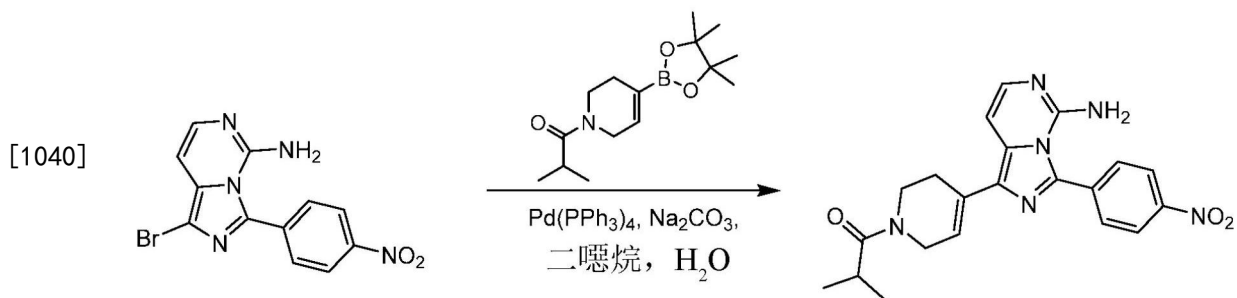
[1035] 步骤7. 1-溴-3-(4-硝基苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺



[1037] 在-10℃下向化合物47-8(350mg,1.37mmol,1.00当量)于DCM(6.00mL)、ACN(6.00mL)中的溶液中分批添加NBS(220mg,1.23mmol,0.900当量),将混合物在-10℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)稀释,用DCM(100mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱(SiO_2 ,PE:EtOAc=3:1至1:1,板1,PE:EtOAc=1:1, $R_f=0.6$)进行纯化以得到呈红色固体的期望的产物化合物47-9(90.0mg,269.3 μ mol,19.6%产率)。

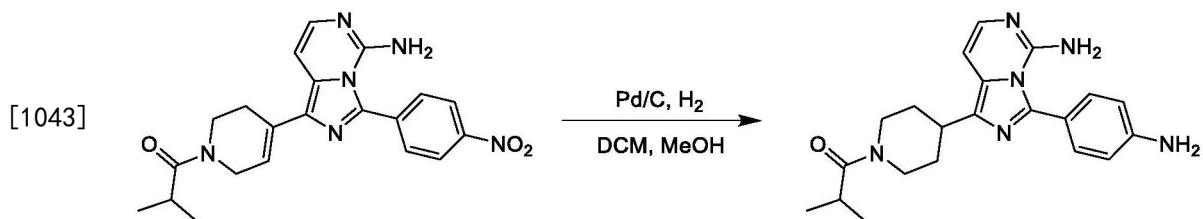
[1038] H NMR:(400MHz, CDCl_3) δ 8.33(d,J=8.8Hz,2H),7.86-7.83(m,2H),7.39(d,J=6.4Hz,1H),6.80(d,J=7.2Hz,1H),6.74(brs,2H)。

[1039] 步骤8. 1-(4-(5-氨基-3-(4-硝基苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



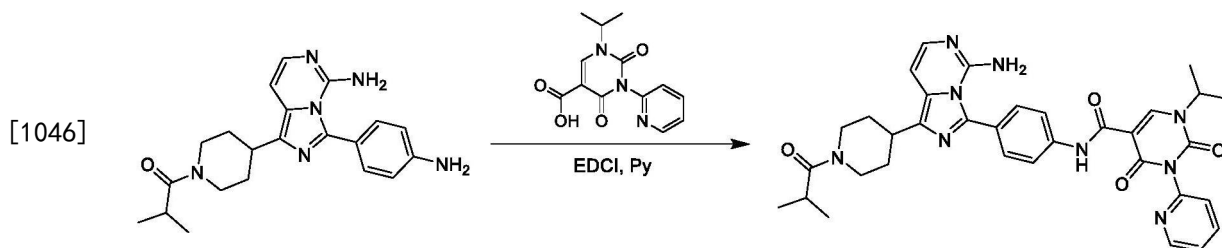
[1041] 向化合物47-9(90.0mg,269 μ mol,1.00当量)、化合物47-10(90.2mg,323 μ mol,1.20当量)于二噁烷(2.00mL)、 H_2O (0.400mL)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (57.1mg,538 μ mol,2.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31.1mg,26.9 μ mol,0.100当量),将混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS示出化合物47-9被消耗,并且检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC(SiO_2 ,板1,PE:EtOAc=0:1, $R_f=0.15$)进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物47-11(60.0mg,147.6 μ mol,54.8%产率)。

[1042] 步骤9. 1-(4-(5-氨基-3-(4-氨基苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[1044] 向化合物47-11 (55.0mg, 135 μ mol, 1.00当量) 于THF (1.00mL)、MeOH (1.00mL) 中的溶液中添加Pd/C (10.0mg, 10%纯度), 然后脱气并用H₂吹扫三次, 将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂以得到呈黄色固体的期望的产物化合物47-12 (30.0mg, 79.2 μ mol, 58.5%产率)。

[1045] 步骤10. N-(4-(5-氨基-1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-3-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (化合物47)



[1047] 向化合物47-12 (25.0mg, 66.1 μ mol, 1.00当量)、化合物47-13 (18.2mg, 66.1 μ mol, 1.00当量) 于Py (1.00mL) 中的溶液中添加EDCI (50.6mg, 264 μ mol, 4.00当量), 将混合物在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (3.00mL) 和水 (3.00mL) 稀释, 用DCM (3.00mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (5.00mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.5) 进行纯化。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 14%至44%, 10分钟) 进行纯化以得到期望的产物化合物47 (5.54mg, 8.54 μ mol, 12.9%产率, 98.0%纯度), 如通过H NMR, LC-MS和HPLC证实。

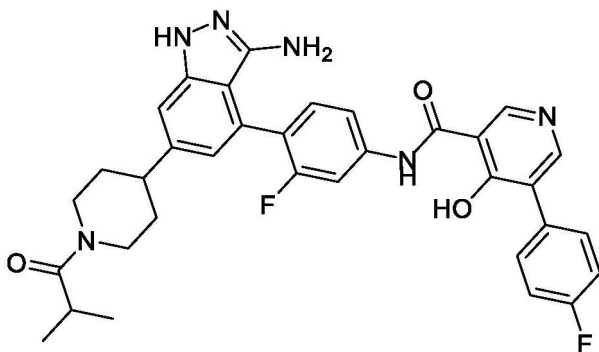
[1048] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.78 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.08 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.14 (t, J=6.0Hz, 6H)。

[1049] LC-MS: (M+H)⁺: 636.4

[1050] HPLC: 98.0%纯度 (220nm)

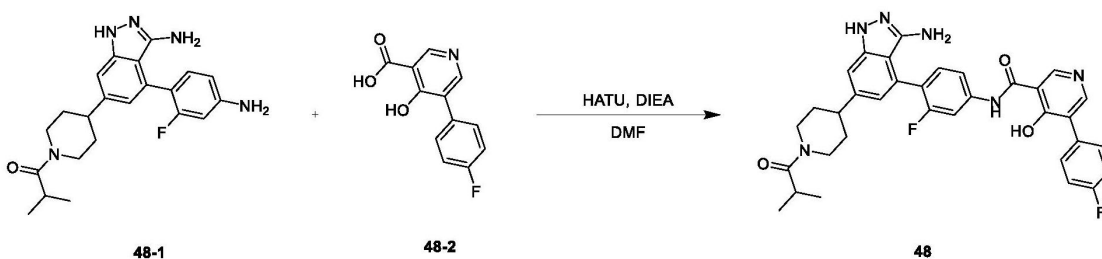
[1051] 实施例25

[1052]



[1053] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺(化合物48)

[1054]



[1055] 向化合物48-1 (50.0mg, 107 μ mol, 85.0%纯度, 1.00当量) 和化合物48-2 (25.0mg, 107 μ mol, 1.00当量) 于DMF (3.00mL) 中的溶液中添加HATU (122mg, 322 μ mol, 3.00当量) 和DIEA (41.7mg, 322 μ mol, 56.2 μ L, 3.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (50.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC (板1, DCM:MeOH=10:1, R_f (P1)=0.400) 进行纯化并进一步通过制备型HPLC (HCl条件; 柱: 3_Phenomenex Luna C18.0 75.0*30.0mm*3.00 μ m; 流动相: [水 (HCl) -ACN]; B%: 28.0%至48.0%, 8分钟) 进行纯化。将混合物在减压下浓缩以去除MeCN并用饱和NaHCO₃调整直到pH约为8。用DCM:MeOH=10:1 (20.0mL*3) 萃取水部分。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。如通过¹H NMR和LC-MS证实, 获得化合物48 (9.31mg, 14.8 μ mol, 13.8%产率, 97.4%纯度)。

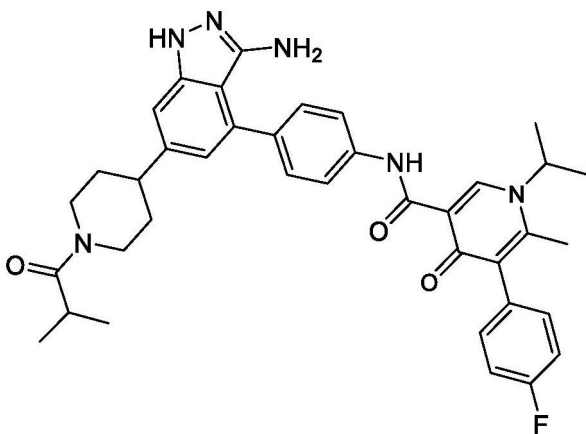
[1056] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.67 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.58 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.07 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 6H)。

[1057] LC-MS: (M+H)⁺: 611.3

[1058] HPLC: 纯度: 97.4% (215nm)

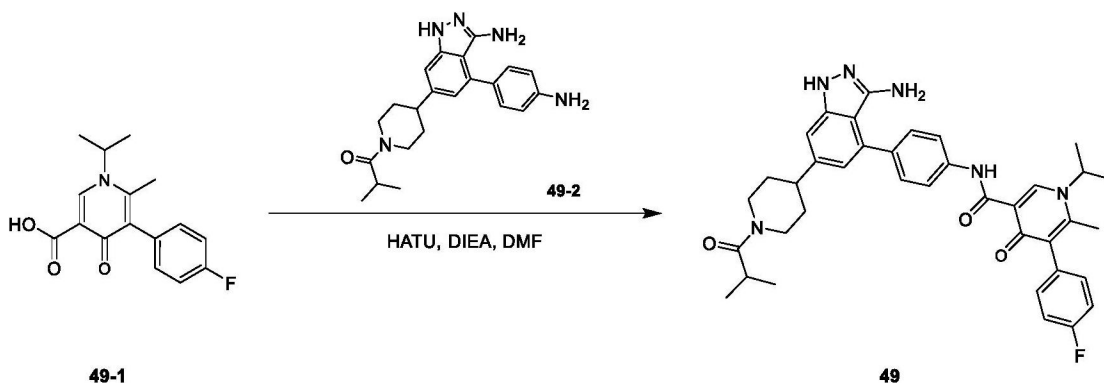
[1059] 实施例26

[1060]



[1061] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-6-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物49)

[1062]



[1063] 向化合物49-2(50.0mg, 122 μ mol, 92.7%纯度, 1.00当量)和化合物49-1(32.3mg, 110 μ mol, 98.9%纯度, 0.900当量)于DMF(2.00mL)中的溶液中添加HATU(70.0mg, 184 μ mol, 1.50当量)和DIEA(47.6mg, 368 μ mol, 64.1 μ L, 3.00当量)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(50.0mL)淬灭,然后用EtOAc(10.0mL*5)萃取。将合并的有机层用水(10.0mL*4)和盐水(10.0mL*4)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.400)进行纯化并进一步通过制备型HPLC(FA条件;柱:Phenomenex luna C18.0 150*25.0mm*10.0 μ m;流动相:[水(FA)-ACN];B%:41.0%至71.0%,10分钟)进行纯化。将混合物在减压下浓缩以去除MeCN并用饱和NaHCO₃调整直到pH约为8。将水部分用DCM(20.0mL*3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物49(18.9mg, 28.7 μ mol, 23.4%产率, 99.2%纯度)。

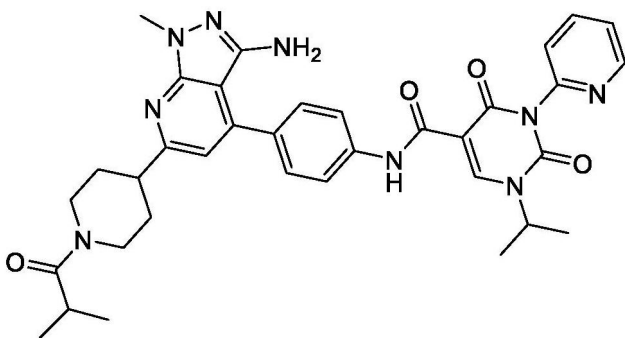
[1064] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.81-7.90 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.59 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 8H), 1.04-0.99 (m, 6H)。

[1065] LC-MS: (M+H)⁺: 649.5

[1066] HPLC: 纯度: 99.2% (215nm)

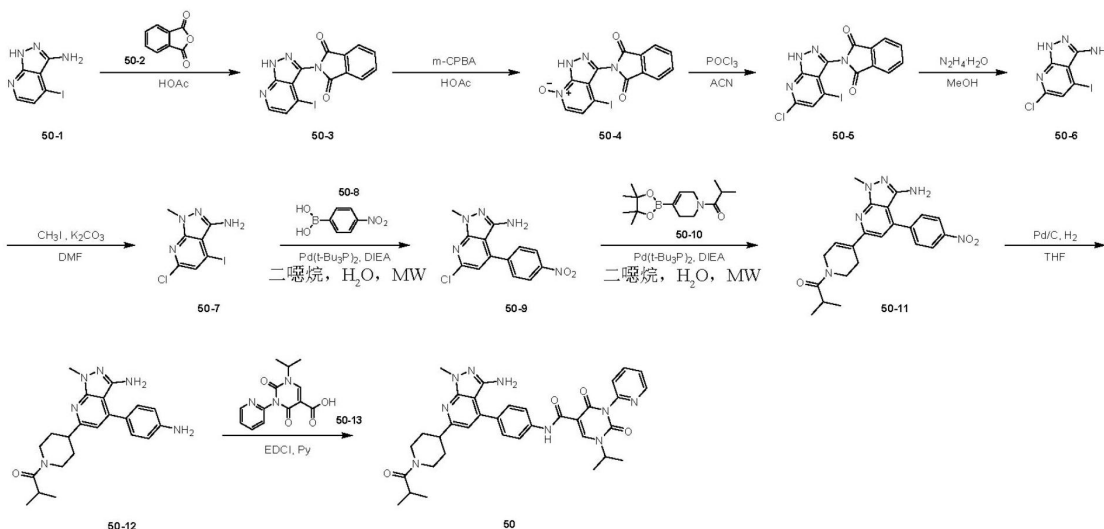
[1067] 实施例27

[1068]



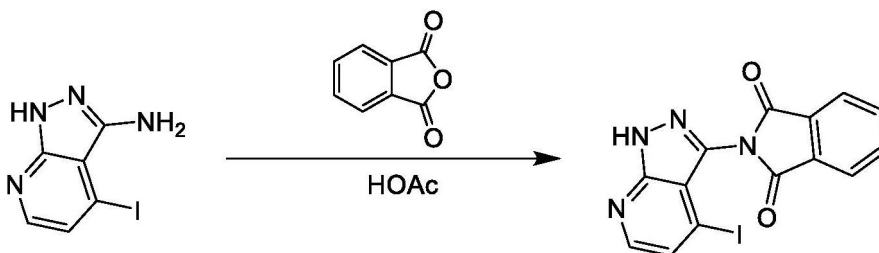
[1069] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物50)

[1070]



[1071] 步骤1. 2-(4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮

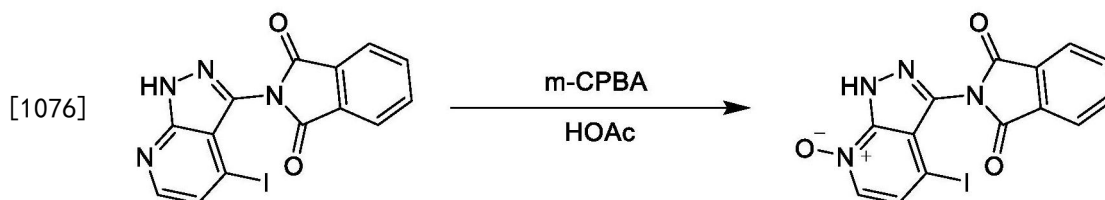
[1072]



[1073] 将化合物50-1(9.00g,34.6mmol,1.00当量)和化合物50-2(7.69g,51.9mmol,1.50当量)于HOAc(90.0mL)中的混合物在120℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤并将滤饼用100mL MTBE洗涤,然后在减压下浓缩以得到残余物。通过H NMR证实,获得呈灰白色固体的化合物50-3(11.3g,28.9mmol,83.6%产率)。

[1074] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.47(s, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 8.13-8.10(m, 2H), 8.02-7.99(m, 2H), 7.80-7.79(m, 1H)。

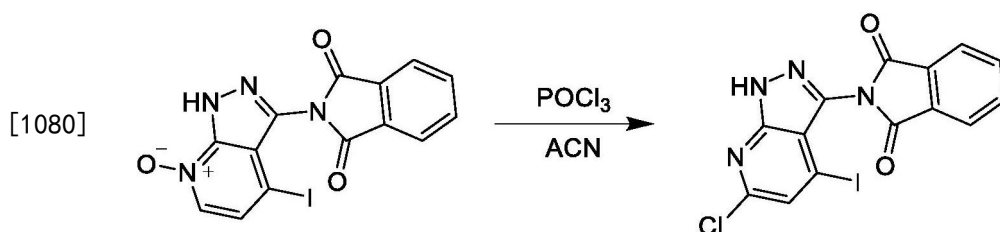
[1075] 步骤2. 3-(1,3-二氧杂吡啶-2-基)-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶7-氧化物



[1077] 在0℃下向化合物50-3 (4.00g, 10.2mmol, 1.00当量) 于HOAc (50.0mL) 中的溶液中添加m-CPBA (7.08g, 34.8mmol, 85.0%纯度, 3.40当量)。将混合物在70℃下搅拌10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。通过NaHCO₃饱和水溶液将残余物的pH调整到7。然后将混合物用DCM (30.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过反相HPLC (0.100% FA条件) 进行纯化。通过H NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物50-4 (1.50g, 3.69mmol, 36.0%产率)。

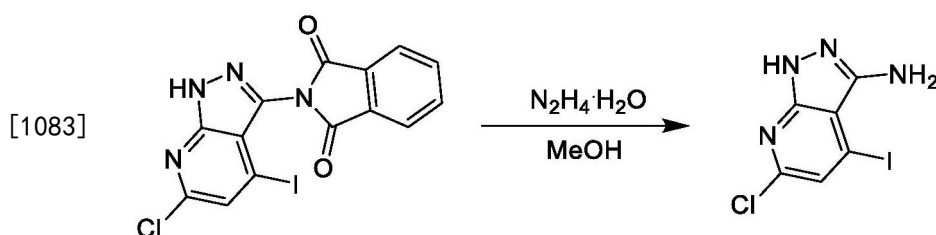
[1078] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ13.39 (s, 1H), 7.90-7.89 (m, 3H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H)。

[1079] 步骤3. 2-(6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



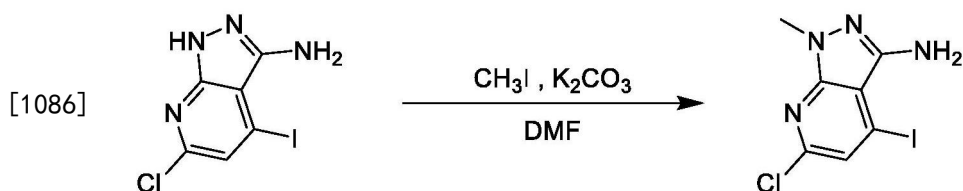
[1081] 向化合物50-4 (1.50g, 3.69mmol, 1.00当量) 于MeCN (20.0mL) 中的溶液中添加POCl₃ (2.26g, 14.8mmol, 1.37mL, 4.00当量)。将混合物在20℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。并且将滤液在减压下浓缩以去除。用NaHCO₃饱和水溶液将残余物的pH调整到9并用DCM 150mL (50.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物50-5 (1.00g, 2.36mmol, 63.7%产率)。

[1082] 步骤4. 6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1084] 向化合物50-5 (1.00g, 2.36mmol, 1.00当量) 于MeOH (30.0mL) 中的溶液中添加N₂H₄·H₂O (2.09g, 40.8mmol, 2.03mL, 98.0%纯度, 17.3当量)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。并且将滤液用水 (20.0mL) 淬灭, 然后用DCM (30.0mL*3) 萃取。将有机层用水 (20.0mL*3) 和盐水 (20.0mL*3) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物50-6 (250mg, 0.849mmol, 36.0%产率)。

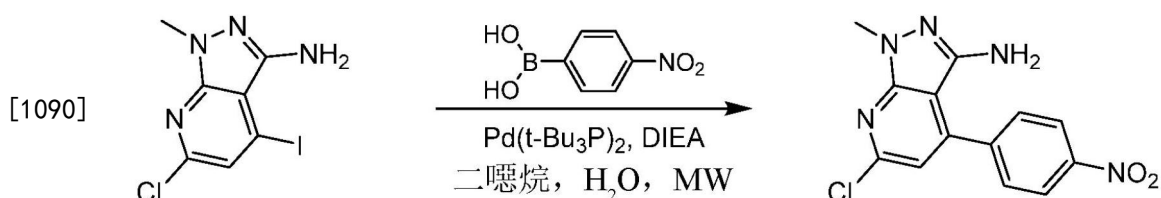
[1085] 步骤5. 6-氯-4-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1087] 在0℃下向化合物50-6 (140mg, 475μmol, 1.00当量) 于DMF (3.00mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (131mg, 950μmol, 2.00当量) 和MeI (85.9mg, 605μmol, 37.7μL, 1.27当量)。然后在N₂气氛下将混合物在20℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (10.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*3) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.600) 进行纯化。通过LC-MS证实, 获得呈黄色固体的化合物50-7 (80.0mg, 214μmol, 45.0%产率, 82.5%纯度)。

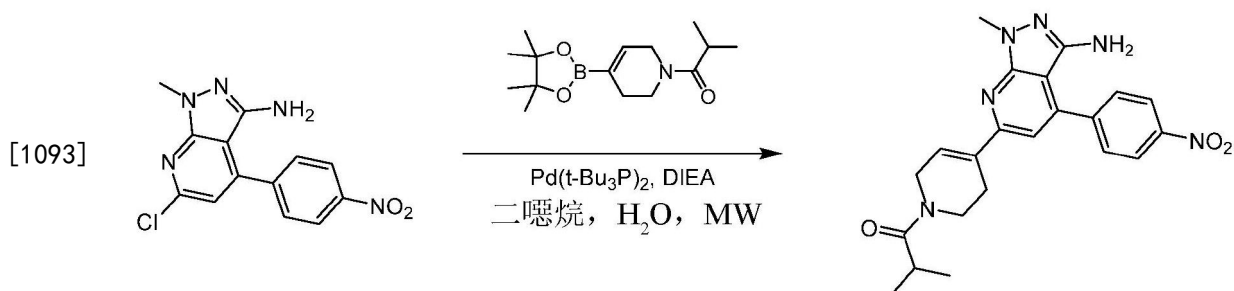
[1088] LC-MS: (M+H)⁺:309.0

[1089] 步骤6. 6-氯-1-甲基-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1091] 四个批次是平行的。向化合物7 (20.0mg, 53.5μmol, 82.5%纯度, 1.00当量) 和化合物50-8 (7.15mg, 42.8μmol, 0.800当量) 于二噁烷 (1.50mL) 和H₂O (0.100mL) 中的溶液中添加DIEA (20.7mg, 160μmol, 27.9μL, 3.00当量) 和Pd (t-Bu₃P)₂ (2.74mg, 5.35μmol, 0.100当量)。在N₂气氛下在微波下将混合物在130℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物通过制备型TLC (PE:THF=1:1, R_f (P1) =0.600) 进行纯化。获得呈黄色固体的化合物50-9 (44.0mg, 144μmol, 67.6%产率)。

