



(10) 授权公告号 CN 111902400 B

(45) 授权公告日 2024.08.30

(21) 申请号 202080000743.2

(22) 申请日 2020.02.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111902400 A

(43) 申请公布日 2020.11.06

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2019/076926 2019.03.05 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2020/075849 2020.02.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/177534 EN 2020.09.10

(73) 专利权人 保仕健生物科技(上海)有限公司
地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
验区郭守敬路199号307室

(72) 发明人 邵宁 王丁 袁宏斌
弗兰克·凯泽

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 牟科 邹宗亮

(51) Int.Cl.
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 110997637 B, 2022.09.27

审查员 吴燕

权利要求书11页 说明书84页

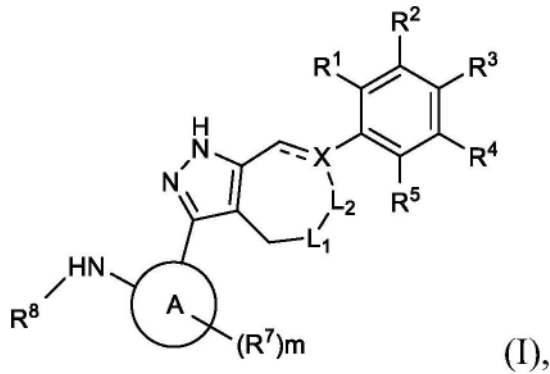
(54) 发明名称

芳香族衍生物其制备方法和医学用途

(57) 摘要

本公开总体上涉及作为FGFR4抑制剂并且可用于治疗与FGFR4相关的疾病或病症的芳香族衍生物。本申请还提供了包含本公开的化合物的组合物。

1. 式 (I) 化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐:



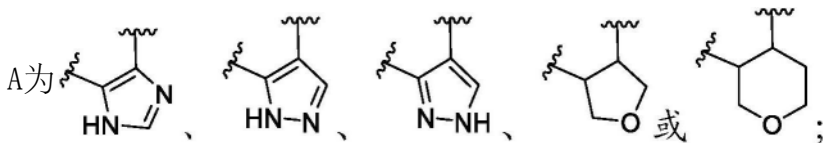
其中:

==== 为单键或双键;

X为CH或C;

L₁为-CR'R"-或-O-,其中R'和R"各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或卤素;

L₂为键或-CH₂-;



R¹、R³和R⁵各自独立地为H、卤素或-OR¹³,

或者R¹和X与它们所连接的碳一起形成具有4个环碳原子和1个氧原子的5元杂环基;

R²和R⁴各自独立地为H、卤素、-OCD₃或-OR¹³;

m为0、1或2;

每个R⁷独立地为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-CD₃,其中C₁₋₆烷基任选被-NR^cR^d所取代,其中R^c和R^d各自独立地为H或C₁₋₆烷基;

R⁸为-C(O)R⁹或-S(O)₂R⁹;

R⁹为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或,其各自任选被C₁₋₆烷基、卤素、或-C(O)OR^{9a}所取代,其中

R^{9a}为C₁₋₆烷基;和

每个R¹³独立地为H或C₁₋₆烷基;

条件是化合物不是选自下列的化合物:

N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)丙酰胺,

N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺,

N-(5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺,

N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺,

N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡

唑-4-基)丙烯酰胺,

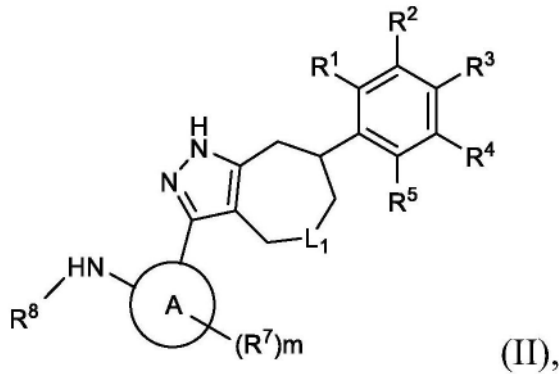
N-(5-(6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,

N-(5-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,和

N-(5-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,

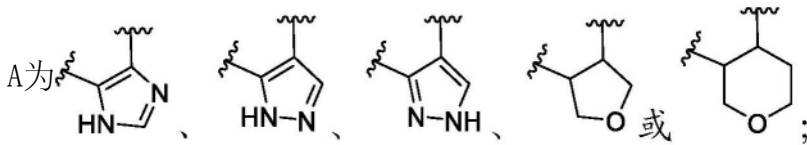
或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐。

2. 式 (II) 化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐:



其中:

L_1 为 $-CR'R''$ - 或 $-O-$, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或卤素;



R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地为 H、卤素或 $-OR^{13}$,

R^2 和 R^4 各自独立地为 H、卤素、 $-OCD_3$ 或 $-OR^{13}$;

m 为 0、1 或 2;

每个 R^7 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-CD_3$, 其中 C_{1-6} 烷基任选被 $-NR^cR^d$ 所取代, 其中 R^c 和 R^d 各自独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基;

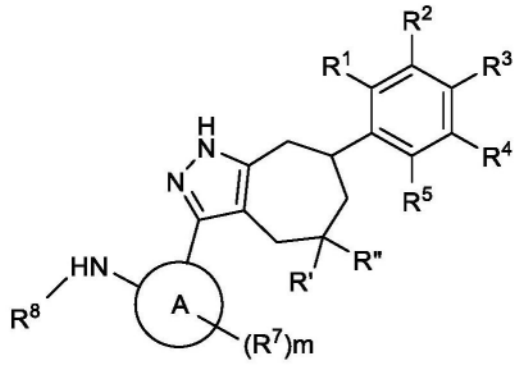
R^8 为 $-C(O)R^9$ 或 $-S(O)_2R^9$;

R^9 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 , 其各自任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代, 其中

R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基; 和

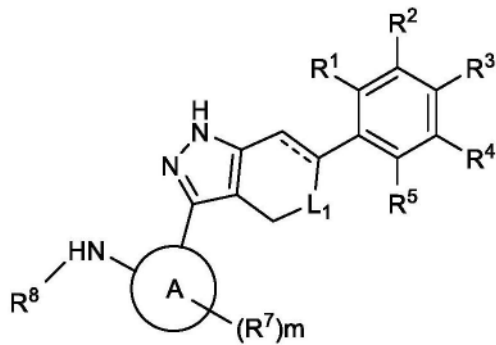
每个 R^{13} 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中该化合物是式 (II-a) 的化合物:



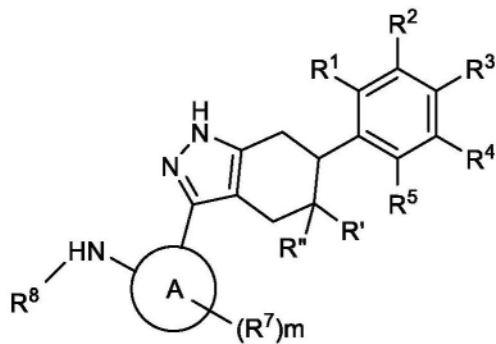
(II-a)。

4. 根据权利要求1的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中该化合物是式(III)的化合物:



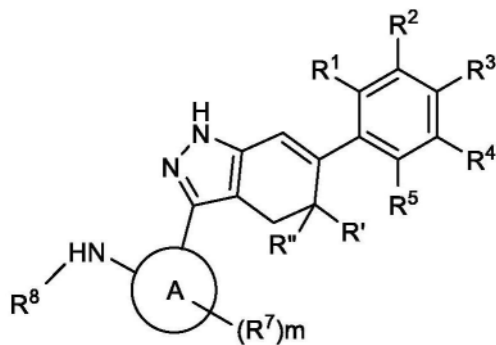
(III)。

5. 根据权利要求1或4的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是式(III-a)的化合物:



(III-a)。

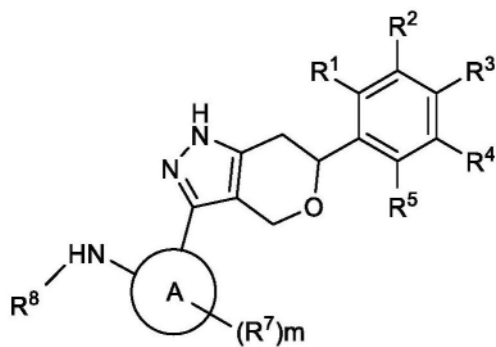
6. 根据权利要求1或4的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是式(III-b)的化合物:



(III-b)。

7. 根据权利要求1或4的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的

盐,其中所述化合物是式(III-c)的化合物:



(III-c)。

8. 根据权利要求1或4的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中==为单键。

9. 根据权利要求1或4的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中==为双键。

10. 根据权利要求1的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中L₁为-CR'R"-。

11. 根据权利要求1的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中L₁为-O-。

12. 根据权利要求1的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中L₂为键。

13. 根据权利要求1的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中L₂为-CH₂-。

14. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R'为H。

15. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R'为C₁₋₆烷基。

16. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R'为甲基。

17. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R"为H。

18. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R"为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、或卤素。

19. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R²为-OR¹³且R¹³为C₁₋₆烷基。

20. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R²为-OCH₃或-OCD₃。

21. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R³为H。

22. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁴为-OR¹³且R¹³为C₁₋₆烷基。

23. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁴为-OCH₃或-OCD₃。

24. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为H。

25. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为卤素。

26. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R¹为H。

27. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R¹为卤素。

28. 根据权利要求1的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R¹和X与它们所连接的碳一起形成具有4个环碳原子和1个氧原子的5元杂环基。

29. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中m为0。


30. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中m为1。



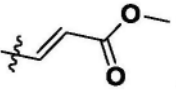
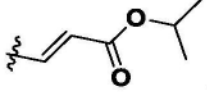

31. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

32. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CD₃或-CH₂CF₃。

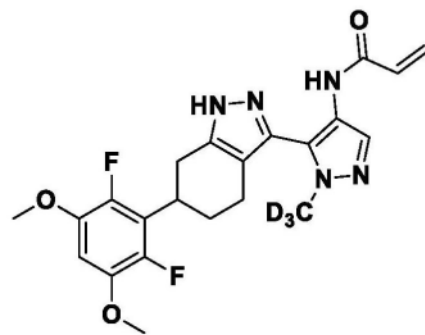
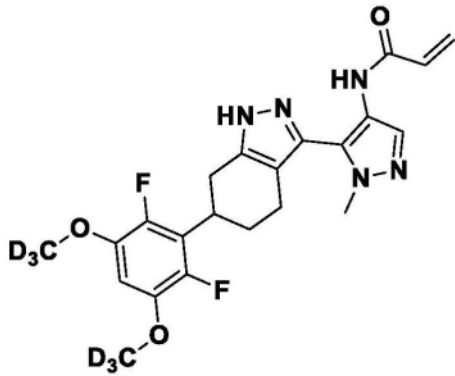
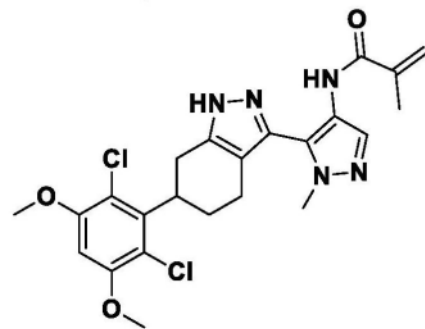
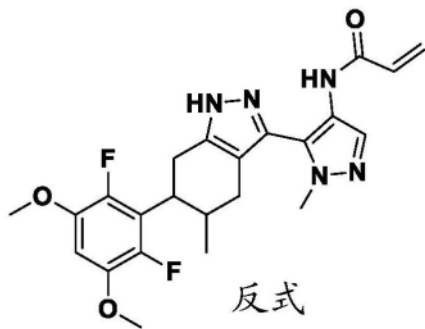
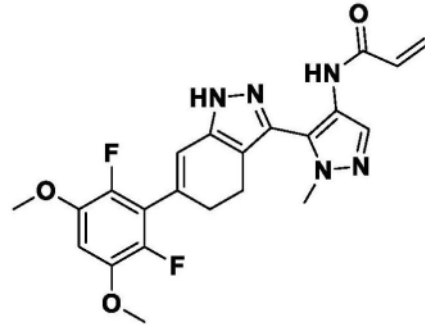
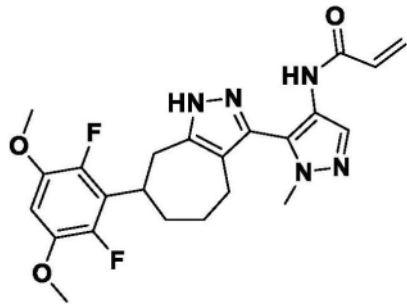
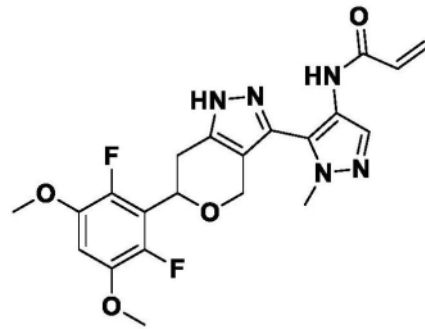
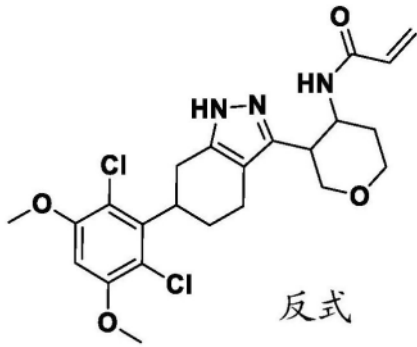
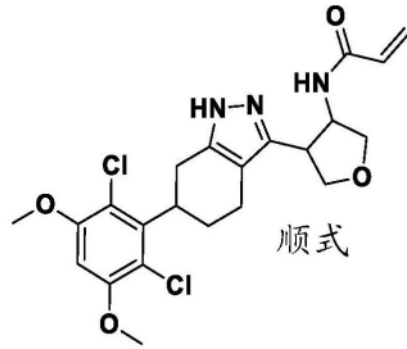
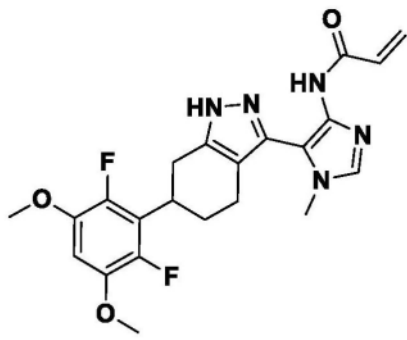
33. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-C(O)R⁹。

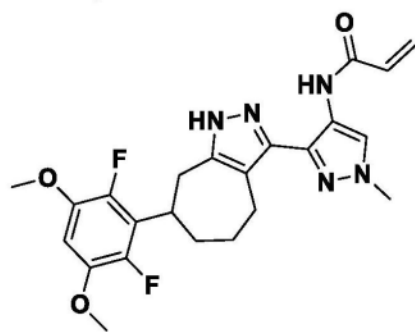
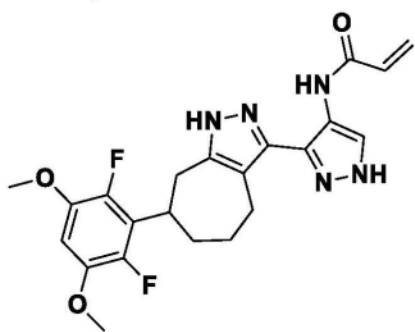
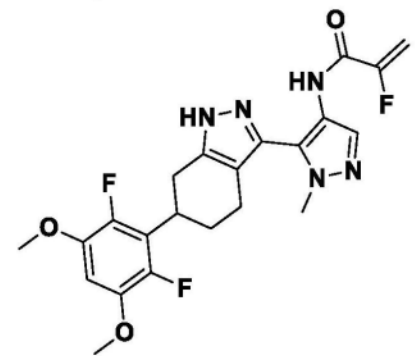
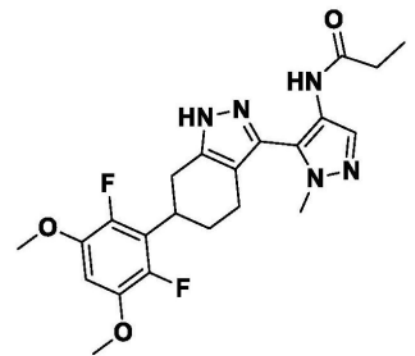
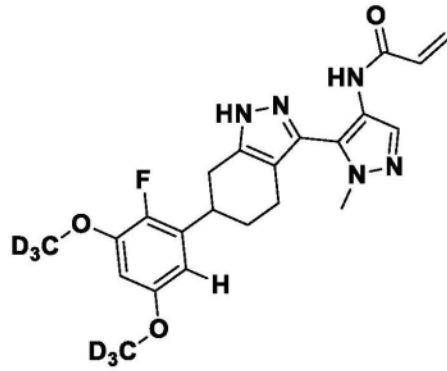
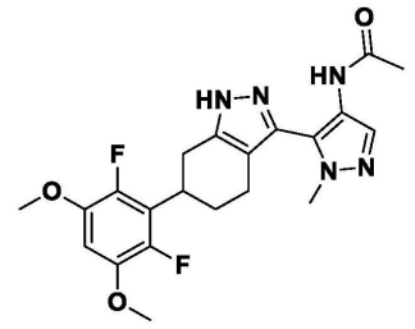
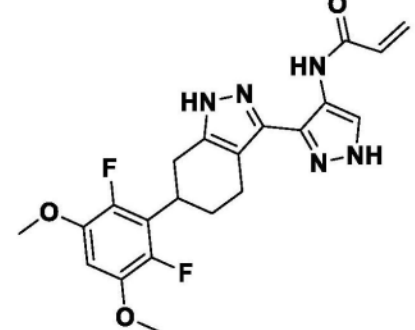
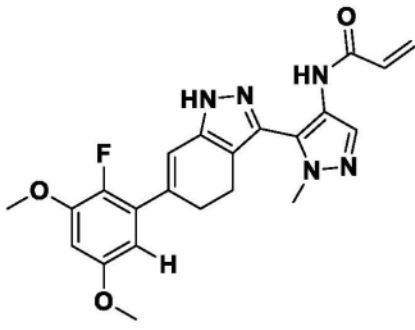
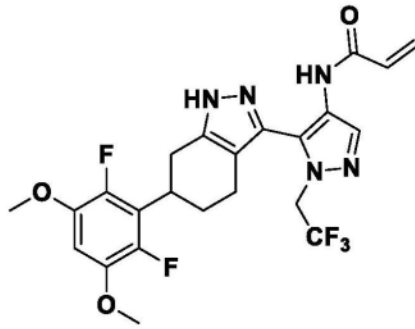
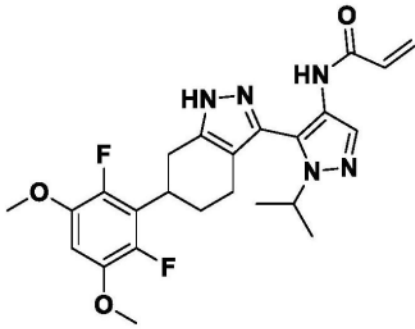
34. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-S(O)₂R⁹。

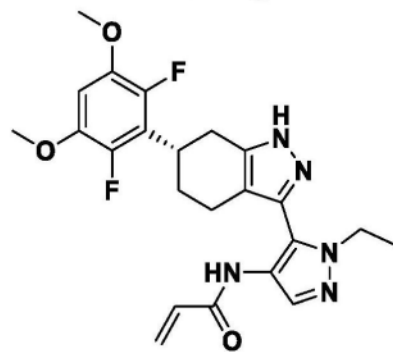
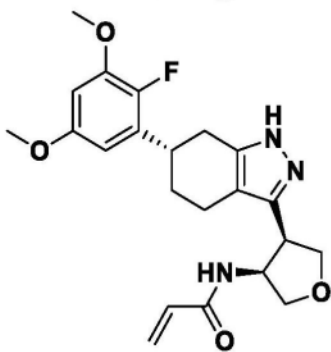
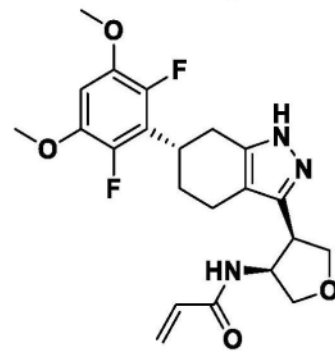
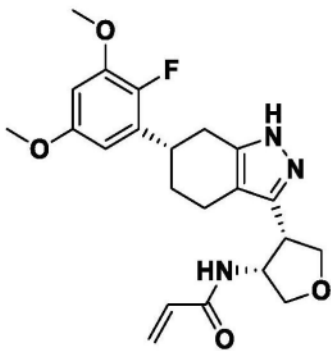
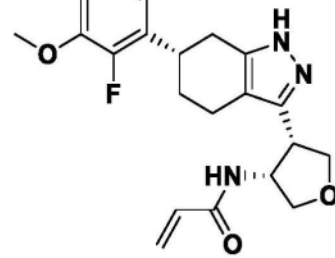
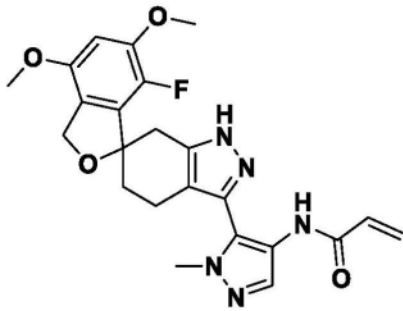
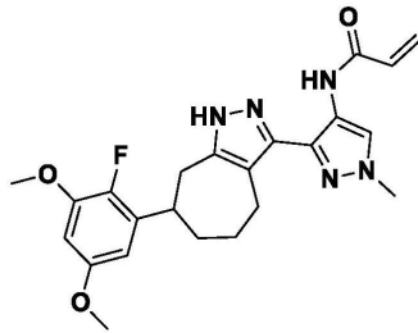
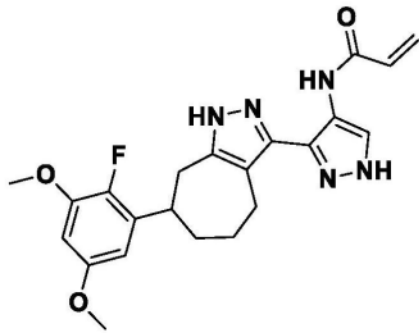
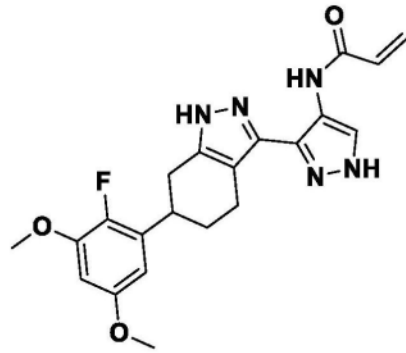
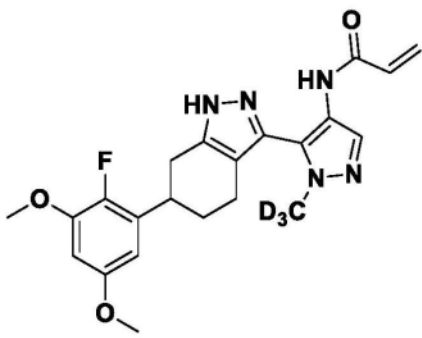
35. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或, 其各自任选被卤素或-C(O)OR^{9a}所取代,其中R^{9a}为C₁₋₆烷基。

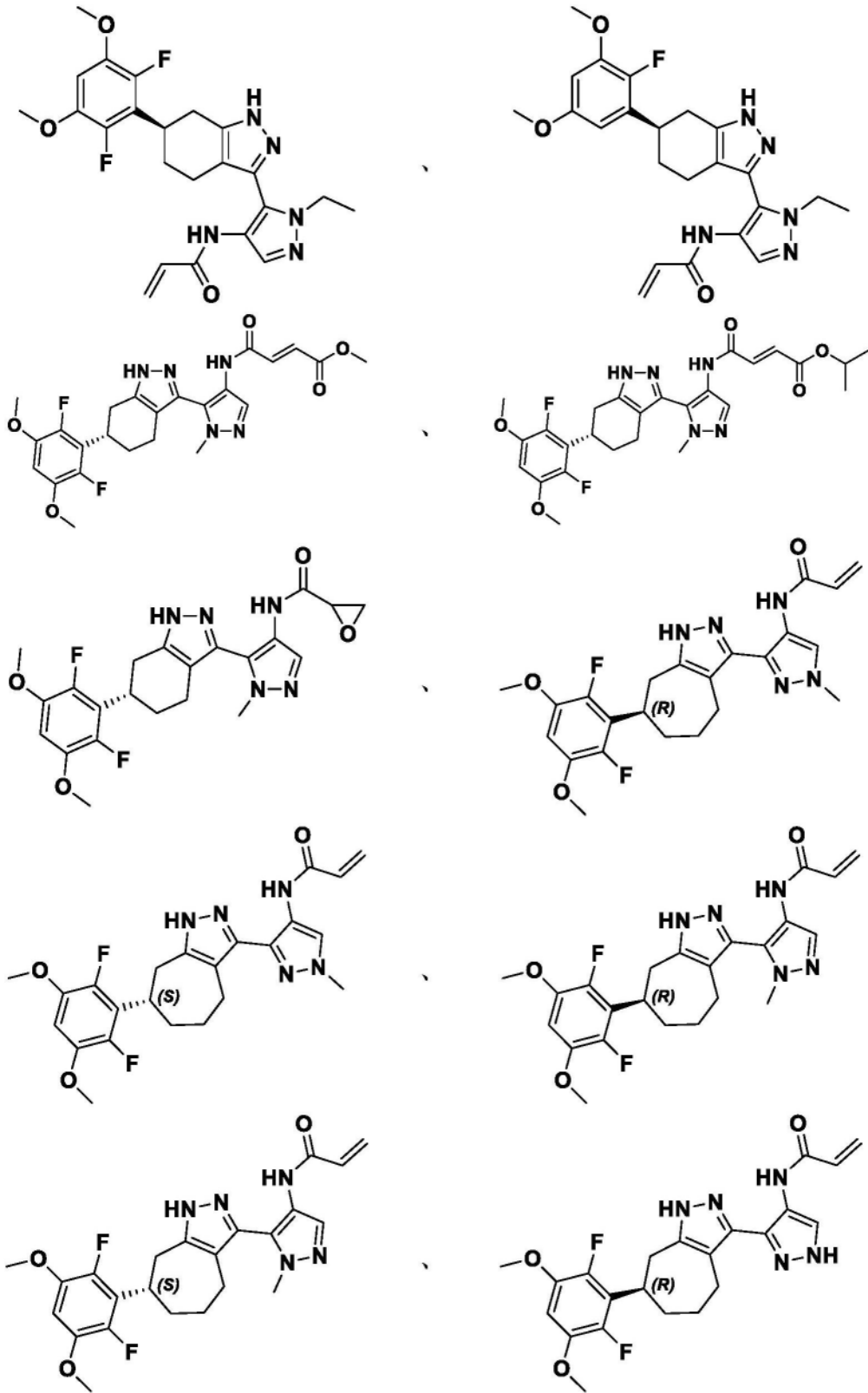
36. 根据权利要求1-2中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为-CH₃、-CH₂CH₃、、、、 或 。