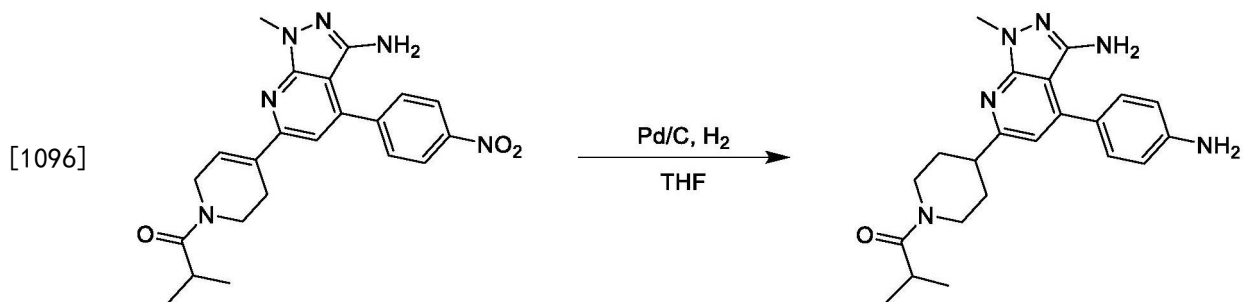
[1092] 步骤7. 1-(4-(3-氨基-1-甲基-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[1094] 两个反应平行进行。向化合物50-9 (22.0mg, 72.4μmol, 1.00当量) 和化合物50-10 (87.0mg, 289μmol, 92.9%纯度, 4.00当量) 于二噁烷 (1.50mL) 和H₂O (0.100mL) 中的溶液中添加DIEA (28.0mg, 217μmol, 37.8μL, 3.00当量) 和Pd (t-Bu₃P)₂ (3.70mg, 7.24μmol, 0.100当量)。在N₂气氛下在微波下将混合物在120℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.600) 进行纯化。获得呈黄色固体的粗产物50-11 (70.0mg)。

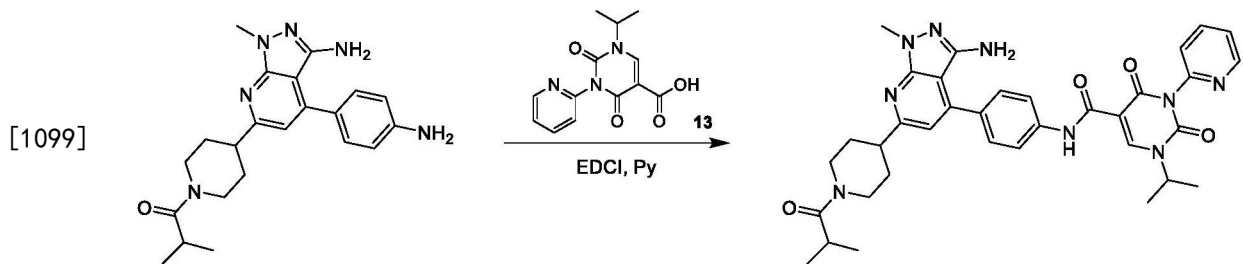
[1095] 步骤8. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)

哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[1097] 向化合物50-11(70.0mg,166 μ mol,1.00当量)于THF(8.00mL)中的溶液中添加Pd/C(700mg,10.0%纯度),脱气并用H₂(15Psi)吹扫3次,然后在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1,R_f(P1)=0.400)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物50-12(16.0mg,40.7 μ mol,24.4%产率)。

[1098] 步骤9.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



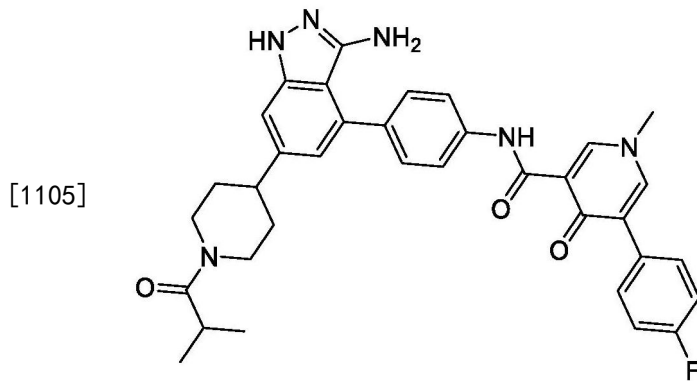
[1100] 向化合物50-12(13.0mg,33.1 μ mol,1.00当量)和化合物50-13(8.21mg,29.8 μ mol,0.900当量)于吡啶(5.00mL)中的溶液中添加EDCI(25.4mg,132 μ mol,4.00当量)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)淬灭,然后用DCM(10.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1,R_f(P1)=0.400)和制备型HPLC(氢氧化氨条件;柱:Waters Xbridge 150*25.0mm*5.00 μ m;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:33.0%至63.0%,9分钟)进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物50(4.00mg,5.92 μ mol,17.8%产率,96.1%纯度)。

[1101] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ 10.89(s,1H),8.76-8.75(m,1H),8.72(s,1H),8.02-7.97(m,1H),7.81-7.79(m,2H),7.56-7.50(m,3H),7.41-7.39(m,1H),6.75(s,1H),5.02-4.96(m,1H),4.81(d,J=13.6Hz,1H),4.10(d,J=10.0Hz,1H),3.94(s,3H),3.88(s,2H),3.24-3.18(m,1H),3.08-3.02(m,1H),2.90-2.84(m,1H),2.75-2.69(m,1H),2.09-2.02(m,2H),1.90-1.84(m,2H),1.52-1.50(m,6H),1.19-1.15(m,6H)。

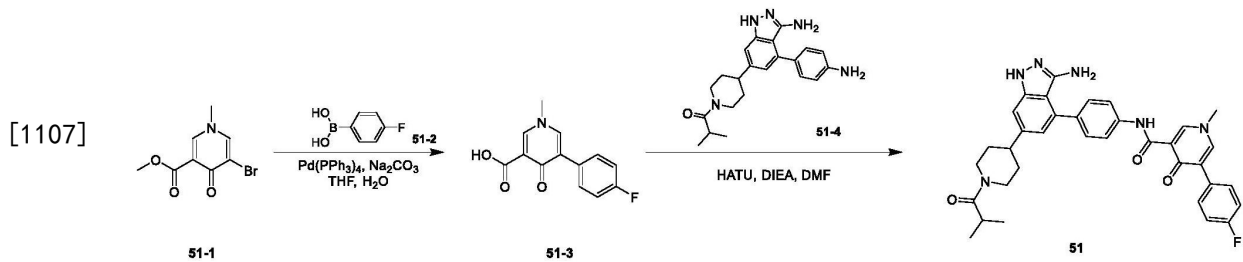
[1102] LC-MS:(M+H)⁺:650.2

[1103] HPLC:纯度:96.1%(215nm)

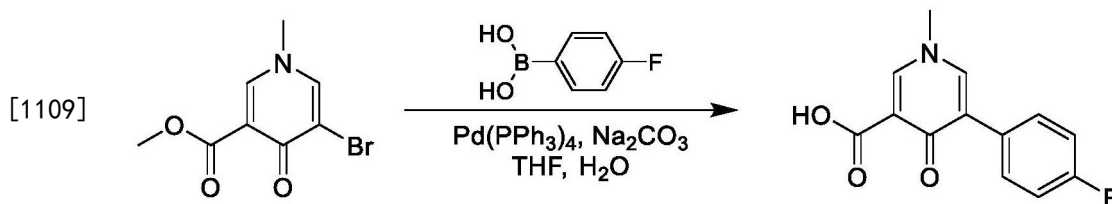
[1104] 实施例28



[1106] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物51)

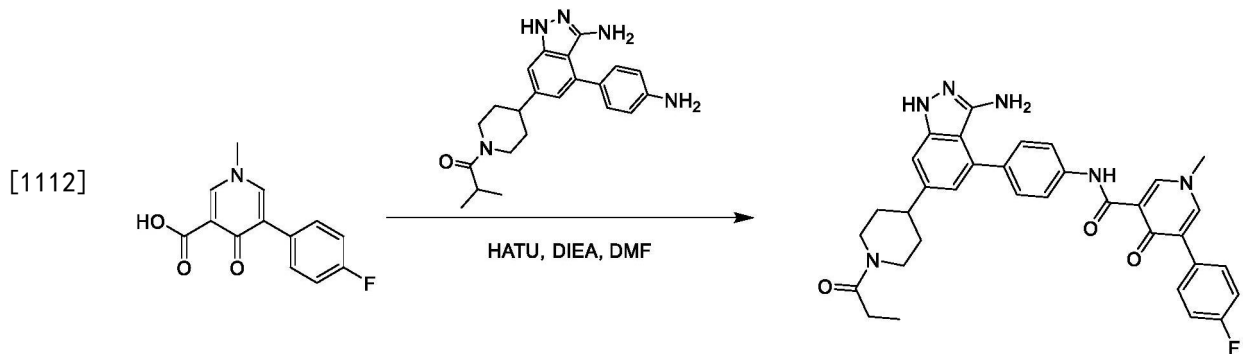


[1108] 步骤1. 5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸



[1110] 向化合物51-1(100mg, 406 μ mol, 1.00当量)和化合物51-2(113mg, 812 μ mol, 2.00当量)于二噁烷(1.00mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(2.00M, 609 μ L, 3.00当量)和Pd(PPh₃)₄(46.9mg, 40.6 μ mol, 0.100当量)。将混合物在N₂气氛下在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用H₂O 20.0mL稀释并用柠檬酸饱和水溶液调整pH到3。然后用DCM:IPA(3:1, 40.0mL*2)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.400)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物51-3(60.0mg, 242 μ mol, 59.7%产率)。

[1111] 步骤2.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺



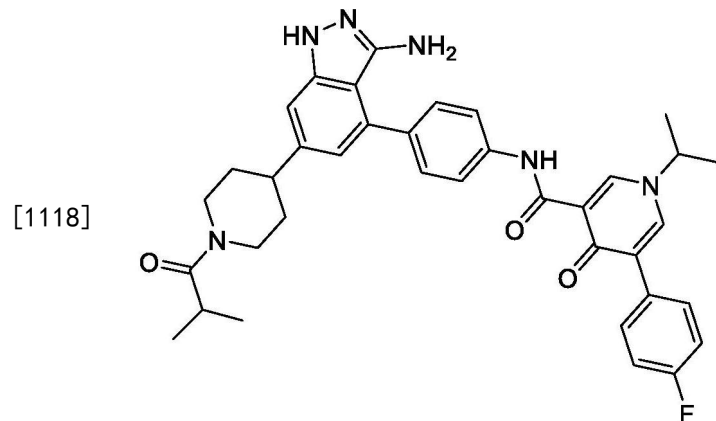
[1113] 向化合物51-4 (50.0mg, 122 μ mol, 92.7%纯度, 1.00当量) 和化合物51-3 (27.3mg, 110 μ mol, 0.900当量) 于DMF (2.00mL) 中的溶液中添加HATU (70.0mg, 184 μ mol, 1.50当量) 和DIEA (47.6mg, 368 μ mol, 64.1 μ L, 3.00当量)。然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (50.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.400) 进行纯化。如通过H NMR和LC-MS证实, 获得化合物51 (12.7mg, 20.1 μ mol, 15.8%产率, 95.9%纯度)。

[1114] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.59 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 6H)。

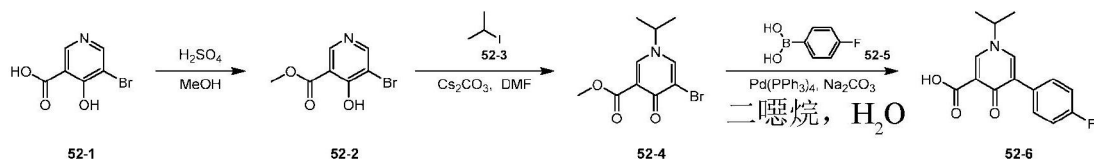
[1115] LC-MS: (M+H)⁺:607.1

[1116] HPLC: 纯度:95.9% (215nm)

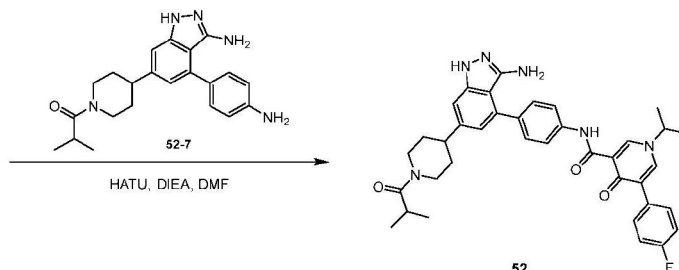
[1117] 实施例29



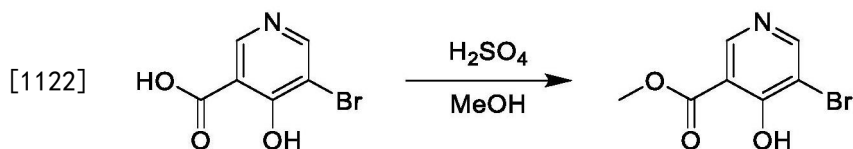
[1119] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物52)



[1120]

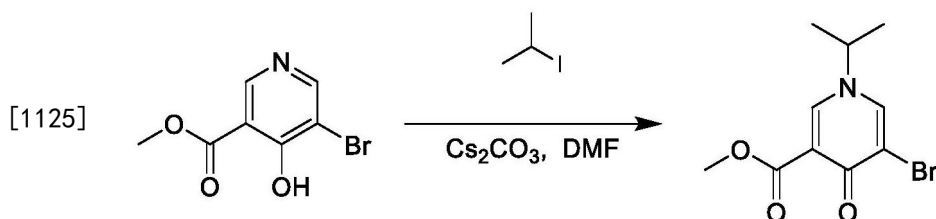


[1121] 步骤1. 5-溴-4-羟基烟酸甲酯



[1123] 向化合物52-1 (0.500g, 2.29mmol, 1.00当量) 于MeOH (5.00mL) 中的溶液中添加 H_2SO_4 (1.84g, 18.7mmol, 1.00mL, 8.18当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用 H_2O 30.0mL 稀释并DCM 100mL (50.0mL*2) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈白色固体的化合物52-2 (0.400g, 1.72mmol, 75.1%产率)。

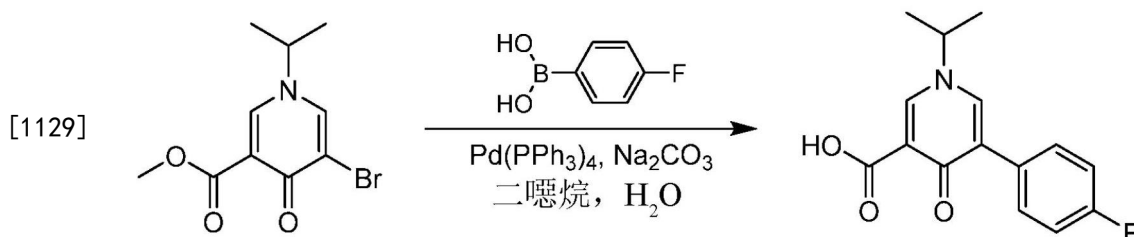
[1124] 步骤2. 5-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸甲酯



[1126] 向化合物52-2 (200mg, 861 μ mol, 1.00当量) 于DMF (2.00mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (337mg, 1.03mmol, 1.20当量)。将混合物在75℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却到25℃, 将化合物52-3 (219mg, 1.29mmol, 129 μ L, 1.50当量) 添加到混合物中。然后将混合物在55℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤。将滤液直接用于进一步纯化。将残余物通过制备型HPLC (碱性条件, 柱: Waters Xbridge 150*25.0mm*5.00 μ m; 流动相: [水(氢氧化氨v/v) - ACN]; B%: 7.00%至37.0%, 9分钟) 进行纯化。获得呈白色固体的化合物52-4 (70.0mg, 255 μ mol, 29.6%产率)。通过H NMR证实结构。

[1127] H NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 6H)。

[1128] 步骤3. 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸

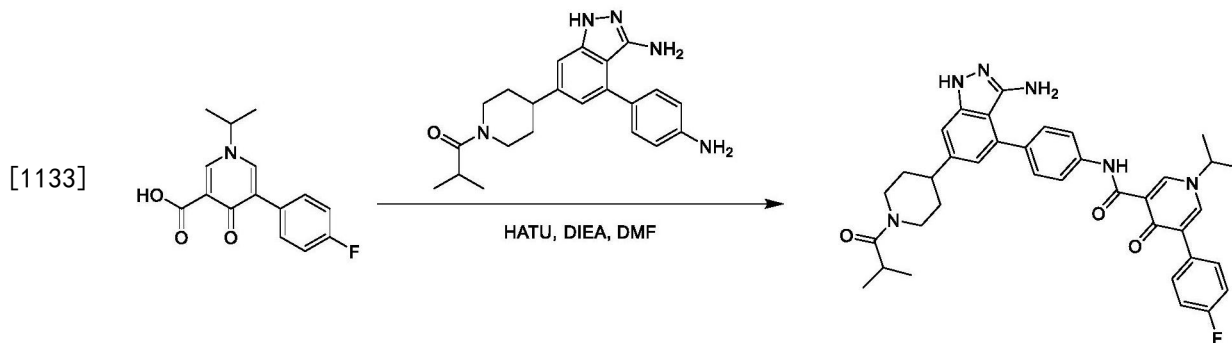


[1130] 向化合物52-4 (70.0mg, 255 μ mol, 1.00当量) 和化合物52-5 (71.4mg, 510 μ mol, 2.00当量) 于二噁烷 (1.00mL) 中的溶液中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (29.5mg, 25.5 μ mol, 0.100当量) 和 Na_2CO_3 (2.00M, 383 μ L, 3.00当量)。将混合物在 N_2 气氛下在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) = 0.300) 进行纯化。获得呈黄色固体的化合物52-6 (40.0mg, 145 μ mol, 56.9%产率)。通过H NMR证实结构。

[1131] H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 1.63-1.62 (m, 6H)。

[1132] 步骤4. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)-5-(4-氟

苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺



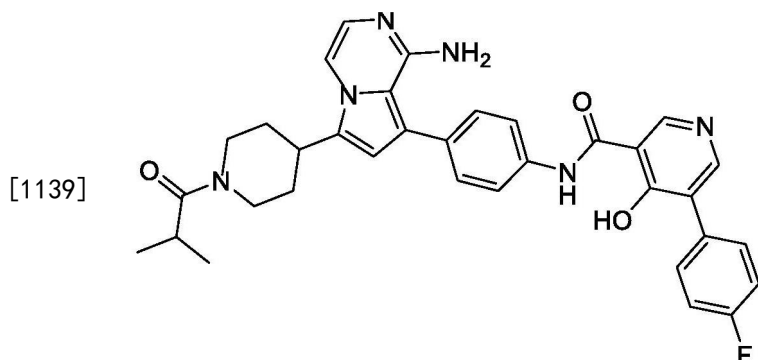
[1134] 向化合物52-7 (46.0mg, 113 μ mol, 92.7%纯度, 1.00当量) 和化合物52-6 (28.0mg, 101 μ mol, 0.900当量) 于DMF (3.00mL) 中的溶液中添加HATU (64.4mg, 169 μ mol, 1.50当量) 和DIEA (43.8mg, 339 μ mol, 59.0 μ L, 3.00当量)。然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (50.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.400) 进行纯化并进一步通过制备型HPLC (HCl条件; 柱:3_Phenomenex Luna C18.0 75.0*30.0mm*3.00 μ m; 流动相:[水(HCl)-ACN]; B%:38.0%至58.0%, 8分钟) 进行纯化。将混合物在减压下浓缩以去除MeCN并用饱和NaHCO₃调整直到pH约为8。将水部分用DCM (20.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。如通过H NMR和LC-MS证实, 获得化合物52 (8.59mg, 13.4 μ mol, 11.7%产率, 98.7%纯度)。

[1135] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 12.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.86 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.10 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 6H), 1.17-1.15 (m, 6H)。

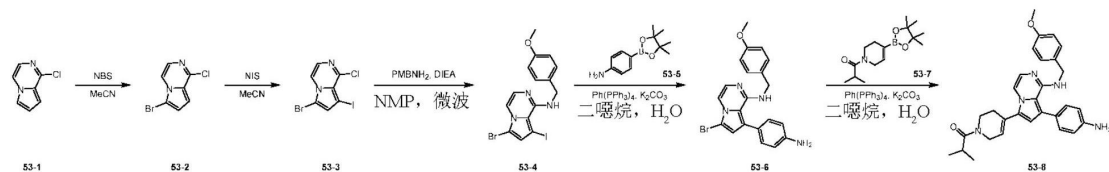
[1136] LC-MS: (M+H)⁺:635.1

[1137] HPLC: 纯度:98.7% (215nm)

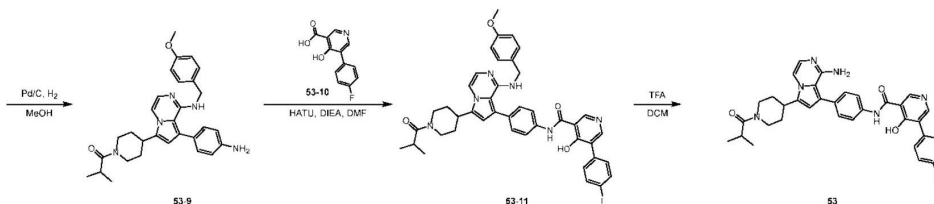
[1138] 实施例30



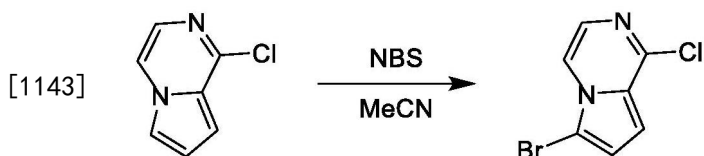
[1140] N-(4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺(化合物53)



[1141]



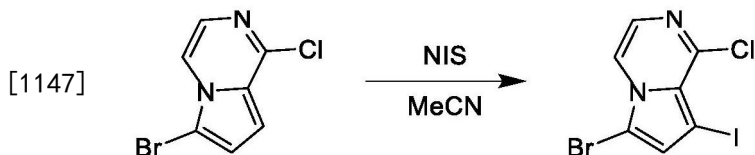
[1142] 步骤1. 6-溴-1-氯吡咯并[1,2-a]吡嗪



[1144] 向化合物53-1 (10.0g, 65.5mmol, 1.00当量) 于ACN (100mL) 中的溶液中添加NBS (11.6g, 65.5mmol, 1.00当量), 将混合物在90℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将粗产物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc=100:1至10:1, 板1, PE:EtOAc=5:1, R_f=0.55) 进行纯化以得到呈白色固体的期望的产物化合物53-2 (9.10g, 39.3mmol, 59.9%产率, 100%纯度)。

[1145] LC-MS: (M+H)⁺: 232.9

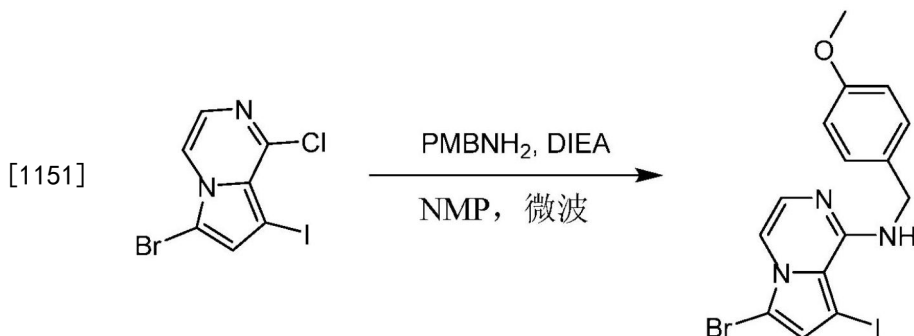
[1146] 步骤2. 6-溴-1-氯-8-碘吡咯[1,2-a]吡嗪



[1148] 向化合物53-2 (9.10g, 39.3mmol, 1.00当量) 于ACN (100mL) 中的溶液中分批添加NIS (9.73g, 43.2mmol, 1.10当量), 将混合物在80℃下搅拌5小时。LC-MS示出化合物53-2被完全消耗并且检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱 (SiO₂, PE:EtOAc=100:1至20:1, 板1, PE:EtOAc=5:1, R_f=0.5) 进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物53-3 (12.0g, 33.5mmol, 85.4%产率)。

[1149] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.90 (m, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.11 (s, 1H)。

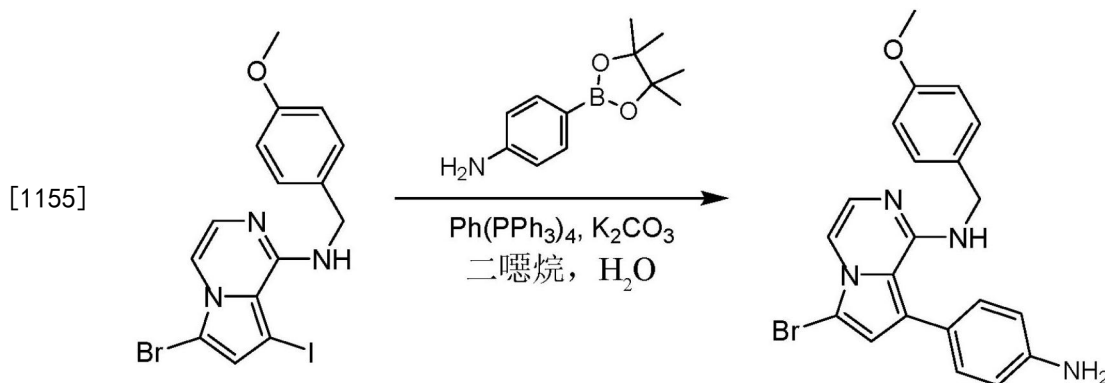
[1150] 步骤3. 6-溴-8-碘-N-(4-甲氧基苄基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-胺

[1152] 将化合物53-3 (12.0g, 33.6mmol, 1.00当量)、PMBNH₂ (13.8g, 101mmol, 13.0mL,

3.00当量)和DIEA(8.68g,67.7mmol,11.7mL,2.00当量)吸收到于NMP(100mL)中的微波管中。将密封管在微波下在100℃下加热8小时。LC-MS示出剩余约3%的化合物53-3,检测到约90%的期望的质量。将反应混合物用水(300mL)稀释,用EtOAc(100mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水(200mL*3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱(SiO₂,PE:EtOAc=100:1至20:1,板1,PE:EtOAc=5:1,R_f=0.5)进行纯化以得到呈淡黄色固体的期望的产物化合物53-4(10.0g,21.8mmol,65.0%产率)。

[1153] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ7.41-7.40(m,1H),7.38-7.35(m,2H),7.25-7.23(m,1H),6.93-6.89(m,2H),6.76(s,1H),6.46(brs,1H),4.69(d,J=4.8Hz,2H)。

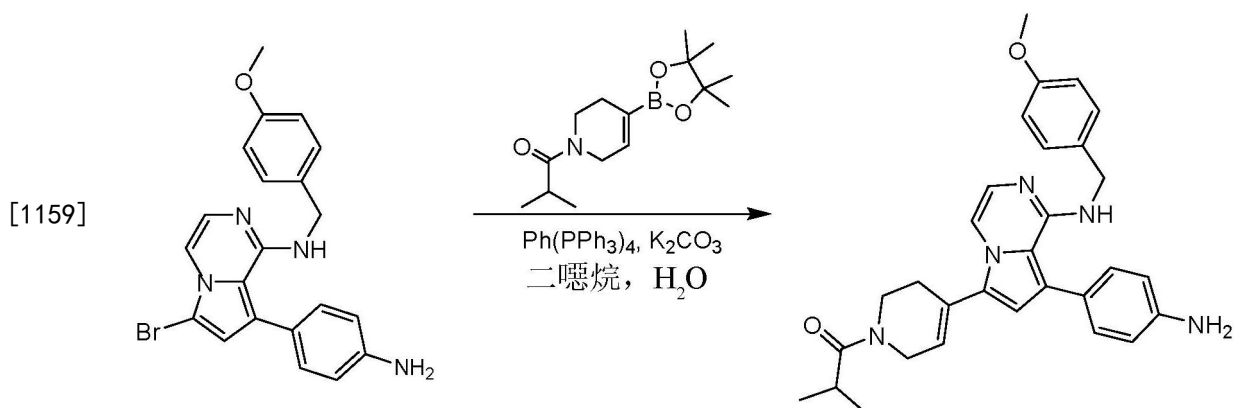
[1154] 步骤4. 8-(4-氨基苄基)-6-溴-N-(4-甲氧基苄基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-胺



[1156] 在N₂气氛下向化合物53-4(5.00g,10.9mmol,1.00当量)、化合物53-5(2.15g,9.82mmol,0.900当量)于二噁烷(20.0mL)、H₂O(2.00mL)中的溶液中添加K₂CO₃(3.02g,21.83mmol,2.00当量)、Pd(PPh₃)₄(1.26g,1.09mmol,0.100当量),将混合物在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将粗产物通过柱(SiO₂,PE:EtOAc=50:1至2:1,板1,PE:EtOAc=1:1,R_f=0.5)进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物53-6(2.00g,4.72mmol,43.2%产率,100%纯度)。

[1157] LC-MS:(M+H)⁺:425.0

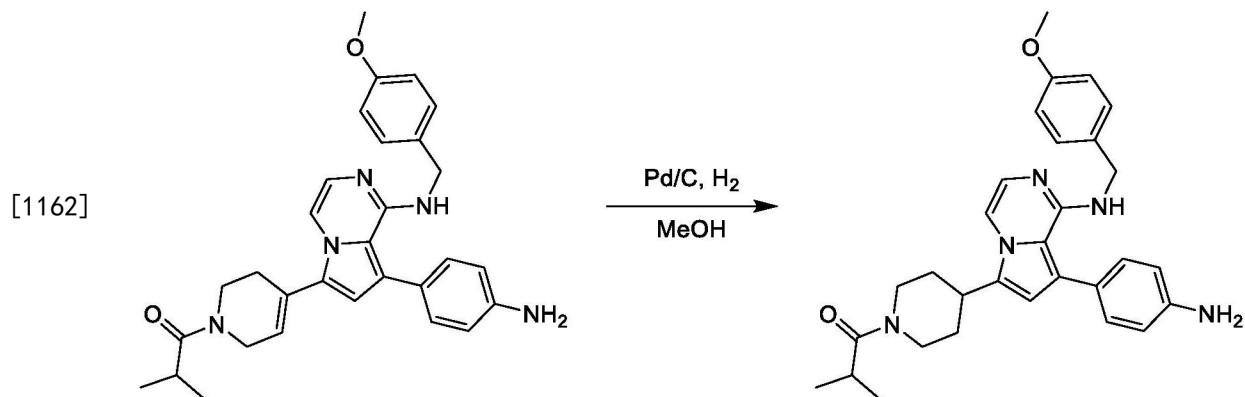
[1158] 步骤5. 1-(4-(8-(4-氨基苄基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[1160] 向化合物53-6(2.00g,4.72mmol,1.00当量)、化合物53-7(1.58g,5.67mmol,1.20当量)于二噁烷(20.0mL)、H₂O(2.00mL)中的溶液中添加K₂CO₃(1.31g,9.45mmol,2.00当量)、Pd(PPh₃)₄(546mg,472μmol,0.100当量),将混合物在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到

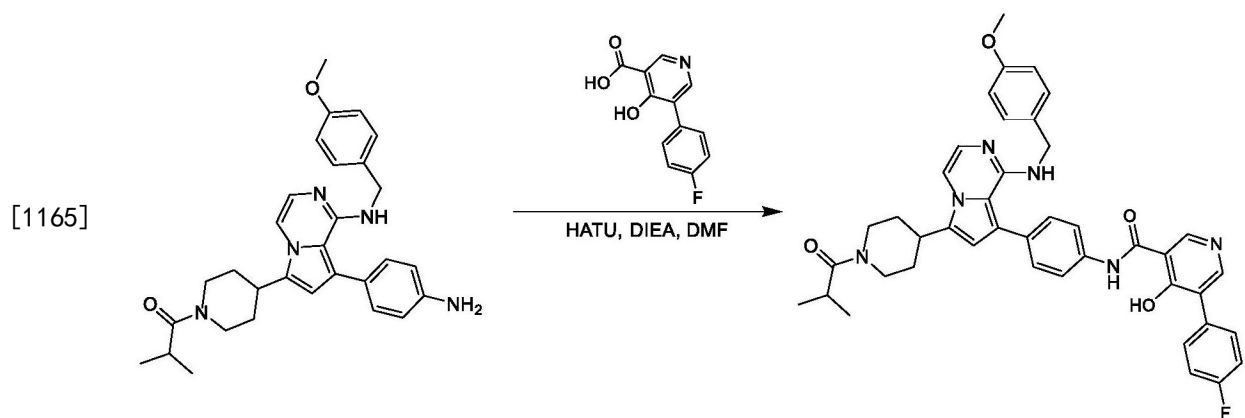
期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm,10um);流动相:[水(FA)-ACN];B%:20%至50%,25分钟)进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物53-8(1.20g,2.42mmol,51.2%产率)。

[1161] 步骤6. 1-(4-(8-(4-氨基苄基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



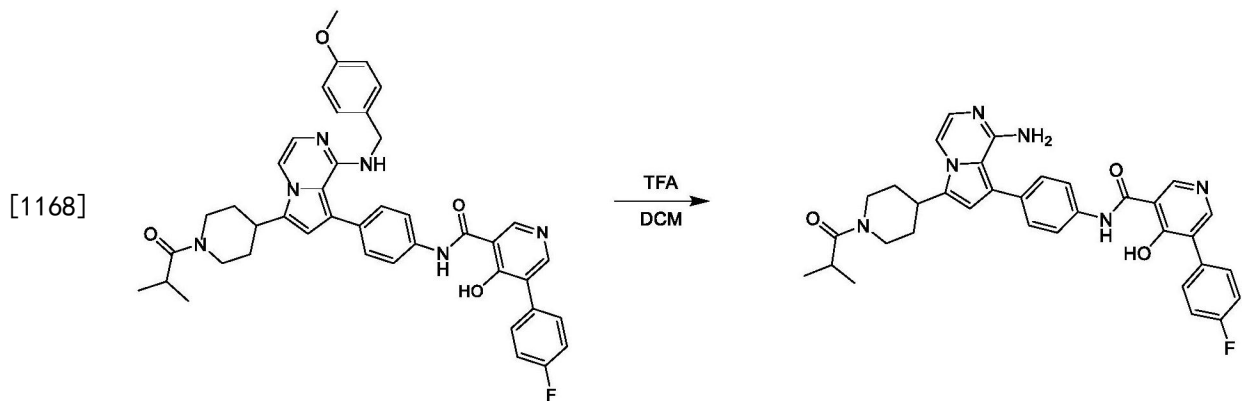
[1163] 向化合物53-8(1.20g,2.42mmol,1.00当量)于MeOH(20.0mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg,10%纯度),然后脱气并用H₂吹扫三次,将混合物在25℃下搅拌4小时(15psi)。LC-MS示出化合物53-8被消耗并且检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂以得到呈黄色固体的期望的产物化合物53-9(1.10g,2.21mmol,91.3%产率)。

[1164] 步骤7. 5-(4-氟苄基)-4-羟基-N-(4-(6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苄基)烟酰胺



[1166] 向化合物53-9(90.0mg,181μmol,1.00当量)、化合物53-10(46.4mg,199μmol,1.10当量)于DCM(1.00mL)中的溶液中添加DIEA(23.4mg,181μmol,31.5μL,1.00当量)、HATU(103mg,271μmol,1.50当量),将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液(3.00mL)和水(3.00mL)稀释,用DCM(3.00mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水(5.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1,板1,DCM:MeOH=10:1,R_f=0.45)进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物53-11(57.0mg,79.9μmol,44.2%产率)。

[1167] 步骤8.N-(4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苄基)-5-(4-氟苄基)-4-羟基烟酰胺



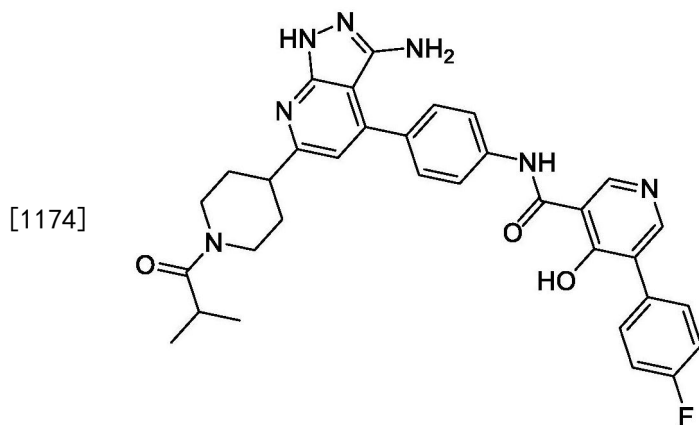
[1169] 向化合物53-11 (57.0mg, 80.0 μ mol, 1.00当量) 于DCM (1.00mL) 中的溶液中添加TFA (1.54g, 13.5mmol, 1.00mL, 169当量), 将混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (20.0mL) 淬灭并用水 (10.0mL) 稀释, 用DCM (10.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.5) 进行纯化以得到期望的产物化合物53 (21.5mg, 34.8 μ mol, 43.6%产率, 96.0%纯度), 如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实。

[1170] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 12.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.81 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.25 (brs, 1H), 3.11-3.10 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.17-1.16 (m, 6H)。

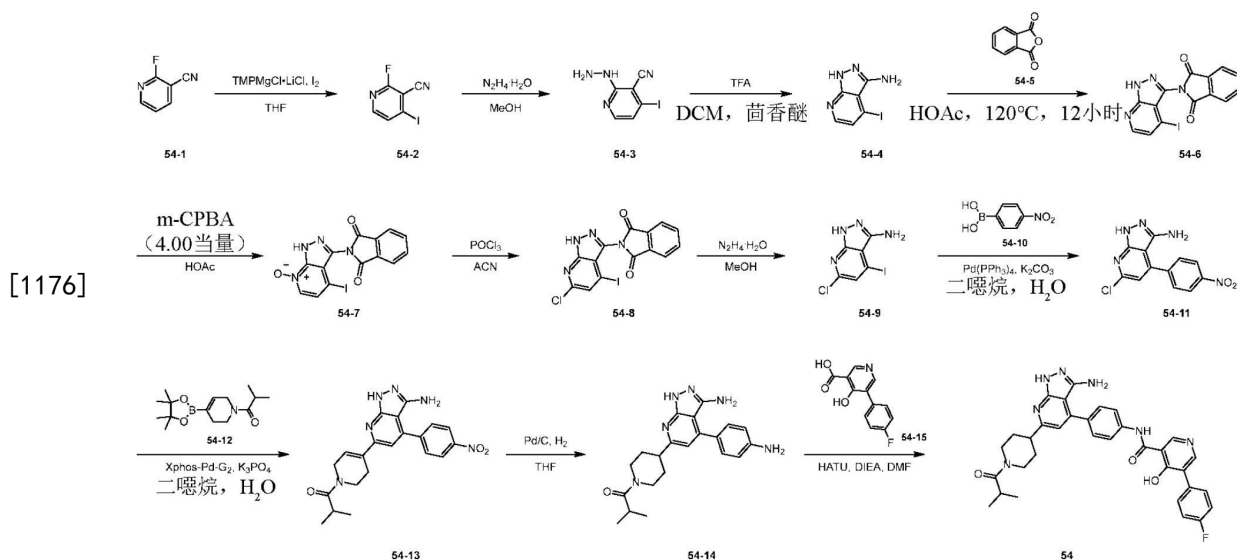
[1171] LC-MS: (M+H)⁺: 593.2

[1172] HPLC: 96.0%纯度 (220nm)

[1173] 实施例31



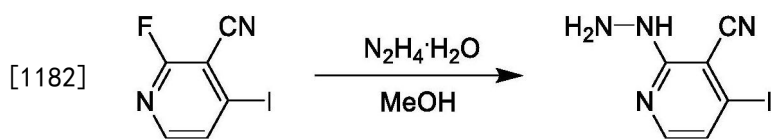
[1175] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺(化合物54)



[1179] 在 -60°C 下向化合物54-1 (25.0g, 204mmol, 1.00当量)于THF (300mL)中的溶液中添加TMPMgCl·LiCl (1.00M, 307mL, 1.50当量)。将混合物在 -60°C 下搅拌1小时。在 -60°C 下将含 I_2 (57.1g, 225mmol, 45.3mL, 1.10当量)的THF (100mL)添加到反应混合物中,并且在 25°C 下搅拌12小时。TLC指示化合物54-1被完全消耗并形成了两个新斑点。根据TLC,反应是干净的。(石油醚:乙酸乙酯=3:1)。通过在 0°C 下添 NH_4Cl 250mL饱和水溶液将反应混合物淬灭,然后用 H_2O 200mL稀释并用EtOAc 400mL (200mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水400mL (200mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=100:1至0:1)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物54-2 (10.0g, 40.3mmol, 19.6%产率)。通过 $^1\text{H NMR}$ 证实结构。

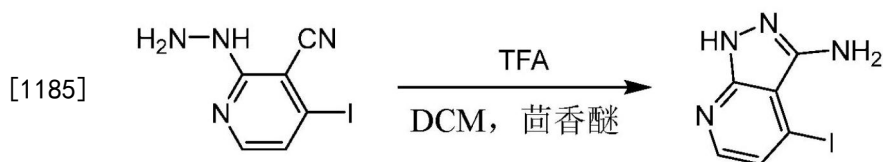
[1180] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)。

[1181] 步骤2. 2-胍基-4-碘烟腈



[1183] 向化合物54-2 (9.20g, 37.1mmol, 1.00当量)于MeOH (100mL)中的溶液中添加 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15.1g, 296mmol, 14.2mL, 98.0%纯度, 8.00当量)。将混合物在 15°C 下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤。将滤饼用100mL EtOH洗涤,然后在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物54-3 (9.00g, 34.6mmol, 93.3%产率)。

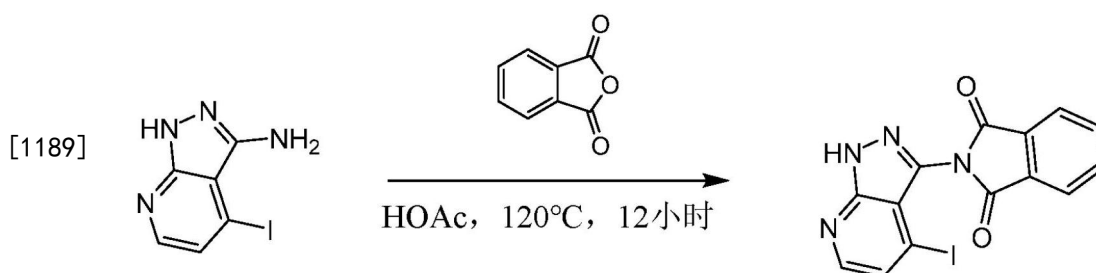
[1184] 步骤3. 4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1186] 向化合物54-3(9.00g, 34.6mmol, 1.00当量)于DCM(50.0mL)中的溶液中添加含TFA(81.0g, 710mmol, 52.6mL, 20.5当量)的茴香醚(5.00mL)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物浓缩以得到残余物。通过NH₃·H₂O将残余物的pH调整到9,然后过滤。将滤饼用20.0mL MTBE洗涤,然后浓缩以获得产物。获得呈黄色固体的化合物54-4(8.50g, 32.6mmol, 94.4%产率)。通过H NMR证实结构。

[1187] H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ12.34 (brs, 1H), 7.92 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.16 (s, 2H)

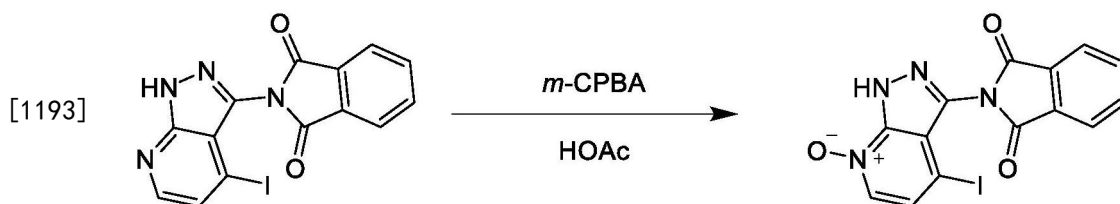
[1188] 步骤4. 2-(4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吡唑-1,3-二酮



[1190] 将化合物54-4(8.50g, 32.6mmol, 1.00当量)和化合物54-5(7.26g, 49.0mmol, 1.50当量)于HOAc(80.0mL)中的混合物在120℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤并将滤饼用100mL MTBE洗涤,然后在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物54-6(11.0g, 28.2mmol, 86.2%产率)。通过H NMR证实结构。

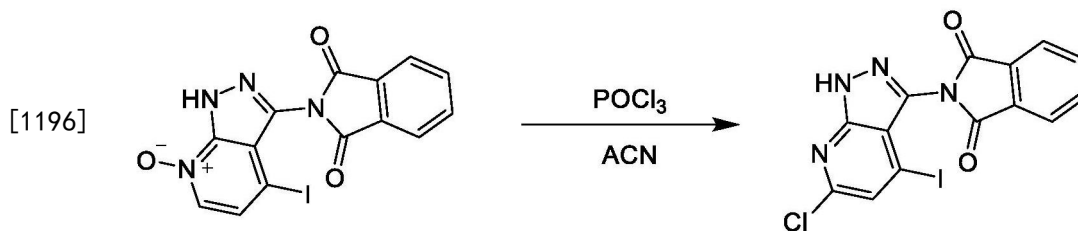
[1191] H NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ14.47 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J=4.8Hz, 1H)。

[1192] 步骤5. 3-(1,3-二氧杂吡唑-2-基)-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶7-氧化物



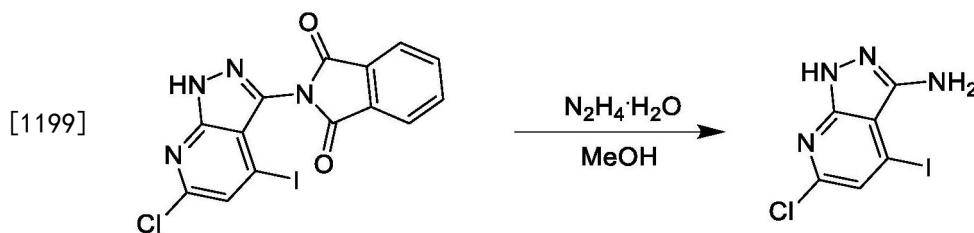
[1194] 在0℃下向化合物54-6(8.00g, 20.5mmol, 1.00当量)于HOAc(100mL)中的溶液中添加m-CPBA(16.6g, 82.0mmol, 85.0%纯度, 4.00当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤。将滤液浓缩以去除HOAc,然后用100mL H₂O稀释,并且用NaHCO₃饱和水溶液将pH调整到9,然后用EtOAc 300mL(100mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物在25℃下用MTBE 50.0mL研磨20分钟。将滤液通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚:EtOAc=100:1至0:1)进行纯化。(板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈黄色固体的化合物54-7(4.00g, 9.85mmol, 48.0%产率)。

[1195] 步骤6. 2-(6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吡唑-1,3-二酮



[1197] 在0℃下向化合物54-8 (4.00g, 9.85mmol, 1.00当量) 于MeCN (40.0mL) 中的溶液中添加 POCl_3 (15.1g, 98.4mmol, 9.15mL, 10.0当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤并将滤饼用100mL MeOH洗涤, 然后在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物54-9 (2.00g, 4.71mmol, 47.8%产率)。

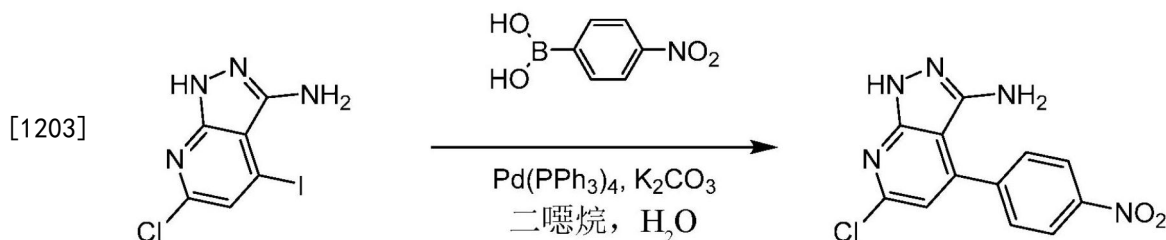
[1198] 步骤7. 6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1200] 向化合物54-8 (2.00g, 4.71mmol, 1.00当量) 于MeOH (4.00mL) 中的溶液中添加 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.22g, 141mmol, 7.01mL, 98%纯度, 30.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向反应混合物添加50.0mL H_2O 并用EtOAc 150mL (50mL*3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物54-9 (1.30g, 4.41mmol, 93.7%产率)。通过H NMR证实结构。