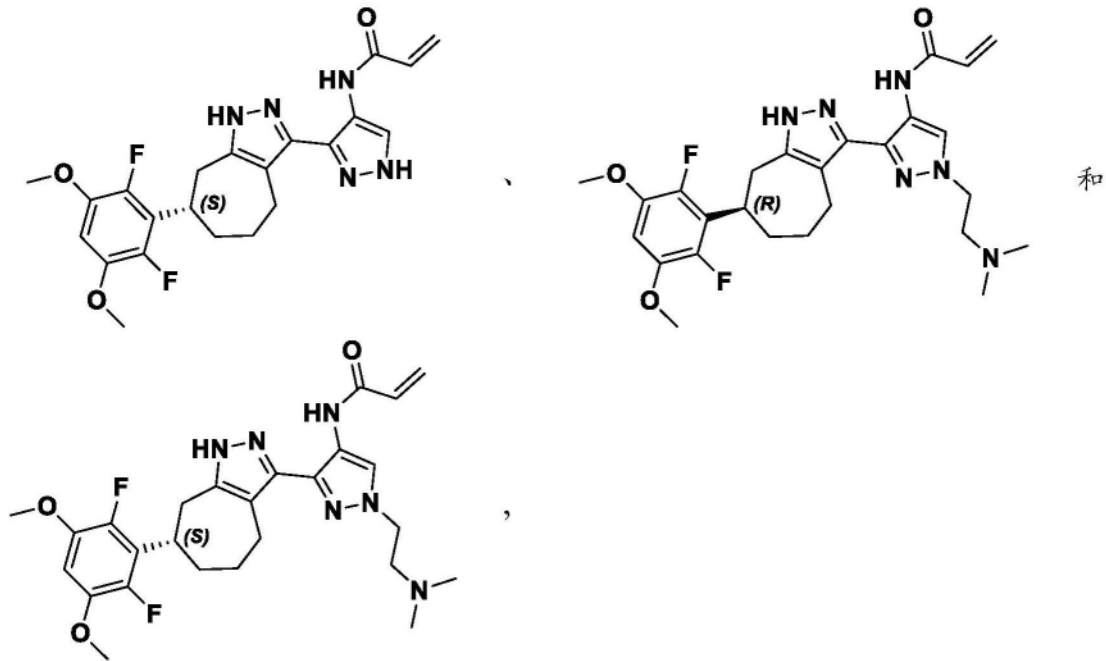
37. 化合物,选自:











或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐。

38. 药物组合物,其包含至少一个根据权利要求1-37中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

39. 试剂盒,其包含至少一个根据权利要求1-37中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求1-37中任一项的化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐、或根据权利要求38的药物组合物在制备用于治疗由FGFR4介导的疾病的药物中的用途。

41. 根据权利要求40的用途,其中所述化合物通过口服给药。

42. 根据权利要求40的用途,其中所述疾病是癌症。

43. 根据权利要求42的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、食管癌、胆囊癌、胰腺癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、皮肤癌和脑癌。

44. 根据权利要求42的用途,其中所述癌症为造血系统恶性肿瘤。

45. 根据权利要求44的用途,其中所述造血系统恶性肿瘤选自白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤和骨髓增生性肿瘤。

46. 根据权利要求40的用途,其中所述疾病选自眼肿瘤、胶质母细胞瘤、黑素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤和骨肉瘤。

47. 根据权利要求40的用途,其中所述化合物、或其立体异构体、互变异构体,或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药剂组合使用。

48. 根据权利要求47的用途,其中所述一种或多种其他药剂选自抗病毒药、化学治疗药或其他抗癌药、免疫增强剂、免疫抑制剂、放射线、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子治疗和酪氨酸激酶抑制剂。

49. 根据权利要求43的用途,其中所述头颈癌选自喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌。

50. 根据权利要求43的用途,其中所述肝癌选自肝细胞癌和胆管细胞癌。
51. 根据权利要求43的用途,其中所述肺癌选自腺癌、小细胞肺癌和非小细胞性肺癌、小细胞和非小细胞癌、支气管瘤、支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。
52. 根据权利要求43的用途,其中所述胰腺癌为外分泌胰腺癌。
53. 根据权利要求43的用途,其中所述皮肤癌选自鳞状细胞癌、卡波西肉瘤和默克尔细胞皮肤癌。
54. 根据权利要求43的用途,其中所述脑癌选自星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、神经外胚层肿瘤和松果体瘤。
55. 根据权利要求45的用途,其中所述骨髓增生性肿瘤选自真性红细胞增多症、特发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。
56. 根据权利要求48的用途,其中所述细胞因子治疗为IL2或GM-CSF。
57. 根据权利要求45的用途,其中所述白血病选自成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病和瓦登斯特隆巨球蛋白血症。
58. 根据权利要求45的用途,其中所述淋巴瘤选自慢性淋巴细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤、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、艾滋病相关淋巴瘤和伯基特淋巴瘤。

芳香族衍生物其制备方法和医学用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年3月5日提交的国际专利申请号PCT/CN2019/076926的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本公开大体涉及作为FGFR4抑制剂并且可用于治疗与FGFR4相关的疾病或病症的芳香族衍生物。本申请还提供了包含本公开的化合物的组合物。

[0004] 发明背景

[0005] 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 是结合到成纤维细胞生长因子 (FGF) 配体的受体酪氨酸激酶。有四种能够与配体结合的FGFR蛋白 (FGFR1-4), 并且它们参与许多生理过程 (包括组织发育、血管生成、伤口愈合和代谢调节) 的调节。配体结合后, 该受体进行二聚化和磷酸化, 从而刺激蛋白激酶活性并募集许多细胞内对接蛋白。这些相互作用促进了对细胞生长、增殖和存活至关重要的一系列细胞内信号传导通路 (包括Ras-MAPK、AKT-PI3K和磷脂酶C) 的激活 (Eswarakumar等人Cytokine&Growth Factor Reviews, 2005; 16: 139-49)。

[0006] 在肝细胞癌 (HCC) 进展过程中, FGFR4调节增殖、存活和甲胎蛋白分泌; 因此, FGFR4抑制剂是有望满足这一尚未满足的医学需求的潜在治疗剂 (Ho等人, Journal of Hepatology, 2009, 50: 118-27)。每年, 全球超过55万人感染HCC, 并且其是具有最差1年生存率的任何癌症类型之一的癌症。FGFR4和HCC之间的联系为进一步证据通过FGF 19 (成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族的成员) 的参与得以显示, 其由调节葡萄糖、脂质和能量稳态的激素组成。在FGF 19转基因小鼠中已经观察到肝细胞增殖增加和肝肿瘤形成。FGF 19激活FGFR4 (它是肝脏中的主要受体), 并且据信FGFR4的激活是FGF 19可以增加肝细胞增殖并诱导肝细胞癌形成的机制 (Wu等人, J Biol Chem (2010) 285 (8) : 5165-5170)。FGF 19也已被其他人鉴定为HCC的驱动基因 (Sawey等人, Cancer Cell (2011) 19: 347-358)。因此, 据信本文公开的化合物 (其是有效的和选择性的FGFR4抑制剂) 可用于治疗HCC和其他肝癌。

[0007] 致癌基因组筛选已在人乳腺癌细胞系MDA-MB-453中鉴定出激活的成纤维细胞生长因子受体4 (FGFR4) Y367C突变。该突变已被证明能引起组成型磷酸化, 导致丝裂原活化的蛋白激酶级联反应的活化。因此, 已经提出FGFR4可能是乳腺癌中肿瘤生长的驱动因素 (Roidl等人, Oncogene (2010) 29 (10) : 1543-1552)。因此, 据信本文公开的化合物是有效的和选择性的FGFR4抑制剂, 其可用于治疗FGFR4调节的乳腺癌。

[0008] FGFR4上游基因的分子变化 (例如易位) 可导致FGFR4的激活/过表达。例如, PAX3-FKHR易位/基因融合可导致FGFR4过表达。由于这种机制导致的FGFR4的过表达与横纹肌肉瘤 (RMS) 有关 (Cao等人, Cancer Res (2010) 70 (16) : 6497-6508)。

[0009] FGFR4本身的突变 (例如激酶结构域突变) 可导致蛋白质的过度激活; 该机制与RMS的亚群有关 (Taylor等人, J Clin Invest (2009) 119: 3395-3407)。因此, 据信本文公开的化合物 (其是FGFR4的有效和选择性抑制剂) 可用于治疗FGFR4调节的RMS和其他肉瘤。

[0010] 其他疾病与FGFR4上游基因的变化或与FGFR4本身的突变有关。例如, FGFR4激酶结

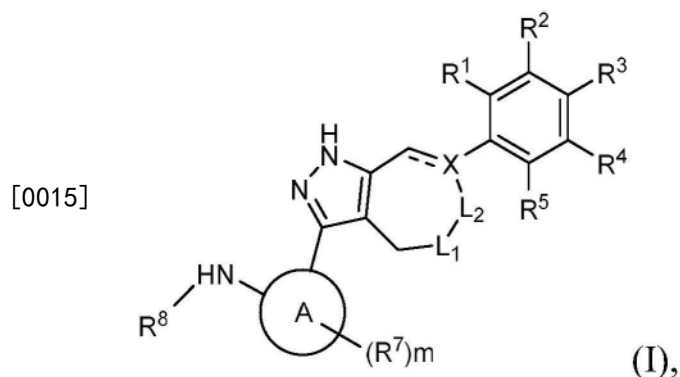
构域的突变导致过度激活,这与肺腺癌有关(Ding等人,Nature (2008) 455 (7216):1069-1075)。FGFR4的扩增与诸如肾细胞癌的病症相关(TCGA临时数据)。此外,使FGFR4沉默和抑制配体-受体结合可显著降低卵巢肿瘤的生长,这表明FGFR4的抑制剂可用于治疗卵巢癌(Zaid等人,Clin.Cancer Res. (2013)809)。

[0011] 胆汁酸水平的致病性升高与FGF19水平的变化有关(Vergnes等人,Cell Metabolism (2013) 17,916-28)。因此,降低FGF19的水平可能有利于促进胆汁酸的合成,从而有助于治疗高脂血症。

[0012] 仍然需要新的FGFR4抑制剂。在这方面,本文提供的化合物满足了该需求。

[0013] 发明概述

[0014] 在一方面,本文提供了式(I)化合物,或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



[0016] 其中 --- 、X、L₁、L₂、A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文所述。

[0017] 在另一方面,本文提供了一种组合物,其包含式(I)或任何相关式的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0018] 在另一方面,本文提供了一种试剂盒,其包含式(I)或任何相关式的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0019] 在另一方面,本文提供了一种在有此需要的个体中治疗由FGFR4介导的疾病的方法,该方法包括向该个体给药治疗有效量的式(I)或任何相关式的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐通过口服给药。在一些实施方案中,所述疾病是癌症。在一些实施方案中,所述疾病是肝癌,例如肝细胞癌、乳腺癌、横纹肌肉瘤或卵巢癌。在一些实施方案中,所述疾病是高脂血症。

[0020] 在另一方面,本文提供了抑制FGFR4的方法,该方法包括使FGFR4与式(I)或任何相关式的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐接触。

[0021] 在另一个方面,本文提供了式(I)或任何相关式的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于制备用于治疗的药物。

[0022] 发明详述

[0023] 本文描述了可以抑制FGFR4的化合物,包括治疗剂。这些化合物可用于预防和/或治疗本文所述的病理状况。

[0024] 定义

[0025] 对于在本文中使用,术语“一个”(“a”,“an”)等是指一个或多个。

[0026] 本文中以“约”限定的值或参数包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方案。例如,提及“大约X”的描述包括“X”的描述。

[0027] 除非另有说明,否则本文所用的“烷基”是指并包括具有指定碳原子数的饱和直链(即无支链)或支链的单价烃链或其组合(即 C_{1-10} 表示1至10个碳原子)。具体的烷基是具有1至20个碳原子(“ C_{1-20} 烷基”),具有1至10个碳原子(“ C_{1-10} 烷基”),具有6至10个碳原子(“ C_{6-10} 烷基”),具有1至6个碳原子(“ C_{1-6} 烷基”),具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烷基”)或具有1至4个碳原子(“ C_{1-4} 烷基”)的那些烷基。烷基的实例包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等的基团。

[0028] 如本文所用的“亚烷基”是指与烷基相同的残基,但具有双价。具体的亚烷基是具有1至20个碳原子(“ C_{1-20} 亚烷基”)、具有1至10个碳原子(“ C_{1-10} 亚烷基”)、具有6至10个碳原子(“ C_{6-10} 亚烷基”)、具有1至6个碳原子(“ C_{1-6} 亚烷基”)、具有1至5个碳原子(“ C_{1-5} 亚烷基”)、具有1至4个碳原子(“ C_{1-4} 亚烷基”)或具有1至3个碳原子(“ C_{1-3} 亚烷基”)的那些亚烷基。亚烷基的实例包括但不限于例如亚甲基(- CH_2-)、亚乙基(- CH_2CH_2-)、亚丙基(- $CH_2CH_2CH_2-$)、亚异丙基(- $CH_2CH(CH_3)-$)、亚丁基(- $CH_2(CH_2)_2CH_2-$)、亚异丁基(- $CH_2CH(CH_3)CH_2-$)、亚戊基(- $CH_2(CH_2)_3CH_2-$)、亚己基(- $CH_2(CH_2)_4CH_2-$)、亚庚基(- $CH_2(CH_2)_5CH_2-$)、亚辛基(- $CH_2(CH_2)_6CH_2-$)等的基团。

[0029] 除非另有说明,否则本文所用的“烯基”是指并包括具有至少一个烯烃不饱和位点(即具有至少一个式 $C=C$ 的部分)和具有指定碳原子数(即 C_{2-10} 表示2至10个碳原子)的不饱和直链(即无支链)或支链的单价烃链或其组合。烯基可以具有“顺式”或“反式”构型,或者具有“E”或“Z”构型。具体的烯基是具有2至20个碳原子(“ C_{2-20} 烯基”)、具有6至10个碳原子(“ C_{6-10} 烯基”)、具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 烯基”)、具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烯基”)或具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 烯基”)的那些烯基。烯基的实例包括但不限于例如乙烯基(ethenyl)(或乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基、丙-2-烯基(或烯丙基)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基等的基团。

[0030] 如本文所用的“亚烯基”是指与烯基相同的残基,但具有双价。具体的亚烯基是具有2至20个碳原子(“ C_{2-20} 亚烯基”)、具有2至10个碳原子(“ C_{2-10} 亚烯基”)、具有6至10个碳原子(“ C_{6-10} 亚烯基”)、具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 亚烯基”)、具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 亚烯基”)或具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 亚烯基”)的那些亚烯基。亚烯基的实例包括但不限于例如亚乙烯基(ethenylene)(或亚乙烯基(vinylene))(- $CH=CH-$)、亚丙烯基(- $CH=CHCH_2-$)、1,4-丁-1-亚烯基(- $CH=CH-CH_2CH_2-$)、1,4-丁-2-亚烯基(- $CH_2CH=CHCH_2-$)、1,6-己-1-亚烯基(- $CH=CH-(CH_2)_3CH_2-$)等的基团。

[0031] 除非另有说明,否则本文所用的“炔基”是指并包括具有至少一个炔烃不饱和位点(即具有至少一个式 $C\equiv C$ 的部分)和具有指定碳原子数(即 C_{2-10} 表示2至10个碳原子)的不饱和直链(即无支链)或支链的单价烃链或其组合。特定的炔基是具有2至20个碳原子(“ C_{2-20} 炔基”)、具有6至10个碳原子(“ C_{6-10} 炔基”)、具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 炔基”)、具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 炔基”)或具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 炔基”)的那些炔基。炔基的实例包括但不限于

例如乙炔基(ethynyl)(或乙炔基(acetylenyl))、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或炔丙基)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基等的基团。

[0032] 如本文所用的“亚炔基”是指与炔基相同的残基,但具有双价。具体的亚炔基是具有2至20个碳原子(“C₂₋₂₀亚炔基”)、具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀亚炔基”)、具有6至10个碳原子(“C₆₋₁₀亚炔基”)、具有2至6个碳原子(“C₂₋₆亚炔基”)、具有2至4个碳原子(“C₂₋₄亚炔基”)或具有2至3个碳原子(“C₂₋₃亚炔基”)的那些亚炔基。亚炔基的实例包括但不限于例如亚乙炔基(ethynylene)(或亚乙炔基(acetylenylene))(-C≡C-)、亚丙炔基(-C≡CCH₂-)等的基团。

[0033] 除非另有说明,否则本文所用的“环烷基”是指并包括具有指定碳原子数(即C₃₋₁₀表示3至10个碳原子)的环状单价非芳烃结构,其可能是完全饱和的、单不饱和或多不饱和的,但其是非芳香族的。环烷基可以由一个环构成(例如环己基)或由多个环构成(例如金刚烷基)。包含多于一个环的环烷基可以是稠合的、螺环的或桥连的,或其组合。特定的环烷基是具有3至12个环碳原子的那些。优选的环烷基是具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)、具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)或具有3至4个环碳原子(“C₃₋₄环烷基”)的环状烃。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基等。环烷基可以与芳基、杂芳基、或杂环基稠合。在一个变型中,具有多于一个环(其中至少一个环为芳基、杂芳基或杂环基)的环烷基在非芳族烃环基团的原子上与母体结构相连。

[0034] 如本文所用的“亚环烷基”是指与环烷基相同的残基,但具有双价。亚环烷基可由一个环或多个环构成,其可为稠合的、螺环的或桥连的,或其组合。具体的亚环烷基是具有3至12个环碳原子的那些。优选的亚环烷基是具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈亚环烷基”)、具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆亚环烷基”)或具有3至4个环碳原子(“C₃₋₄亚环烷基”)的环状烃。亚环烷基的实例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚降冰片基等。亚环烷基可以通过相同的环碳原子或不同的环碳原子连接至其余的结构。当亚环烷基通过两个不同的环碳原子连接至其余结构时,该连接键可以彼此为顺式或反式。

[0035] 如本文所用,“芳基”或“Ar”是指具有单环(例如苯基)或多个稠合环(例如萘基或蒽基)的不饱和芳族碳环基,所述稠合环可以是或可以不是芳族的。具体的芳基是具有6至14个环碳原子(“C₆₋₁₄芳基”)的那些。芳基可与杂芳基、环烷基或杂环基稠合。在一个变型中,具有多于一个环(其中至少一个环为杂芳基、环烷基或杂环基)的芳基在芳族碳环基团的原子上与母体结构相连。

[0036] 如本文所用的“亚芳基”是指与芳基相同的残基,但具有双价。具体的亚芳基是具有6至14个环碳原子(“C₆₋₁₄亚芳基”)的那些。

[0037] 如本文所用,“杂芳基”是指具有1至14个环碳原子和至少一个环杂原子(包括但不限于诸如氮、氧和硫的杂原子)的不饱和芳香环基团。杂芳基可具有单环(例如吡啶基、咪唑基)或多个稠合环(例如吲哚基、苯并噻吩基),所述稠合环可以是或可以不是芳族的。具体的杂芳基是具有1至12个环碳原子和1至6个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的5至14-元环,具有1至8个环碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的5至10-元环,或具有1至5个环碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的5、6或7-元环。在一个变型中,具体的杂芳基是具有1至6个环碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的单环芳族5-、6-或7-元环。在另一个变型中,具体的杂芳基是具有1至12个环碳原子和1至6个

独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的多环芳环。杂芳基可与芳基、环烷基或杂环基稠合。在一个变型中,具有一个以上环的杂芳基(其中至少一个环是芳基、环烷基或杂环基)在具有至少一个环杂原子的芳香环基团的原子上与母体结构相连。杂芳基可以在环碳原子或环杂原子处连接至母体结构。

[0038] 如本文所用的“亚杂芳基”是指与杂芳基相同的残基,但具有双价。

[0039] 如本文所用,“杂环”、“杂环的”或“杂环基”是指具有单环或多个稠环、并且具有1至14个环碳原子和1至6个环杂原子(例如氮、硫或氧等)的饱和或不饱和的非芳香环基团。在某些实施方案中,杂环基的一个或多个氮和/或硫原子任选被氧化以提供N-氧化物、-S(O)-或-SO₂-部分。包含多于一个环的杂环可以是稠合的、桥连的或螺环的,或其任何组合,但不包括杂芳基。该杂环基可任选独立地被一个或多个本文所述的取代基所取代。具体的杂环基是具有1至13个环碳原子和1至6个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的3至14-元环,具有1至11个环碳原子和1至6个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的3至12-元环,具有1至9个环碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的3至10-元环,具有1至7个环碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的3至8-元环,或具有1至5个环碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的3至6-元环。在一个变型中,杂环基包括具有1至2个、1至3个、1至4个、1至5个或1至6个环碳原子和1至2个、1至3个或1至4个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的单环3-、4-、5-、6-或7-元环。在另一个变型中,杂环基包括具有1至12个环碳原子和1至6个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的多环非芳香环。杂环基可与芳基、环烷基或杂芳基稠合。在一个变型中,具有一个以上环的杂环基(其中至少一个环是芳基、环烷基或杂芳基)在具有至少一个环杂原子的非芳香环基团的原子上与母体结构相连。

[0040] 如本文所用,“亚杂环基”是指与杂环基相同的残基,但具有双价。

[0041] “卤代”或“卤素”是指原子数为9至85的第17族的元素。优选的卤素基团包括氟、氯、溴和碘的基团。卤代烷基是被一个或多个卤素取代的烷基。当残基被一个以上的卤素取代时,它可以通过使用与所连接的卤素基团的数目相对应的前缀来表示,例如二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团取代的芳基和烷基,它们可以是但不一定是相同的卤素;因此4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。

[0042] “羰基”是指基团C=O。

[0043] “酰基”是指-C(=O)R,其中R为脂族基团,优选C₁₋₆部分。术语“脂肪族的”是指饱和和不饱和的直链、支链或环状烃。脂肪族基团的说明性实例包括C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基。

[0044] “氧代”是指基团=O。

[0045] 除非另有说明,否则“任选取代的”是指基团可以未被取代或被一个或多个(例如1、2、3、4或5个)针对该基团列出的取代基所取代,其中该取代基可以相同或不同。在一个实施方案中,任选取代的基团具有一个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的基团具有两个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的基团具有三个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的基团具有四个取代基。在一些实施方案中,任选取代的基团具有1至2个、1至3个、1至4个、1至5个、2至3个、2至4个或2至5个取代基。在一个实施方案中,任选取代的基团是未取代的。

[0046] 除非另有明确说明,否则本文所用的“个体”是指哺乳动物,包括但不限于灵长类、

人类、牛、马、猫、犬或啮齿动物。在一个变型中,该个体是人类。

[0047] 如本文所用,“治疗”是用于获得有益或期望的结果包括临床结果的方法。为了本公开的目的,有益或期望的结果包括但不限于以下一个或多个:减少由疾病引起的一种或多种症状、降低疾病的程度、稳定该疾病(例如预防或延缓疾病的恶化)、预防或延缓疾病的传播、延缓疾病的发生或复发、延缓或减缓疾病的进展、改善疾病状况、提供疾病的缓解(无论是部分还是全部)、减少治疗疾病所需的一种或多种其他药物的剂量、增强另一种药物的作用、延缓疾病的发展、提高生活质量和/或延长生存期。本公开的方法预期治疗的这些方面中的任何一个或多个。

[0048] 如本文所用,术语“有效量”意指在给定治疗形式中应有效的本文所述化合物的量。如本领域中所理解的,有效量可以是一个或多个剂量,即可能需要单剂量或多剂量才能达到期望的治疗终点。可以在给药一种或多种治疗剂(例如化合物或其药学上可接受的盐)的情况下考虑有效量,并且如果与一种或多种其他药物联用,可能或已经达到了预期或有益的结果,则可以认为单一药物以有效量给药。由于化合物的联合作用(例如加和或协同作用),可以任选降低任何共同给药的化合物中任一种的合适剂量。