[1201] H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H)。

[1202] 步骤8. 6-氯-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺

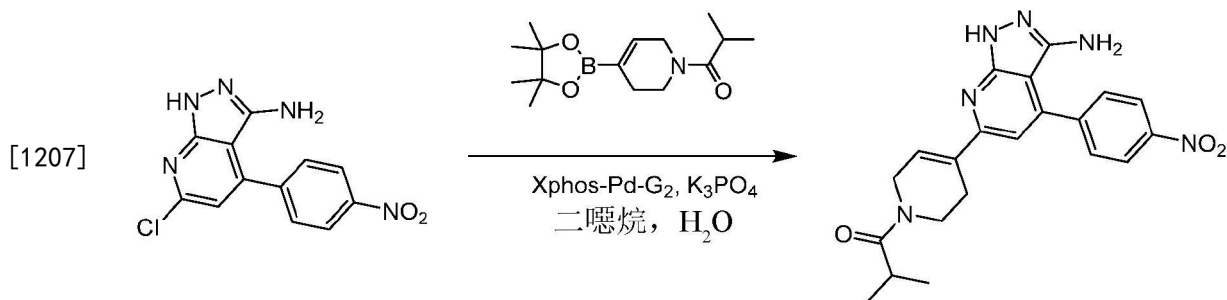


[1204] 向化合物54-9 (200mg, 679 μmol , 1.00当量) 和化合物54-10 (119mg, 713 μmol , 1.05当量) 于二噁烷 (8.00mL) 中的溶液中添加含 K_2CO_3 (281mg, 2.04mmol, 3.00当量) 的 H_2O (2.00mL) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (78.4mg, 67.9 μmol , 0.100当量)。将混合物在 N_2 气氛下在90℃下搅拌3小时。TLC (PE:THF=2:1, R_f (P1)=0.400) 示出起始材料被完全消耗并且有新斑点。将反应混合物用水 (20.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (30.0mL) 萃取。将有机层用水 (10.0mL*3) 和盐水 (10.0mL*3) 洗涤, 并且将合并的水层用EtOAc (30.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (PE:THF=1:1, R_f (P1)=0.500) 进行纯化。通过LC-MS证实, 获得呈黄色固体的化合物54-11 (195mg, 394 μmol , 58.0%产率, 58.5%纯度)。

[1205] LC-MS: (M+H)⁺: 290.2

[1206] 步骤9. 1-(4-(3-氨基-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,6-二

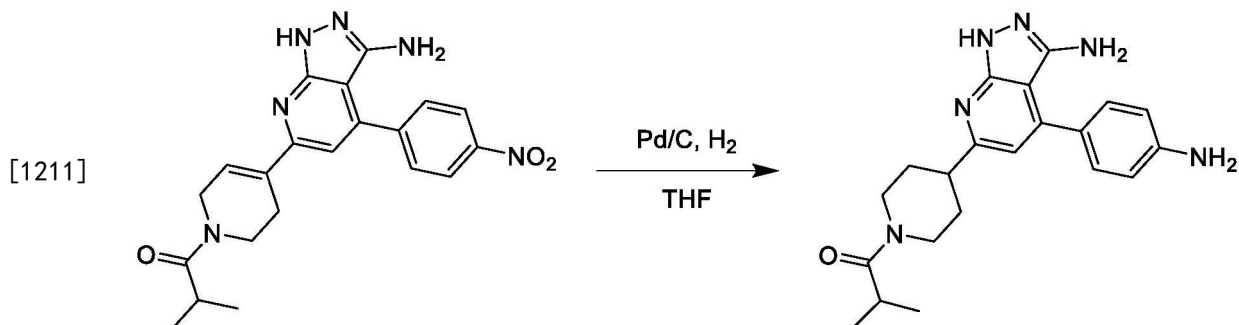
氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[1208] 向化合物54-11 (175mg, 353 μ mol, 58.5%纯度, 1.00当量) 和化合物54-12 (493mg, 1.77mmol, 5.00当量) 于二噁烷 (12.0mL) 中的溶液中添加含 K_3PO_4 (225mg, 1.06mmol, 3.00当量) 的 H_2O (3.00mL) 和Xphos-Pd- G_2 (55.6mg, 70.7 μ mol, 0.200当量)。将混合物在 N_2 气氛下在 $100^\circ C$ 下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水 (20.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (30.0mL) 萃取。将有机层用水 (10.0mL*3) 和盐水 (10.0mL*3) 洗涤, 并且将合并的水层用EtOAc (30.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) = 0.400) 进行纯化。通过LC-MS证实, 获得呈黄色固体的化合物54-13 (85.0mg, 173 μ mol, 48.9%产率, 82.8%纯度)。

[1209] LC-MS: (M+H)⁺: 407.2

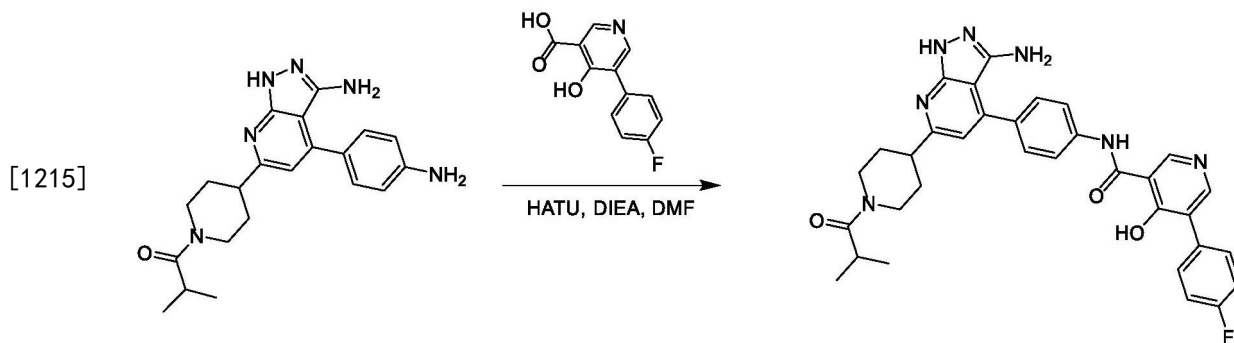
[1210] 步骤10. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[1212] 向化合物54-13 (80.0mg, 163 μ mol, 82.8%纯度, 1.00当量) 于THF (30.0mL) 中的溶液中添加Pd/C (800mg, 10.0%纯度), 脱气并用 H_2 (15Psi) 吹扫3次, 然后在 $20^\circ C$ 下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) = 0.400) 进行纯化。通过LC-MS证实, 获得呈黄色固体的化合物54-14 (35.0mg, 91.4 μ mol, 56.0%产率, 98.8%纯度)。

[1213] LC-MS: (M+H)⁺: 379.4

[1214] 步骤11. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-羟基烟酰胺



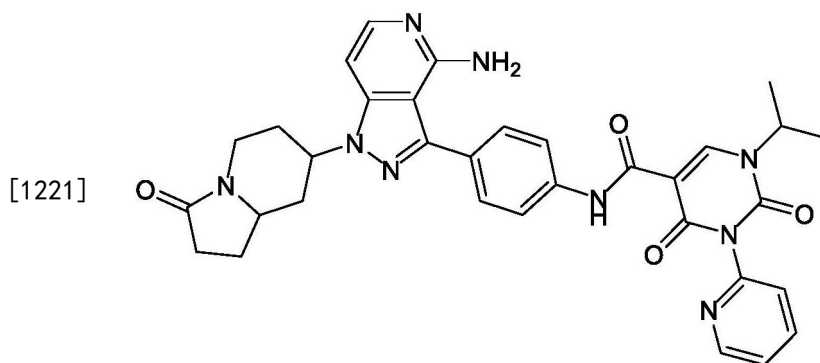
[1216] 向化合物54-14 (30.0mg, 78.3 μ mol, 98.8%纯度, 1.00当量) 和化合物54-15 (16.4mg, 70.5 μ mol, 0.900当量) 于DMF (5.00mL) 中的溶液中添加HATU (44.6mg, 117 μ mol, 1.50当量) 和DIEA (30.3mg, 235 μ mol, 40.9 μ L, 3.00当量)。然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用饱和NaHCO₃ (15.0mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10.0mL*5) 萃取。将合并的有机层用水 (10.0mL*4) 和盐水 (10.0mL*4) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) = 0.400) 进行纯化并进一步通过制备型HPLC (NH₃·H₂O条件; 柱: Waters Xbridge 150*25.0mm*5.00 μ m; 流动相: [水 (氢氧化氨v/v) -ACN]; B%: 20.0%至50.0%, 32分钟) 进行纯化。然后将反应混合物在减压下浓缩以去除MeCN并冷冻干燥以得到残余物。如通过¹H NMR、LC-MS和HPLC证实, 获得化合物54 (7.06mg, 11.6 μ mol, 14.9%产率, 98.2%纯度)。

[1217] ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ 8.71 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.71 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.21 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 6H)。

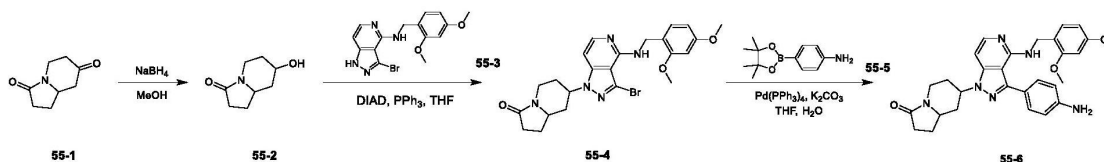
[1218] LC-MS: (M+H)⁺: 594.4

[1219] HPLC: 纯度: 98.2% (215nm)

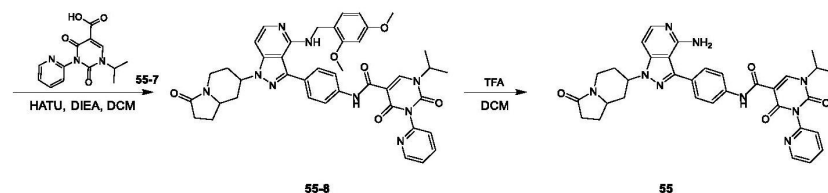
[1220] 实施例32



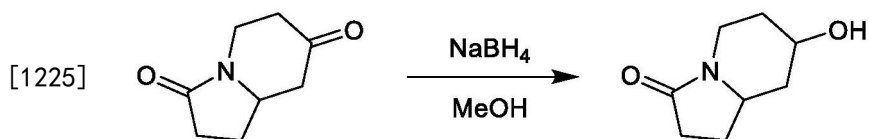
[1222] N-(4-(4-氨基-1-(3-氧代八氢吡啶-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧化-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (化合物55)



[1223]



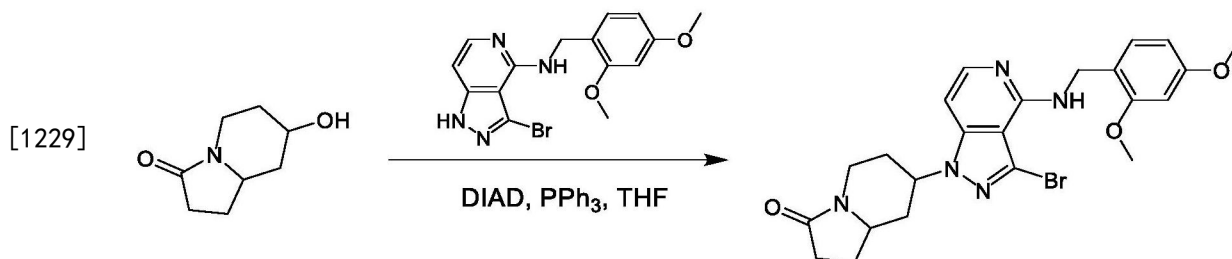
[1224] 步骤1. 7-羟基六氢吡啶啉-3(2H)-酮



[1226] 在0℃下向化合物55-1 (900mg, 5.88mmol, 1.00当量) 于MeOH (10.0mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (445mg, 11.7mmol, 2.00当量), 将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC (板1, DCM:MeOH = 10:1) 示出化合物55-1被消耗并形成了新斑点。将混合物用NH₄Cl饱和水溶液 (20.0mL) 淬灭, 用EtOAc/MeOH (V/V, 10/1, 20.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (40.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以去除溶剂以得到呈无色油状物的期望的产物化合物55-2 (300mg, 1.93mmol, 32.9%产率)。

[1227] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 4.10-4.05 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H)。

[1228] 步骤2. 7-(3-溴-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮

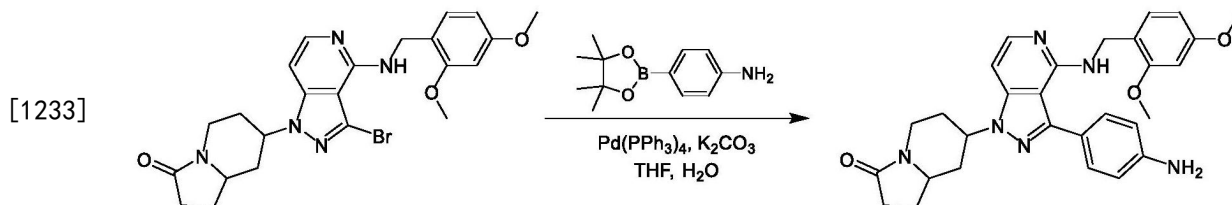


[1230] 在0℃下向化合物55-3 (100mg, 275μmol, 1.00当量)、化合物55-2 (55.5mg, 357μmol, 1.30当量) 于THF (2.00mL) 中的溶液中添加PPh₃ (361mg, 1.38mmol, 5.00当量)、DIAD (167mg, 825μmol, 160μL, 3.00当量), 在N₂下将混合物在25℃下搅拌2小时。LC-MS示出化合物55-2被消耗并且检测到期望的质量。将反应混合物用水 (10.0mL) 稀释, 用DCM (10.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过柱 (SiO₂, DCM:MeOH = 1:0至50:1, 板1, DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0.5) 进行纯化以得到呈无色油状物的期望的产物化合物55-4 (70.0mg, 139μmol, 50.8%产率)。

[1231] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 3H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.73 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H),

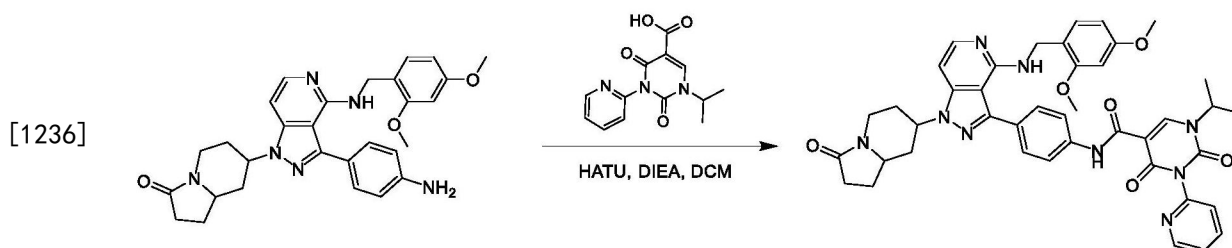
4.07-4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H)。

[1232] 步骤3. 7-(3-(4-氨基苯基)-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)六氢吡啶-3(2H)-酮



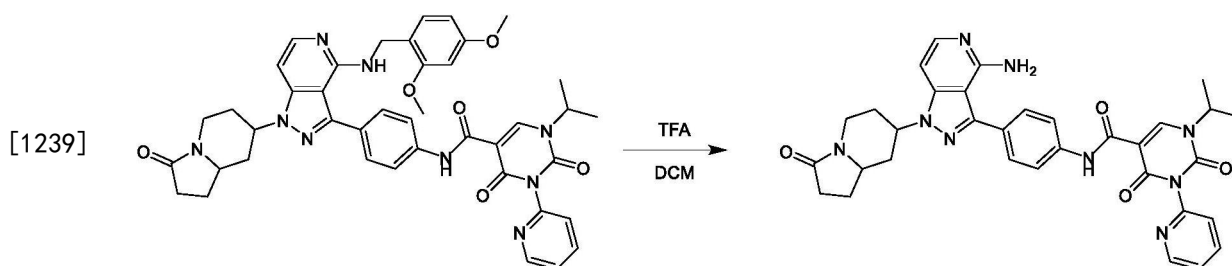
[1234] 向化合物55-4 (60.0mg, 119 μ mol, 1.00当量)、化合物55-5 (39.4mg, 179 μ mol, 1.50当量)于THF (2.00mL)、H₂O (0.200mL)中的溶液中添加K₂CO₃ (33.1mg, 239 μ mol, 2.00当量)、Pd (PPh₃)₄ (13.8mg, 11.9 μ mol, 0.100当量),将混合物在N₂下在70℃下搅拌2小时。LC-MS示出化合物4被消耗并且检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.55)进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物55-6 (30.0mg, 58.5 μ mol, 48.8%产率, -纯度)。

[1235] 步骤4. N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(3-氧代八氢吡啶-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[1237] 向化合物55-6 (20.0mg, 39.0 μ mol, 1.00当量)、化合物55-7 (10.7mg, 39.0 μ mol, 1.00当量)于DCM (1.00mL)中的溶液中添加DIEA (25.2mg, 195 μ mol, 33.9 μ L, 5.00当量)、HATU (22.2mg, 58.5 μ mol, 1.50当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS示出化合物55-6被消耗并检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和和水溶液 (3.00mL) 和水 (3.00mL) 稀释,用DCM (3.00mL*3) 萃取,将合并的有机层用盐水 (5.00mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物,以得到呈黄色固体的期望的产物化合物55-8 (30.0mg, 38.9 μ mol, 66.5%产率)。

[1238] 步骤5. N-(4-(4-氨基-1-(3-氧代八氢吡啶-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



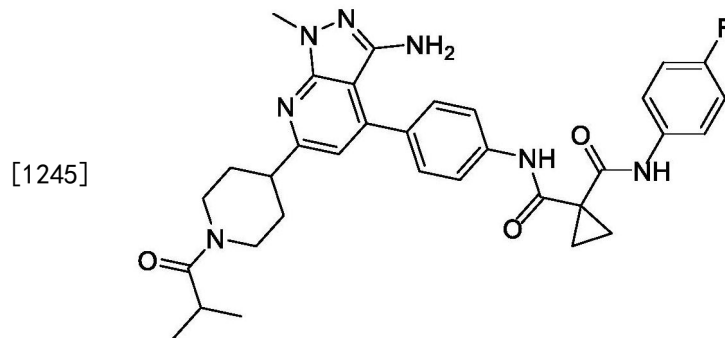
[1240] 向化合物55-8 (25.0mg, 32.4 μ mol, 1.00当量) 于DCM (1.00mL) 中的溶液中添加TFA (1.54g, 13.5mmol, 1.00mL, 415当量), 将混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (10.0mL) 和水 (5.00mL) 稀释, 用DCM (10.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.4) 进行纯化以得到期望的产物化合物55 (22.5mg, 35.0 μ mol, 90.0%产率, 96.6%纯度)。

[1241] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 10.87 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.86 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.68 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.15 (brs, 2H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.8Hz, 6H)。

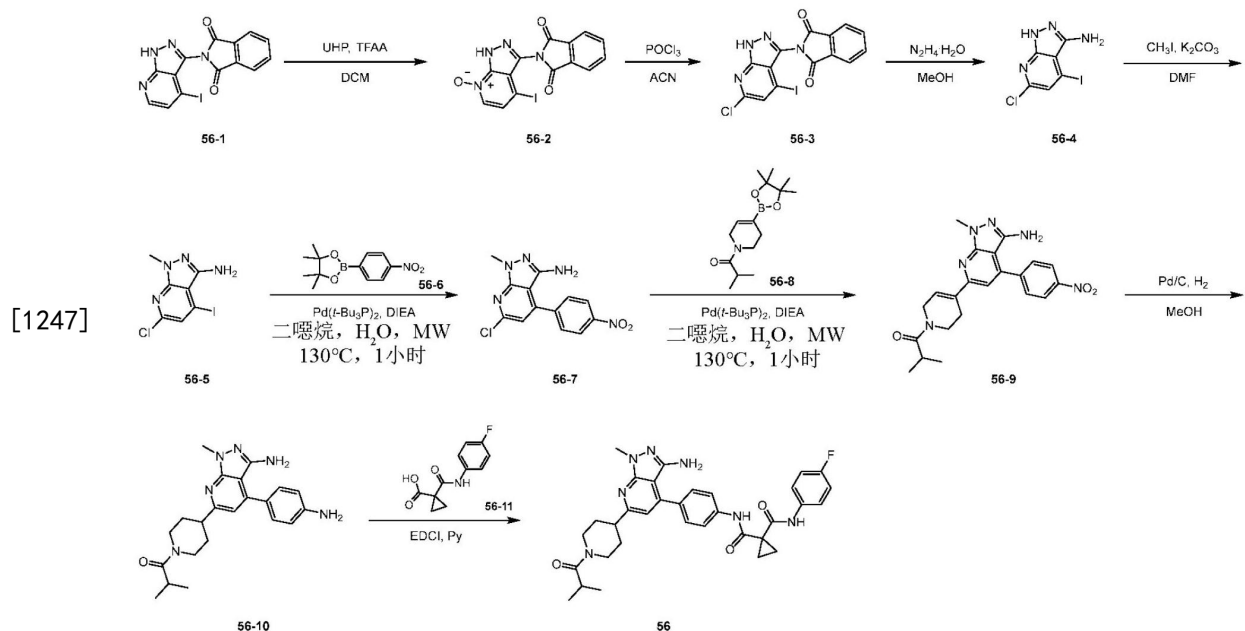
[1242] LC-MS: (M+H)⁺:620.3

[1243] HPLC:纯度:96.6% (215nm)

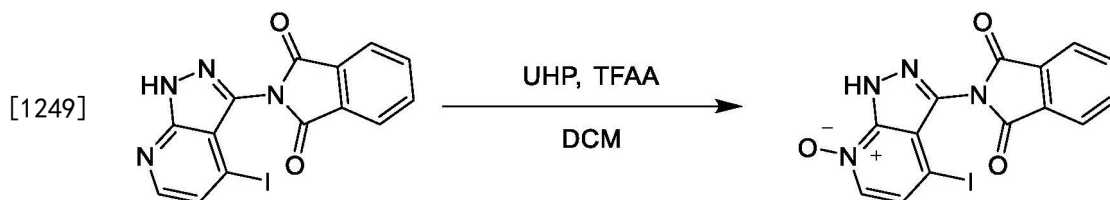
[1244] 实施例33



[1246] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(化合物56)



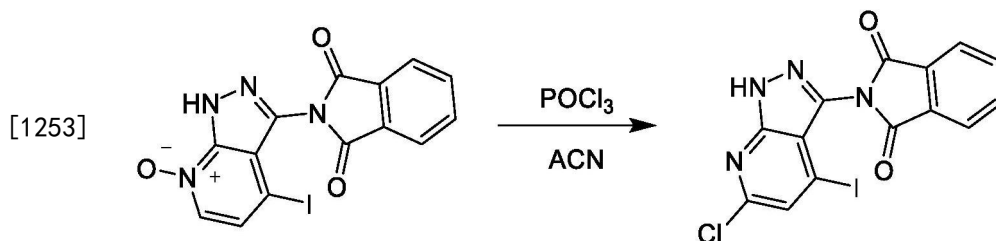
[1248] 步骤1. 3-(1,3-二氧杂吡啶-2-基)-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶7-氧化物



[1250] 在0℃下向化合物56-1 (5.86g, 15.0mmol, 1.00当量) 于DCM (60.0mL) 中的溶液中添加UHP (5.09g, 54.0mmol, 3.60当量), 然后在0℃下逐滴添加TFAA (9.46g, 45.0mmol, 6.27mL, 3.00当量)。在N₂气氛下将反应混合物在25℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向混合物添加MeCN (300mL), 在20℃下搅拌10分钟。然后将混合物过滤。将滤饼用MeCN (50.0mL*3) 洗涤并在减压下浓缩以得到残余物。通过H NMR证实, 获得呈灰白色固体的化合物56-2 (5.45g, 13.4mmol, 89.3%产率)。

[1251] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ15.42 (s, 1H), 8.23 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.67 (d, J=6.4Hz, 1H)。

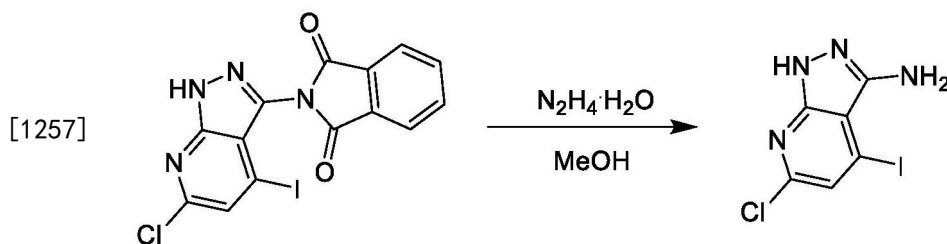
[1252] 步骤2. 2-(6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[1254] 在0℃下向化合物56-2 (5.45g, 13.4mmol, 1.00当量) 于MeCN (60.0mL) 中的溶液中添加POCl₃ (45.2g, 295mmol, 27.4mL, 22.0当量)。将混合物在20℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。向混合物中添加MTBE (100mL) 并过滤。并且将滤饼用MTBE (20.0mL*3) 洗涤, 在减压下浓缩以得到残余物。通过H NMR证实, 获得呈白色固体的化合物56-3 (5.23g, 12.3mmol, 91.7%产率)。

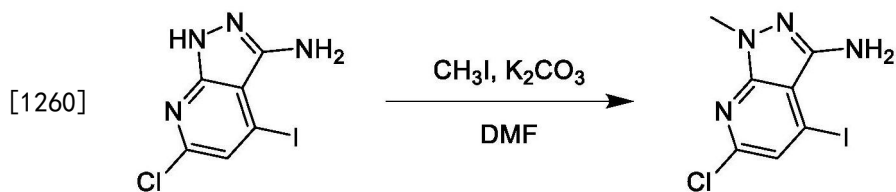
[1255] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ14.65 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.93 (s, 1H)。

[1256] 步骤3. 6-氯-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1258] 向化合物56-3 (5.65g, 13.3mmol, 1.00当量) 于MeOH (60.0mL) 中的溶液中添加N₂H₄·H₂O (11.5g, 226mmol, 11.2mL, 17.0当量)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。并且将过滤器用水 (60.0mL) 淬灭, 然后用DCM (60.0mL*3) 和DCM:MeOH=10:1 (60mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物56-4 (2.50g, 8.49mmol, 63.8%产率)。

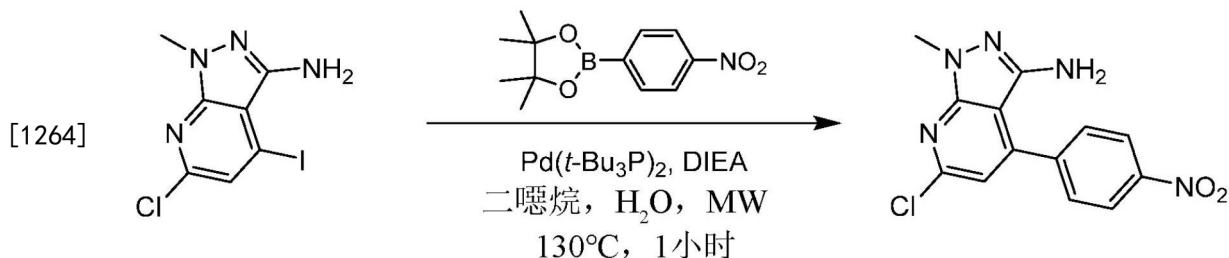
[1259] 步骤4. 6-氯-4-碘-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1261] 在0℃下向化合物56-4(1.00g, 3.40mmol, 1.00当量)于DMF(20.0mL)中的溶液中添加K₂CO₃(938mg, 6.79mmol, 2.00当量)和MeI(1.37g, 9.64mmol, 0.600mL, 2.84当量)。然后在N₂气氛下将混合物在20℃下搅拌10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(60.0mL)淬灭,然后用EtOAc(50.0mL*5)萃取。将合并的有机层用水(100mL*4)和盐水(100mL*4)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.800)通过柱色谱法(SiO₂, DCM:MeOH=100:0至100:1)进行纯化。通过H NMR证实,获得呈黄色固体的化合物56-5(450mg, 1.46mmol, 42.9%产率)。

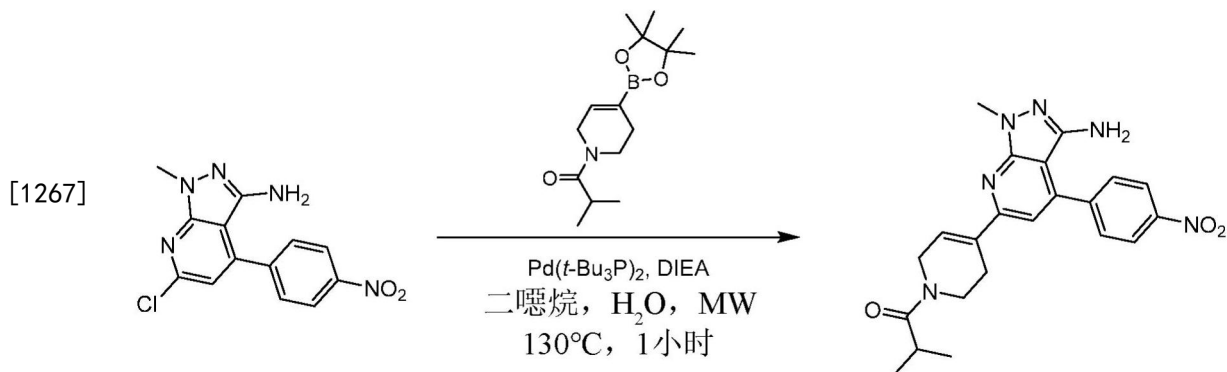
[1262] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ7.51(s, 1H), 5.37(s, 2H), 3.72(s, 3H)。

[1263] 步骤5. 6-氯-1-甲基-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[1265] 四个批次是平行的。向化合物56-5(100mg, 324μmol, 1.00当量)和化合物56-6(40.5mg, 243μmol, 0.750当量)于二噁烷(1.50mL)和H₂O(0.100mL)中的溶液中添加DIEA(125mg, 972μmol, 169μL, 3.00当量)和Pd(t-Bu₃P)₂(16.5mg, 32.4μmol, 0.100当量)。在N₂气氛下在微波下将混合物在125℃下搅拌30分钟。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)淬灭,然后用EtOAc(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL*3)和盐水(10.0mL*3)洗涤,并且将合并的水层用EtOAc(30.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC(石油醚:THF=1:1, R_f(P1)=0.500)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物56-7(124mg, 408μmol, 31.4%产率)。

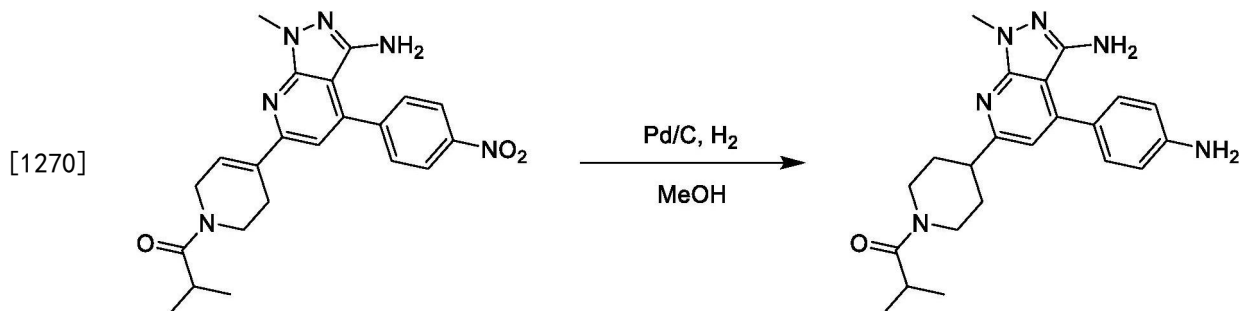
[1266] 步骤6. 1-(4-(3-氨基-1-甲基-4-(4-硝基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-甲基丙-1-酮



[1268] 两个批次是平行的。向化合物56-7(62.0mg, 204μmol, 1.00当量)和化合物56-8

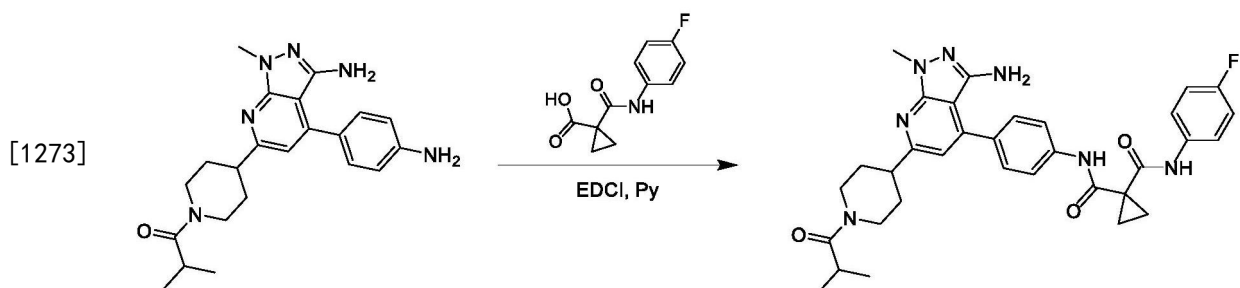
(214mg, 714 μ mol, 92.9%纯度, 3.50当量)于二噁烷(1.50mL)和H₂O(0.100mL)中的溶液中添加DIEA(79.1mg, 612 μ mol, 106 μ L, 3.00当量)和Pd(t-Bu₃P)₂(10.4mg, 20.4 μ mol, 0.100当量)。在N₂气氛下在微波下将混合物在120℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)淬灭,然后用EtOAc(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL*3)和盐水(10.0mL*3)洗涤,并且将合并的水层用EtOAc(30.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.500)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物56-9(100mg, 237 μ mol, 29.1%产率)。

[1269] 步骤7. 1-(4-(3-氨基-4-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮



[1271] 向化合物56-9(100mg, 237 μ mol, 1.00当量)于THF(10.0mL)中的溶液中添加Pd/C(10.0mg, 10.0%纯度),脱气并用H₂(15Psi)吹扫3次,然后在20℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。获得呈棕色固体的化合物56-10(90.0mg, 229 μ mol, 96.4%产率)。

[1272] 步骤8. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺



[1274] 向化合物56-10(50.0mg, 127 μ mol, 1.00当量)于吡啶(1.00mL)中的溶液中添加化合物56-11(28.4mg, 127 μ mol, 1.00当量)、EDCI(97.6mg, 509 μ mol, 4.00当量)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(10.0mL)淬灭,然后用DCM(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL*3)和盐水(10.0mL*3)洗涤,并且将合并的水层用DCM(10.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.400)进行纯化并进一步通过制备型HPLC(氢氧化氨条件;柱:Waters Xbridge 150*25.0mm*5.00 μ m;流动相:[水(氢氧化氨v/v)-ACN];B%:40.0%至70.0%,9分钟)进行纯化。然后将混合物在减压下浓缩以去除MeCN。并且将混合物冷冻干燥以得到产物。如通过H NMR和LC-MS证实,获得化合物56(9.50mg, 14.9 μ mol, 11.7%产率, 94.1%纯度)。

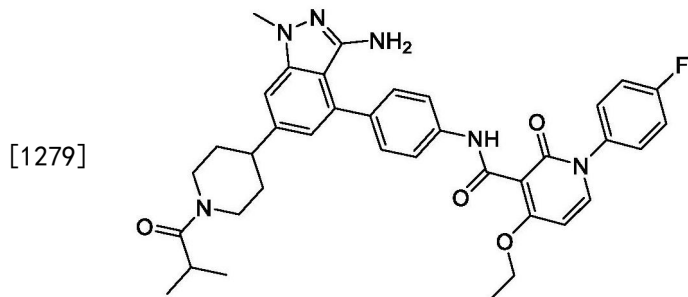
[1275] H NMR:(400MHz, CDCl₃) δ 9.64(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.73-7.71(m, 2H), 7.57-7.55

(m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.11 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.19-1.15 (m, 6H)。

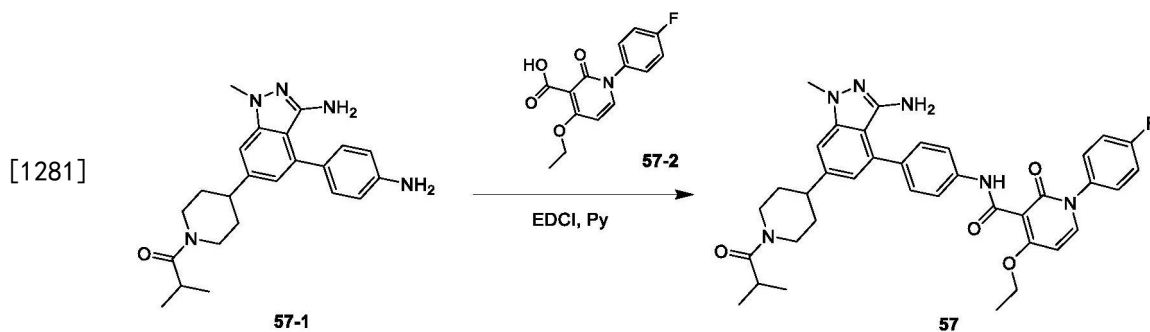
[1276] LC-MS: (M+H)⁺: 598.3

[1277] HPLC: 纯度: 94.1% (215nm)

[1278] 实施例34



[1280] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物57)

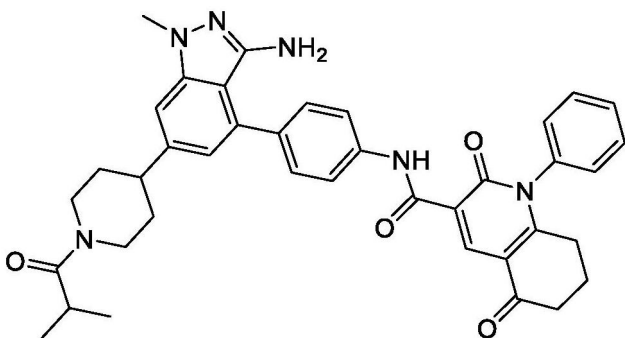


[1282] 向化合物57-1 (30mg, 76.63 μ mol, 1当量) 和化合物57-2 (22mg, 79.35 μ mol, 1.04当量) 于Py (2mL) 中的溶液中添加EDCI (30.00mg, 156.49 μ mol, 2.04当量)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。从反应混合物中取出等分试样并添加到MeOH中, LCMS示出化合物57-1被消耗并检测到期望的MS。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (15mL*2) 将其萃取。将合并的有机层用H₂O (40mL*3), 然后是NH₄Cl (饱和, 50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水(氢氧化氨v/v)-ACN]; B%: 34%至64%, 9分钟) 进行纯化, 然后浓缩以去除MeCN并冷冻干燥以得到化合物57 (25mg, 37.11 μ mol, 41.39%产率, 96.6%纯度), 如通过H NMR证实。

[1283] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 7.88-7.74 (m, 3H), 7.55-7.30 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.60 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.34 (brs, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.08 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.80-1.45 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.10-0.85 (m, 6H)。

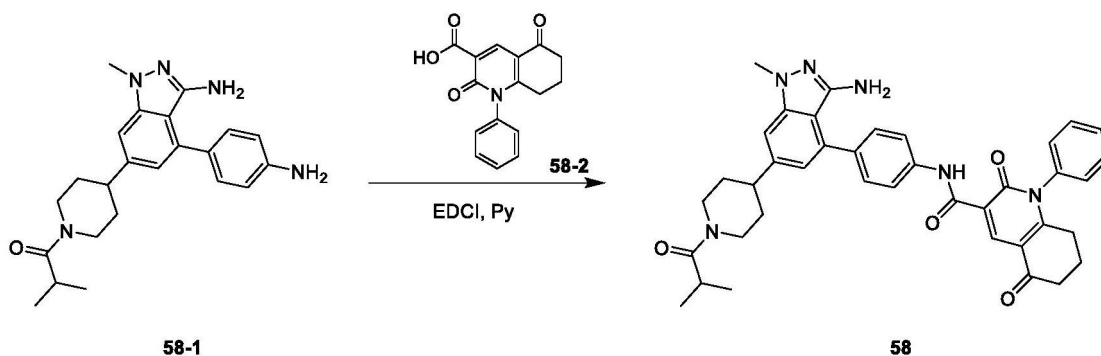
[1284] 实施例35

[1285]



[1286] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-2,5-二氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-甲酰胺(化合物58)

[1287]

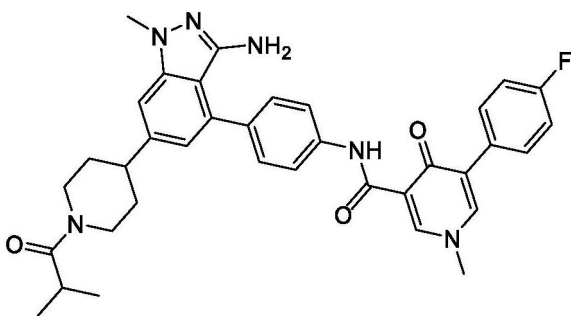


[1288] 向化合物58-1 (30mg, 76.63 μ mol, 1当量) 于Py (2mL) 中的溶液中添加化合物58-2 (24.00mg, 84.72 μ mol, 1.11当量) 和EDCI (30mg, 156.49 μ mol, 2.04当量)。将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。从反应混合物中取出等分试样并添加到MeOH中, LCMS示出化合物58-1被消耗并检测到期望的MS。将反应混合物用H₂O (5mL) 稀释并用EtOAc (5mL*2) 将其萃取。将合并的有机层用H₂O (15mL*3), 然后是NH₄Cl (饱和, 30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水 (FA) -ACN]; B%: 53%至73%, 9分钟) 进行纯化, 然后浓缩以去除MeCN, 并且用NaHCO₃ (饱和) 调整pH=8, 然后用EtOAc (20mL*2) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到期望的化合物58 (25mg, 37.95 μ mol, 49.53%产率, 99.7%纯度), 如通过H NMR证实。

[1289] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 3H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70-4.53 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23-3.05 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.10-0.95 (m, 6H)。

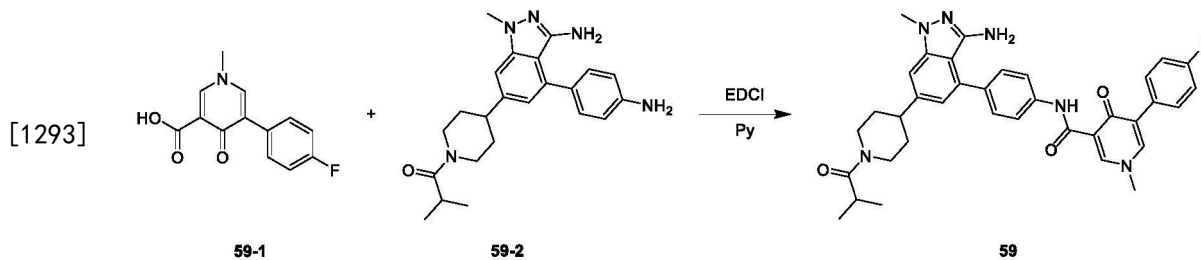
[1290] 实施例36

[1291]



[1292] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-5-(4-

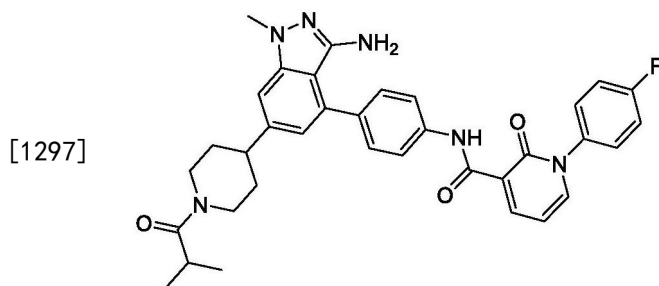
氟苯基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物59)



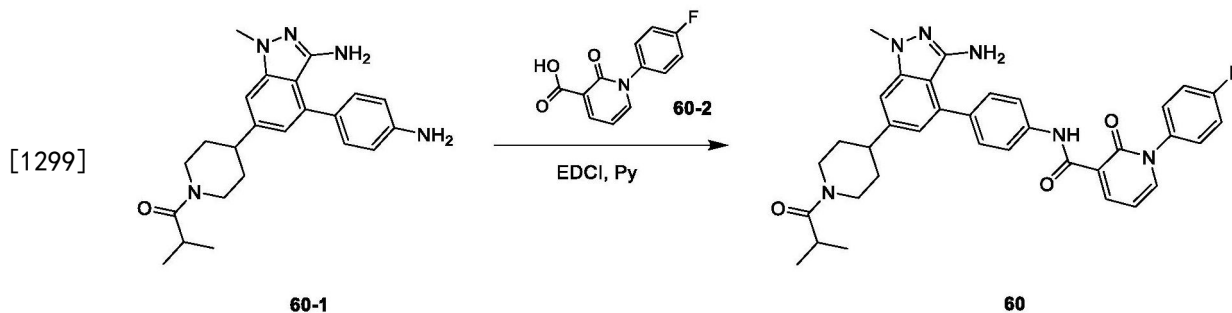
[1294] 向化合物59-2 (30mg, 76.63 μ mol, 1当量) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加HATU (43.70mg, 114.94 μ mol, 1.5当量)、DIEA (19.81mg, 153.25 μ mol, 26.69 μ L, 2当量) 和化合物59-1 (19mg, 76.85 μ mol, 1当量), 然后将混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。从反应混合物中取出等分试样并添加到MeOH中, LCMS示出化合物59-2被消耗并检测到期望的MS。将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (5mL*2) 将其萃取。将合并的有机层用H₂O (10mL*3), 然后是盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水(氢氧化氨v/v)-ACN]; B%: 38%至68%, 9分钟) 进行纯化, 并且浓缩以去除MeCN并冷冻干燥以得到化合物59 (18mg, 28.71 μ mol, 37.47%产率, 99%纯度), 如通过H NMR证实。

[1295] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.70 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.60 (d, 1H, J=12.8Hz), 4.36 (brs, 2H), 4.17-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 6H)。

[1296] 实施例37



[1298] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(化合物60)

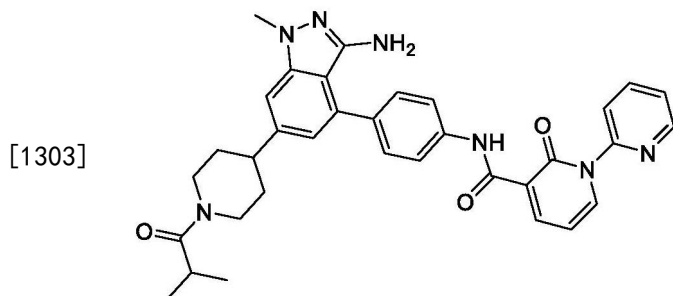


[1300] 向化合物60-1 (30mg, 76.63 μ mol, 1当量) 于Py (2mL) 中的溶液中添加化合物60-2 (20mg, 85.77 μ mol, 1.12当量) 和EDCI (30mg, 156.49 μ mol, 2.04当量), 然后将混合物在25 $^{\circ}$ C

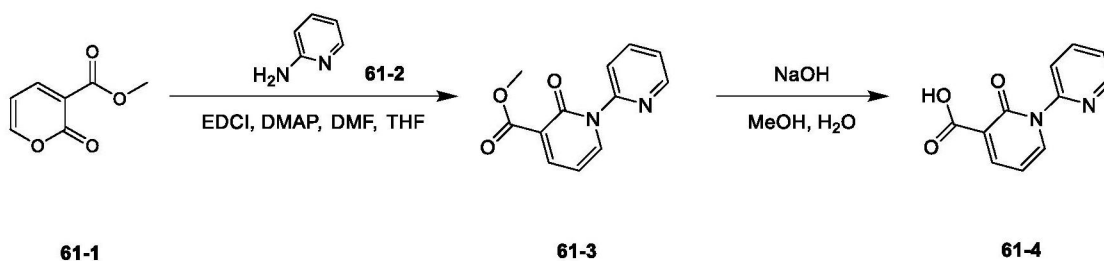
下搅拌2小时。从反应混合物中取出等分试样并添加到MeOH中, LCMS示出化合物60-1被消耗并检测到期望的MS。将反应混合物用H₂O (5mL) 稀释并用EtOAc (10mL*2) 将其萃取。将合并的有机层用H₂O (20mL*3), 然后是NH₄Cl (饱和, 50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10um; 流动相: [水 (FA) - ACN]; B% : 48% 至 78%, 10分钟) 进行纯化, 然后浓缩以去除MeCN, 并且用NaHCO₃ (饱和) 调整pH=8, 然后用EtOAc (20ml*2) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到期望的化合物60 (20mg, 32.87μmol, 42.89% 产率, 99.7% 纯度), 如通过H NMR证实。

[1301] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ12.04 (s, 1H), 8.88-8.53 (m, 1H), 8.20-8.05 (m, 1H), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.73-7.57 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.74-1.48 (m, 2H), 1.08-0.86 (m, 6H)。

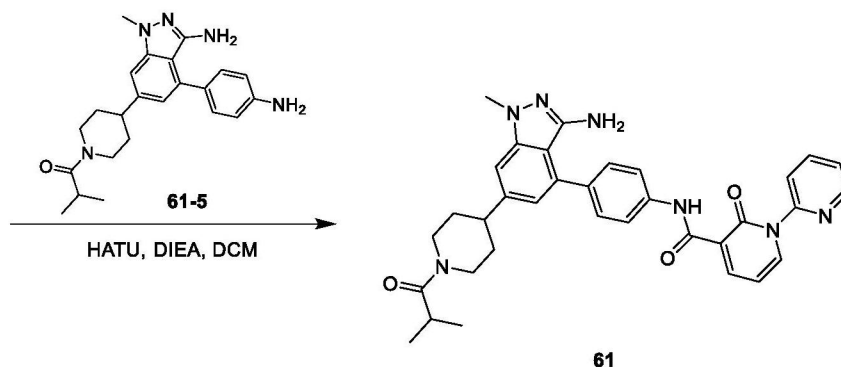
[1302] 实施例38



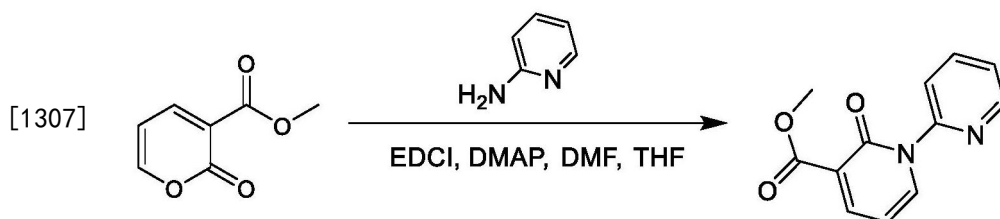
[1304] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酰胺(化合物61)