[0049] “治疗有效量”是指足以产生期望的治疗结果的量。

[0050] 如本文所用,“单位剂型”是指物理上离散的单位,适合作为单位剂量,每个单位包含经计算以产生所需的治疗效果的预定量的活性成分以及所需的药物载体。单位剂型可以包含单一疗法或联合疗法。

[0051] 如本文所用,“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指不是生物学上或其他方面不期望的物质,例如该物质可以掺入给药于患者的药物组合物中而不会引起任何明显的不良生物学效应或以有害的方式与其中所含组合物的任何其他成分相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂优选满足毒理学和生产测试的要求标准,和/或包括在美国食品药品监督管理局编写的《非活性成分指南》中。

[0052] “药学上可接受的盐”是保留了游离(非盐)化合物的至少一些生物活性并且可以作为药物或药品给药于个体的那些盐。例如,这些盐包括:(1)与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或与有机酸如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等形成的酸加成盐;(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)取代或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。药学上可接受的盐可以在制备过程中原位制备,或通过使本发明的游离酸或碱形式的纯化化合物分别与合适的有机或无机碱或酸单独反应,并在随后的纯化过程中分离由此形成的盐来制备。

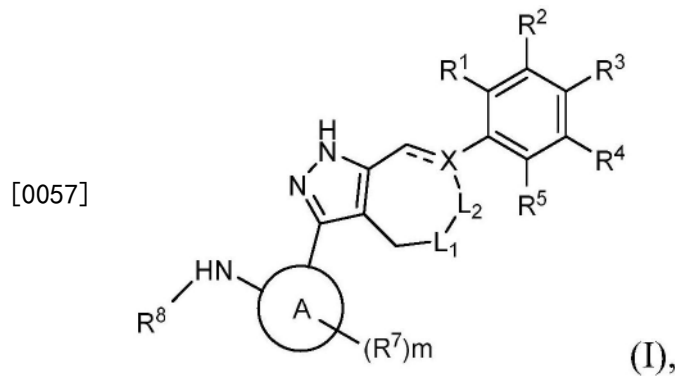
[0053] 如本文所用,术语“赋形剂”是指可以在药物或药品(例如含有本发明化合物作为活性成分的片剂)的制备中使用的惰性或非活性物质。术语赋形剂可以包括各种物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣剂、压缩/封装助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、肠胃外给药的溶液剂、咀嚼片剂用材料、甜味剂或调味剂、助悬剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣包括例如乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、结冷胶(gellan gum)、麦芽糊精、肠溶包衣等;压缩/封装助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖dc(dc=“直接可压缩的”)、蜂蜜dc、乳糖(无水合物或一水合物;任选与阿斯帕坦、纤维

素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、淀粉羟乙酸钠等;乳膏剂或洗剂包括例如麦芽糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰醇富马酸钠等;咀嚼片剂用材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(一水合物,其任选与阿斯帕坦或纤维素组合)等;助悬剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括例如阿斯帕坦、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等;和湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

[0054] 当基团表示为被“至少一个”取代基取代时,这也包括公开了恰好一个取代基。

[0055] 化合物

[0056] 在一方面,提供了式(I)化合物,或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



[0058] 其中:

[0059] \equiv 为单键或双键;

[0060] X为CH或C;

[0061] L_1 为 $-CR'R''-$ 、 $-O-$ 或 $-NR''-$,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或卤素,并且 R'' 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或酰基;

[0062] L_2 为键或 $-CH_2-$;

[0063] A为 C_{6-14} 亚芳基、5-至10-元亚杂芳基、 C_{3-8} 亚环烷基或3-至10-元亚杂环基,

[0064] 条件是当 L_1 为 $-CH_2-$ 且 L_2 为键时,则A为5-至10-元亚杂芳基、 C_{3-8} 亚环烷基或3-至10-元亚杂环基;

[0065] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地为H、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-OR^{13}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$,

[0066] 或者 R^1 和X与它们所连接的碳一起形成4-至8-元杂环基;

[0067] m为0、1或2;

[0068] 每个 R^7 独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-OR^{13}$ 或 $-NR^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中 R^7 的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基和 $-OR^{13}$ 以及 R^a 和 R^b 的 C_{1-6} 烷基各自独立地任选被 $-NR^cR^d$ 所取代,其中 R^c 和 R^d 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基;

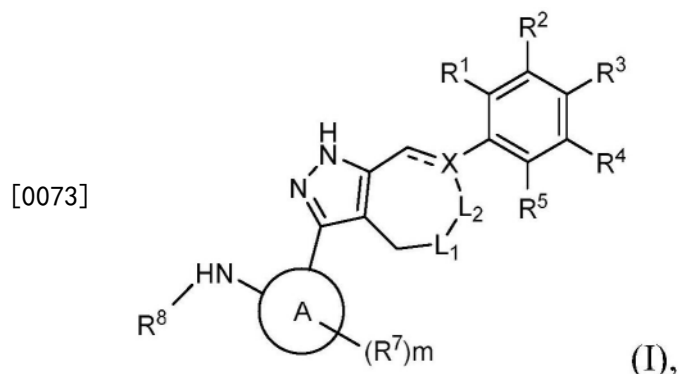
[0069] R^8 为 $-C(O)R^9$ 或 $-S(O)_2R^9$;

[0070] R^9 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 环烷基或3-至10-元杂环基,其各自任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-CN$ 、或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代,其中 R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基;和

[0071] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{6-14} 芳基、5-至

10-元杂芳基、C₃₋₈环烷基或3-至10-元杂环基。

[0072] 在一些实施方案中,提供了式(I)化合物,或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



[0074] 其中:

[0075] == 为单键或双键;

[0076] X为CH或C;

[0077] L₁为-CR'R''-、-O-或-NR'''-,其中R'和R''各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、或卤素,并且R''为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、或酰基;

[0078] L₂为键或-CH₂-;

[0079] A为C₆₋₁₄亚芳基、5-至10-元亚杂芳基、C₃₋₈亚环烷基或3-至10-元亚杂环基,

[0080] 条件是当L₁为-CH₂-且L₂为键时,则A为5-至10-元亚杂芳基、C₃₋₈亚环烷基或3-至10-元亚杂环基;

[0081] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地为H、卤素、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、-OR¹³或-NR¹¹R¹²,

[0082] 或者R¹和X与它们所连接的碳一起形成4-至8-元杂环基;

[0083] m为0、1或2;

[0084] 每个R⁷独立地为卤素、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、-OR¹³或-NR^aR^b,其中R^a和R^b各自独立地为H或任选被-NR^cR^d所取代的C₁₋₆烷基,其中R^c和R^d各自独立地为H或C₁₋₆烷基;

[0085] R⁸为-C(O)R⁹或-S(O)₂R⁹;

[0086] R⁹为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₈环烷基或3-至10-元杂环基,其各自任选被C₁₋₆烷基、卤素、-CN、或-C(O)OR^{9a}所取代,其中R^{9a}为C₁₋₆烷基;和

[0087] R¹¹、R¹²和R¹³各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基、C₆₋₁₄芳基、5-至10-元杂芳基、C₃₋₈环烷基或3-至10-元杂环基。

[0088] 在一些实施方案中,该式(I)化合物不是选自表1X的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0089] 表1X

[0090]

化合物编号	名称
1x	N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
2x	N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
3x	N-(5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
4x	N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
5x	N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
6x	N-(5-(6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
7x	N-(5-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺
8x	N-(5-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺

[0091] 在式(I)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, \equiv 为单键。在一些实施方案中, \equiv 为双键。

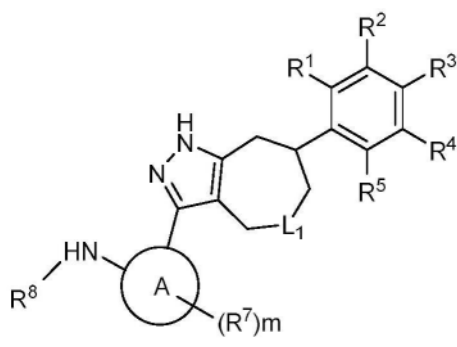
[0092] 在式(I)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, X为CH。在一些实施方案中, X为C。在一些实施方案中, \equiv 为单键且X为CH。在一些实施方案中, \equiv 为单键且X为C。在一些实施方案中, \equiv 为双键且X为C。

[0093] 在式(I)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, L_2 为键。在一些实施方案中, L_2 为 $-\text{CH}_2-$ 。

[0094] 在式(I)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, \equiv 为单键; X为CH; 且 L_2 为键。在一些实施方案中, \equiv 为单键; X为CH; 且 L_2 为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, \equiv 为双键; X为C; 且 L_2 为键。在一些实施方案中, \equiv 为双键; X为C; 且 L_2 为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, \equiv 为单键; X为C; 且 L_2 为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, \equiv 为单键; X为C; 且 L_2 为键。

[0095] 在一些实施方案中, 所述式(I)化合物为式(II)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0096]

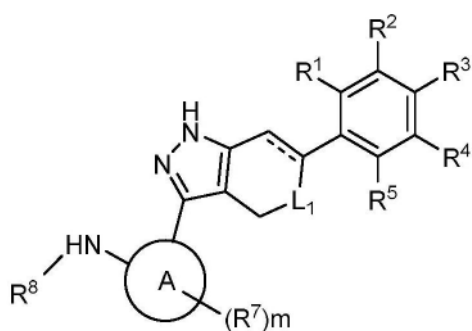


(II),

[0097] 其中L₁、A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0098] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物为式(III)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0099]



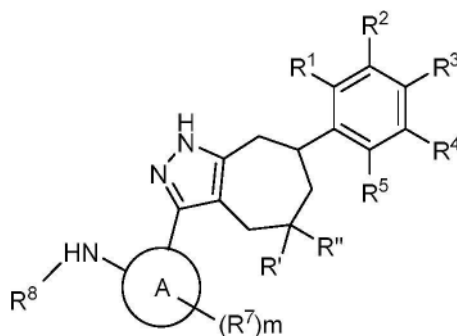
(III),

[0100] 其中L₁、A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0101] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,L₁为-CR'R''-。在一些实施方案中,L₁为-O-。在一些实施方案中,L₁为-NR'''-。在一些实施方案中,L₁为-O-或-NR'''-。在一些实施方案中,L₁为-CR'R''-或-O-。

[0102] 在一些实施方案中,所述式(II)化合物为式(II-a)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

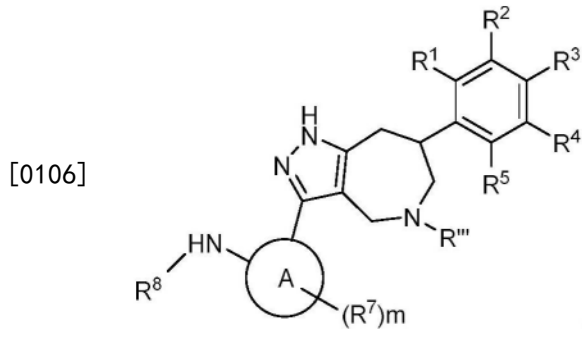
[0103]



(II-a),

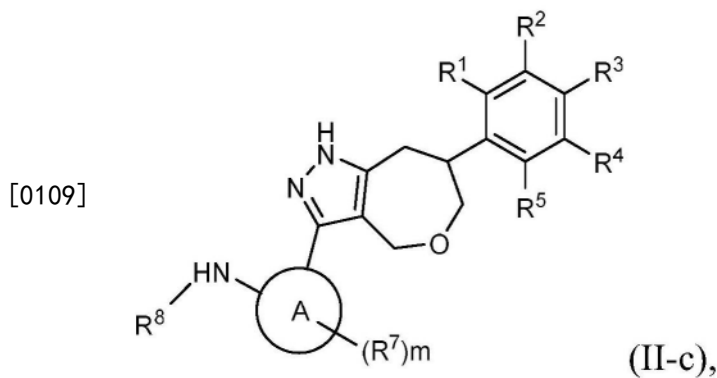
[0104] 其中A、m、R'、R''、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0105] 在一些实施方案中,所述式(II)化合物为式(II-b)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



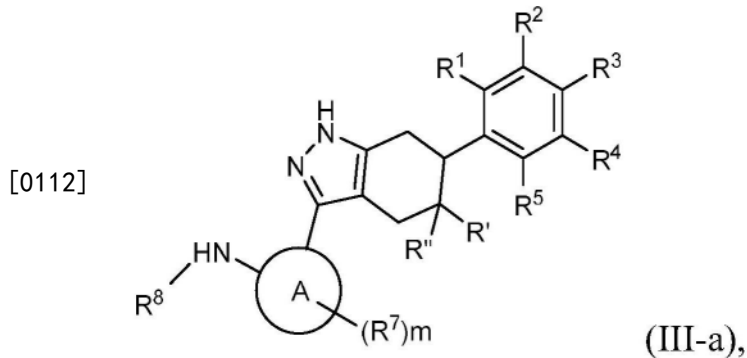
[0107] 其中A、m、R^{''}、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0108] 在一些实施方案中,所述式(II)化合物为式(II-c)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



[0110] 其中A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

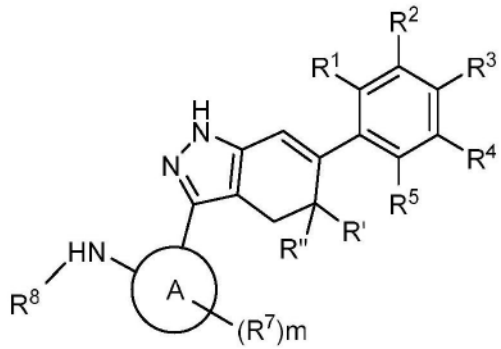
[0111] 在一些实施方案中,所述式(III)化合物为式(III-a)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



[0113] 其中A、m、R'、R''、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0114] 在一些实施方案中,所述式(III)化合物为式(III-b)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0115]

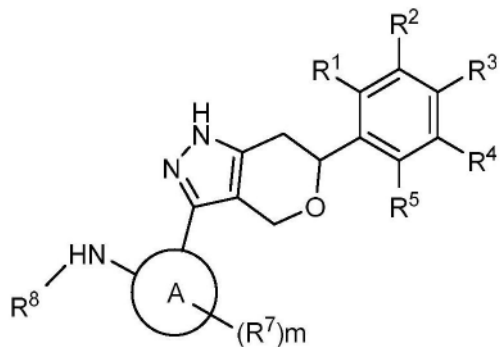


(III-b),

[0116] 其中A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0117] 在一些实施方案中,所述式(III)化合物为式(III-c)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0118]

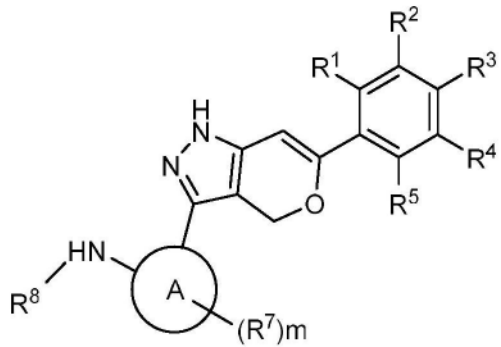


(III-c),

[0119] 其中A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0120] 在一些实施方案中,所述式(III)化合物为式(III-d)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0121]

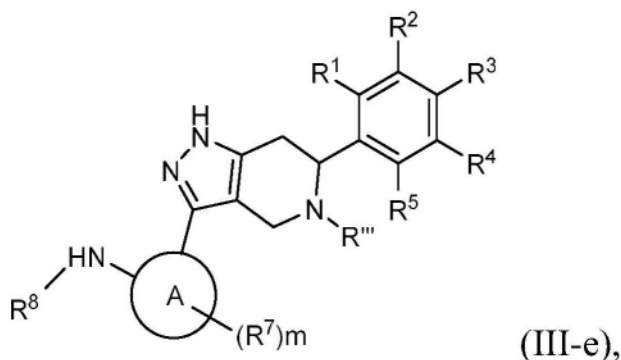


(III-d),

[0122] 其中A、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0123] 在一些实施方案中,所述式(III)化合物为式(III-e)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

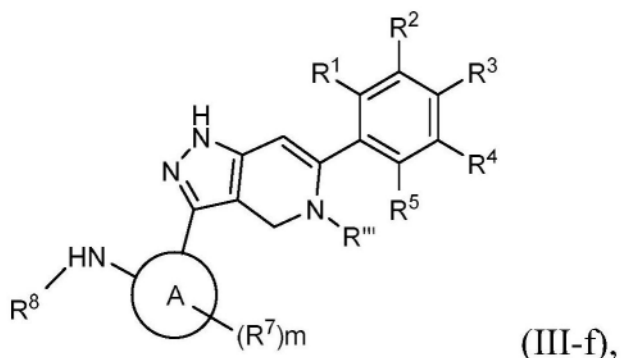
[0124]



[0125] 其中A、m、R^{''}、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0126] 在一些实施方案中,所述式(III)化合物为式(III-f)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0127]



[0128] 其中A、m、R^{''}、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷和R⁸如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0129] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,R'为H。在一些实施方案中,R'为C₁₋₆烷基,例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中,R'为甲基。在一些实施方案中,R'为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R'为卤素例如氟、氯或溴。在一些实施方案中,R'为H或C₁₋₆烷基。

[0130] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,R''为H。在一些实施方案中,R''为C₁₋₆烷基,例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中,R''为甲基。在一些实施方案中,R''为C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R''为卤素例如氟、氯或溴。在一些实施方案中,R''为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或卤素。在一些实施方案中,R''为H或C₁₋₆烷基。

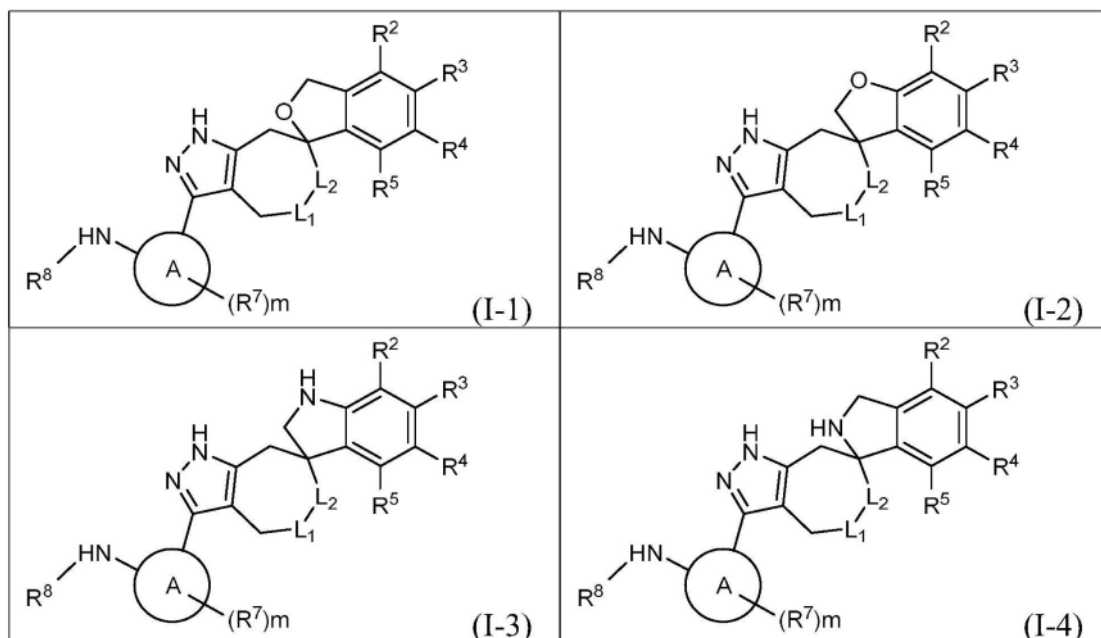
[0131] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,R'为H且R''为H。在一些实施方案中,R'为C₁₋₆烷基且R''为H。在一些实施方案中,R'为C₁₋₆烷基且R''为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R'为C₁₋₆烷基且R''为卤素。在一些实施方案中,R'为卤素且R''为H。在一些实施方案中,R'为卤素且R''为卤素。在一些实施方案中,R'为甲基且R''为H。在一些实施方案中,R'为H或C₁₋₆烷基;且R''为H。

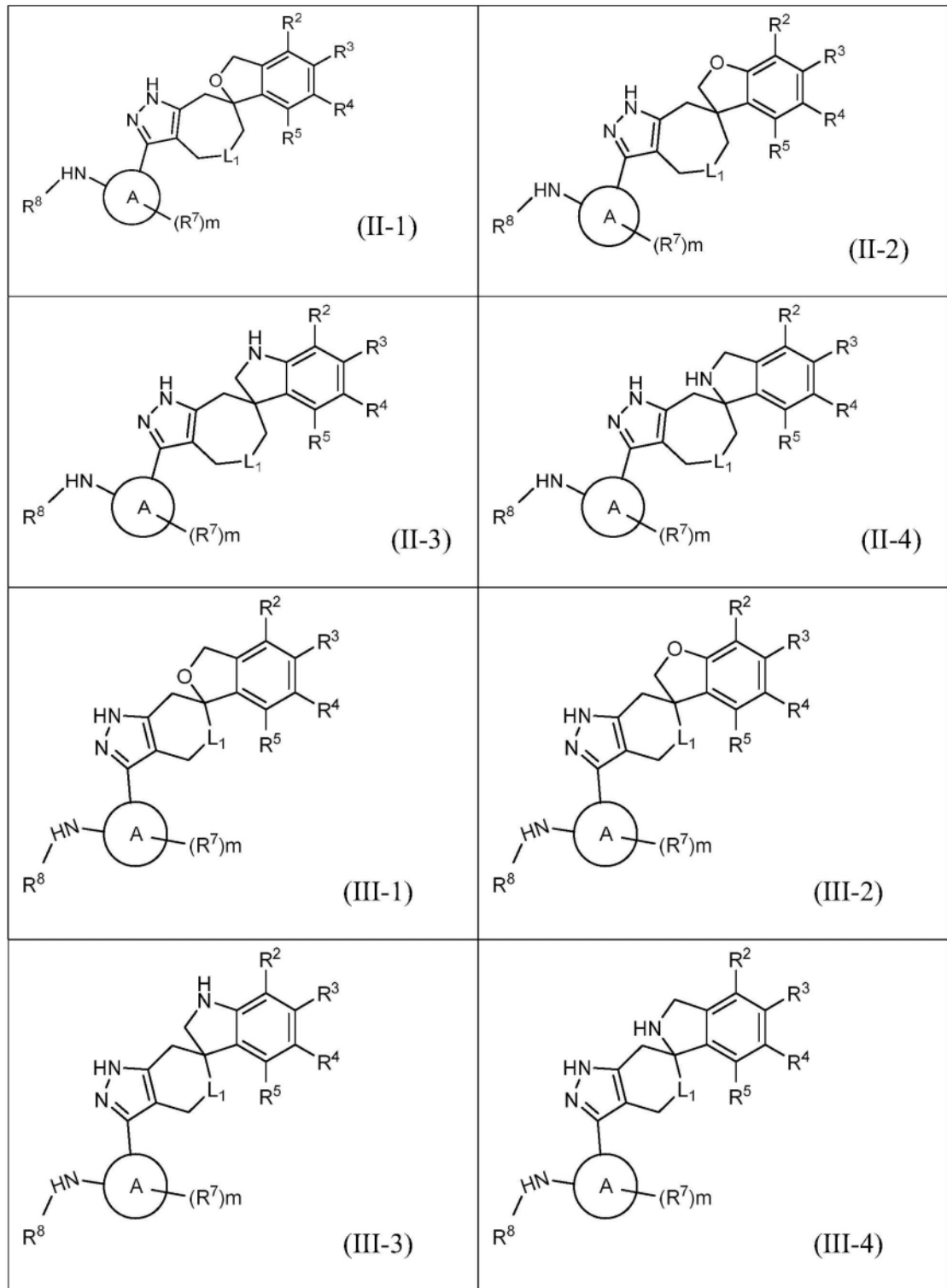
[0132] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体

异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R'' 为 H。在一些实施方案中, R'' 为 C₁₋₆ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R'' 为 C₁₋₆ 卤代烷基。在一些实施方案中, R'' 为酰基。在一些实施方案中, R'' 为 -C(=O)R, 其中 R 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基。在一些实施方案中, R'' 为 -C(=O)R, 其中 R 为 C₁₋₆ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0133] 在式 (I) 或任何相关式 (例如式 (II) 或 (III)) 的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R¹ 为 H 或卤素。在一些实施方案中, R¹ 为 H。在一些实施方案中, R¹ 为 C₁₋₆ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R¹ 为卤素。在一些实施方案中, R¹ 为氟或氯。在一些实施方案中, R¹ 为氟。在一些实施方案中, R¹ 为 -OR¹³ 且 R¹³ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。在一些实施方案中, R¹ 为 -OR¹³ 且 R¹³ 为 C₁₋₆ 烷基。在一些实施方案中, R¹ 为氯。在一些实施方案中, R¹ 和 X 与它们所连接的碳一起形成 4-至 8-元杂环基。在一些实施方案中, R¹ 和 X 与它们所连接的碳一起形成 5-元杂环基。在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物为式 (I-1) - (I-4)、(II-1) - (II-4) 和 (III-1) - (III-4) 中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

[0134]





[0136] 其中 L_1 、 L_2 、 A 、 m 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 如本文对于式(I)化合物的任何实施方案所定义。

[0137] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为H。在一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^2 为卤素。在一些实施方案中, R^2 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^2 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^2 为 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$ 。

[0138] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为H。在一些实施方案中, R^3 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^3 为卤素。

[0139] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^4 为H。在一些实施方案中, R^4 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^4 为卤素。在一些实施方案中, R^4 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^4 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^4 为 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$ 。