[1305]



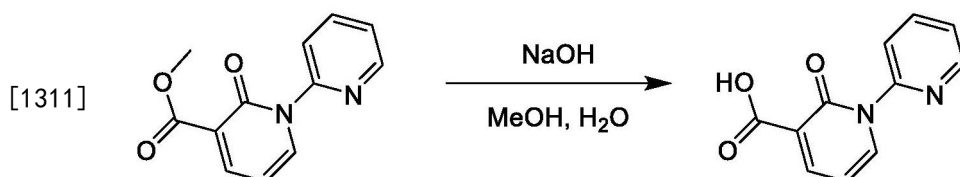
[1306] 步骤1. 2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酸甲酯



[1308] 向化合物61-1 (500mg, 3.24mmol, 1.00当量) 于THF (4.00mL) 和DMF (1.00mL) 中的溶液中添加化合物61-2 (305mg, 3.24mmol, 1.00当量)。并且将混合物在20℃下搅拌2小时。然后将EDCI (746mg, 3.89mmol, 1.20当量) 和DMAP (198mg, 1.62mmol, 0.500当量) 添加到混合物, 并且将混合物在20℃下搅拌14小时。LC-MS示出检测到期望的质量。在20℃下将混合物用4.00M HCl (10.0mL) 淬灭并搅拌30分钟。然后将混合物用Na₂CO₃调整, 直到pH约为9。将水部分用EtOAc (100mL*8) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物 (DCM:MeOH=10:1, R_f (P1) =0.400) 通过柱色谱法 (SiO₂, DCM:MeOH=100:0至100:1) 进行纯化。通过H NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物61-3 (500mg, 2.17mmol, 66.9%产率)。

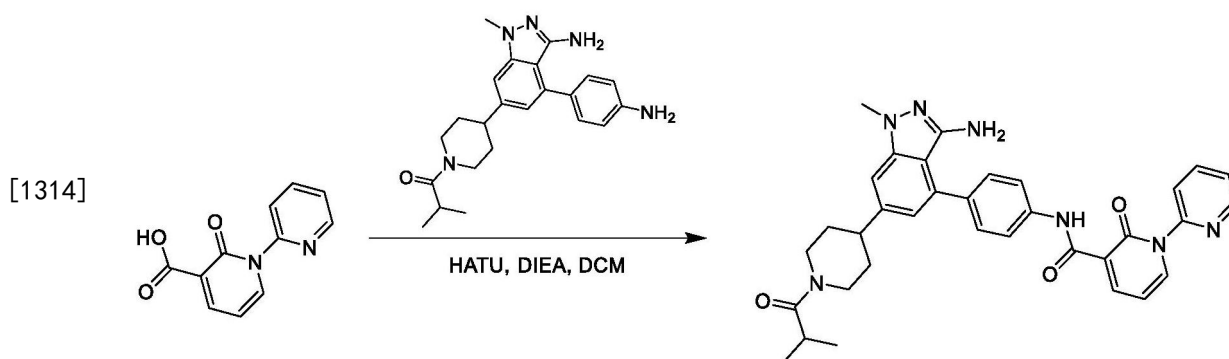
[1309] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ8.58-8.57 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.41-6.37 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[1310] 步骤2. 2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酸



[1312] 在0℃下向化合物61-3 (500mg, 2.17mmol, 1.00当量) 于MeOH (3.00mL) 中的溶液中添加NaOH (2.00M, 2.88mL, 2.65当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物在减压下浓缩以去除MeOH。然后将混合物溶解于水 (50.0mL) 中并用2.00M HCl调整, 直到pH约为2。然后将混合物过滤以得到残余物。将混合物溶解于MeOH (50mL) 中并在减压下浓缩以得到产物。获得呈黄色固体的化合物61-4 (320mg, 1.48mmol, 68.1%产率)。

[1313] 步骤3. N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酰胺



[1315] 向化合物61-5 (25.0mg, 63.8μmol, 1.00当量) 和化合物61-4 (12.4mg, 57.4μmol, 0.900当量) 于DCM (2.00mL) 中的溶液中添加HATU (36.4mg, 95.7μmol, 1.50当量) 和DIEA

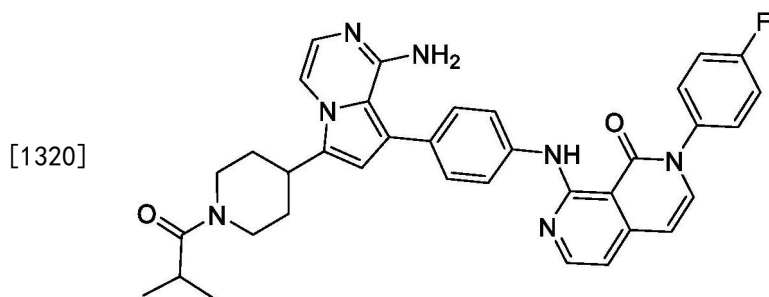
(41.2mg, 319 μ mol, 55.6 μ L, 5.00当量)。然后将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液(20.0mL)淬灭,然后用DCM(30.0mL*3)萃取。将有机层用NaHCO₃饱和水溶液(40.0mL*2)洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1, R_f(P1)=0.500)进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实,获得化合物61(27.5mg, 45.3 μ mol, 70.9%产率, 97.0%纯度)。

[1316] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 11.94 (s, 1H), 8.80-8.77 (m, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.87 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 6H)。

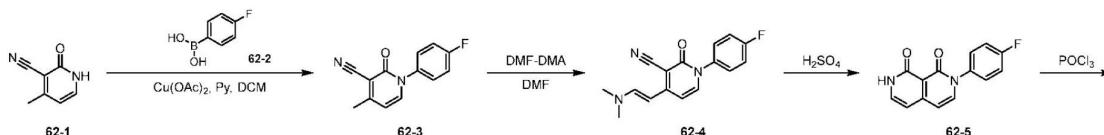
[1317] LC-MS: (M+H)⁺: 590.3

[1318] HPLC: 纯度: 97.0% (215nm)

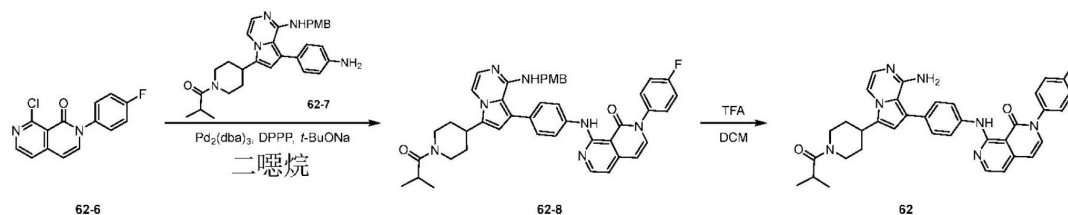
[1319] 实施例39



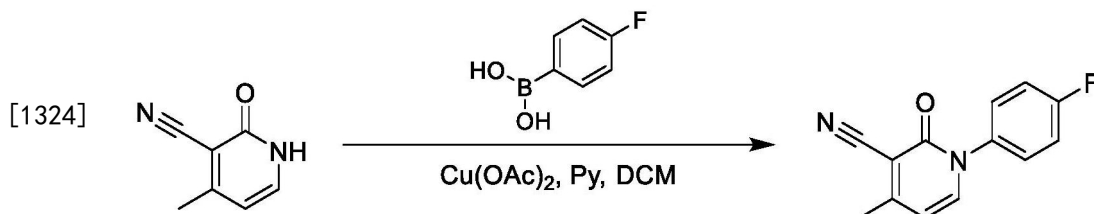
[1321] 8-((4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)氨基)-2-(4-氟苯基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮(化合物62)



[1322]



[1323] 步骤1. 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

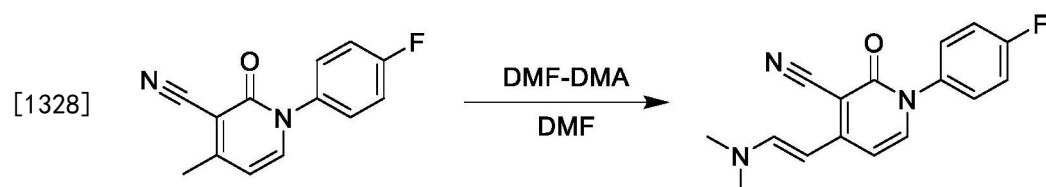


[1325] 向化合物62-1(5.00g, 37.2mmol, 1.00当量)和化合物62-2(10.4g, 74.5mmol, 2.00当量)于DCM(50.0mL)中的溶液中添加Cu(OAc)₂(13.5g, 74.5mmol, 2.00当量)和吡啶

(11.7g, 149mmol, 12.0mL, 4.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物过滤,将滤液浓缩以得到残余物。将残余物(DCM:MeOH=10:1, R_f (P1)=0.400)通过柱色谱法(SiO_2 , DCM:MeOH=100:1至100:10)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物62-3(5.50g, 24.1mmol, 64.6%产率)。通过¹H NMR证实结构。

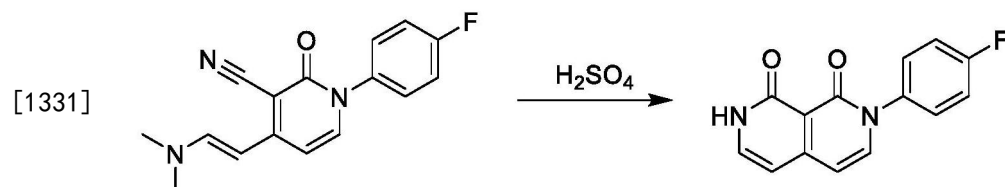
[1326] ¹H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.44(m, 1H), 7.37-7.33(m, 2H), 7.21-7.19(m, 2H), 6.26-6.25(m, 1H), 2.52(s, 3H)。

[1327] 步骤2. (E)-4-(2-(二甲基氨基)乙烯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈



[1329] 向化合物62-3(2.00g, 8.76mmol, 1.00当量)于DMF(20.0mL)中的溶液中添加DMF-DMA(1.08g, 9.06mmol, 1.20mL, 1.03当量)。然后在 N_2 气氛下将混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(100mL)淬灭,然后用EtOAc(30.0mL*5)萃取。将合并的有机层用水(30.0mL*4)和盐水(30.0mL*4)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物用DCM:MTBE=1:10(110mL)在20℃下研磨30分钟。将混合物过滤并将滤饼在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物62-4(2.10g, 7.41mmol, 84.5%产率)。

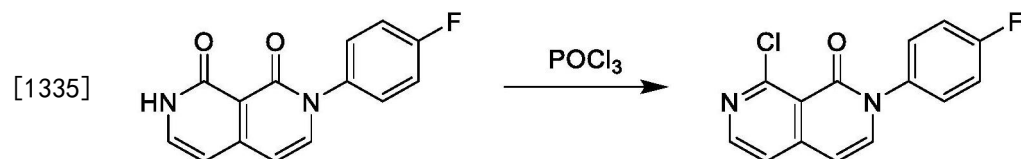
[1330] 步骤3. 2-(4-氟苯基)-2,7-萘啶-1,8(2H,7H)-二酮



[1332] 在 N_2 气氛下将化合物62-4(1.60g, 5.65mmol, 1.00当量)于 H_2SO_4 (64.4g, 643mmol, 35.0mL, 98.0%纯度, 113当量)中的混合物在110℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物倒入到冰水(100mL)中并用DCM(50.0mL*3)萃取。然后用饱和 $NaHCO_3$ 将水相的pH调整到7,并且用DCM(100mL*3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。通过¹H NMR证实,获得呈黄色固体的化合物62-5(1.10g, 4.29mmol, 76.0%产率)。

[1333] ¹H NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39(s, 1H), 7.70-7.69(m, 1H), 7.47-7.44(m, 3H), 7.37-7.32(m, 2H), 6.39-6.29(m, 2H)。

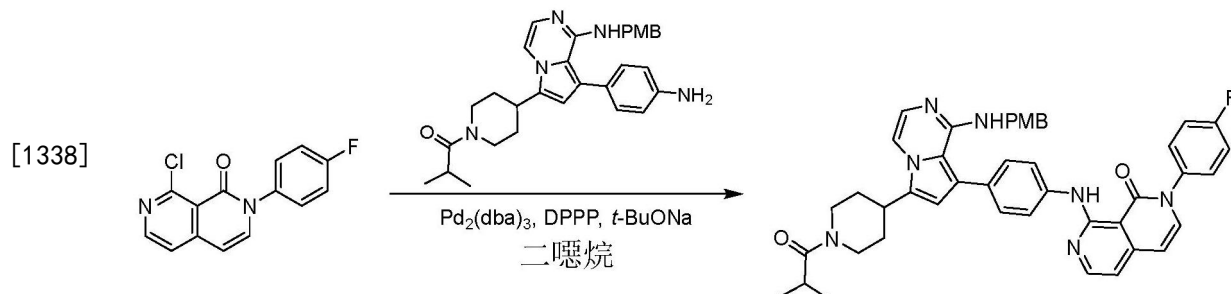
[1334] 步骤4. 8-氯-2-(4-氟苯基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮



[1336] 将化合物62-5(500mg, 1.95mmol, 1.00当量)于 $POCl_3$ (41.2g, 269mmol, 25.0mL, 137当量)中的混合物在110℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并将

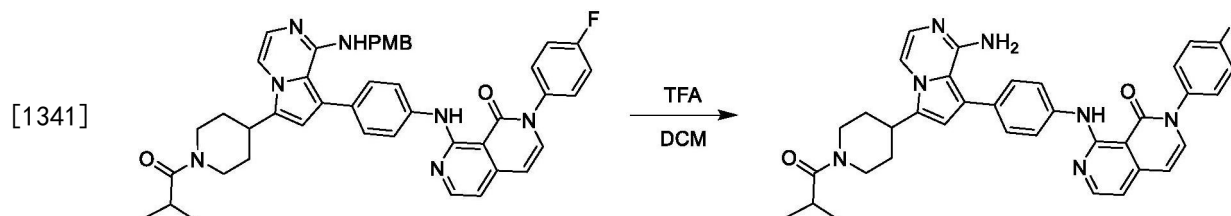
滤饼在减压下浓缩以得到残余物。并且将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。用NaHCO₃饱和水溶液将残余物的pH调整到9并用DCM 150mL (50.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物62-6 (520mg, 1.89mmol, 97.0%产率)。

[1337] 步骤5. 2-(4-氟苯基)-8-((4-(6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)氨基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮



[1339] 向化合物62-6 (66.2mg, 241μmol, 1.20当量) 和化合物62-7 (100mg, 200μmol, 1.00当量) 于二噁烷 (6.00mL) 中的溶液中添加t-BuONa (23.1mg, 241μmol, 1.20当量)、DPPP (16.5mg, 40.1μmol, 0.200当量) 和Pd₂(dba)₃ (18.4mg, 20.1μmol, 0.100当量)。将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌4小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将残余物通过制备型TLC (DCM: MeOH=10:1, R_f(P1)=0.400) 进行纯化。获得呈黄色固体的化合物62-8 (70.0mg, 95.1μmol, 47.3%产率)。

[1340] 步骤6. 8-((4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)氨基)-2-(4-氟苯基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮



[1342] 向化合物62-8 (70.0mg, 95.1μmol, 1.00当量) 于DCM (5.00mL) 中的溶液中添加TFA (7.70g, 67.5mmol, 5.00mL, 709当量)。然后将混合物在50℃下搅拌10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。用NaHCO₃饱和水溶液将反应混合物的pH调整到9并用DCM 150mL (50.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM: MeOH=15:1, R_f(P1)=0.400) 进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实, 获得化合物62 (24.5mg, 38.8μmol, 40.8%产率, 97.6%纯度)。

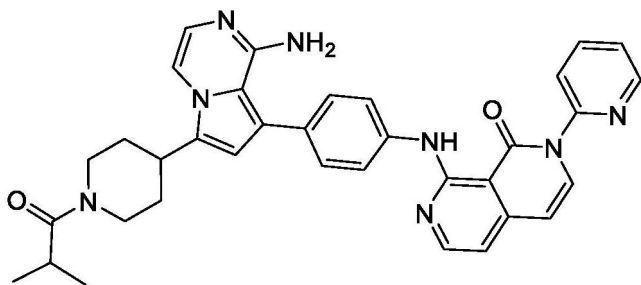
[1343] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ11.76 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 4H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.49-6.47 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.10 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.17-1.16 (m, 6H)。

[1344] LC-MS: (M+H)⁺: 616.2

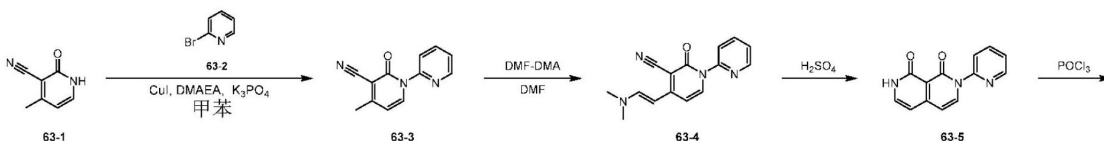
[1345] HPLC: 纯度: 97.6% (220nm)

[1346] 实施例40

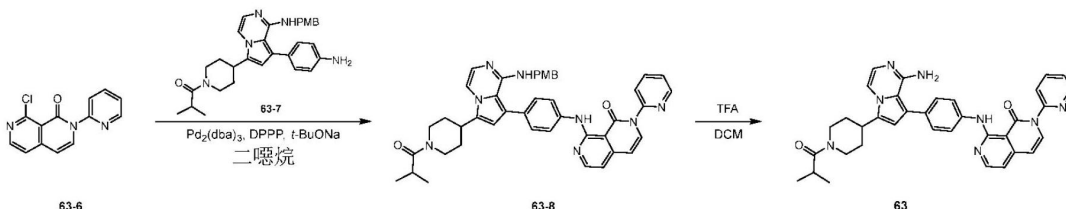
[1347]



[1348] 8-((4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)氨基)-2-(吡啶-2-基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮(化合物63)

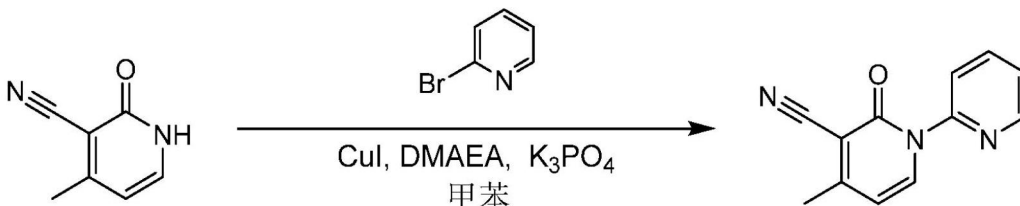


[1349]



[1350] 步骤1. 4-甲基-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲腈

[1351]

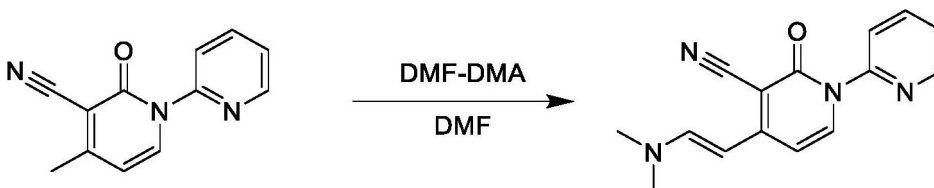


[1352] 向化合物63-1 (4.00g, 29.8mmol, 1.00当量) 和化合物63-2 (9.42g, 59.6mmol, 5.68mL, 2.00当量) 于甲苯 (130mL) 中的溶液中添加 K_3PO_4 (12.6g, 59.6mmol, 2.00当量)、CuI (5.68g, 29.8mmol, 1.00当量) 和DMAEA (1.05g, 11.9mmol, 1.30mL, 0.400当量)。将混合物在 N_2 气氛下在 $120^\circ C$ 下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物过滤。然后将混合物用水 (200mL) 淬灭, 然后用EtOAc (200mL*2) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1, R_f (P1) =0.500) 通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯=0:1至0:1) 进行纯化。通过 1H NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物63-3 (0.600g, 2.84mmol, 9.53%产率)。

[1353] 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.57-8.56 (m, 1H), 8.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)。

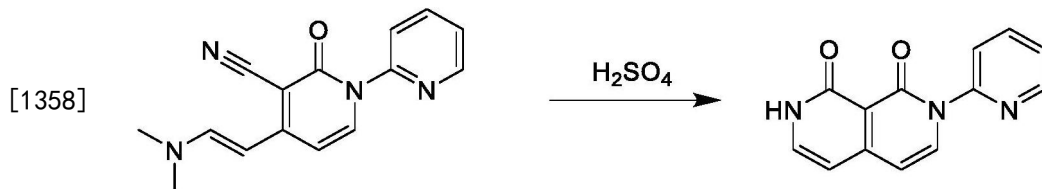
[1354] 步骤2. (E)-4-(2-(二甲氨基)乙烯基)-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲腈

[1355]



[1356] 向化合物63-3 (540mg, 2.56mmol, 1.00当量) 于DMF (10.0mL) 中的溶液中添加DMF-DMA (335mg, 2.81mmol, 373 μ L, 1.10当量)。然后在N₂气氛下将混合物在90℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的粗产物63-4 (700mg)。

[1357] 步骤3. 2-(吡啶-2-基)-2,7-萘啶-1,8(2H,7H)-二酮



[1359] 在N₂气氛下将化合物63-4 (700mg, 2.63mmol, 1.00当量) 于H₂SO₄ (18.4g, 183mmol, 10.0mL, 98.0%纯度, 69.9当量) 中的混合物在110℃下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物倒入到冰水 (100mL) 中并用DCM (50.0mL*3) 萃取。然后用饱和NaHCO₃将水相的pH调整到7, 并且用DCM (100mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。然后将水相在减压下浓缩以得到残余物。并且将残余物用DCM:MeOH=3:1 (400mL) 在20℃下研磨30分钟。然后将混合物过滤并将过滤器在减压下浓缩以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物63-5 (500mg, 2.09mmol, 79.5%产率)。

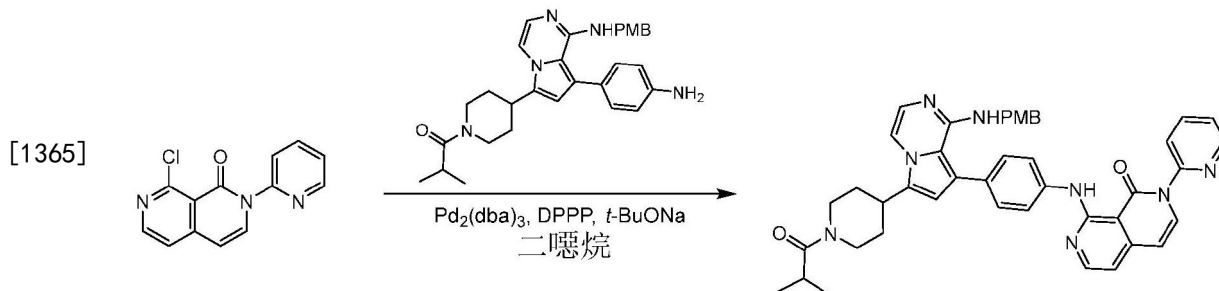
[1360] 步骤4. 8-氯-2-(吡啶-2-基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮



[1362] 将化合物63-5 (200mg, 836 μ mol, 1.00当量) 于POCl₃ (16.5g, 107mmol, 10.0mL, 128当量) 中的混合物在110℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。用NaHCO₃饱和水溶液将残余物的pH调整到9并用DCM 150mL (50.0mL*3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。通过H NMR证实, 获得呈黄色固体的化合物63-6 (210mg, 814 μ mol, 97.4%产率)。

[1363] H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 8.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.78 (d, J=7.6Hz, 1H)。