[0140] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为H或卤素。在一些实施方案中, R^5 为H。在一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^5 为卤素。在一些实施方案中, R^5 为氟或氯。在一些实施方案中, R^5 为氟。在一些实施方案中, R^5 为氯。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^4 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。

[0141] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^1 为H或卤素; R^2 为 $-OR^{13}$,其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基; R^3 为H; R^4 为 $-OR^{13}$,其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基;且 R^5 为H或卤素。在一些实施方案中, R^1 和X与它们所连接的碳一起形成5-元杂环基; R^2 为 $-OR^{13}$,其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基; R^3 为H; R^4 为 $-OR^{13}$,其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基;且 R^5 为H或卤素。在一些实施方案中, R^1 为H、氯或氟; R^2 为 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$; R^3 为H; R^4 为 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$;且 R^5 为H、氯或氟。

[0142] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为 C_{6-14} 亚芳基。在一些实施方案中,环A为 C_6 亚芳基。在一些实施方案中,环A为1,3-亚苯基。在一些实施方案中,环A为1,2-亚苯基。在一些实施方案中,环A为1,4-亚苯基。

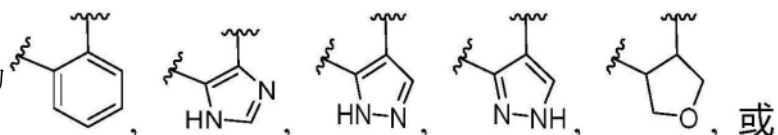
[0143] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为5-至10-元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A为5-至6-元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A为6-元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A为吡啶-2,3-二基、吡啶-2,4-二基、吡啶-2,5-二基、吡啶-2,6-二基、吡啶-3,4-二基、吡啶-3,5-二基、吡嗪-2,3-二基、吡嗪-2,5-二基、吡嗪-2,6-二基、哒嗪-3,4-二基、哒嗪-3,5-二基、哒嗪-3,6-二基、哒嗪-4,5-二基、哒嗪-4,6-二基、嘧啶-2,4-二基、嘧啶-2,5-二基、嘧啶-4,5-二基、嘧啶-4,6-二基、三嗪-二基、1,3,5-三嗪-2,4-二基、1,2,3-三嗪-4,5-二基、1,2,3-三嗪-4,6-二基、1,2,3-三嗪-5,6-二基、1,2,4-三嗪-3,5-二基、1,2,4-三嗪-3,6-二基或1,2,4-三嗪-5,6-二基。在一些实施方案中,环A为5-元亚杂芳基。在一些实施方案中,环A为吡咯-2,5-二基、吡咯-1,2-二基、吡咯-3,4-二基、吡咯-2,3-二基、吡咯-1,3-二基、吡咯-1,4-二基、吡唑-1,3-二基、吡唑-1,4-二基、吡唑-1,5-二基、吡唑-3,4-二基、吡唑-4,5-二基、吡唑-3,5-二基、咪唑-1,2-二基、咪唑-1,4-二基、咪唑-1,5-二基、咪唑-2,4-二基、咪唑-2,5-二基、三唑-二基、四唑-二基、噁唑-2,5-二基、噁唑-2,4-二基、噁唑-2,5-二基、异噁唑-3,4-二基、异噁唑-3,5-二基、异噁唑-3,4-二基、异噁唑-3,5-二基、呋喃-2,3-二基、呋喃-2,4-二基或呋喃-2,5-二基。

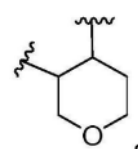
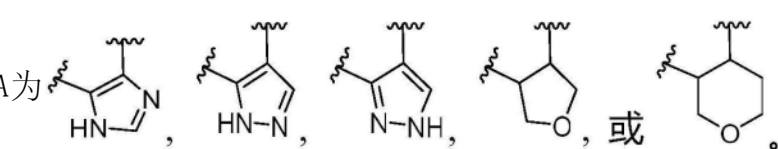
喃-2,5-二基。

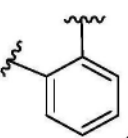
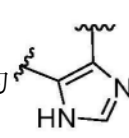
[0144] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为 C_{3-8} 亚环烷基。在一些实施方案中,环A为 C_{5-6} 亚环烷基。在一些实施方案中,环A为环丙-1,2-二基、环丁-1,2-二基、环丁-1,3-二基、环戊-1,2-二基、环戊-1,3-二基、环己-1,2-二基、环己-1,3-二基、环己-1,4-二基、环庚-1,2-二基、环庚-1,3-二基、环庚-1,4-二基、环辛-1,2-二基、环辛-1,3-二基、环辛-1,4-二基或环辛-1,5-二基。

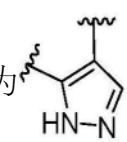
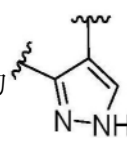
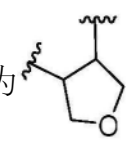
[0145] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为3-至10-元亚杂环基。在一些实施方案中,环A为5-至6-元亚杂环基。在一些实施方案中,环A为5-元亚杂环基。在一些实施方案中,环A为四氢呋喃-2,3-二基、四氢呋喃-2,4-二基、四氢呋喃-2,5-二基、吡咯烷-2,5-二基、吡咯烷-1,2-二基、吡咯烷-3,4-二基、吡咯烷-2,3-二基、吡咯烷-1,3-二基、吡咯烷-1,4-二基。在一些实施方案中,环A为6-元亚杂环基。在一些实施方案中,环A为四氢-2H-吡喃-2,3-二基、四氢-2H-吡喃-2,4-二基、四氢-2H-吡喃-2,5-二基、四氢-2H-吡喃-2,6-二基、四氢-2H-吡喃-3,4-二基、四氢-2H-吡喃-3,5-二基、四氢-2H-吡喃-3,6-二基、哌啶-1,2-二基、哌啶-1,3-二基、哌啶-1,4-二基、哌啶-2,3-二基、哌啶-2,4-二基、哌啶-2,5-二基或哌啶-3,4-二基。

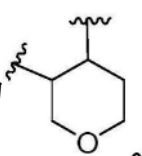
[0146] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为 C_6 亚芳基、5-至6-元亚杂芳基、 C_{5-6} 亚环烷基或5-至6-元亚杂环基。在一些实施方案中,环A为 C_6 亚芳基、5-至6-元亚杂芳基或5-至6-元亚杂环基。在一些实施方案中,环A为5-至6-元亚杂芳基或5-至6-元亚

杂环基。在一些实施方案中,环A为  , 或

 在一些实施方案中,环A为  。

在一些实施方案中,环A为  在一些实施方案中,环A为  在一些实施方案

中,环A为  在一些实施方案中,环A为  在一些实施方案中,环A为  。

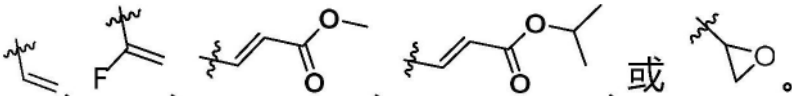
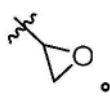
在一些实施方案中,环A为  。

[0147] 在式(I)或任何相关式(例如式(II)或(III))的化合物、或前述任一化合物的立体

异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, m 为 0。在一些实施方案中, m 为 1。在一些实施方案中, m 为 2。在一些实施方案中, m 为 0 或 1。

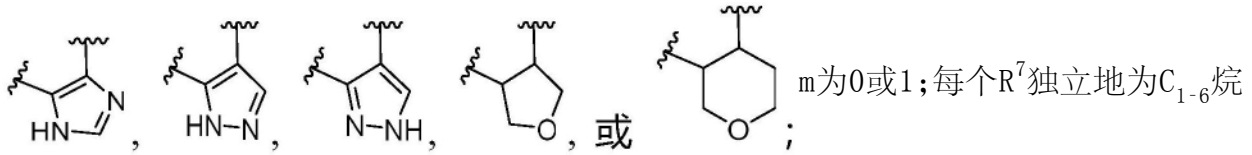
[0148] 在式 (I) 或任何相关式 (例如式 (II) 或 (III)) 的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 $-CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, m 为 1 且 R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中 R^7 的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基各自独立地任选被 $-NR^cR^d$ 所取代。在一些实施方案中, 每个 R^7 独立地为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0149] 在式 (I) 或任何相关式 (例如式 (II) 或 (III)) 的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^8 为 $-C(O)R^9$ 。在一些实施方案中, R^8 为 $-S(O)_2R^9$ 。在一些实施方案中, R^9 为任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-CN$ 、或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^9 为任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-CN$ 、或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^9 为任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-CN$ 、或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代的 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中, R^9 为未被取代的 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中, R^9 为任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-CN$ 、或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代的 3- 至 10- 元杂环基。在一些实施方案中, R^9 为未被取代的 3- 至 10- 元杂环基。在一些实施方案中, R^9 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 其各自任选被卤素所取代。在一些实施方案中, R^9 为任选被卤素所取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^9 为未被取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^9 为甲基。在一些实施方案中, R^9 为任选被卤素所取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^9 为未被取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^9 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 3- 至 10- 元杂环基, 其各自任选被卤素或 $-C(O)OR^{9a}$ 所取代, 其中 R^{9a} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,

方案中, R^9 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 或 。

[0150] 在本文的描述中, 应当理解, 针对一个部分 (moiety) 的每种描述、变型、实施方案或方面可以与针对其他部分 (moiety) 的每种描述、变型、实施方案或方面组合, 就如同描述的每个组合都被具体和单独列出一样。例如, 本文中关于式 (I) 的 R^1 提供的每种描述、变型、实施方案或方面可以与 $---$ 、 X 、 L_1 、 L_2 、 A 、 m 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 的每种描述、变型、实施方案或方面组合, 如同每个组合都被具体且单独列出一样。还应理解, 在适用的情况下, 式 (I) 的所有描述、变型、实施方案或方面均等地适用于本文所详述的其他式, 并且被等地描述, 如同针对所有式的每种描述、变型、实施方案或方面都被分别且单独列出一样。例如, 在适用的情况下, 式 (I) 的所有描述、变型、实施方案或方面均等地适用于本文所详述的任何式, 例如式 (II)、(III)、(II-a)、(II-b)、(II-c)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(III-e)、(III-f)、(I-1) - (I-4)、(II-1) - (II-4) 和 (III-1) - (III-4), 并且被等地描述, 如同针对所有式的每个描述、变型、实施方案或方面都被分别且单独列出一样。例如, 在一些适用的式 (I) 或任何相关式的化合物的实施方案中, L_1 为 $-CR'R''-$ 或 $-O-$; R' 为 H 或 C_{1-6} 烷基; R'' 为 H; R^1 为 H 或卤素, 或者 R^1 和 X 与它们所连接的碳一起形成 5- 元杂环基; R^2 为 $-OR^{13}$, 其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基; R^3 为 H; R^4 为 $-OR^{13}$, 其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基; R^5 为 H 或卤素; 环 A 为 5- 至 6- 元亚杂芳基

或5-至6-元亚杂环基;m为0或1;每个R⁷独立地为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;R⁸为-C(O)R⁹;且R⁹为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或3-至10-元杂环基,其各自任选被卤素或-C(O)OR^{9a}所取代,其中R^{9a}为C₁₋₆烷基。作为另一个实例,在一些适用的式(I)或任何相关式的化合物的实施方案中,L₁为-CR'R"-或-O-;R'为H或C₁₋₆烷基;R"为H;R¹为H或卤素;R²为-OR¹³,其中R¹³为C₁₋₆烷基;R³为H;R⁴为-OR¹³,其中R¹³为C₁₋₆烷基;R⁵为H或卤素;环A为

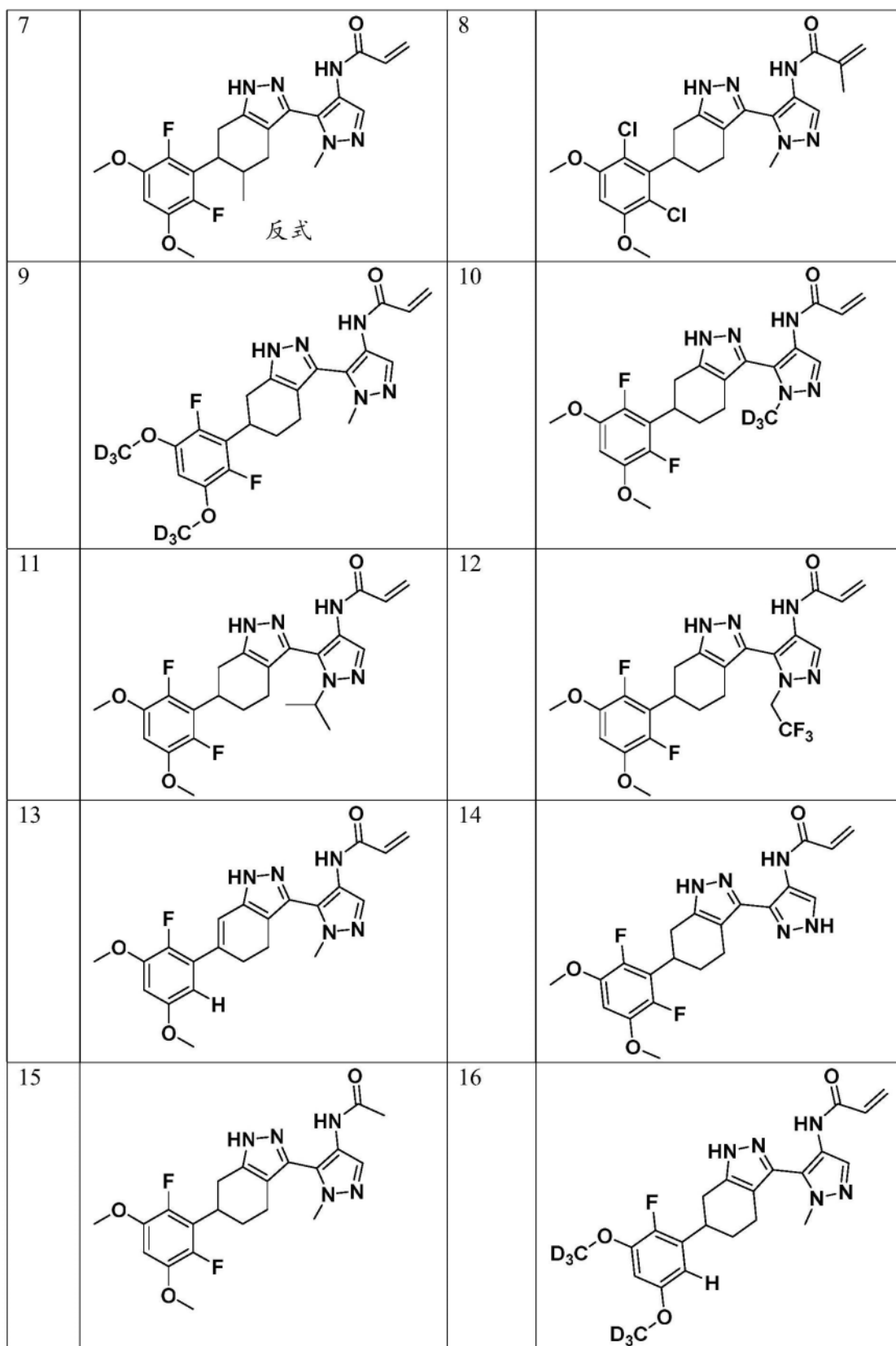


[0151] 在一些实施方案中,提供了选自表1中的化合物、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、前药或盐。在一些实施方案中,提供了化合物,其选自表1中的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。尽管表1中描述的某些化合物以具体的立体异构体和/或以非立体化学形式存在,但应理解本文描述了表1的任何化合物的任何或所有立体化学形式(包括任何对映异构体或非对映异构体形式),以及任何互变异构体或其他形式。

[0152] 表1

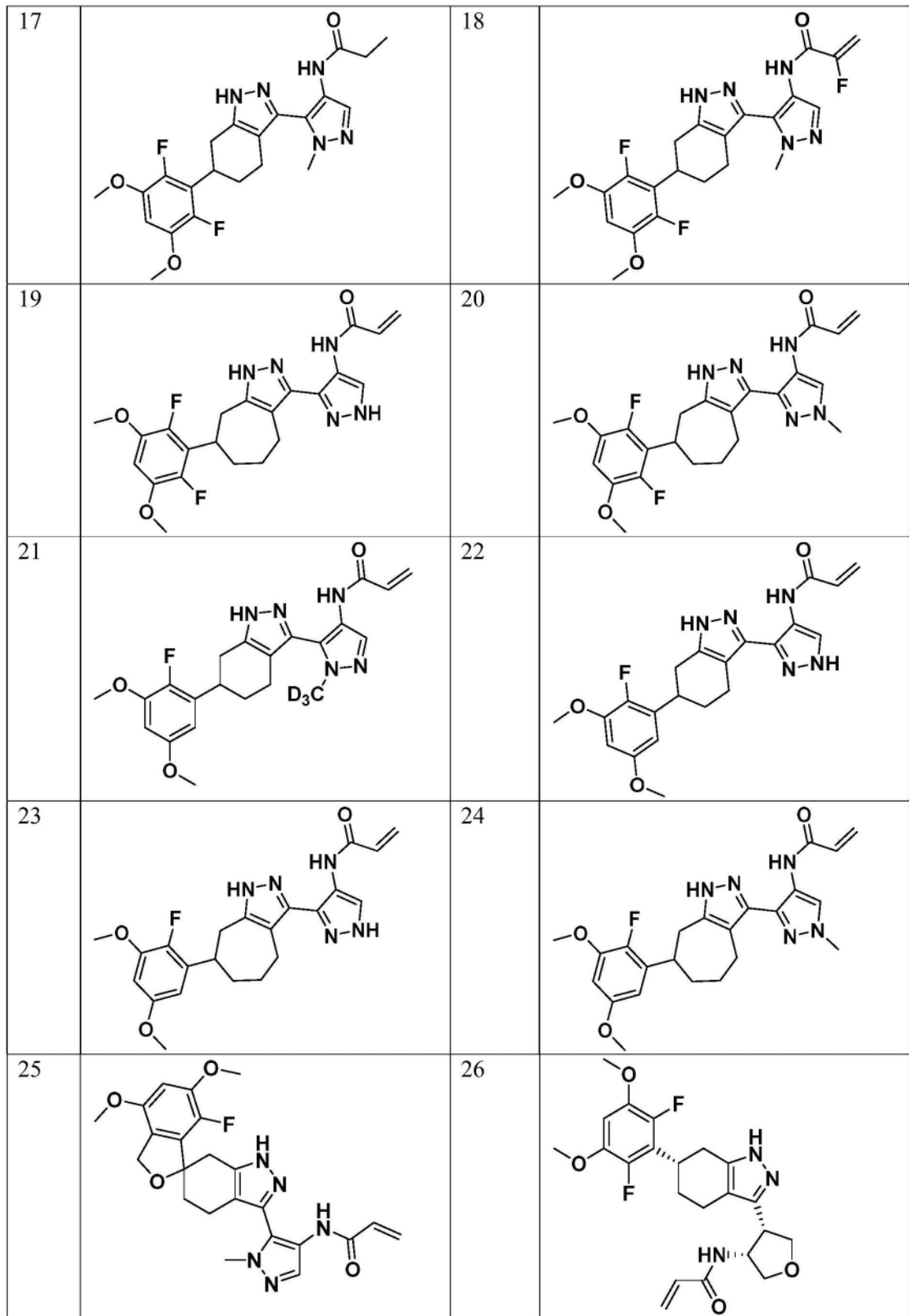
[0153]

编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	

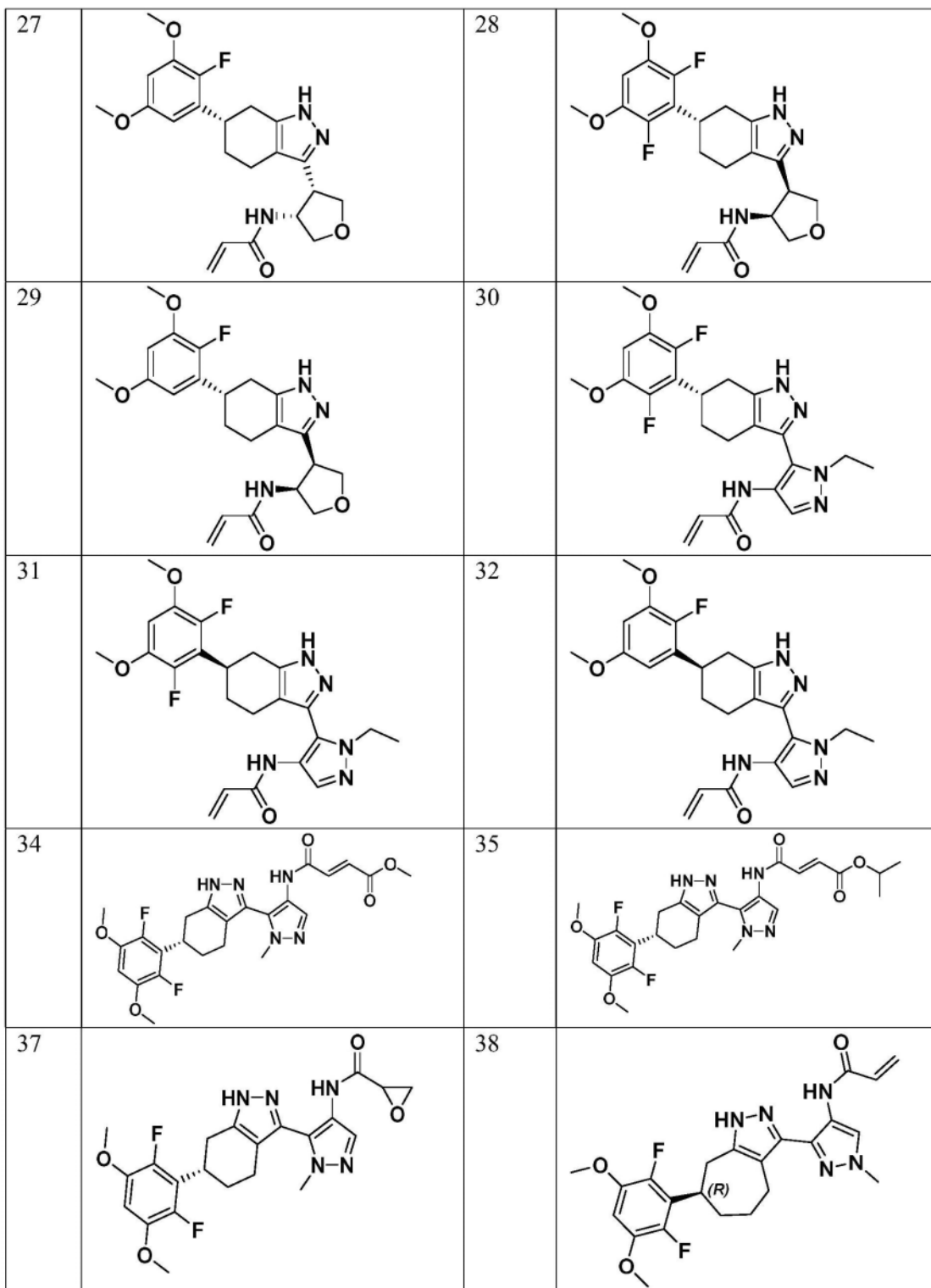


[0154]

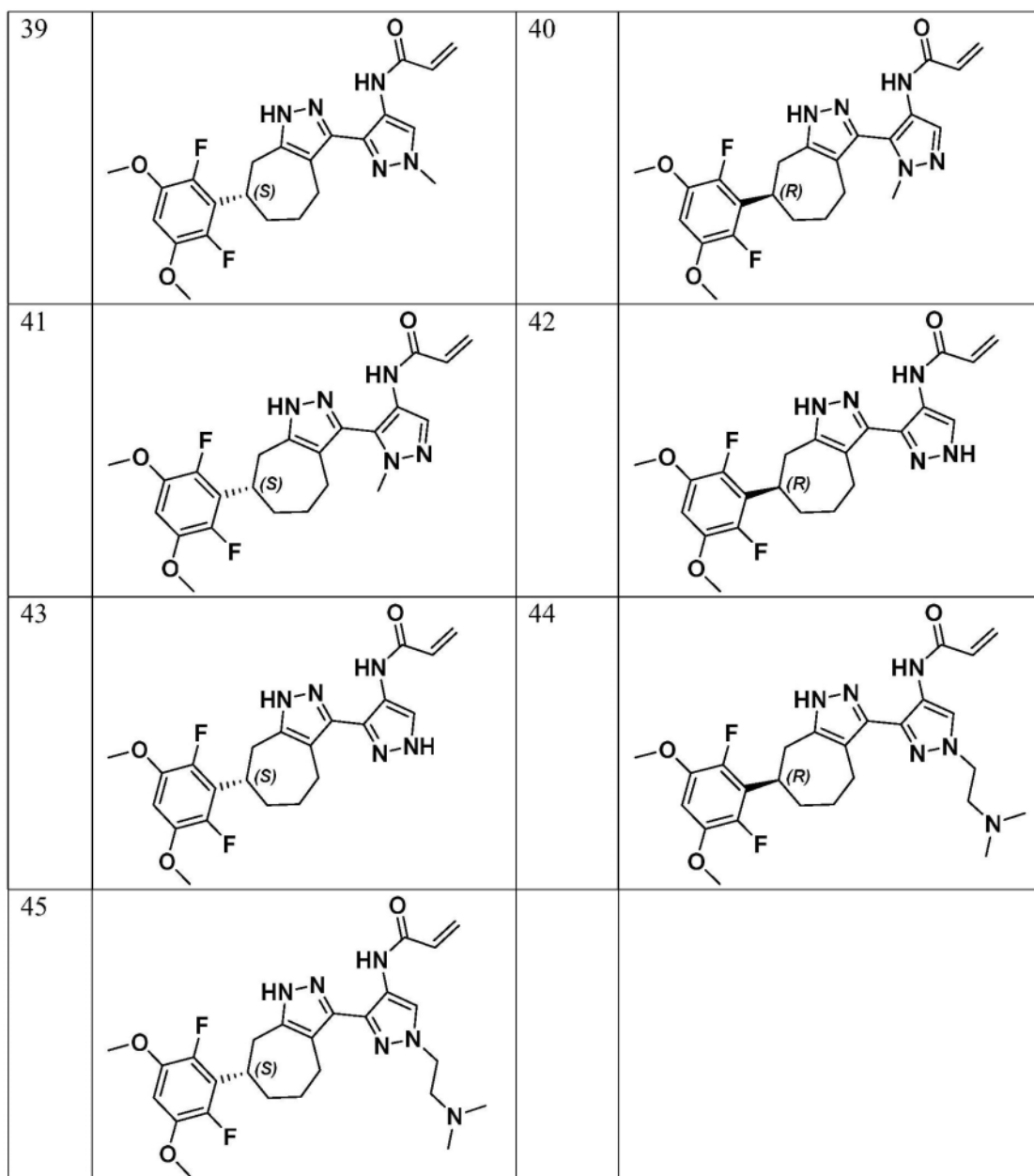
[0155]



[0156]



[0157]



[0158] 还提供了本文所指的化合物的盐,例如药学上可接受的盐。本公开还包括所述化合物的任何或所有的立体化学形式(包括任何对映异构体或非对映异构体形式),以及任何互变异构体或其他形式。因此,如果描述了给定化合物的特定立体化学形式(例如具体的对映异构体形式或非对映异构体形式),则应理解本文描述了任何相同化合物的任何或所有的立体化学形式(包括任何对映异构体或非对映异构体形式),以及任何互变异构体或其他形式。在本文所述的任何化合物可以存在互变异构体形式的情况下,尽管只有一个或一些互变异构体形式被明确地描述,但每个互变异构体形式都是预期的。该具体描述的互变异构体形式可为也可不为溶液中或根据本文所述方法使用时的主要形式。

[0159] 本公开内容还旨在本文所述的化合物的同位素标记和/或同位素富集形式。本文的化合物可在构成该化合物的一个或多个原子上包含非天然比例的原子同位素。在一些实施方案中,所述化合物是同位素标记的(例如同位素标记的本文所述的式(I)化合物或其变体),其中一个或多个原子的一部分被相同元素的同位素取代。可掺入本文所述化合物的示

例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。一些同位素标记的化合物(例如 ^3H 和 ^{14}C)可用于化合物或底物组织分布研究。掺入较重的同位素例如氘(^2H)可以提供某些治疗优势,这是由于更高的代谢稳定性(例如,体内半衰期延长或剂量需求减少),因此在某些情况下可为优选的。同位素标记的本文所述化合物通常可以通过本领域技术人员已知的标准方法和技术或通过所附实施例中所述那些类似的方法,用合适的同位素标记的试剂取代相应的非同位素标记的试剂来制备。

[0160] 本公开内容还包括任何所述化合物的任何或所有代谢物。代谢物可以包括通过任何所述化合物的生物转化生成的任何化学形式,例如化合物的代谢的中间体和产物,例如在给药于人后体内产生的那些。

[0161] 还考虑了本文提供的化合物或其盐的溶剂化物和/或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的溶剂,并且通常在结晶过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的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/或溶解度。各种因素例如重结晶溶剂、结晶速率和储存温度可能导致单晶形式占主导地位。

[0162] 在一个方面,本文详述的化合物可以是纯化形式,并且在本文中详述了包含纯化形式的化合物的组合物。提供了包含本文详述的化合物或其盐的组合物,例如基本上纯的化合物的组合物。在一些实施方案中,包含本文详述的化合物或其盐的组合物是基本上纯的形式。除非另有说明,否则“基本上纯的”是指包含不超过35%的杂质的组合物,其中杂质是指除构成大部分组合物的化合物以外的化合物或其盐。在一些实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物包含不超过25%、20%、15%、10%或5%的杂质。在一些实施方案中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含有或不超过3%、2%、1%或0.5%的杂质。

[0163] 提供了在合适的容器中包含本文描述的化合物或其盐或溶剂化物的制品。该容器可以是药瓶、广口瓶、安瓿、预装注射器、静脉输液袋等。

[0164] 在一些实施方案中,本文详述的化合物是口服生物可利用的。然而,这些化合物也可以经配制用于肠胃外(例如静脉内)给药。

[0165] 通过将作为活性成分的一种或多种化合物与药学上可接受的载体混合,可以将本文所述的一种或几种化合物用于药物的制备中,这是本领域已知的。取决于药物的治疗形式,该载体可以是各种形式。在一个变型中,药物的制备用于本文公开的任何方法中,例如用于癌症的治疗。

[0166] 药物组合物和制剂

[0167] 本公开内容涵盖本文详述的任何化合物的药物组合物。因此,本公开包括药物组合物,其含有如本文详述的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。一方面,该药学上可接受的盐是酸加成盐,例如与无机或有机酸形成的盐。药物组合物可采取适合于口服、含服、肠胃外、经鼻、局部或直肠给药的形式或适于通过吸入给药的形式。

[0168] 在一方面,本文详述的化合物可以是纯化形式,并且在本文中详述了包含纯化形式的化合物的组合物。提供了包含本文详述的化合物或其盐的组合物,例如基本上纯的化

化合物的组合物。在一些实施方案中,包含本文详述的化合物或其盐的组合物是基本上纯的形式。

[0169] 在一个变型中,本文的化合物是经制备用于向个体给药的合成化合物。在另一个变型中,提供了包含基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个变型中,本公开包括含有本文详述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在另一个变型中,提供了给药化合物的方法。纯化的形式、药物组合物和给药该化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0170] 本文详述的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐可以配制为任何可用的递送途径,包括口服、粘膜(例如鼻、舌下、阴道、含服或直肠)、肠胃外(例如肌内、皮下或静脉内)、局部或透皮递送形式。化合物或其盐可以与合适的载体一起配制、以提供以下递送形式,所述递送形式包括但不限于片剂、囊片、胶囊(例如硬明胶胶囊或软弹性明胶胶囊)、扁囊剂、糖锭、锭剂、口香糖、分散剂、栓剂、软膏剂、泥敷剂(膏药)、糊剂、粉剂、敷料、乳膏、溶液、贴剂、气溶胶(例如鼻腔喷雾或气雾吸入器)、凝胶、悬浮液(例如水性或非水性液体悬浮液、水包油乳液或油包水液体乳液)、溶液和酏剂。

[0171] 通过将作为活性成分的一种或多种化合物或其盐与药学上可接受的载体混合,可以将本文中详述的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于制备制剂(例如药物制剂)。取决于系统的治疗形式(例如,透皮贴剂相比口服片剂),该载体可以是各种形式。另外,药物制剂可以包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。包含该化合物的制剂还可以包含具有有价值的治疗特性的其他物质。药物制剂可以通过已知的制药方法制备。合适的制剂可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 第20版本, (2000)中找到,其通过引用并入本文。

[0172] 本文中详述的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐可以以通常接受的口服组合物的形式(例如片剂、包衣片剂和硬或软壳中的凝胶胶囊、乳剂或混悬剂)给药于个体。可用于制备该组合物的载体的实例是乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸盐或其盐等。具有软壳的凝胶胶囊的可接受载体例如是植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。另外,药物制剂可以包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0173] 可以将本文所述的任何化合物以所述的任何剂型配制成片剂,例如可以将本文所述的化合物或其盐配制成10mg片剂。

[0174] 还描述了包含本文提供的化合物的组合物。在一个变型中,该组合物包含化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。在另一个变型中,提供了基本上纯的化合物的组合物。在一些实施方案中,该组合物用作人或兽用药物。在一些实施方案中,该组合物用于本文所述的方法。在一些实施方案中,该组合物用于治疗本文所述的疾病或病症。

[0175] 使用方法

[0176] 本文详述的化合物和组合物(例如包含本文提供的任何式的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物)可用于本文提供的给药和治疗方法中。该化合物和组合物还可用于体外

方法,例如将化合物或组合物施用于细胞用于筛选目的和/或进行质量控制测定的体外方法。

[0177] 本文提供了一种在有此需要的个体中治疗疾病或病症的方法,所述方法包括给药本文所述的化合物或其任何实施方案、变型或方面或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,将该化合物、其药学上可接受的盐或组合物根据本文所述的剂量和/或给药方法给药于该个体。

[0178] 本文详述的化合物和组合物可以抑制FGFR4的活性。例如,通过将抑制量的本发明化合物给药于细胞、个体或患者,本发明化合物可用于在细胞中或在需要抑制该酶的个体或患者中抑制FGFR4活性。在一些实施方案中,相比于FGFR1、FGFR2和/或FGFR3中的一种或多种,本公开的化合物对FGFR4具有更高的选择性。在一些实施方案中,相比于FGFR1、FGFR2和FGFR3,本文详述的化合物和组合物对FGFR4具有更高的选择性。在一些实施方案中,该选择性为2倍或更高、3倍或更高、5倍或更高、10倍或更高、25倍或更高、50倍或更高或100倍或更高。

[0179] 本文详述的化合物和组合物可用于治疗癌症。癌症的实例包括膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、小肠癌、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性肺癌、小细胞和非小细胞癌、支气管瘤、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、食管癌、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、默克尔细胞皮肤癌)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、松果体瘤)。癌症的其他实例包括造血系统恶性肿瘤例如白血病或淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性肿瘤(例如真性红细胞增多症、特发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化)、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、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、艾滋病相关淋巴瘤和伯基特淋巴瘤。用本文详述的化合物和组合物可治疗的其他癌症包括眼肿瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤和骨肉瘤。本文详述的化合物和组合物也可用于抑制肿瘤转移。

[0180] 组合

[0181] 在某些方面,将本文所述的化合物或组合物与一种或多种可治疗疾病的其他药剂组合给药于个体以治疗该疾病。例如,在一些实施方案中,将有效量的该化合物与一种或多种其他抗癌药组合给药于个体以治疗癌症。

[0182] 一种或多种其他药剂或治疗方法,例如抗病毒药、化学治疗药或其他抗癌药、免疫增强剂、免疫抑制剂、放射线、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子治疗(例如IL2、GM-CSF等)和/或酪氨酸激酶抑制剂可与式(I)化合物或本文所述的化合物组合用于治疗与FGFR相关的疾病、病症或病状。所述药剂可与本发明化合物组合在单一剂型中,或者所述药剂可以作为单独的剂型同时或依次给药。

[0183] 预期与本公开的化合物组合使用的合适的抗病毒剂可包括核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其他抗病毒药。

[0184] 合适的NRTI的实例包括齐多夫定(AZT);地达诺辛(ddI);扎西他滨(ddC);司他夫

定(d4T);拉米夫定(3TC);阿巴卡韦(1592U89);阿德福韦二匹伏酯[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(BMS-180194);BCH-10652;恩曲他滨[(-)-FTC]; β -L-FD4(也称为 β -L-D4C,并命名为 β -L-2',3'-二脱氧-5-氟-胞苷);DAPD((-)- β -D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧环戊烷);和洛德腺苷(FddA)。典型的合适NNRTI包括奈韦拉平(BI-RG-587);地拉拉定(BHAP,U-90152);依法韦仑(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);和(+)-calanolide A(NSC-675451)和B。典型的合适的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(Ro 31-8959);利托纳韦(ABT-538);英地那韦(MK-639);奈非那韦(AG-1343);氨普那韦(141W94);拉西那韦(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1549。其他抗病毒药包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西和Yissum项目编号11607。

[0185] 与本文所述的化合物或组合物组合用于治疗癌症的合适的试剂包括化学治疗剂、靶向的癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。本文所述的化合物或组合物可与抗激素药组合用于有效地治疗乳腺癌和其他肿瘤。合适的实例是抗雌激素药,包括但不限于他莫昔芬和托瑞米芬;芳香酶抑制剂,包括但不限于来曲唑、阿那曲唑和依西美坦、肾上腺皮质类固醇(例如强的松)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群)。用于治疗前列腺癌和其他癌症的合适的抗激素药也可以与本文所述的化合物或组合物组合。这些包括抗雄激素药,包括但不限于氟他胺、比卡鲁胺和尼鲁米特、促黄体素释放素(LHRH)类似物包括亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林和组氨瑞林、LHRH拮抗剂(例如地加瑞克)、雄激素受体阻滞剂(例如安扎鲁胺)和抑制雄激素产生的药物(例如阿比特龙)。

[0186] 本文所述的化合物或组合物可以与抗膜受体激酶的其他药物组合或按顺序使用,特别是对于已针对靶向疗法产生原发性或获得性耐药性的患者。这些治疗剂包括抗EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1或Flt-3以及抗癌相关的融合蛋白激酶(例如Bcr-Abl和EML4-Alk)的抑制剂或抗体。抗EGFR的抑制剂包括吉非替尼和厄洛替尼,并且抗EGFR/Her2的抑制剂包括但不限于达科替尼、阿法替尼、拉帕替尼和奈拉替尼。抗EGFR的抗体包括但不限于西妥昔单抗、帕尼单抗和耐昔妥珠单抗(necitumumab)。c-Met抑制剂可与FGFR抑制剂组合使用。这些包括奥纳珠单抗(onartumzumab)、提万替尼(tivantinib)和INC-280。抗Abl(或Bcr-Abl)的药物包括伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼和帕纳替尼,以及抗Alk(或EML4-ALK)的那些药物包括克唑替尼。

[0187] 血管生成抑制剂与FGFR抑制剂组合可能在某些肿瘤中有效。这些包括抗VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR的激酶抑制剂。抗VEGF的抗体或其他治疗性蛋白质包括贝伐单抗和阿柏西普。VEGFR激酶的抑制剂和其他抗血管生成抑制剂包括但不限于舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、西地尼布、帕唑帕尼、瑞戈非尼、布立尼布(brivanib)和凡他尼布。

[0188] 细胞内信号通路的激活在癌症中很常见,并且靶向这些通路成分的药物已经与受体靶向剂组合以增强功效并降低耐药性。可以与本文所述的化合物或组合物组合的药物的实例包括PI3K-AKT-mTOR通路的抑制剂、Raf-MAPK通路的抑制剂、JAK-STAT通路的抑制剂以及蛋白伴侣和细胞周期进程的抑制剂。

[0189] 抗PI3激酶的药物包括但不限于吡拉西布(pilaralisib)、依达拉西布(idelalisib)、布帕西布(buparlisib)。可以将mTOR抑制剂(例如雷帕霉素、西罗莫司、坦罗莫司和依维莫司)与FGFR抑制剂组合。其他合适的实例包括但不限于维罗非尼

(vemurafenib) 和达拉非尼 (Raf抑制剂) 和曲美替尼、司美替尼和GDC-0973 (MEK抑制剂)。一种或多种JAK的抑制剂 (例如鲁索替尼、巴瑞替尼、托法替尼)、Hsp90 (例如坦螺旋霉素)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (例如帕博西尼)、HDAC (例如帕比司他)、PARP (例如奥拉帕利) 和蛋白酶体 (例如硼替佐米、卡非佐米) 也可以与本文所述的化合物或组合物组合。在一些实施方案中,与JAK2和JAK3相比,所述JAK抑制剂对JAK1具有选择性。

[0190] 与本文所述的化合物或组合物组合使用的其他合适的药剂包括化学疗法组合,例如用于肺癌和其他实体瘤的含铂的两药联合化疗 (顺铂或卡铂联合吉西他滨;顺铂或卡铂联合多西他赛;顺铂或卡铂联合紫杉醇;顺铂或卡铂联合培美曲塞) 或吉西他滨联合紫杉醇结合颗粒(Abraxane®)。

[0191] 合适的化学治疗剂或其他抗癌药包括,例如烷化剂 (包括但不限于氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯) 例如乌拉莫司汀、氮芥、环磷酰胺 (Cytosan™)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基-三聚氰胺、三亚乙基硫代磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲菌素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0192] 与本文所述的化合物或组合物组合使用的其他合适的试剂包括:达卡巴嗪 (DTIC),任选地与其他化疗药物例如卡莫司汀 (BCNU) 和顺铂一起;由DTIC、BCNU、顺铂和他莫昔芬构成的“Dartmouth疗法”;顺铂、长春碱和DTIC的组合;或替莫唑胺。本文所述的化合物或组合物还可与免疫疗法药物组合,包括细胞因子,例如干扰素 α 和白介素2。

[0193] 合适的化学治疗剂或其他抗癌药包括,例如抗代谢药 (包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂) 例如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

[0194] 合适的化学治疗剂或其他抗癌药还包括例如某些天然产物及其衍生物 (例如长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素) 例如长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、阿糖胞苷 (ara-C)、紫杉醇 (TAXOL™)、光辉霉素、脱氧助间型霉素 (deoxycoformycin)、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素类 (特别是IFN- α)、依托泊甙和替尼泊甙。

[0195] 其他细胞毒性剂包括诺维本 (navelbene)、CPT-11、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛沙芬、环磷酰胺、异环磷酰胺和屈洛昔芬 (droloxafine)。

[0196] 还合适的是细胞毒性剂,例如表鬼臼毒素;抗肿瘤酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼;米托蒽醌;铂配位络合物例如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗药;亚叶酸钙 (leucovorin);替加氟;和造血生长因子。

[0197] 其他抗癌药包括抗体治疗药物,例如曲妥珠单抗 (赫赛汀)、共刺激分子的抗体例如CTLA-4、4-1BB和PD-1,或细胞因子抗体 (IL-10、TGF- β 等)。

[0198] 其他抗癌药还包括阻断免疫细胞迁移的那些抗癌药,例如趋化因子受体 (包括CCR2和CCR4) 的拮抗剂。

[0199] 其他抗癌药还包括增强免疫系统的那些抗癌药,例如佐剂或过继性T细胞转移。

[0200] 抗癌疫苗包括树突细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。

[0201] 剂量和给药方法

[0202] 给药于个体 (例如人) 的本文所述化合物、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、前药或盐的剂量可以随特定化合物或其盐、给药方法以及所治疗的特定疾病 (例如癌症

的类型和阶段)而变化。在一些实施方案中,该化合物、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、前药或盐的量为治疗有效量。

[0203] 一方面,化合物的有效量可以是约0.01至约100mg/kg的剂量。考虑到常规因素(例如给药或药物递送的方式或途径、药物的药代动力学、所治疗疾病的严重程度和病程、受试者的健康状况、病况和体重),可以通过常规方法(例如建模、剂量递增或临床试验),来确定本发明化合物的有效量或剂量。示例性的剂量为每天约0.7mg至7g,或每天约7mg至350mg,或每天约350mg至1.75g,或每天约1.75至7g。

[0204] 在一个方面,本文提供的任何方法可包括向个体给药包含有效量的本文提供的化合物、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、前药或盐,以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0205] 可以根据有效的给药方案将本文提供的化合物或组合物给药于个体一段期望的时间或持续时间,例如至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长,在某些情况下可能会持续个体的一生。在一个变型中,该化合物按每日给药或间歇给药。该化合物可以在一段时间内连续(例如每天至少一次)给药于个体。给药频率也可以小于每天一次,例如每周给药一次。给药频率可以每天一次以上,例如每天两次或三次。给药频率也可以是间歇性的,包括“休药期”(例如每天一次,给药7天,然后连续7天不给药,在例如约2个月、约4个月、约6个月或更长时间内,按任何14天的时间段重复。任何给药频率可以采用本文所述的任何化合物以及本文所述的任何剂量。

[0206] 制品和试剂盒

[0207] 本公开进一步提供了在合适的包装中包含本文所述的化合物或其盐、本文所述的组合物或本文所述的一种或多种单位剂量的制品。在某些实施方案中,该制品用于本文所述的任何方法中。合适的包装在本领域中是已知的,并且包括例如药瓶、容器、安瓿、瓶、广口瓶、软包装等。

[0208] 本公开进一步提供了用于实施本公开的方法的试剂盒,其包含一种或多种本文所述的化合物或包含本文所述的化合物的组合物。该试剂盒可使用本文公开的任何化合物。在一个变型中,该试剂盒使用本文所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、前药或盐。该试剂盒可用于本文所述的任何一种或多种用途,因此可包含用于治疗本文所述的任何疾病(例如用于治疗癌症)的说明书。

[0209] 试剂盒通常包括合适的包装。该试剂盒可包含一个或多个装有本文所述的任何化合物的容器。每种组分(如果存在多于一种组分)可以包装在单独的容器中,或者某些组分可以在一个交叉反应和保质期允许的容器中组合在一起。

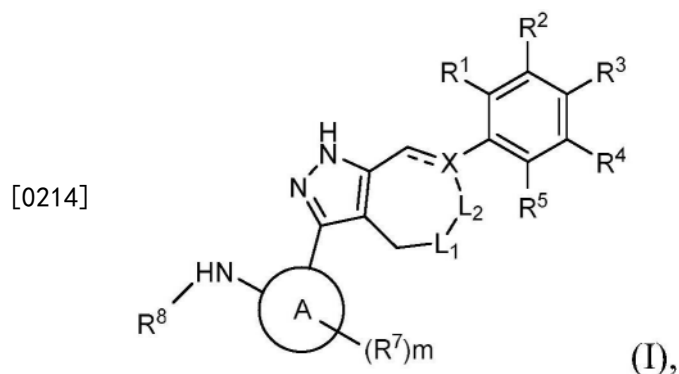
[0210] 该试剂盒可以是单位剂型、散装包装(例如多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可以提供试剂盒,其包含足够剂量的本文公开的化合物和/或可用于本文详述的疾病的另外的药物活性化合物,以在较长的一段时间内(例如1周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间)对个体提供有效治疗。试剂盒还可以包含多个单位剂量的化合物和使用说明,并以足以在药房(例如医院药房和复合药房)存储和使用的数量包装。

[0211] 该试剂盒可以任选地包括一套与本公开方法的组分的使用有关的说明书,通常为书面说明书,但包含说明书的电子存储介质(例如磁盘或光盘)也是可接受的。试剂盒随附

的说明书通常包括有关组分以及将它们给药于个体的信息。

[0212] 下面提供了某些代表性的实施方案。

[0213] 实施方案1. 式(I)化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐：



[0215] 其中：

[0216] ===为单键或双键；

[0217] X为CH或C；

[0218] L_1 为-CR'R''-、-O-或-NR'''-，其中R'和R''各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或卤素，并且R'''为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或酰基；

[0219] L_2 为键或-CH₂-；

[0220] A为 C_{6-14} 亚芳基、5-至10-元亚杂芳基、 C_{3-8} 亚环烷基或3-至10-元亚杂环基，

[0221] 条件是当 L_1 为-CH₂-且 L_2 为键时，则A为5-至10-元亚杂芳基、 C_{3-8} 亚环烷基或3-至10-元亚杂环基；

[0222] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地为H、卤素、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、-OR¹³或-NR¹¹R¹²，

[0223] 或者 R^1 和X与它们所连接的碳一起形成4-至8-元杂环基；

[0224] m为0、1或2；

[0225] 每个 R^7 独立地为卤素、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、-OR¹³或-NR^aR^b，其中R^a和R^b各自独立地为H或任选被-NR^cR^d所取代的 C_{1-6} 烷基，其中R^c和R^d各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基；

[0226] R^8 为-C(O)R⁹或-S(O)₂R⁹；

[0227] R^9 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-8} 环烷基或3-至10-元杂环基，其各自任选被 C_{1-6} 烷基、卤素、-CN、或-C(O)OR^{9a}所取代，其中R^{9a}为 C_{1-6} 烷基；和

[0228] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{6-14} 芳基、5-至10-元杂芳基、 C_{3-8} 环烷基或3-至10-元杂环基；

[0229] 条件是该化合物不是选自下列的化合物：

[0230] N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺，

[0231] N-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺，

[0232] N-(5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲

基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,

[0233] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,

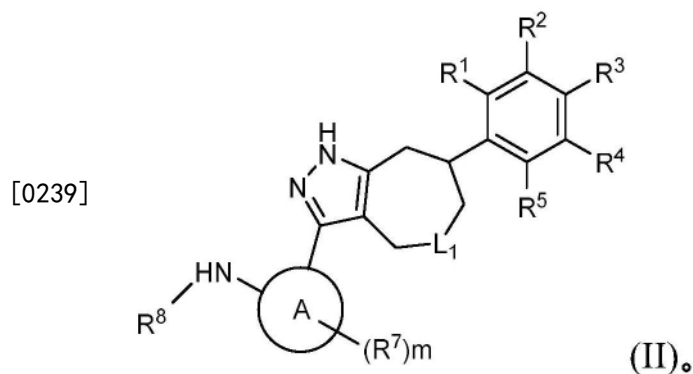
[0234] N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,

[0235] N-(5-(6-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,

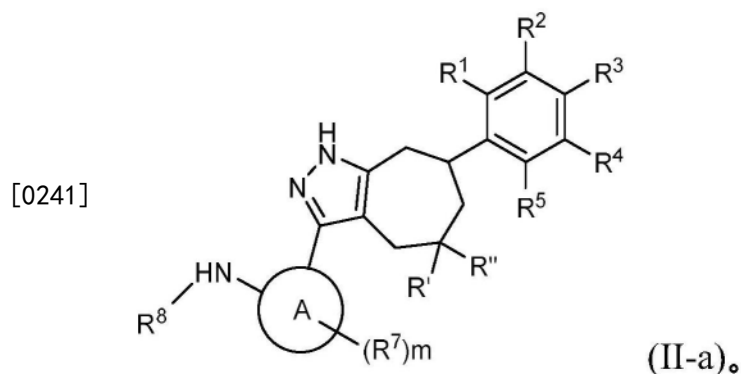
[0236] N-(5-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,和