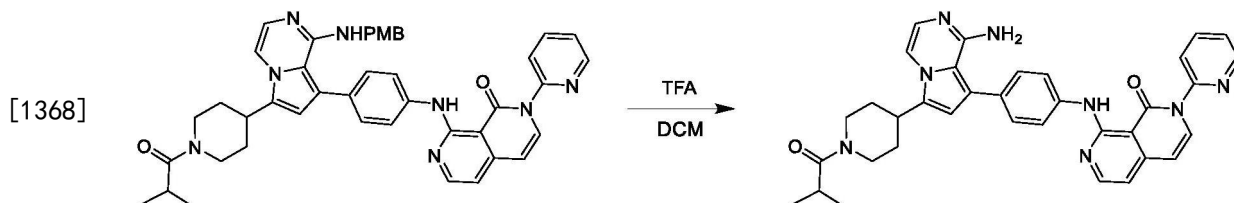
[1364] 步骤5. 8-((4-(6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)氨基)-2-(吡啶-2-基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮



[1366] 向化合物63-6 (77.6mg, 301 μ mol, 1.50当量) 和化合物63-7 (100mg, 200 μ mol, 1.00

当量)于二噁烷(3.00mL)中的溶液中添加t-BuONa(23.1mg,241 μ mol,1.20当量)、DPPP(33.1mg,80.3 μ mol,0.400当量)和Pd₂(dba)₃(36.8mg,40.1 μ mol,0.200当量)。将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌10小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(20.0mL)淬灭,然后用EtOAc(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL*3)和盐水(10.0mL*3)洗涤,并且将合并的水层用EtOAc(30.0mL*3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1,R_f(P1)=0.400)进行纯化。获得呈黄色固体的化合物63-8(80.0mg,111 μ mol,55.3%产率)。

[1367] 步骤6. 8-((4-(1-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-8-基)苯基)氨基)-2-(吡啶-2-基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮



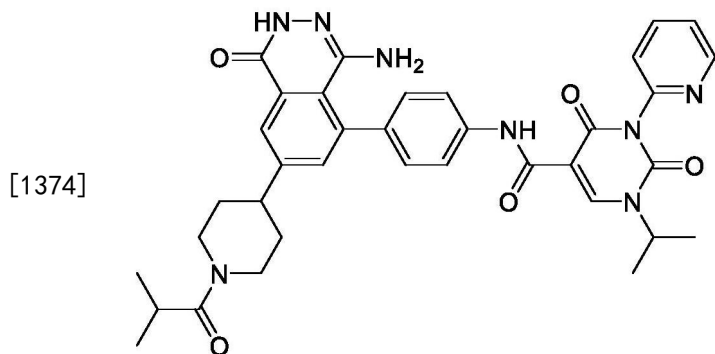
[1369] 向化合物63-8(40.0mg,55.6 μ mol,1.00当量)于DCM(1.50mL)中的溶液中添加TFA(2.31g,20.2mmol,1.50mL,364当量)。然后将混合物在50℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。然后用NaHCO₃饱和水溶液将残余物的pH调整到9并用EtOAc 150mL(50.0mL*3)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃饱和水溶液(50.0mL*2)和水(50.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1,R_f(P1)=0.400)进行纯化。如通过H NMR、LC-MS和HPLC证实,获得化合物63(18.6mg,30.2 μ mol,54.4%产率,98.1%纯度)。

[1370] H NMR:(400 MHz,CDCl₃) δ 11.77(s,1H),8.65-8.64(m,1H),8.34(d,J=5.2 Hz,1H),7.95-7.88(m,4H),7.80(d,J=7.6 Hz,1H),7.45-7.38(m,3H),7.25(d,J=5.2 Hz,1H),7.07(d,J=4.8 Hz,1H),6.75(d,J=5.6 Hz,1H),6.53(d,J=7.6 Hz,1H),6.48(s,1H),5.35(s,2H),4.83(d,J=12.8 Hz,1H),4.11(d,J=10.4 Hz,1H),3.28-3.25(m,1H),3.10-3.08(m,1H),2.88-2.85(m,1H),2.79-2.72(m,1H),2.16-2.01(m,2H),1.75-1.66(m,2H),1.17-1.16(m,6H)。

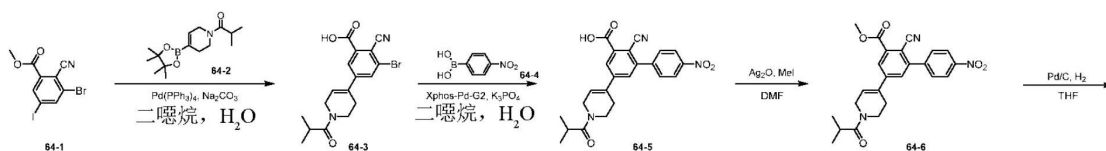
[1371] LC-MS:(M+H)⁺:599.2

[1372] HPLC:纯度:98.1%(215 nm)

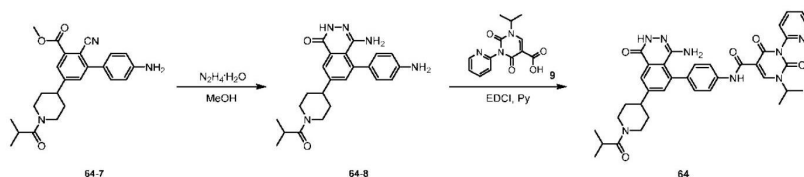
[1373] 实施例41



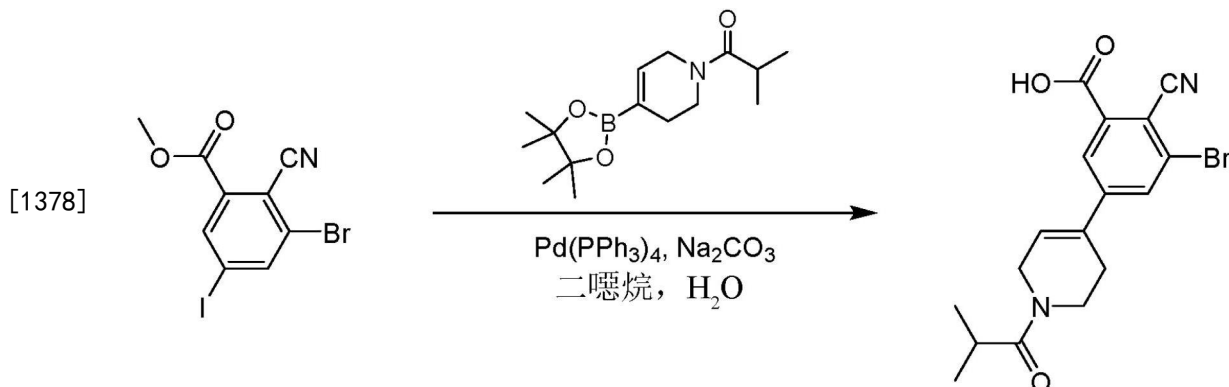
[1375] N-(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物64)



[1376]

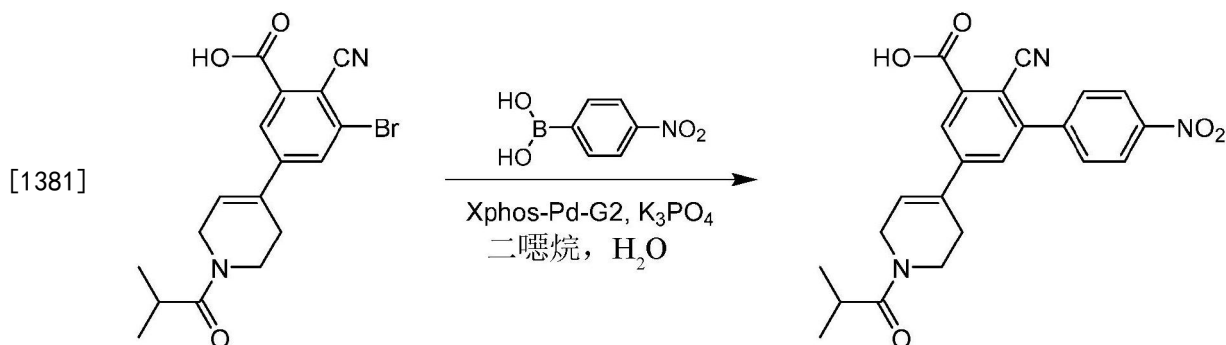


[1377] 步骤1. 3-溴-2-氰基-5-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酸



[1379] 向化合物64-1(500mg,1.37mmol,1.00当量)、化合物64-2(362mg,1.30mmol,0.950当量)于二噁烷(10.0mL)、H₂O(1.00mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(2M,1.37mL,2.00当量)、Pd(PPh₃)₄(158mg,136μmol,0.100当量),将混合物在90℃下搅拌3小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用水(10.0mL)稀释,用EtOAc(10.0mL*3)萃取,在0℃下用1M HCl将水相调整为pH=2,用DCM(10.0mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以去除溶剂以得到呈黄色固体的期望的产物化合物64-3(500mg,1.33mmol,97.0%产率)。

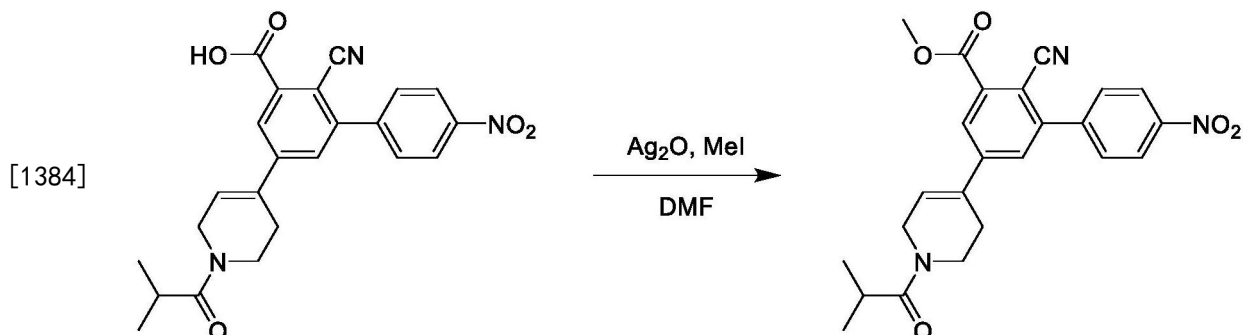
[1380] 步骤2. 2-氰基-5-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4'-硝基-[1,1'-联苯]-3-甲酸



[1382] 向化合物64-3(500mg,1.33mmol,1.00当量)、化合物64-4(265mg,1.59mmol,1.20当量)于二噁烷(10.0mL)中的溶液中添加K₃PO₄(2M,1.99mL,3.00当量)、XPHOS-PD-G2(104mg,132μmol,0.100当量),在N₂气氛下将混合物在90℃下搅拌12小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物用水(20.0mL)稀释,用EtOAc(20.0mL*2)萃取,将有机层弃去并在0

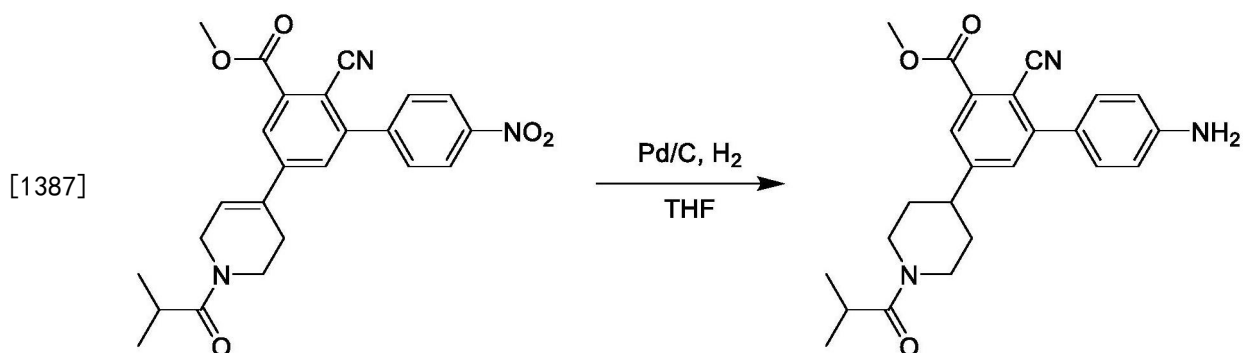
℃下用1M HCl将水相调整为pH=2,用DCM(20.0mL*3)萃取,将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色固体的期望的产物化合物64-5(350mg,834μmol,62.9%产率)。

[1383] 步骤3. 2-氰基-5-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4'-硝基-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯



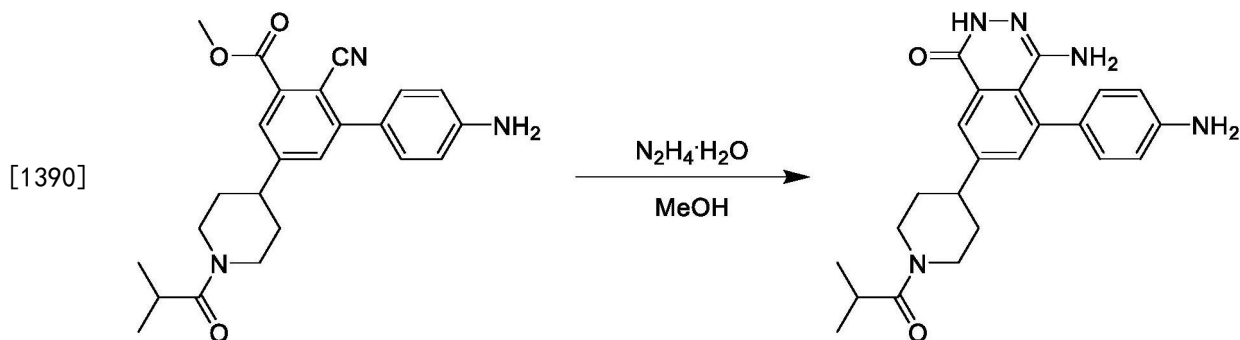
[1385] 向化合物64-5(350mg,834μmol,1.00当量)于DMF(5.00mL)中的溶液中添加Ag₂O(386mg,1.67mmol,2.00当量)、MeI(177mg,1.25mmol,77.9μL,1.50当量),将混合物在25℃下搅拌3小时。LC-MS示出化合物64-5被消耗,并且检测到期望的质量。将混合物过滤并用水(20.0mL)稀释,用EtOAc(20.0mL*3)萃取,将合并的有机层用水(30.0mL*2)、盐水(30.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以去除溶剂以得到呈黄色固体的期望的产物化合物64-6(340mg,784μmol,94.0%产率)。

[1386] 步骤4. 4'-氨基-2-氰基-5-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯



[1388] 向化合物64-6(340mg,784μmol,1.00当量)于THF(5.00mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%纯度),然后脱气并用H₂吹扫三次,将混合物在25℃下搅拌1小时(15psi)。LCMS示出检测到期望的质量。将混合物过滤并浓缩以去除溶剂。将混合物通过制备型TLC(SiO₂, DCM:MeOH=10:1,板1,DCM:MeOH=10:1,R_f=0.6)进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物64-7(180mg,443.91μmol,56.59%产率)。

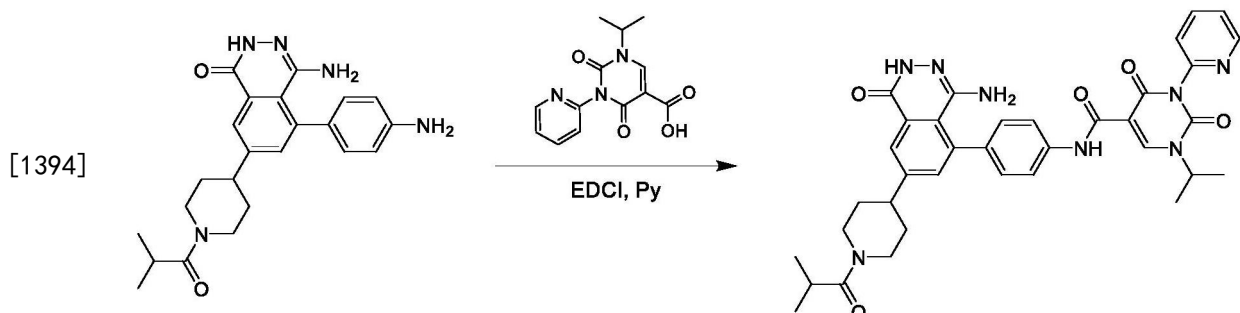
[1389] 步骤5. 4-氨基-5-(4-氨基苯基)-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)酞嗪-1(2H)-酮



[1391] 向化合物64-7 (100mg, 246 μ mol, 1.00当量) 于MeOH (2.00mL) 中的溶液中添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (412mg, 8.07mmol, 400 μ L, 98.0%纯度, 32.7当量), 将混合物在50 $^{\circ}C$ 下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将混合物浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型TLC (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f =0.25) 进行纯化以得到呈黄色固体的期望的产物化合物64-8 (50.0mg, 123 μ mol, 50.0%产率)。

[1392] 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.79-6.73 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 3H), 4.08 (brs, 1H), 3.91 (brs, 2H), 3.15 (t, J =13.2Hz, 1H), 2.96-2.90 (d, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 6H)。

[1393] 步骤6.N-(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-氧代-1,2-二氢酞嗪-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[1395] 向化合物64-8 (50.0mg, 123 μ mol, 1.00当量)、化合物64-9 (30.5mg, 111 μ mol, 0.900当量) 于Py (2.00mL) 中的溶液中添加EDCI (47.3mg, 247 μ mol, 2.00当量), 将混合物在25 $^{\circ}C$ 下搅拌2小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液 (10.0mL) 和水 (10.0mL) 稀释, 用DCM (20.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (40.0mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f =0.55) 进行纯化以得到期望的产物化合物64 (12.36mg, 17.3 μ mol, 14.0%产率, 93.0%纯度), 如通过 1H NMR, LC-MS和HPLC证实。

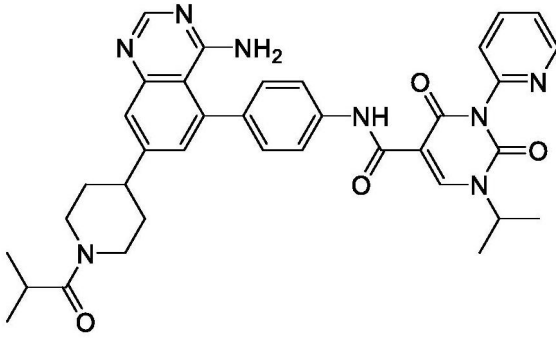
[1396] 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.91 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.75-8.71 (m, 2H), 8.36 (d, J =2.0Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.76 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.51 (d, J =6.8Hz, 6H), 1.17-1.13 (m, 6H)。

[1397] LC-MS: (M+H) $^+$:663.4

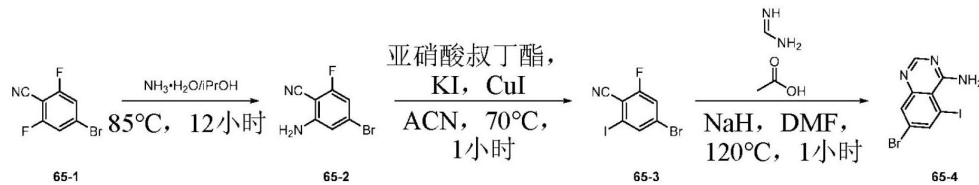
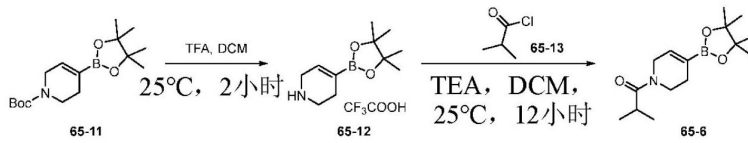
[1398] HPLC:纯度:93.7% (220nm)

[1399] 实施例42

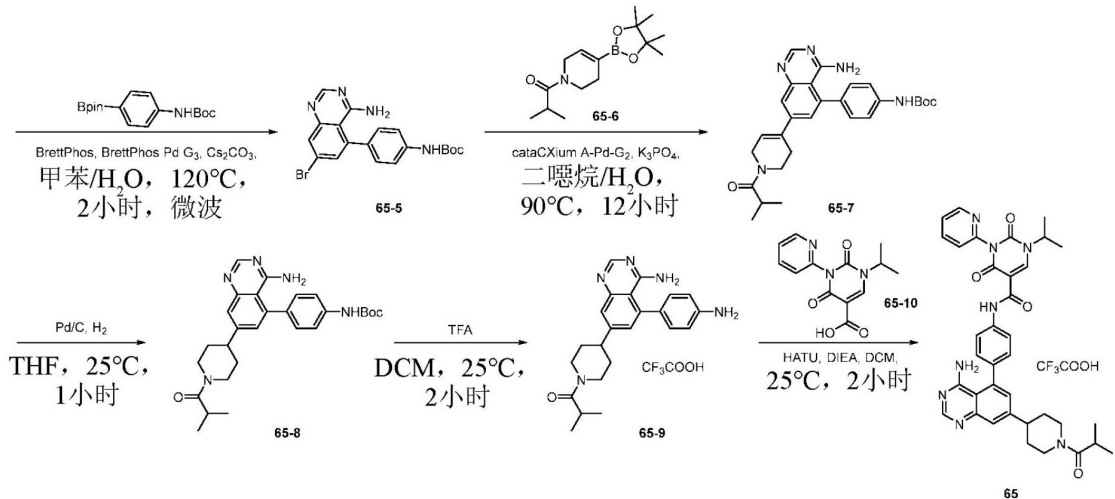
[1400]



[1401] N-(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)喹唑啉-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(化合物65)



[1402]



[1403] 步骤1:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶2,2,2-三氟乙酸盐

[1404]

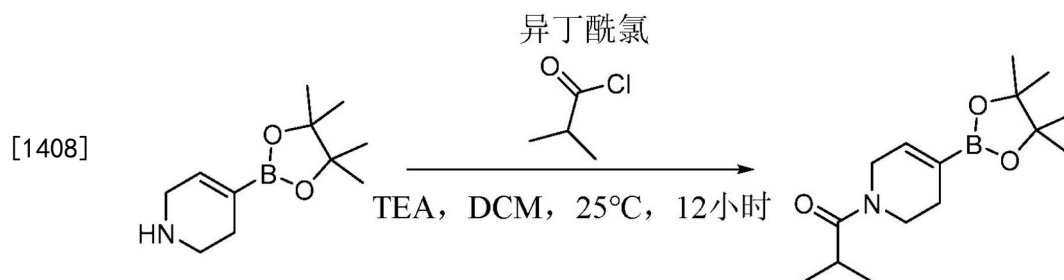


[1405] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲

酸叔丁酯(1.00g, 3.23mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加三氟乙酸(3mL)。在N₂气氛下在25℃下将所得混合物搅拌2小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将反应混合物在真空中浓缩以得到呈黄色固体的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶2,2,2-三氟乙酸盐(1.04g, 100%产率,粗产物)。

[1406] LC-MS: (ESI) [M+H]⁺ = 210.1, t_R = 0.78分钟

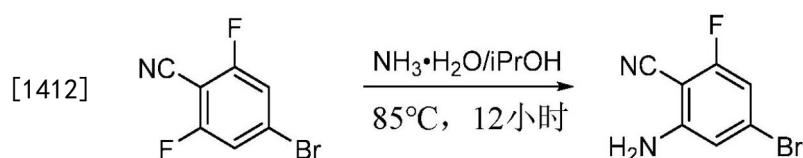
[1407] 步骤2: 2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-1-酮



[1409] 在0℃下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶2,2,2-三氟乙酸盐(1.04g, 3.23mmol)于DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加三乙胺(979mg, 9.69mmol)和异丁酰氯(342mg, 3.23mmol)。在N₂气氛下在25℃下将所得混合物搅拌12小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将反应混合物在真空中浓缩并通过硅胶柱色谱法(PE:EA=1:1)进行纯化以获得呈黄色油状物的2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-1-酮(200mg, 0.71mmol, 22%产率)。

[1410] LC-MS: (ESI) [M+H]⁺ = 280.2, t_R = 1.24分钟

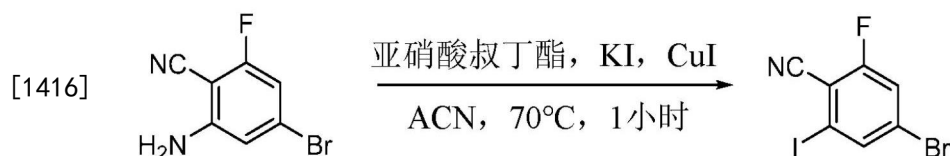
[1411] 步骤3: 2-氨基-4-溴-6-氟苄腈



[1413] 在室温下向4-溴-2,6-二氟苄腈(500mg, 2.29mmol)于异丙醇(5mL)中的溶液中添加NH₃·H₂O(5mL)。在N₂气氛下在85℃下将所得混合物搅拌12小时。通过TLC监测反应。在反应完成后,将反应溶液倒入水(10mL)中,并且用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水饱和水溶液(10mL×3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EA=2:1)进行纯化以获得呈黄色固体的2-氨基-4-溴-6-氟苄腈(400mg, 1.86mmol, 81%产率)。