[0237] N-(5-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0238] 实施方案2.实施方案1的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中该化合物是式(II)的化合物:

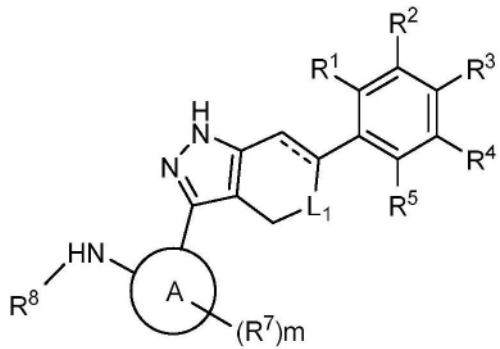


[0240] 实施方案3.实施方案1或2的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中该化合物是式(II-a)的化合物:



[0242] 实施方案4.实施方案1的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中该化合物是式(III)的化合物:

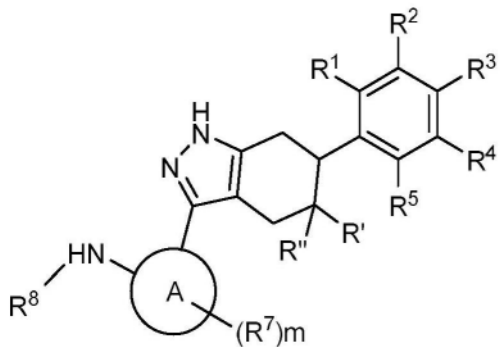
[0243]



(III)。

[0244] 实施方案5. 实施方案1或4的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中该化合物是式(III-a)的化合物:

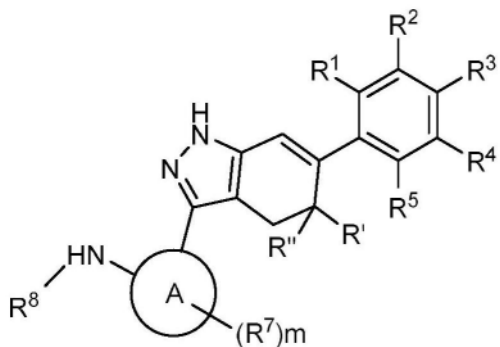
[0245]



(III-a)。

[0246] 实施方案6. 实施方案1或4的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中该化合物是式(III-b)的化合物:

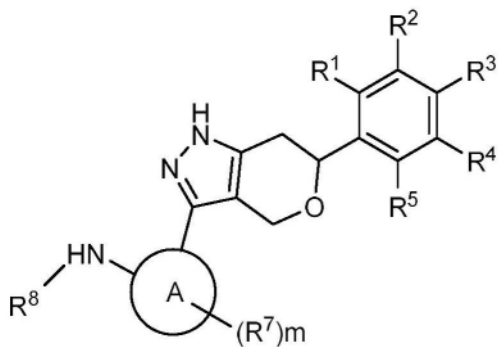
[0247]



(III-b)。

[0248] 实施方案7. 实施方案1或4的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中该化合物是式(III-c)的化合物:

[0249]



(III-c)。

[0250] 实施方案8. 实施方案1或4的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构

体或药学上可接受的盐,其中====为单键。

[0251] 实施方案9.实施方案1或4的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中====为双键。

[0252] 实施方案10.实施方案1的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 L_1 为 $-CR'R''-$ 。

[0253] 实施方案11.实施方案1的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 L_1 为 $-O-$ 或 $-NR'''-$ 。

[0254] 实施方案12.实施方案1的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 L_2 为键。

[0255] 实施方案13.实施方案1的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 L_2 为 $-CH_2-$ 。

[0256] 实施方案14.实施方案1-6和8-13中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R' 为H。

[0257] 实施方案15.实施方案1-6和8-13中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R' 为 C_{1-6} 烷基。

[0258] 实施方案16.实施方案1-6和8-13中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R' 为甲基。

[0259] 实施方案17.实施方案1-6和8-13中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R'' 为H。

[0260] 实施方案18.实施方案1-6和8-13中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R'' 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或卤素。

[0261] 实施方案19.实施方案1-18中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。

[0262] 实施方案20.实施方案1-18中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$ 。

[0263] 实施方案21.实施方案1-20中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^3 为H。

[0264] 实施方案22.实施方案1-21中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^4 为 $-OR^{13}$ 且 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。

[0265] 实施方案23.实施方案1-21中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^4 为 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$ 。

[0266] 实施方案24.实施方案1-23中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 为H。

[0267] 实施方案25.实施方案1-23中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^5 为卤素。

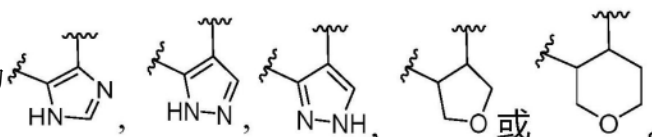
[0268] 实施方案26.实施方案1-25中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为H。

[0269] 实施方案27.实施方案1-25中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 R^1 为卤素。

[0270] 实施方案28. 实施方案1-25中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中R¹和X与它们所连接的碳一起形成4-至8-元杂环基。

[0271] 实施方案29. 实施方案1-28中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中A为C₆亚芳基、5-至6-元亚杂芳基、C₅₋₆亚环烷基或5-至6-元亚杂环基。

[0272] 实施方案30. 实施方案1-29中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、

互变异构体或药学上可接受的盐, 其中A为  ,

[0273] 实施方案31. 实施方案1-30中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中m为0。

[0274] 实施方案32. 实施方案1-30中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中m为1。

[0275] 实施方案33. 实施方案1-30和32中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中每个R⁷独立地为C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

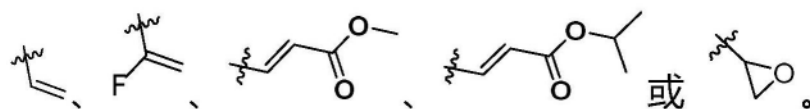
[0276] 实施方案34. 实施方案1-30和32中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中每个R⁷独立地为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CD₃或-CH₂CF₃。

[0277] 实施方案35. 实施方案1-34中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中R⁸为-C(O)R⁹。

[0278] 实施方案36. 实施方案1-34中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中R⁸为-S(O)₂R⁹。

[0279] 实施方案37. 实施方案1-36中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中R⁹为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或3-至10-元杂环基, 其各自任选被卤素或-C(O)OR^{9a}所取代, 其中R^{9a}为C₁₋₆烷基。

[0280] 实施方案38. 实施方案1-37中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中R⁹为-CH₃、-CH₂CH₃、



[0281] 实施方案39. 选自表1中的化合物编号1-37的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0282] 实施方案40. 药物组合物, 其包含至少一个根据实施方案1-39中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0283] 实施方案41. 试剂盒, 其包含至少一个根据实施方案1-39中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0284] 实施方案42. 一种在有此需要的个体中治疗由FGFR4介导的疾病的方法, 该方法包括向该个体给药治疗有效量的根据实施方案1-39中任一项的化合物、或前述任一化合物的

立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0285] 实施方案43. 实施方案42的方法, 其中所述化合物通过口服给药。

[0286] 实施方案44. 实施方案42的方法, 其中所述疾病是癌症。

[0287] 实施方案45. 抑制FGFR4的方法, 该方法包括使FGFR4与根据实施方案1-39中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐接触。

[0288] 实施方案46. 根据实施方案1-39中任一项的化合物、或前述任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

[0289] 一般合成方法

[0290] 本公开的化合物可以通过如下文一般描述的许多方法制备, 更具体地在下文的实施例(例如以下实施例中提供的方案)中描述。在下面的过程描述中, 当将符号用于所描绘的式图中时, 应理解为代表以上关于本文式所描述的那些基团。

[0291] 当需要获得化合物的特定对映异构体时, 可以使用任何合适的常规方法分离或拆分对映异构体, 从相应的对映异构体混合物中完成。因此, 例如非对映异构体衍生物可以通过使对映异构体的混合物(例如外消旋物)与合适的手性化合物反应来制备。然后该非对映异构体可以通过任何方便的方法(例如通过结晶, 并回收所需的对映异构体)进行分离。在另一种拆分方法中, 可以使用手性高效液相色谱法分离外消旋物。或者, 如果需要可以通过在所述方法之一中使用适当的手性中间体来获得具体的对映异构体。

[0292] 在需要获得化合物的特定异构体或以其他方式纯化反应产物的情况下, 也可以对中间体或最终产物使用色谱、重结晶和其他常规分离方法。

[0293] 还考虑了本文提供的化合物或其盐的溶剂化物和/或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的溶剂, 并通常在结晶过程中形成。当溶剂是水时形成水合物, 或者当溶剂是醇时形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的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/或溶解度。各种因素(例如重结晶溶剂、结晶速率和存储温度)可能导致单晶形式占主导地位。

[0294] 在需要获得化合物的特定异构体或以其他方式纯化反应产物的情况下, 也可以对中间体或最终产物使用色谱、重结晶和其他常规分离方法。

实施例

[0295] 应当理解, 本公开仅通过示例的方式进行, 并且本领域的技术人员可以在不脱离由权利要求书所限定的本发明的精神和范围的情况下对部分的组合和安排进行多种改变。

[0296] 可以容易地对所述实施例中的化学反应进行调整以制备本文公开的许多其他化合物, 并且用于制备本公开的化合物的替代方法被认为在本公开的范围内。例如, 通过本领域技术人员显而易见的修饰(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述那些试剂以外的其他合适试剂、或通过对反应条件、试剂和起始原料进行常规修饰)可以成功地合成本发明的非示例性化合物。另外, 本文公开的或本领域已知的其他反应被认为可用于制备本公开的其他化合物。以下实施例旨在说明而非限制本公开。

[0297] 在此可以使用以下缩写:

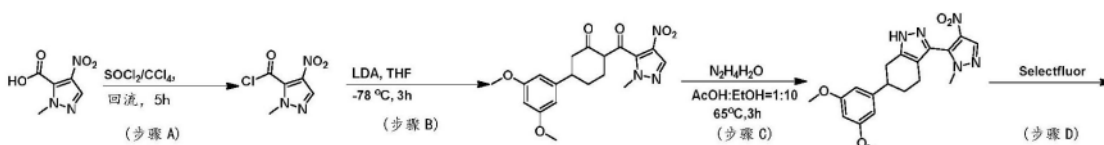
[0298] ~ 约

[0299]	+ve或pos.ion	正离子
[0300]	Δ	加热
[0301]	Ac	乙酰基
[0302]	ACN	乙腈
[0303]	Ac ₂ O	乙酸酐
[0304]	aq	水溶液
[0305]	AcOH	乙酸
[0306]	ATP	腺苷三磷酸
[0307]	Bn	苄基
[0308]	Boc	叔丁氧基羰基
[0309]	BSA	牛血清白蛋白
[0310]	Bz	苯甲酰基
[0311]	Calcd或Calc'd	计算的
[0312]	Conc.	浓的
[0313]	d	天或二重峰 (NMR)
[0314]	DCE	二氯乙烷
[0315]	DCM	二氯甲烷
[0316]	dd	双二重峰 (NMR)

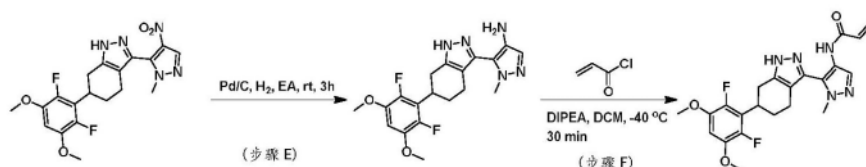
	DEA	二乙胺
	DIEA 或 DIPEA	二异丙基乙胺
	DME	1,2-二甲氧基乙烷
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	EA	乙酸乙酯
	eq	当量
	ESI	电喷射离子化
	Et	乙基
	Et ₂ O	乙醚
	Et ₃ N	三乙胺
	EtOAc	乙酸乙酯
	EtOH	乙醇
	FA	甲酸
	FRET	荧光共振能量转移
[0317]	g	克
	h	小时
	HEPES	2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸
	Hex	己烷
	HMPA	六甲基磷酰胺
	HPLC	高效液相色谱
	Hz	赫兹
	IPA 或 iPrOH	异丙基醇
	J	偶合常数(NMR), 单位 Hz
	KOAc	乙酸钾
	LCMS, LC-MS 或 LC/MS	液相色谱质谱
	LDA	二异丙基氨基锂
	LHMDS 或 LiHMDS	六甲基二硅基氨基锂
	m	多重峰(NMR)
[0318]	M	摩尔浓度 (mol L ⁻¹)
[0319]	Me	甲基

[0320]	MeCN	乙腈
[0321]	MeI	碘甲烷
[0322]	MeOH	甲醇
[0323]	mg	毫克
[0324]	min	分钟
[0325]	mL	毫升
[0326]	M	摩尔
[0327]	MS	质谱
[0328]	MsCl	甲磺酰氯
[0329]	MTBE或MtBE	甲基叔丁基醚
[0330]	m/z	质荷比
[0331]	NaHMDS	六甲基二硅基氨基钠
[0332]	NaOtBu	叔丁醇钠
[0333]	nBuLi	正丁基锂
[0334]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0335]	nm	纳米(波长)
[0336]	NMR	核磁共振
[0337]	P1	产品1;较快洗脱的异构体
[0338]	P2	产品2;较慢洗脱的异构体
[0339]	PCC	氯铬酸吡啶鎓,CAS编号:26299-14-9
[0340]	PE	石油醚,CAS编号:101316-46-5
[0341]	PBS	磷酸缓冲盐水溶液
[0342]	PMB	对-甲氧基苄基,4-甲氧基苄基
[0343]	Pr	丙基
[0344]	prep-TLC	制备型薄层色谱法
[0345]	ppm	百万分之一
[0346]	p-tol	对-甲苯甲酰
[0347]	rac	外消旋的
[0348]	RP-HPLC 或 RPHPLC	反相高效液相色谱
[0349]	RT或rt或r.t.	室温
[0350]	s	单峰(NMR)
[0351]	sat.或sat'd或satd	饱和的
[0352]	Selectfluor TM	1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
[0353]		双(四氟硼酸盐)
[0354]	SFC	超临界流体色谱法
[0355]	t	三重峰(NMR)
[0356]	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0357]	TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
[0358]	TEA	三乙胺

- [0359] tert或t 叔
- [0360] TFA 三氟乙酸
- [0361] THF 四氢呋喃
- [0362] TLC 薄层色谱
- [0363] TMS 三甲基甲硅烷基或三甲基甲硅烷
- [0364] tBuOH 叔丁基醇
- [0365] v/v 体积/体积
- [0366] 实施例S1
- [0367] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0368]



[0369] 步骤A:在圆底烧瓶中放入1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(10g,0.06mol)、100mL SOCl_2 和2滴DMF。将混合物在76℃加热回流1小时。将溶剂蒸发,得到褐色浆状物(10.5g,95%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。

[0370] 步骤B:在-78℃下,向3-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-酮(13.0g,0.05mol)的THF(200mL)溶液中加入LDA(180mL),并将混合物在-40℃下搅拌1小时。在-78℃下,将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰氯(10.5g,0.05mol)溶液滴加到上述溶液中,然后将混合物温热至室温。LCMS表明该反应完成。向该混合物中加入饱和的 NH_4Cl 水溶液。将有机层用水(300mL)稀释,并将水层进一步用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,将合并的有机层用 H_2O (100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物(19.0g,0.04mol)无需进一步纯化而用于下一步骤。MS m/z (ESI):387.7 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0371] 步骤C:将5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)环己-1-酮(19.0g,0.04mol)和水合肼(5.1g,0.1mol)加入到AcOH和EtOH的混合物(20mL AcOH,180mL EtOH)中。将该混合物在50℃下搅拌0.5小时。通过减压蒸发除去大部分溶剂,并将残余物用EtOAc(40mL)稀释,并用 H_2O (3x50mL)洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(洗脱液:PE/EtOAc,5:1至1:1梯度洗脱)纯化,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑,其为黄色固体(8g,42%)。MS(ESI) m/z :384.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0372] 步骤D:将6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(8g,0.02mol)的 CH_3CN (400mL)溶液使用冰浴冷却至0℃。分几批加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”,14.5g,0.04mol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用 NaHCO_3 水溶液洗涤,经硫酸钠干

干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(Daicel Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))纯化,得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(400mg,5%),为白色固体。MS(ESI)m/z:420.0[M+H⁺]

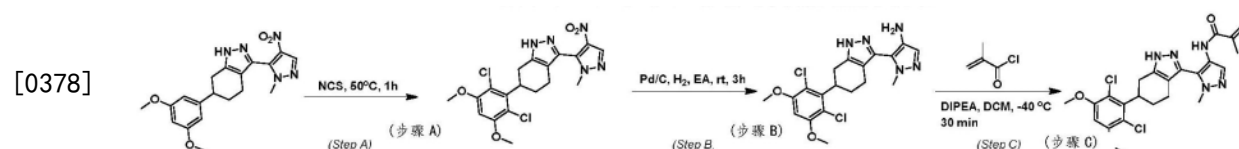
[0373] 步骤E:在H₂气氛下,将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(50mg,0.13mmol)、Pd/C(10mg)在EtOAc(25mL)中的悬浮液于50℃搅拌5小时。滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺,为褐色固体(240mg,65%)。MS(ESI)m/z:390.0[M+H⁺]

[0374] 步骤F:在-40℃下,向5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(240mg,0.57mmol)和DIPEA(200mg,0.12mmol)的DCM(20mL)溶液中逐滴添加丙烯酰氯(52.6mg,0.57mmol),搅拌15分钟。将该混合物浓缩,通过反相HPLC(H₂O(0.05%NH₃·H₂O)-ACN(0.05%NH₃·H₂O),ACN由10%至100%,经8分钟)和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(Daicel Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))纯化,得到标题化合物的单一对映异构体(P1=25mg;P2=25mg),为白色固体。

[0375] P1:¹H NMR(400MHz,DMSO):δ12.92(s,1H),9.42(s,1H),7.84(s,1H),6.93(t,J=8.3Hz,1H),6.53(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.19(dd,J=17.0,2.1Hz,1H),5.66(dd,J=10.2,2.1Hz,1H),3.86(s,6H),3.76(s,3H),3.43-3.36(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.90(d,J=12.4Hz,1H)。MS(ESI)m/z:443.8[M+H⁺]。P2:¹H NMR(400MHz,DMSO):δ12.92(s,1H),9.42(s,1H),7.84(s,1H),6.93(t,J=8.3Hz,1H),6.53(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.19(dd,J=17.0,2.1Hz,1H),5.66(dd,J=10.2,2.1Hz,1H),3.86(s,6H),3.76(s,3H),3.43-3.36(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.90(d,J=12.4Hz,1H)。MS(ESI)m/z:443.8[M+H⁺]

[0376] 实施例S2

[0377] N-(5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基丙烯酰胺的合成



[0379] 步骤A:向6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(500mg,1.11mol)的AcOH(15mL)溶液中分批加入NCS(296mg,2.22mol)。将生成的溶液在50℃下搅拌2小时。蒸发溶剂,将残余物通过硅胶色谱法(PE:EA,5:1至1:1梯度洗脱)纯化,得到6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶,为白色固体(200mg,35%)。MS(ESI)m/z:451.9(M+1)

[0380] 步骤B:在H₂气氛下,将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(200mg,0.44mmol)和Pd/C(200mg)在乙酸乙酯(40mL)中的悬浮液在50℃下搅拌12小时。滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺,为褐色固体(90mg,52%)。MS(ESI)m/z:422.1(M+1)

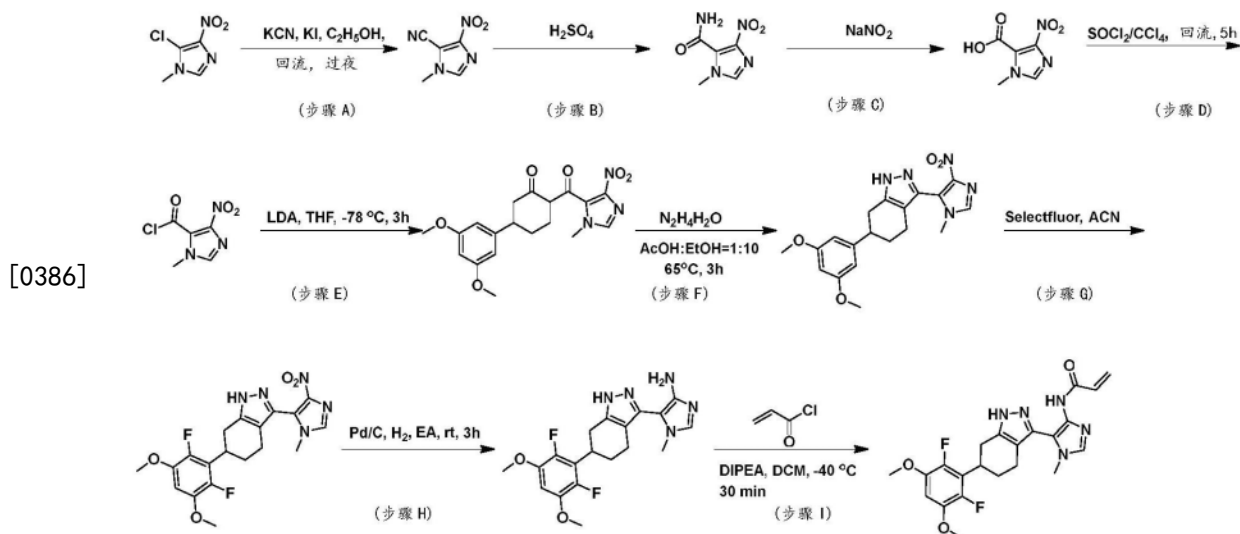
[0381] 步骤C:在-40℃下,向5-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(90mg,0.21mmol)和DIPEA(90mg,0.63mmol)的DCM(20mL)溶液中逐滴添加甲基丙烯酰氯(21.8mg,0.21mmol),然后将该混合物搅拌15分钟。将该混合物浓缩,通过反相HPLC(H₂O(0.05%NH₃·H₂O)-ACN(0.05%NH₃的H₂O溶液),ACN由10%至100%,经8分钟)和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(DaiceI Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))纯化,得到标题化合物的单一对映异构体(P1=13.4mg;P2=6.4mg)。

[0382] P1:¹H NMR(400MHz,DMSO)δ12.93(s,1H),9.23(s,1H),7.67(s,1H),6.88(s,1H),5.74(s,1H),5.44(s,1H),4.00(d,J=4.6Hz,1H),3.93(s,3H),3.92(s,3H),3.83(s,2H),3.46-3.33(m,2H),2.75(d,J=10.7Hz,1H),2.59(d,J=6.2Hz,2H),1.91(s,3H),1.75(d,J=10.1Hz,1H).MS(ESI)m/z:490.1(M+1).

[0383] P2:¹H NMR(400MHz,DMSO)δ12.93(s,1H),9.23(s,1H),7.67(s,1H),6.88(s,1H),5.74(s,1H),5.44(s,1H),4.00(d,J=4.6Hz,1H),3.93(s,3H),3.92(s,3H),3.83(s,2H),3.46-3.33(m,2H),2.75(d,J=10.7Hz,1H),2.59(d,J=6.2Hz,2H),1.91(s,3H),1.75(d,J=10.1Hz,1H).MS(ESI)m/z:490.1(M+1).

[0384] 实施例S3

[0385] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0387] 步骤A:将5-氯-1-甲基-4-硝基-1H-咪唑(11g,0.068mol)溶于150ml含有干燥的KI(1.1g,6.6mmol)的干燥DMF中,并置于磁力搅拌器上的装有温度计的2-颈烧瓶中。然后干燥,并加入粉碎的氰化钾(6g,0.092mol),将该反应混合物温热至40℃,并于该温度下搅拌3小时,必要时偶尔在冷水浴中冷却。然后将该混合物温热至50℃,在该温度下保持4小时并持续搅拌。滤出无机残余物后,将该溶液减压蒸发,并将该粗化合物用冷水洗涤并滤出。用水重结晶,得到1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲腈(3.7g,36%)。MS(ESI)m/z:153.1(M+1)。

[0388] 步骤B:将1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲腈(3.7g,24mmol)溶于30ml的98%硫酸中,并在沸水浴中加热搅拌2小时。冷却后,将该反应混合物倒入到160g的冰中,并在室温下保持直到冰融化,得到1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲酰胺,其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)m/z:171.1(M+1)。

[0389] 步骤C:在不断搅拌下,用1小时的时间将5g (0.073mol)的 NaNO_2 分几小部分加入到粗制的1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲酰胺中。将该反应混合物放置过夜,滤出沉淀物,用水洗涤并干燥。将生成的粗产物通过溶解在70ml的5%碳酸钠溶液中进行纯化,滤出不溶物,并将滤液用10% HCl 水溶液酸化至 $\text{pH} \sim 2$ 。过滤后,将生成的沉淀用水洗涤并干燥,得到1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲酸(3g,81%),其通过LCMS确认。MS (ESI) m/z :172.1 (M+1)。

[0390] 步骤D:在圆底烧瓶中放入1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲酸(3g,17mmol)、 SOCl_2 (30mL)和2滴DMF。该烧瓶装回流冷凝器,并将该混合物于 76°C 加热回流1小时。蒸发 SOCl_2 ,得到1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲酰氯(2.5g,71%),为褐色浆状物,其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z :387.0 (M+ CH_3OH)。

[0391] 步骤E:在 -78°C 下,向3-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-酮(3.14g,13mmol)的THF(20mL)溶液中加入LDA(8mL,16mmol),然后于 -40°C 搅拌1小时。在 -78°C 下,将1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-甲酰氯(2.5g,13mmol)溶液逐滴添加到上述溶液中后,于室温搅拌2小时。通过LCMS监测后表明该反应已完成,加入饱和的 NH_4Cl 水溶液,将THF层用水(30mL)稀释,并将水层进一步用EtOAc(3X50mL)萃取。将合并的有机层用 H_2O (10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1至2:1梯度洗脱)洗脱,得到5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-羰基)环己-1-酮(2.5g,62%),为淡黄色液体。MS (ESI) m/z :388.0 (M+1)。

[0392] 步骤F:将5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-羰基)环己-1-酮(2.5g,6mmol)和水合肼(1.5ml)加入到AcOH和EtOH(18mL AcOH:2mL EtOH)的混合物中。将该混合物于 50°C 搅拌0.5小时。将该溶液蒸发,并将残余物用EtOAc稀释,然后用 NaHCO_3 水溶液洗涤,并将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(PE:EA,由5:1至1:1梯度洗脱)纯化,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶,为黄色固体(1.8g,71%)。MS (ESI) m/z :384.1 (M+1)。

[0393] 步骤G:将6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(1g,2.6mmol)在 CH_3CN 中的悬浮液通过冰浴冷却至 0°C 。依次加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”,1.8g,5.2mol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用 NaHCO_3 水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(320mg,29%),为白色固体。MS (ESI) m/z :420.0 (M+1)。

[0394] 步骤H:在 H_2 气氛下,在 50°C 下,将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(300mg,0.7mmol)、Pd/C(100mg)在EtOAc(25mL)中的悬浮液搅拌5小时。过滤Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-胺(160mg,58%),为褐色固体。MS (ESI) m/z :390.1 (M+1)。

[0395] 步骤I:在 -40°C 下,向5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-胺(160mg,0.4mmol)和DIPEA(103mg,0.08mol)的DCM(20mL)溶液中加入丙烯酰氯(52mg,0.4mmol),将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用 NaHCO_3 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法和SFC

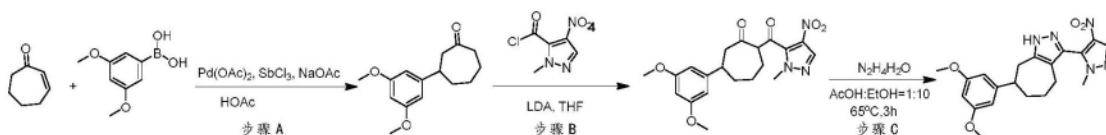
(色谱柱:Chiralpak-AD(DaiceI Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))纯化,得到标题化合物的单一对映异构体,为白色固体。(P1=2.6mg;P2=2.8mg)。

[0396] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (t, J=8.3Hz, 1H), 6.37 (d, J=10.2Hz, 1H), 6.12 (dd, J=17.1, 1.8Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.87 (d, J=9.7Hz, 2H), 2.37 (dd, J=28.9, 7.1Hz, 2H), 1.94 (d, J=53.4Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 444.0 (M+1).

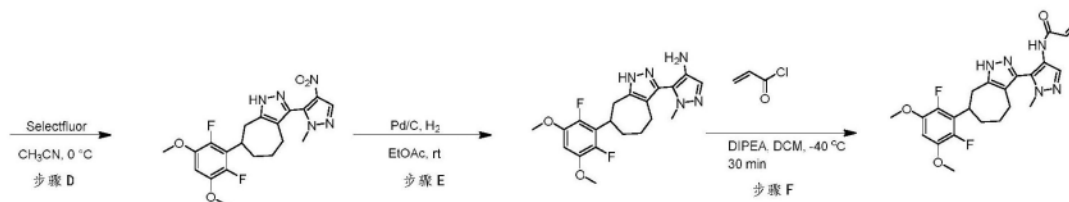
[0397] P2: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.92 (t, J=8.3Hz, 1H), 6.37 (d, J=10.2Hz, 1H), 6.12 (dd, J=17.1, 1.8Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.87 (d, J=9.7Hz, 2H), 2.37 (dd, J=28.9, 7.1Hz, 2H), 1.94 (d, J=53.4Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 444.0 (M+1).

[0398] 实施例S4

[0399] N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0400]



[0401] 步骤A:在氮气氛下,向搅拌下的(3,5-二甲氧基苯基)硼酸(9.09g,50mmol)、乙酸钠(7.47g,90.8mmol)、三氯化锑(1.04g,4.54mmol)和乙酸钡(1.02g,4.54mmol)在AcOH(150mL)中的悬浮液中加入环庚-2-烯-1-酮(5g,45.4mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌10小时。将该混合物用水(500mL)稀释,并用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用PE/EtOAc(50:1至8:1梯度洗脱)洗脱,得到3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(5.2g,46%),为无色油状物。

[0402] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.36-6.34 (m, 2H), 6.34-6.30 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.16-1.95 (m, 3H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 248.9 [M+H]⁺.

[0403] 步骤B:通过类似于实施例S1中所述的方法,用上述步骤A中获得的3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮代替步骤B中的3-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-酮,制备N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的单一对映异构体。

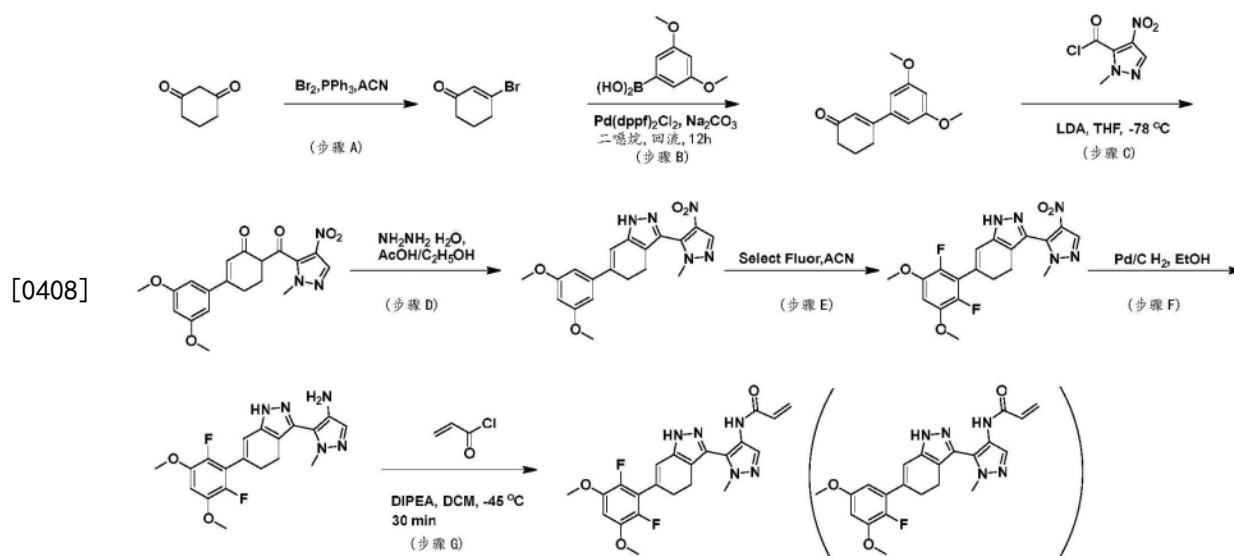
[0404] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.89 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.90 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 6.18 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.87 (d, J=13.9Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 457.5 [M+H]⁺; HPLC: 97.65%

(214nm), 97.35% (254nm). 手性的HPLC: 100% ee.

[0405] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.48 (dd, J=16.9, 10.2Hz, 1H), 6.18 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.88 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.54-1.39 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 457.5 [M+H]⁺; HPLC: 95.14% (214nm), 95.50% (254nm). 手性的HPLC: 100% ee.

[0406] 实施例S5

[0407] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酰胺和N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酰胺的合成



[0409] 步骤A: 将磁力搅拌下的、保持在0°C下的三苯基膦(26g, 99mmol)在干燥乙腈(250mL)中的溶液通过加料漏斗逐滴添加溴(16g, 100mmol)的干燥乙腈(100mL)溶液来处理。然后将生成的混合物温热至22°C,并在0.5小时后,将其用三乙胺(10g, 100mmol)、然后用环己烷-1,3-二酮(10g, 100mmol)处理,随后于22°C搅拌16小时,然后减压浓缩。将由此获得的残余物与乙醚(300mL)一起剧烈搅拌,并倾析出上清液。将该过程再重复两次,然后将合并的有机相用40-60石油醚(50mL)稀释,以沉淀出三苯基膦氧化物。将随后得到的混合物通过顶部装有Celite®(J.T.Baker, Phillipsberg, NJ, 硅藻土)的TLC-级硅胶塞过滤,并将滤液减压浓缩,得到3-溴环己-2-烯-1-酮(10.5g, 67%),为淡黄色油状物。

[0410] 步骤B: 将(3,5-二甲氧基苯基)硼酸(12.6g, 69mmol)、3-溴环己-2-烯-1-酮(10g, 57mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1g, 1.37mmol)和Na₂CO₃(12g, 113mmol)的二噁烷(100mL)溶液在氩气下于100°C搅拌12小时。冷却至室温后,将该溶液减压蒸发,并将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1至2:1梯度洗脱)洗脱,得到3',5'-二甲氧基-5,6-二氢-[1,1'-联苯]-3(4H)-酮,为黄色液体化合物(5.3g, 41%)。MS (ESI) m/z: 233.1 (M+1)。

[0411] 步骤C: 在-78°C下,向3',5'-二甲氧基-5,6-二氢-[1,1'-联苯]-3(4H)-酮(3.14g, 13.5mmol)的THF(20mL)溶液中加入LDA(8mL, 16mmol),然后于-40°C搅拌1小时。在-78°C下,将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰氯(2.5g, 13mmol)溶液逐滴添加到上述溶液后,在室温下继续搅拌2小时。LCMS表明该反应已完成。加入饱和的NH₄Cl水溶液,并将THF层用水

(30mL) 稀释。将水层进一步用EtOAc (3*50mL) 萃取。将合并的有机层用H₂O (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩,然后将其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 386.1 (M+1) .

[0412] 步骤D:将3',5'-二甲氧基-4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-羰基)-5,6-二氢-[1,1'-联苯]-3(4H)-酮 (2.17g, 5.6mmol) 和胼 (3ml) 加入到AcOH/EtOH溶液 (20mL, AcOH:EtOH=1:10) 中。将该混合物于50℃搅拌0.5小时。将该溶液蒸发,并将残余物用EtOAc稀释,然后用NaHCO₃水溶液洗涤,并将有机层经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,并用PE/EtOAc (5:1至1:1梯度洗脱) 洗脱,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5-二氢-1H-吡唑 (1.2g, 30%), 为淡黄色固体。MS (ESI) m/z: 381.8 (M+1) .

[0413] 步骤E:将6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (2.5g, 6mmol) 在CH₃CN中的悬浮液用冰浴冷却至0℃。加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”, 3.5g, 12mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,6,7-四氢吡喃并[4,3-c]吡唑,质谱 (ESI) m/z=421.7 (M+1) 和6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5-二氢-1H-吡唑,MS (ESI) m/z: 403.7 (M+1), 为白色固体 (600mg, 15%)。

[0414] 步骤F:在H₂气氛下,将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,6,7-四氢吡喃并[4,3-c]吡唑和6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5-二氢-1H-吡唑 (600mg, 1.4mmol)、Pd/C (600mg) 在乙酸乙酯 (25mL) 中的悬浮液于50℃搅拌5小时。滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺,质谱 (ESI) m/z=388.1 (M+1) 和5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺的混合物。MS (ESI) m/z: 370.1 (M+1) (350mg, 65%), 为褐色固体。

[0415] 步骤G:在-40℃下,向5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺和5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (200mg, 0.52mmol) 和DIPEA (130mg, 1mmol) 的DCM (20mL) 溶液中逐滴添加丙烯酰氯 (46mg), 然后搅拌15分钟。将该混合物浓缩,并通过反相HPLC和SFC (色谱柱: Chiralpak-AD (Daicel Corporation); 流动相: CO₂-EtOH (DEA)) 纯化,得到白色固体的标题化合物 (P1=8.3mg, P2=11.7mg)。

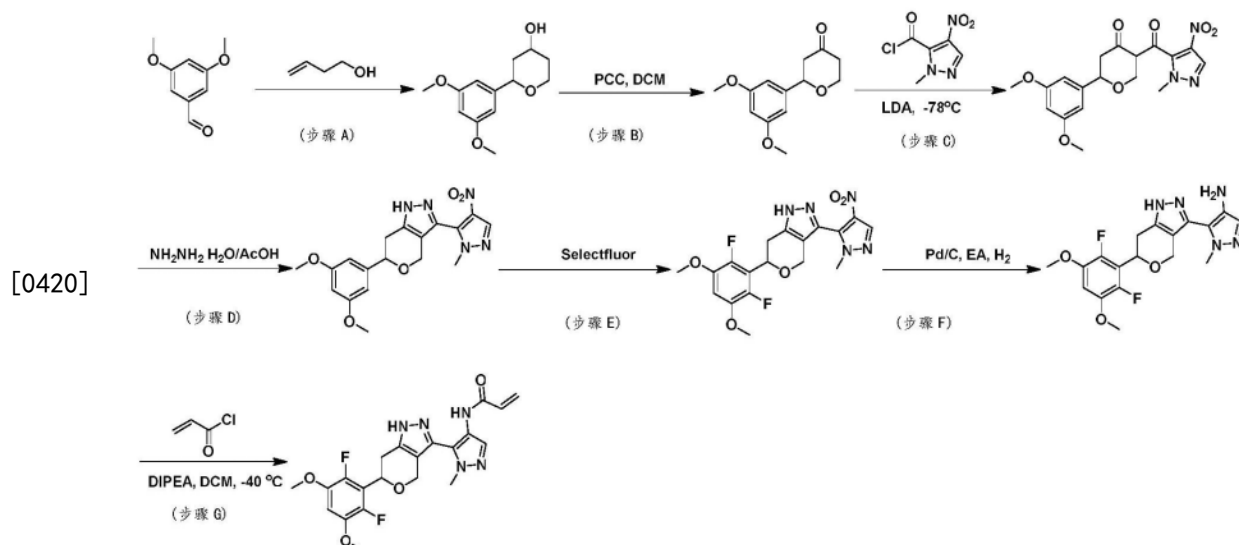
[0416] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺 (P1): ¹H NMR (400MHz, DMSO) 13.24 (s, 1H), 9.53 (d, J=45.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=37.5Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.67 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.96-3.67 (m, 9H), 2.65-2.53 (m, 4H) .MS (ESI) m/z: 442.1 (M+1) .

[0417] N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺 (P2): ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.19 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 6.57-6.40 (m, 2H), 6.19 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 4.01-3.57 (m, 9H), 2.67 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.59 (dd, J=12.2,

4.7Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 424.1 (M+1).

[0418] 实施例S6

[0419] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,6,7-四氢吡喃并[4,3-c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0421] 步骤A:在圆底烧瓶中加入3,5-二甲氧基苯甲醛(25g, 150.6mmol)、丁-3-烯-1-醇(22g, 301.2mmol)和磷钼酸水合物(136g, 75mmol)的水溶液。该烧瓶装有回流冷凝器,并将该混合物于90℃加热回流过夜。将水层用EtOAc(3*50mL)萃取,并将合并的有机层干燥,并浓缩。将粗品通过硅胶色谱法纯化,得到2-(3,5-二甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-醇(10g, 35%)。MS (ESI) m/z : 239.0 (M+1)。

[0422] 步骤B:在室温下,向2-(3,5-二甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-醇(10g, 0.04mol)的DCM(200mL)溶液中加入PCC(20g, 0.09),然后搅拌2小时,将有机层用H₂O(3*50mL)萃取,将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,并用PE和EtOAc(5:1至2:1梯度洗脱)洗脱,得到2-(3,5-二甲氧基苯基)四氢-4H-吡喃-4-酮(5.5g, 55%),为淡黄色固体。MS (ESI) m/z : 237.0 (M+1)。

[0423] 步骤C:在-78℃下,向2-(3,5-二甲氧基苯基)四氢-4H-吡喃-4-酮(5.5g, 0.02mol)的THF(200mL)溶液中加入LiHMDS(18mL),然后将该混合物于-40℃搅拌1小时。然后在-78℃下,将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰氯(4.75g, 0.024mol)在20mL THF中的溶液逐滴添加到上述溶液中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。一旦LCMS表明该反应已完成,将其用饱和的NH₄Cl水溶液淬灭。将THF层用水(300mL)稀释,并将水层进一步用EtOAc(3X50mL)萃取。将合并的有机层浓缩,得到油状的2-(3,5-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-羰基)四氢-4H-吡喃-4-酮(5.2g, 粗品),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 390.0 (M+1)。

[0424] 步骤D:将2-(3,5-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-羰基)四氢-4H-吡喃-4-酮(5.2g, 粗品)和水合肼(1.38g, 13mmol)加入到AcOH和EtOH的混合物(2mL AcOH, 18mL EtOH)中。将该混合物在50℃下搅拌0.5小时。将该反应溶液蒸发,并用EtOAc稀释,用NaHCO₃水溶液洗涤,并将有机层经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(PE:EA=5:1至1:1)纯化,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,

6,7-四氢-1H-吡唑 (2.5g, 71%), 为黄色固体化合物。MS (ESI) m/z : 387.0 (M+1)。

[0425] 步骤E: 将6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (2.5g, 6mmol) 在CH₃CN中的悬浮液使用冰浴冷却至0℃。依次加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”, 3.5g, 12mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并将有机溶剂减压除去。将残余物通过硅胶色谱法和SFC纯化, 得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,6,7-四氢吡喃并[4,3-c]吡唑, 为白色固体 (600mg, 15%)。MS (ESI) m/z : 421.7 (M+1)。

[0426] 步骤F: 在H₂气氛下, 将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,6,7-四氢吡喃并[4,3-c]吡唑 (600mg, 1.4mmol)、Pd/C (600mg) 在乙酸乙酯 (25mL) 中的悬浮液于50℃搅拌5小时。过滤Pd/C, 并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 得到5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺, 为褐色固体 (350mg, 65%)。MS (ESI) m/z : 391.8 (M+1)。

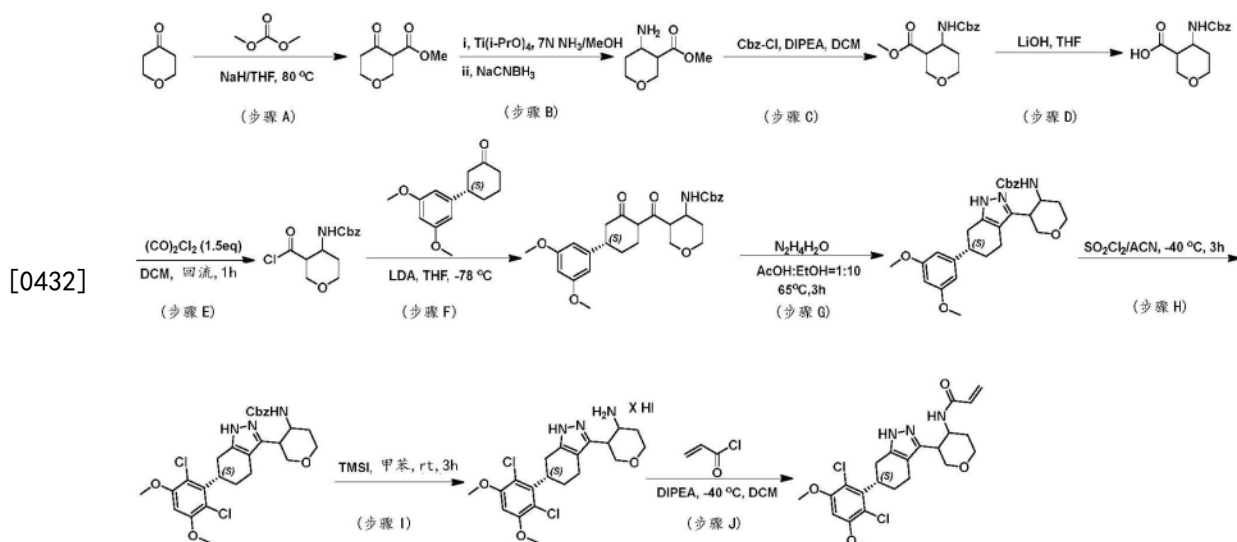
[0427] 步骤G: 在-40℃下, 向5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (350mg, 0.89mmol) 和DIPEA (200mg, 1.78mmol) 的DCM (20mL) 溶液中逐滴添加丙烯酰氯 (80.1mg, 0.89mmol), 然后将该混合物搅拌15分钟。将该溶剂浓缩, 通过反相HPLC (H₂O (0.05% NH₃·H₂O) - ACN (0.05% NH₃·H₂O), ACN由10%至100%, 经8分钟) 和SFC (色谱柱: Chiralpak-AD (Daicel Corporation); 流动相: CO₂-ETOH (DEA)) 纯化, 得到N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,6,7-四氢吡喃并[4,3-c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺的单一对映异构体 (P1=4.94mg; P2=13.4mg), 为白色固体。

[0428] P1 (3.0min): ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.92 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.40 (qd, J=17.0, 5.9Hz, 2H), 5.77 (dd, J=9.9, 2.0Hz, 1H), 5.14 (dd, J=11.2, 3.5Hz, 1H), 4.86-4.56 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.96 (dd, J=15.8, 2.9Hz, 1H)。MS (ESI) m/z : 446.1 [M+H⁺]。

[0429] P2 (4.7min): ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.92 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.40 (qd, J=17.0, 5.9Hz, 2H), 5.77 (dd, J=9.9, 2.0Hz, 1H), 5.14 (dd, J=11.2, 3.5Hz, 1H), 4.86-4.56 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.96 (dd, J=15.8, 2.9Hz, 1H)。MS (ESI) m/z : 446.1 [M+H⁺]。

[0430] 实施例S7

[0431] N-(3-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢-2H-吡喃-4-基) 丙烯酰胺的合成



[0433] 步骤A: 在圆底烧瓶中加入四氢-4H-吡喃-4-酮(100g, 2.5mol)和碳酸二甲酯(225g, 2.5mol)的THF(300ml)溶液, 缓慢地逐滴添加到该系统, 并将该混合物缓慢温热至40℃。然后将该混合物用饱和的NH₄Cl水溶液(300ml)淬灭, 并用乙酸乙酯(3X 150ml)萃取。将合并的有机层浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 得到4-氧代四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(65g, 48%), 为淡黄色油状物。MS (ESI) m/z: 157.0 (M+1)。

[0434] 步骤B: 在密封管中放入4-氧代四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(20g, 0.127mol)、钛酸四异丙酯(72g, 0.254mol)、氨水(7M的甲醇溶液, 60ml)和甲醇(100ml)。将该混合物于50℃加热3小时。然后在0℃下, 用10分钟的时间将该混合物逐滴添加到氨基硼氢化钠的MeOH溶液。蒸发MeOH, 并将粗品通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc洗脱, 30:1至20:1梯度洗脱)纯化, 得到4-氨基四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(12g, 60%), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z: 160.0 (M+1)。

[0435] 步骤C: 在圆底烧瓶中加入4-氨基四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(12g, 0.075mol)和DIPEA(14.5g, 0.11mol), 在冰水浴的帮助下将该烧瓶冷却至0℃, 并逐滴加入氯甲酸苄基酯(15.3g, 0.09mol)。将该混合物于0℃搅拌2小时。向该混合物中加入饱和的NaHCO₃水溶液(60ml), 分离DCM层, 将水层进一步用乙酸乙酯(3*30mL)萃取, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并纯化, 得到4-(((苄氧基)羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(13.5g, 61%), 为白色油状物。MS (ESI) m/z: 294 (M+1)。

[0436] 步骤D: 在圆底烧瓶中加入4-(((苄氧基)羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(13.5g, 0.046mol)、LiOH(2.9g, 0.069mol)和THF/MeOH/H₂O(30:30:10ml)。将该混合物在室温下搅拌2小时。将该溶液蒸发, 并将残余物调节至pH=3, 用乙酸乙酯萃取, 并将有机溶剂蒸发, 得到4-(((苄氧基)羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸(11.1g, 粗品), 其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 280 (M+1)。

[0437] 步骤E: 在圆底烧瓶中加入4-(((苄氧基)羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-甲酸(2g, 0.072mol)和DCM(50ml)。在0℃下, 将草酰氯(1.1g, 0.086mol)逐滴添加到该混合物中, 然后加入2滴DMF, 并继续搅拌2小时。蒸发DCM, 得到(3-(氯羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄基酯, 为黄色浆状物(2g, 粗品), 其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 294 (M+1)。

[0438] 步骤F:在-78℃下,向3-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-酮(1.3g,0.006mol)的THF(30mL)溶液中加入LDA(3.5mL),然后于-40℃搅拌1小时。然后在-78℃下将(3-(羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(2g,0.007mol)溶液逐滴添加到上述溶液中,随后将其温热至室温。LCMS表明该反应已完成。向该混合物中加入饱和的NH₄Cl水溶液,将THF层用水(30mL)稀释,并将水层进一步用乙酸乙酯(3*10mL)萃取,将合并的有机层用H₂O(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗制的(3-((4S)-4-(3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代环己烷-1-羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(3.0g)不需进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)m/z:496(M+1)。