[1414] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ6.84(s, 1H), 6.81-6.70(m, 3H)。

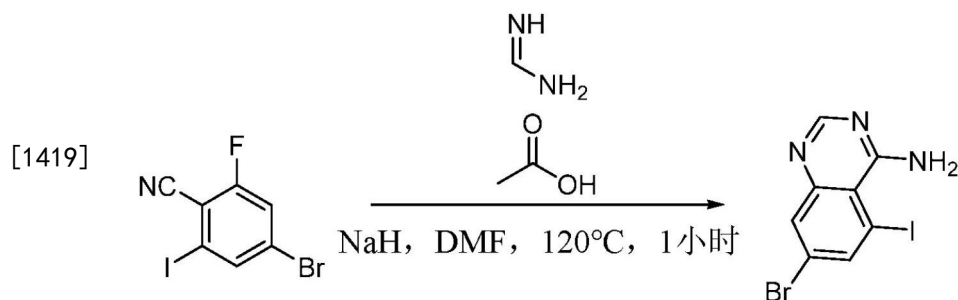
[1415] 步骤4: 4-溴-2-氟-6-碘代苄腈



[1417] 在0℃下向2-氨基-4-溴-6-氟苄腈(10.0g, 46.5mmol)于乙腈(100mL)中的溶液中添加KI(15.4g, 93.0mmol)、CuI(884mg, 4.65mmol)和亚硝酸叔丁酯(9.5g, 93.0mmol)。将混

合物加热到70℃并在70℃下搅拌1小时。通过TLC监测反应。在反应完成后,将反应混合物在真空中浓缩,然后通过硅胶柱色谱法(PE:EA=4:1)进行纯化以获得呈黄色固体的4-溴-2-氟-6-碘代苄腈(6.00g,18.4mmol,40%产率)。

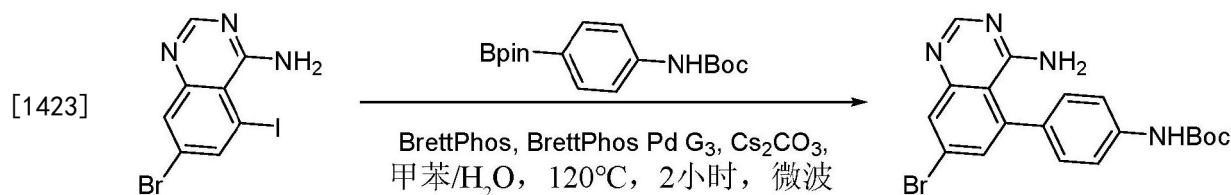
[1418] 步骤5:7-溴-5-碘喹啉-4-胺



[1420] 向乙酸甲脒(7.67g,73.6mmol)于DMF(50mL)中的溶液中缓慢添加氢化钠(5.88g,147mmol,60%含量分散在矿物油中)和4-溴-2-氟-6-碘代苄腈(6.00g,18.4mmol)。在N₂气氛下在120℃下将所得混合物搅拌1小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将混合物倒入水(100mL)中并过滤以获得呈黄色固体的7-溴-5-碘喹啉-4-胺(1.00g,2.85mmol,15%产率)。

[1421] LC-MS:(ESI) [M+H]⁺=351.9, t_R=0.83分钟

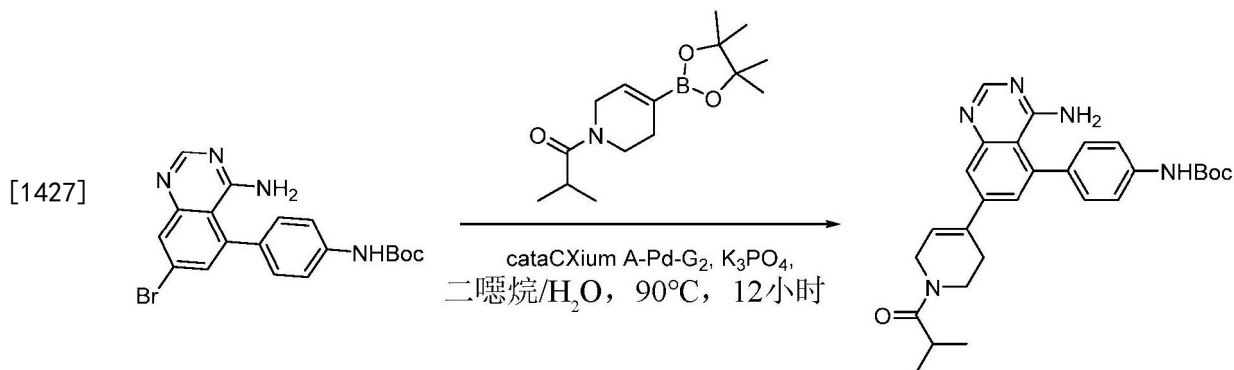
[1422] 步骤6:(4-(4-氨基-7-溴喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



[1424] 向7-溴-5-碘喹啉-4-胺(1.00g,2.85mmol)、(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.09g,3.42mmol)于甲苯(5mL)和水(1mL)中的混合物中添加BrettPhos(153mg,0.285mmol)、BrettPhos Pd G3(258mg,0.285mmol)和K₂CO₃(1.18g,8.55mmol)。将混合物在微波中在120℃下搅拌2小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将反应在真空中浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EA=4:1)进行纯化以获得呈黄色固体的(4-(4-氨基-7-溴喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg,0.097mmol,3.3%产率)。

[1425] LC-MS:(ESI) [M+H]⁺=415.1, t_R=1.11分钟

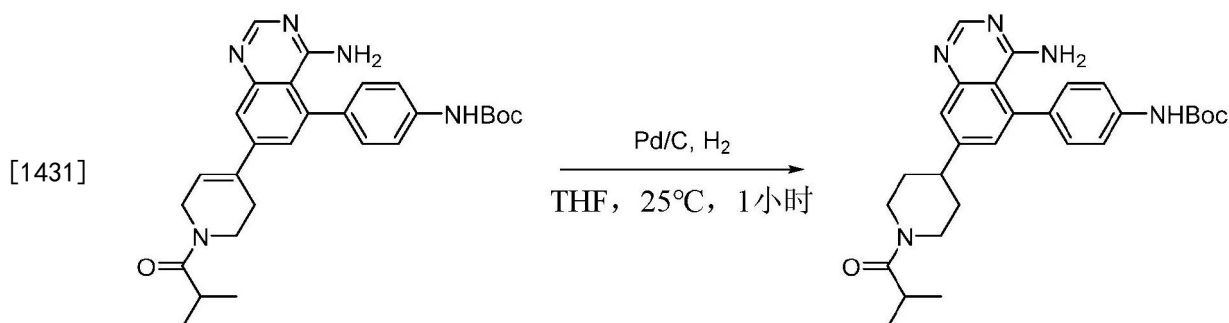
[1426] 步骤7:(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



[1428] 在 N_2 气氛下向(4-(4-氨基-7-溴喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg, 0.097mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.5mL)中的混合物中添加2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-1-酮(54.1mg, 0.194mmol)、cataCXium A-Pd-G2(6.68mg, 0.010mmol)、 K_3PO_4 (61.7mg, 0.291mmol)。将所得混合物在 90°C 下搅拌12小时。在反应完成后,将混合物过滤,然后在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=20:1)进行纯化以获得呈黄色固体的(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg, 0.082mmol, 85%产率)。

[1429] LC-MS: (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=488.2$, $t_R=1.12$ 分钟

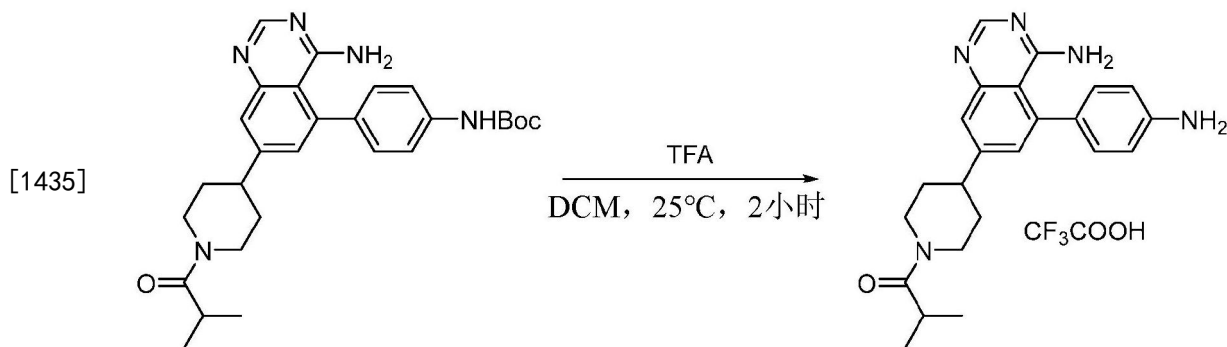
[1430] 步骤8: (4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



[1432] 向(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg, 0.082mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加Pd/C(5.00mg, 钯含量10%)。将混合物用 H_2 脱气三次,然后在 H_2 气氛下在 25°C 下搅拌1小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将混合物过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-喹啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(40.2mg, 0.082mmol, 粗产物)。

[1433] LC-MS: (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=490.3$, $t_R=1.11$ 分钟。

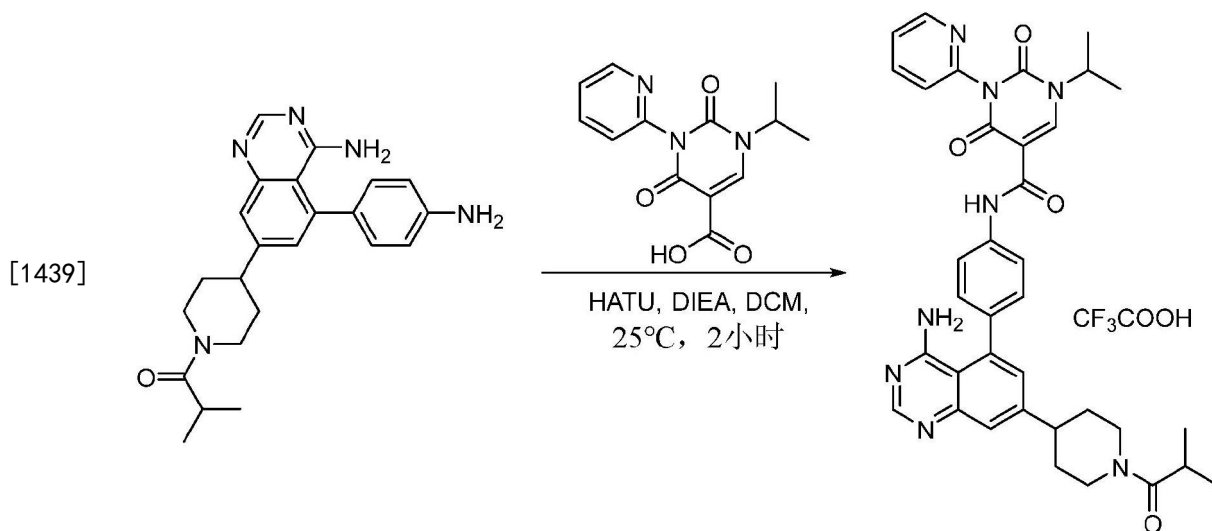
[1434] 步骤9: 1-(4-(4-氨基-5-(4-氨基苯基)喹啉-7-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮 2,2,2-三氟乙酸盐



[1436] 向(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)喹唑啉-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(40.2mg, 0.082mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸(1mL)。将混合物在N₂气氛下在25°C下搅拌2小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将混合物直接在真空中浓缩以得到呈黄色固体的1-(4-(4-氨基-5-(4-氨基苯基)喹唑啉-7-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮2,2,2-三氟乙酸盐(41.2mg, 0.082mmol, 粗产物)。

[1437] LC-MS: (ESI) [M+H]⁺ = 390.2, t_R = 0.90分钟

[1438] 步骤10: N-(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)喹唑啉-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



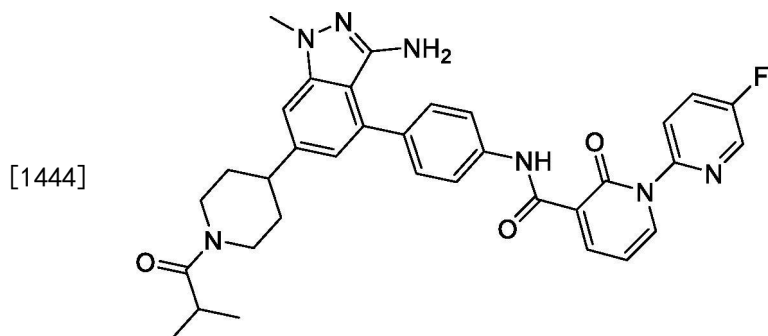
[1440] 向1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(33.8mg, 0.123mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加HATU(46.7mg, 0.123mmol)和DIEA(47.6mg, 0.369mmol)。将混合物在N₂气氛下在25°C下搅拌0.5小时。然后将1-(4-(4-氨基-5-(4-氨基苯基)喹唑啉-7-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮2,2,2-三氟乙酸盐(41.2mg, 0.082mmol)添加到上述混合物中。将混合物在N₂气氛下在25°C下继续搅拌2小时。通过LC-MS监测反应。在反应完成后,将反应溶液在真空中浓缩,并且将残余物通过反相制备型HPLC(用CH₃CN和含0.1% TFA的H₂O洗脱)以获得N-(4-(4-氨基-7-(1-异丁酰基哌啶-4-基)喹唑啉-5-基)苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺-2,2,2-三氟乙酸盐。(1.20mg, 1.5μmol, 1.7%产率)。

[1441] LC-MS: [ESI] [M+H]⁺ = 647.3, t_R = 0.98分钟。

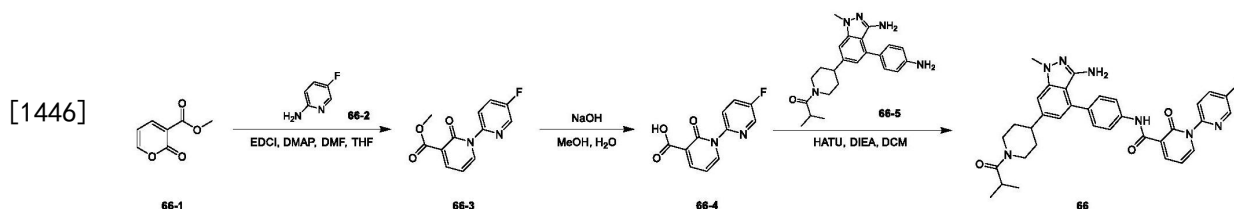
[1442] ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ8.78(s, 1H), 8.71-8.56(m, 2H), 8.11(td, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.69-7.59(m, 2H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 7.54(d, J=1.6Hz,

1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.31-4.11 (m, 1H), 3.73-3.51 (m, 1H), 3.01 (td, J=13.2, 6.4Hz, 1H), 2.87-2.63 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.14-1.08 (m, 6H)。

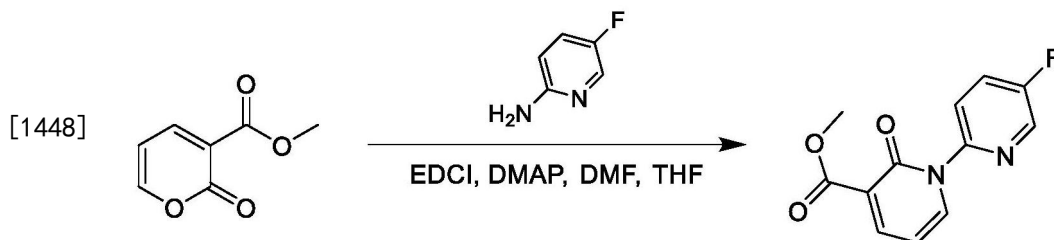
[1443] 实施例43



[1445] N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基)-5'-氟-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酰胺(化合物66)

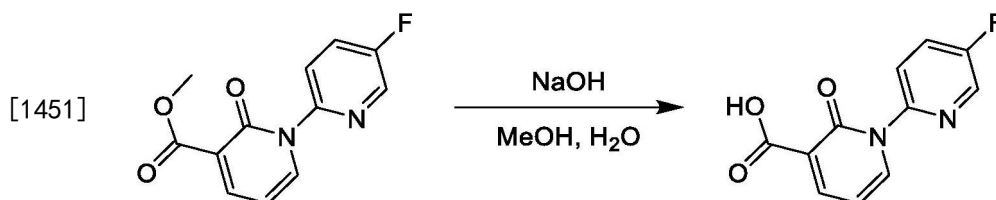


[1447] 步骤1.5'-氟-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酸甲酯



[1449] 向化合物66-1(1.00g, 6.49mmol, 1.00当量)于THF(10.0mL)和DMF(2.50mL)中的溶液中添加化合物66-2(727mg, 6.49mmol, 1.00当量),将混合物在25℃下搅拌2小时,然后添加EDCI(1.87g, 9.73mmol, 1.50当量)、DMAP(396mg, 3.24mmol, 0.500当量),将混合物在25℃下搅拌10小时。LC-MS示出化合物66-1被消耗,并且检测到期望的质量。将混合物用4M HCl(10.0mL)稀释并在25℃下搅拌0.5小时,将混合物过滤,并且滤饼是呈黄色固体的期望的产物化合物66-3(660mg, 2.66mmol, 40.9%产率)。

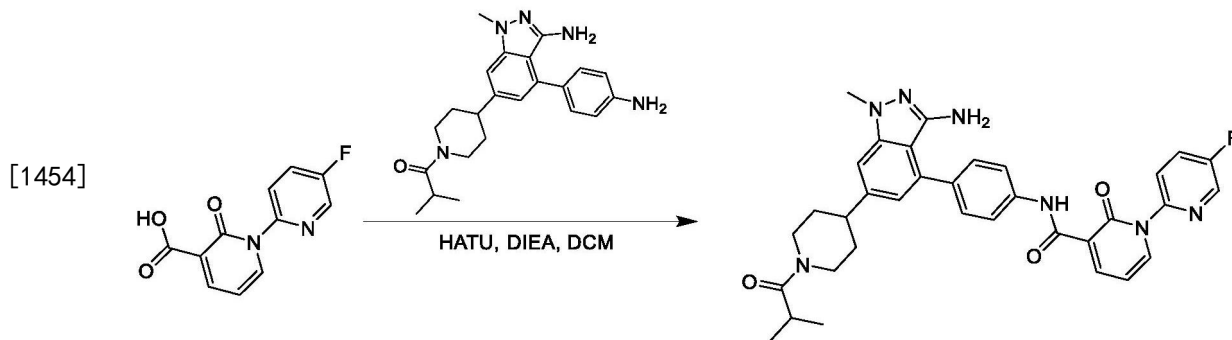
[1450] 步骤2.5'-氟-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酸



[1452] 在0℃下向化合物66-3(660mg, 2.66mmol, 1.00当量)于THF(10.0mL)、MeOH(4.00mL)的溶液中添加LiOH·H₂O(334mg, 7.98mmol, 3.00当量)于H₂O(2.00mL)中的溶液,将混合物在25℃下搅拌3小时。LC-MS示出化合物66-3被消耗,并且检测到期望的质量。将混合

物浓缩以去除溶剂并用水 (20.0mL) 稀释, 用EtOAc (20.0mL*2) 萃取, 将有机层弃去并在0℃下用1M HCl将水相调整为pH=2, 用DCM (30.0mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以去除溶剂以得到呈黄色固体的期望的产物化合物66-4 (500mg, 2.14mmol, 80.3%产率)。

[1453] 步骤3.N-(4-(3-氨基-6-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5'-氟-2-氧代-2H-[1,2'-联吡啶]-3-甲酰胺



[1455] 向化合物66-5 (25.0mg, 63.8 μ mol, 1.00当量)、化合物66-5 (13.4mg, 57.4 μ mol, 0.900当量) 于DCM (2.00mL) 中的溶液中添加DIEA (41.2mg, 319 μ mol, 55.6 μ L, 5.00当量)、HATU (36.4mg, 95.8 μ mol, 1.50当量), 将混合物在25℃下搅拌1小时。LC-MS示出检测到期望的质量。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液 (3.00mL) 和水 (3.00mL) 稀释, 用DCM (5.00mL*3) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (10.0mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1, 板1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.55) 进行纯化以得到期望的产物化合物66 (22.73mg, 35.16 μ mol, 55.06%产率, 94%纯度), 如通过H NMR, LC-MS和HPLC证实。

[1456] H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 11.86 (s, 1H), 8.79-8.76 (m, 1H), 8.49 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.86 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.10 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 5H), 3.17 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.65 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.19-1.14 (m, 6H)。

[1457] LC-MS: (M+H)⁺:608.4

[1458] HPLC: 纯度: 94.0% (220nm)

[1459] 实施例44

[1460] 生物化学测定

[1461] 体外激酶测定

[1462] 将所有化合物最初在DMSO中稀释到其最终浓度的50倍。将50 μ L的化合物稀释液转移到384孔Echo板 (Labcyte PP-0200) 中的每个孔中。将所有化合物转移到384孔Echo板中的一个孔中, 并通过在下一个孔中将100% DMSO稀释4倍来连续稀释所述化合物, 依此类推, 总共精确获得10个浓度。将50 μ L的100% DMSO添加到两个空孔中, 用于在同一384孔Echo板中的无化合物对照和无酶对照。将板标记为源板。将来自384孔Echo板的每个孔中的400nL一式两份转移到384孔测定板 (康宁公司 (Corning) 3573)。向每个孔中, 于1 \times 激酶缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 2mM DTT和0.01% Brij-35) 中的10 μ L含有AXL、MER

或TYRO3(最终浓度分别为6nM、1nM或1.5nM)的酶溶液,并且将混合物在室温下温育10分钟。为了启动每个反应,将于1×激酶缓冲液中的10μL含有FAM标记的肽(AXL、MER和TYRO3的最终浓度为3000nM FAM-P8)和ATP(AXL、MER或TYRO3的最终浓度分别为81μM、32μM或33μM)的肽溶液添加到每个孔中。所有反应均在28℃下温育1小时,然后通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5、50mM EDTA、0.2%涂层试剂#3和0.015%Brij-35)终止反应。

[1463] 然后使用卡利珀EZ读出器II(Caliper EZ Reader II)(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基础压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI)读取转换值以对所有样品进行分析。使用以下公式将转换值转换为激酶活性抑制%:抑制%=[(MA-X)/(MA-MI)]×100%,其中MA=仅DMSO对照的转换值,MI=无酶对照的转换值,并且X=在任何给定化合物剂量下的转换值。然后通过绘制剂量应答曲线并且然后使用Excel软件中的Xlfit应用来计算IC₅₀值。

[1464] 发现本文所提供的化合物是AXL、MER和TYRO3中的一种或多种的抑制剂。具体地,本文所提供的化合物对AXL和MER的选择性超过对TYRO3的选择性。下表2中提供了本公开的示例性化合物的IC₅₀数据。

[1465] 表2

化合物编号	AXL IC ₅₀ (nM)	MER IC ₅₀ (nM)	TYRO3 IC ₅₀ (nM)
1	3.5	22	87
2	1.4	2.4	23.3
3	10.9	8.5	233.7
4	3.4	19	35
5	2.9	18	26
6	2.4	15	63
7	0.87	1.2	11.1
8	3.29	14.0	51.6
9	0.6	1.2	5.1

[1466]

[1467]

10	4.3	28	170
11	1	2.3	48.5
12	25	32	798
13	29	157	1103
14	123	456	1370
15	4	24	67
16	0.6	1.2	21
17	114	878	9420
18	4	21	48
19	5	27	56
20	0.6	1.0	13.2
22	1.2	0.77	15
23	42	183	3920
24	3	14	366
25	167.6	270.5	2290
27	7	6.5	203
30	6.8	161	939
35	7	9	513
36	1	2	180
37	1	2	51
38	0.6	2.2	6.5
39	14	15	677
40	15	275	>2500
42	2.4	3.6	17
43	1	3	8
44	1	4	206
45	1	2	68
46	68.2	198.7	977
47	67	355	>2500
48	3	3	29
49	3	11	12

	50	2	7	24
	51	2	1	22
	52	3	7	25
	53	3	2	268
	54	7	4	478
	55	4.3	28	58
	56	22	5.5	338
	57	0.4	1.8	10
[1468]	58	1.6	16	43
	59	0.7	5	26
	60	1.2	6	22
	61	7	9	244
	62	32	4	203
	63	51	37	>2500
	64	114	105	695
	65	56	47	143
	66	3.5	4	82

[1469] 前述说明书被认为仅是对本公开的原理的说明。进一步地，由于许多修改和变化对于本领域技术人员来说将显而易见，所以并不期望将本发明限于如上文所描述的所示确切构造和过程。因此，所有合适的修改和等效物可以被视为落入由所附权利要求书限定的本发明的范围内。