[0439] 步骤G:将(3-((4S)-4-(3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代环己烷-1-羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(3g,0.06mol)和水合肼(0.76g,0.015mol)加入到AcOH/EtOH(20mL,AcOH/EtOH=1:10)溶液中。将该混合物于50℃搅拌0.5小时。将该反应溶液蒸发,用盐水稀释,并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩,得到(3-((S)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(0.9g,30%),为黄色固体。MS(ESI)m/z:492(M+1)。

[0440] 步骤H:将(3-((S)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(0.45g,0.91mmol)在CH₃CN(30ml)中的悬浮液使用干冰/乙醇浴冷却至-40℃。缓慢加入氯磺酰氯(0.22g,1.638mmol)。将生成的溶液于-40℃搅拌2小时。然后将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到(3-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(380mg,50%),为黄色固体。MS(ESI)m/z:561(M+1)。

[0441] 步骤I:在圆底烧瓶中,将(3-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸苄酯(380mg,0.38mmol)、三甲基甲硅烷基碘(410mg,2.04mmol)和DCM(40mL)在0℃下混合。1小时后,将该混合物蒸发,得到(3-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(280mg,87%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)m/z:427(M+1)。

[0442] 步骤J:在-40℃下,向(3-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(280mg,0.6mmol)和DIPEA(350mg,2.72mmol)的DCM(20mL)溶液中加入丙烯酰氯(50mg,0.6mmol),然后搅拌15分钟。将该混合物浓缩,将残余物通过反相HPLC(H₂O(0.05%TFA)-ACN(0.05%TFA)ACN由10%至100%,保持超过1分钟)和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(Daicel Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))纯化,得到N-(3-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯酰胺的单一对映异构体(P1=14mg;P2=30mg),为白色固体。

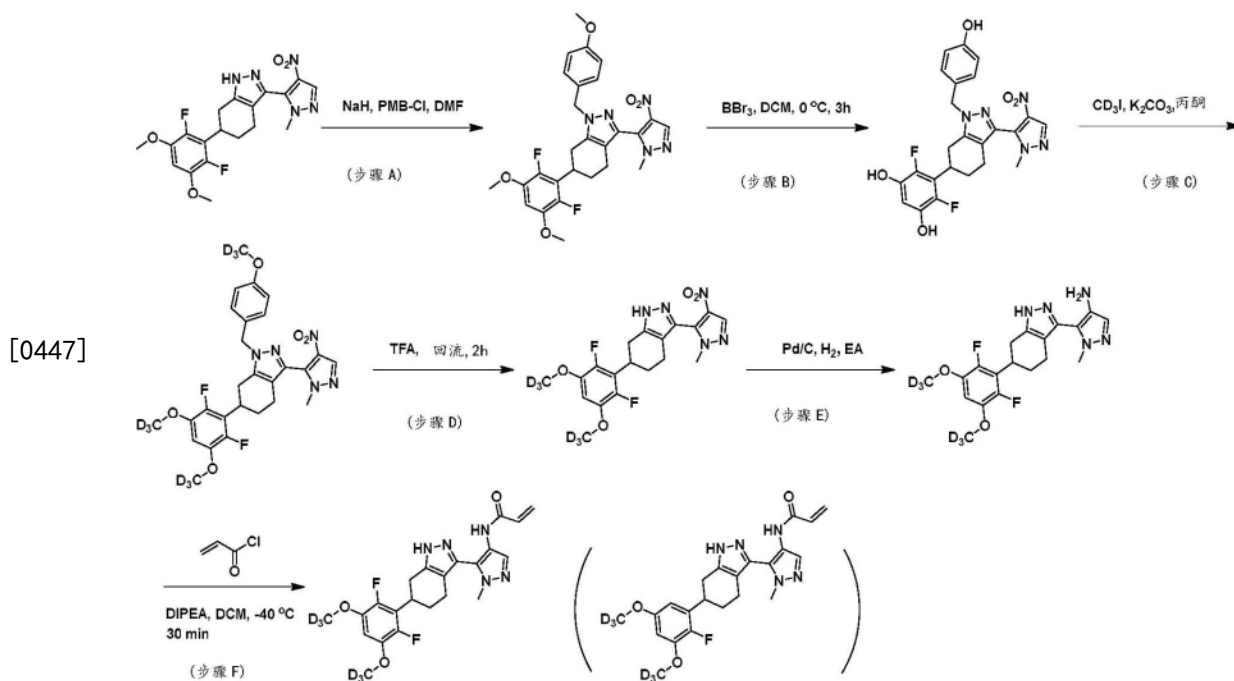
[0443] P1:¹H NMR(300MHz,DMSO) δ12.03(s,1H),7.95(s,1H),6.83(s,1H),6.16-5.90(m,2H),5.49(d,J=8.7Hz,1H),4.20(d,J=9.1Hz,1H),3.89(s,7H),3.78(d,J=11.3Hz,2H),3.51-3.38(m,2H),3.23(s,1H),2.98-2.66(m,2H),2.56(s,2H),2.41(s,1H),1.85(d,J=10.8Hz,1H),1.71(d,J=10.2Hz,1H),1.51(s,1H)。MS(ESI)m/z:481(M+1)。

[0444] P2:¹H NMR(300MHz,DMSO) δ12.03(s,1H),7.96(s,1H),6.83(s,1H),6.05(dt,J=35.0,13.3Hz,2H),5.50(d,J=9.3Hz,1H),4.15(s,1H),3.89(s,7H),3.85-3.73(m,2H),

3.52-3.41 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.92-2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.77 (dd, J=32.6, 10.7Hz, 2H), 1.53 (d, J=9.2Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 481 (M+1).

[0445] 实施例S8

[0446] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基-d₃)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺和N-(5-(6-(2-氟-3,5-双(甲氧基-d₃)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0448] 步骤A: 在0℃下, 向6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (3.2g, 7.6mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物中加入NaH (458mg, 11mmol), 然后于0℃搅拌0.5小时, 在将1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (1.79g, 11mmol) 溶液加入到上述溶液中后, 并于室温搅拌12小时。LCMS表明该反应已完成。向该混合物中加入饱和的NH₄Cl水溶液 (10mL), 并将DMF层用水 (30mL) 稀释, 并将水层进一步用EtOAc (3*50mL) 萃取。将合并的有机层用H₂O (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用PE/EtOAc (5:1至2:1梯度洗脱) 洗脱, 得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑, MS (ESI) m/z: 540.1 (M+1) 和6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑, MS (ESI) m/z: 522.1 (M+1) 的混合物 (3.6g, 88%), 为黄色液体。

[0449] 步骤B: 含有磁性搅拌棒的250毫升三颈圆底烧瓶装有无水低温温度计。在氮气下, 将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (3.5g, 7mmol) 在DCM (50mL) 中的混合物冷却至0℃, 然后在10分钟内将BBr₃ (10mL) 逐滴添加到该溶液中。将该混合物搅拌1小时, 然后温

热至室温。将该反应用 CH_3OH 淬灭并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1, v/v)纯化,得到4,6-二氟-5-(1-(4-羟基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)苯-1,3-二醇,质谱(ESI) $m/z=498.0$ (M+1)和4-氟-5-(1-(4-羟基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)苯-1,3-二醇的混合物,为黄色固体(1.5g, 47%)。MS(ESI) $m/z:480.1$ (M+1)。

[0450] 步骤C:密封管中装有4,6-二氟-5-(1-(4-羟基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)苯-1,3-二醇和4-氟-5-(1-(4-羟基苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-6-基)苯-1,3-二醇(1.3g, 2.6mmol)、 CD_3I (1.3g, 9mmol)、 K_2CO_3 (1.5g, 11mmol)和ACN(50ml)。将该反应混合物于50℃搅拌12小时,然后冷却至室温。将该混合物通过Celite®(J.T.Baker, Phillipsberg, NJ, 硅藻土)过滤,并将滤液浓缩,得到粗产物。将产物通过硅胶色谱法纯化,得到6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-1-(4-(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑,质谱(ESI) $m/z=549.2$ (M+1)和6-(2-氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-1-(4-(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑,为白色固体(1.1g, 77%)。MS(ESI) $m/z:531.2$ (M+1)。

[0451] 步骤D:圆底烧瓶中装有6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-1-(4-(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和6-(2-氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-1-(4-(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(900mg, 1.6mmol)和三氟乙酸(10ml)的混合物,将该反应混合物加热回流过夜。将该反应用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭。然后将该混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的萃取液用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE/EA=2:1, v/v)纯化,得到6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑,MS(ESI) $m/z:425.8$ (M+1)和6-(2-氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑的混合物(700mg, 99%),为白色固体。MS(ESI) $m/z:408.2$ (M+1)。

[0452] 步骤E:在 H_2 气氛下,将6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和6-(2-氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(650mg, 1.53mmol)、Pd/C(300mg)在EtOAc(25mL)中的悬浮液于50℃搅拌5小时。滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到5-(6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺,MS(ESI) $m/z:396.1$ (M+1)和5-(6-(2-氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺的混合物(350mg, 58%),为褐色固体。MS(ESI) $m/z:378.1$ (M+1)。

[0453] 步骤F:在-40℃下,向5-(6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(300mg, 0.76mmol)和DIPEA(196mg, 1.52mmol)的DCM(20mL)溶液中滴加丙烯酰氯(68mg, 0.75mmol)。将该混合物搅拌15分钟,然后浓缩,并通过反相HPLC和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(Daicel Corporation);流动相: CO_2 -EtOH(DEA))纯化,得到N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-双(甲氧基- d_3)苄基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的单一对映异构体(P1=7mg;P2=9.2mg)。

[0454] P1: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (dd, $J=24.6, 6.0\text{Hz}$, 2H), 5.75 (dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, $J=22.6\text{Hz}$, 1H), 3.11 (dd, $J=25.4, 9.5\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=16.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.23 (dd, $J=19.3, 11.9\text{Hz}$, 1H), 2.00 (dd, $J=27.8, 15.6\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 450.1 (M+1).

[0455] P2: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.39 (dd, $J=24.6, 6.0\text{Hz}$, 2H), 5.75 (dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, $J=22.6\text{Hz}$, 1H), 3.11 (dd, $J=25.4, 9.5\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=16.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.23 (dd, $J=19.3, 11.9\text{Hz}$, 1H), 2.00 (dd, $J=27.8, 15.6\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 450.1 (M+1).

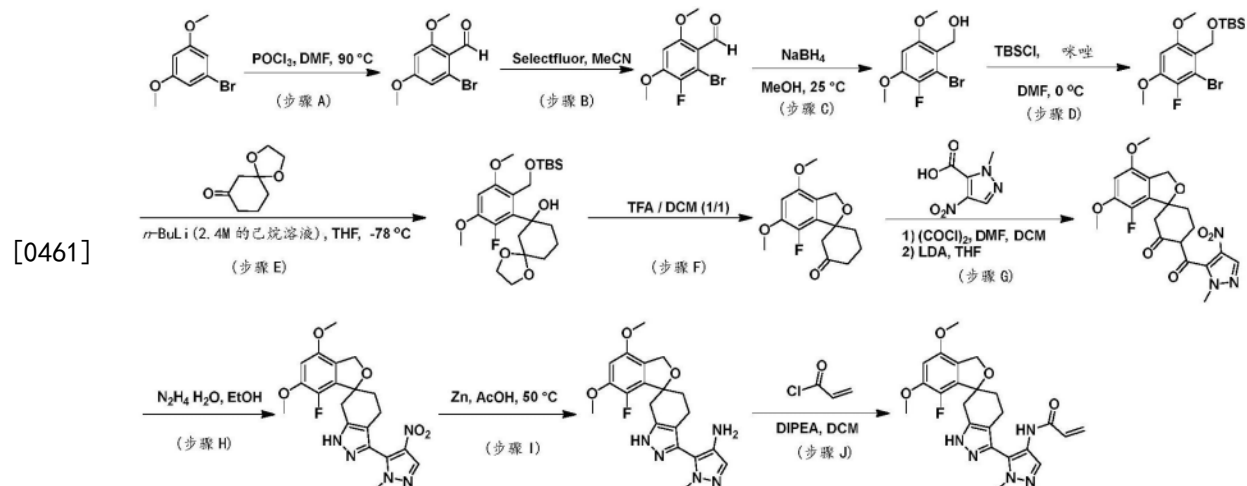
[0456] 进一步洗脱, 得到N-(5-(6-(2-氟-3,5-双(甲氧基-d3)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺的单一对映异构体 (P3=7.9mg; P4=6.1mg)。

[0457] P3: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.56 (dd, $J=6.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.47-6.38 (m, 2H), 6.35 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J=9.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=16.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.84 (dd, $J=16.0, 11.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 2H), 2.03 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 432.1 [M+1]。

[0458] P4: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 6.56 (dd, $J=6.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.47-6.38 (m, 2H), 6.35 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J=9.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=16.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.84 (dd, $J=16.0, 11.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 2H), 2.03 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 432.1 [M+1]。

[0459] 实施例S9

[0460] N-(5-(7'-氟-4',6'-二甲氧基-1,4,5,7-四氢-3'H-螺[吡啶-6,1'-异苯并呋喃]-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺的合成



[0462] 步骤A: 在 0°C 下, 向1-溴-3,5-二甲氧基苯(10.0g, 46.1mmol)的DMF溶液中加入 POCl_3 (21.2g, 138.3mmol)。将该反应混合物于 0°C 搅拌1小时, 然后温热至 90°C 再保持2小时。将该反应混合物倒入到冰水(150mL)中, 并用乙酸乙酯(200mL x 4)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL x 2)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并然后过滤。将滤液浓缩, 得到白色固体的2-溴-4,6-二甲氧基苯甲醛(8.0g, 32.64mmol, 70.8%), 其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 245.0 [M+H] $^+$ 。

[0463] 步骤B:向1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (65.05g, 183.6mmol) 的 CH_3CN (300mL) 和水 (30mL) 溶液中加入2-溴-4,6-二甲氧基苯甲醛 (30g, 122.4mmol)。将该反应混合物于50℃搅拌16小时。将该反应用水 (500mL) 淬灭,并用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (500mL x 3) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并然后过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=3:1) 纯化,得到2-溴-3-氟-4,6-二甲氧基苯甲醛 (11.9g, 1.52mmol, 36.95%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (400MHz, CDCl_3) δ 135.30. MS (ESI) m/z : 263.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0464] 步骤C:向2-溴-4,6-二甲氧基苯甲醛 (12g, 45.6mmol) 的THF (150mL) 溶液中加入硼氢化钠 (3.45g, 91.2mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌16小时。将该反应用水 (300mL) 淬灭,并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL x 3) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液减压浓缩,得到(2-溴-4,6-二甲氧基苯基) 甲醇 (9.85g, 37.16mmol, 81.49%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI) m/z : 247.0 $[\text{M}-17+\text{H}]^+$ 。

[0465] 步骤D:在0℃下,向(2-溴-3-氟-4,6-二甲氧基苯基) 甲醇 (9.85g, 37.1mmol) 和1H-咪唑 (3.6g, 51.94mmol) 的DMF (150mL) 溶液中加入叔丁基(氯) 二甲基甲硅烷 (7.8g, 51.94mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌16小时。将该反应用水 (500mL) 淬灭,并然后用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (500mL x 3) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=20:1) 纯化,得到[(2-溴-3-氟-4,6-二甲氧基苯基) 甲氧基] (叔丁基) 二甲基甲硅烷 (11.4g, 30.05mmol, 81%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.51 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

[0466] 步骤E:在-78℃下,向[(2-溴-3-氟-4,6-二甲氧基苯基) 甲氧基] (叔丁基) 二甲基甲硅烷 (1.0g, 2.64mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入正丁基锂 (2.4M的THF溶液) (1.2mL, 2.9mmol)。将该反应混合物于-78℃搅拌30分钟,并然后加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-酮 (453mg, 2.9mmol)。将该混合物于-78℃再搅拌2.5小时。将该反应用 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 淬灭,并用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL x 3) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (PE/EtOAc=2:1) 纯化,得到7-(2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基) -6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-醇 (110mg, 9%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.44 (s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.01 (s, 6H)。

[0467] 步骤F:向7-(2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基) -6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-醇 (800mg, 1.75mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (998mg, 8.8mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌3小时。将该反应用 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 淬灭,并用DCM (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL x 3) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并然后过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (PE/EtOAc=2:1) 纯化,得到7-氟-4,6-二甲氧基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,1'-环己烷]-5'-酮 (110mg, 22.3%), 为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.45 (s, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.99-2.96 (m,

1H), 2.58 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 281.2 [M+H]⁺.

[0468] 步骤G: 在-78℃下, 向7-氟-4,6-二甲氧基-3H-螺[2-苯并呋喃-1,1'-环己烷]-(110mg, 0.393mmol)的THF(3mL)溶液中加入二异丙基氨基锂(diisopropyl(lithio)amine)(51mg, 0.4716mmol)。将该反应混合物于-78℃搅拌0.5小时。向上述混合物中加入2-甲基-4-硝基吡唑-3-甲酰氯(90mg, 0.47mmol)的THF(1mL)溶液。将该混合物于-78℃再搅拌2.5小时。将该反应用NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=2:1)纯化,得到7'-氟-4',6'-二甲氧基-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,7-四氢-3'H-螺[吡唑-6,1'-异苯并呋喃](47mg,产率:27.9%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.08(s,1H),6.46(s,1H),5.00(m,2H),3.91(s,3H),3.90(s,3H),3.81(s,3H),3.16(m,1H),2.53(m,3H),2.27-2.08(m,2H),1.92(m,1H). MS (ESI) m/z: 433.2 [M+H]⁺.

[0469] 步骤H: 向7-氟-4,6-二甲氧基-4'-[(2-甲基-4-硝基吡唑-3-基)羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,1'-环己烷]-5'-酮(80mg, 0.1849mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入水合肼(90mg, 1.85mmol)。将该反应混合物于85℃搅拌16小时。将该反应用H₂O(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=1:1)纯化,得到7'-氟-4',6'-二甲氧基-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,7-四氢-3'H-螺[吡唑-6,1'-异苯并呋喃](15mg,16%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.20(s,1H),6.48(s,1H),5.05(m,2H),3.93(s,3H),3.88(s,3H),3.83(s,3H),3.35(d,J=16.5Hz,1H),3.03(d,J=16.5Hz,1H),2.83-2.68(m,1H),2.48(m,1H),2.29(m,1H),2.06(m,1H). MS (ESI) m/z: 430.2 [M+H]⁺.

[0470] 步骤I: 向7-氟-4,6-二甲氧基-3'-(2-甲基-4-硝基吡唑-3-基)-1',4',5',7'-四氢-3H-螺[2-苯并呋喃-1,6'-吡唑](15mg, 0.034mmol)的AcOH(2mL)溶液中加入Zn粉(11.4mg, 0.17mmol)。将该反应混合物于50℃搅拌6小时。将该反应用NaHCO₃水溶液(20mL)淬灭,并然后用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液浓缩,得到白色固体的5-(7'-氟-4',6'-二甲氧基-1,4,5,7-四氢-3'H-螺[吡唑-6,1'-异苯并呋喃]-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(9mg,59%),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 400.2 [M+H]⁺.

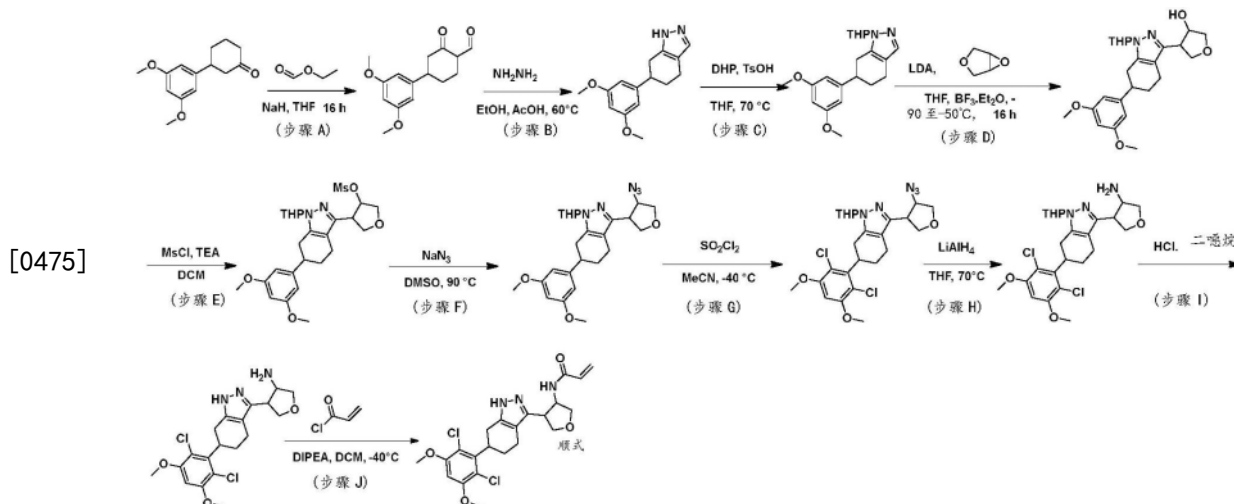
[0471] 步骤J: 向5-{7-氟-4,6-二甲氧基-1',4',5',7'-四氢-3H-螺[2-苯并呋喃-1,6'-吡唑]-3'-基}-1-甲基吡唑-4-胺(9mg, 0.023mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.95mg, 0.046mmol)的DCM(2mL)溶液中加入丙-2-烯酰氯(2.5mg, 0.0276mmol)。将该反应混合物于25℃搅拌3小时。将该反应用H₂O(5mL)淬灭,并然后用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(色谱柱:Kromasil-C18,100x21.2mm,5um,流动相:CH₃CN-H₂O(0.1%FA)梯度:35-45%,6分钟;流速:25mL/min)纯化,得到N-(5-(7'-氟-4',6'-二甲氧基-1,4,5,7-四氢-3'H-螺[吡唑-6,1'-异苯并呋喃]-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺(1.1mg,10.5%产率),为白色固体。

[0472] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.50(s,1H),7.99(s,1H),6.70-6.69(m,1H),6.44(m,1H),6.32(m,1H),5.72(m,1H),5.01(s,2H),3.91(s,3H),3.85(s,3H),3.80(s,3H),3.25(s,1H),

3.02-2.99 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 454.2 [M+H]⁺.

[0473] 实施例S10

[0474] N-(4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺的合成



[0476] 步骤A: 在0℃下,向3-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-酮(7g, 30mmol)的THF(70ml)溶液中加入氢化钠(2.2g, 33mmol)。搅拌1小时后,加入甲酸乙酯(4.4g, 60mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌另外16小时,然后将该混合物用饱和的NH₄Cl水溶液(100ml)淬灭,用DCM(3*70ml)萃取,并将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液浓缩,得到4-(3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代环己烷-1-甲醛(8g, 粗品),为淡黄色油状物。MS (ESI) m/z : 263.2 (M+1)。

[0477] 步骤B: 将4-(3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代环己烷-1-甲醛(8g, 粗品)、肼(1.9g, 90mmol)在乙醇(80ml)和乙酸(8ml)中的混合物于65℃搅拌3小时。将该混合物蒸发,并用饱和的NaHCO₃水溶液中和。用DCM(3*100ml)萃取后,将有机层浓缩,并通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc洗脱, 40:1至1:1梯度洗脱)纯化,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(5.6g, 73%, 两步),为黄色油状物。MS (ESI) m/z : 259.1 [M+H]⁺。

[0478] 步骤C: 将6-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(5.6g, 21mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(3.2g, 42mmol)和对甲苯磺酸(800mg, 5mmol)在THF(60ml)中的混合物于70℃搅拌16小时。将该混合物减压浓缩,通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc洗脱, 40:1至4:1梯度洗脱)纯化,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(4.1g, 55%),为黄色油状物。MS (ESI) m/z : 343.2 [M+H]⁺。

[0479] 步骤D: 在-90℃下,在N₂下,向6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(3.1g, 8.8mmol)的THF(40mL)溶液中加入BuLi(5.5mL, 13.1mmol)。将该混合物于-90℃搅拌45分钟,然后加入BF₃·Et₂O(1.5g, 10mmol)。将该混合物于-90℃继续搅拌15分钟,然后加入3,6-二氧杂双环[3.1.0]己烷(1.5g, 17.6mmol)。将该反应混合物于-50℃搅拌另外4小时。将该反应通过加入饱和的NH₄Cl水溶液和水(30mL)来淬灭。分离各层,并将水层进一步用DCM(3*100mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc洗脱, 10:1至1:1梯度洗脱)纯化,得到(3R, 4S)-4-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四

氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-醇(1.7g,45%),为黄色固体。MS (ESI) m/z : 429.2 $[M+H]^+$ 。

[0480] 步骤E:在圆底烧瓶中放入(3R,4S)-4-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-醇(1.5g,3.5mmol)和DCM(20ml)。在0℃下,将甲磺酰氯(1.2g,1.5mmol)滴加到该反应混合物中,并继续搅拌5小时。蒸发DCM,得到甲磺酸(3R,4S)-4-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基酯(1.5g,粗品),为黄色油状物,其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 507.1 $[M+H]^+$ 。

[0481] 步骤F:将甲磺酸(3R,4S)-4-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基酯(1.5g,3mmol)、叠氮化钠(780mg,12mmol)在DMF(15mL)中的混合物于90℃搅拌36小时。将该混合物用水(30mL)稀释,并将水层进一步用DCM(3*50mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(4*20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥。将有机层减压浓缩,通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc洗脱,10:1至1:1梯度洗脱)纯化,得到3-((3S,4S)-4-叠氮基四氢呋喃-3-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(770mg,49%,两步),为黄色固体。MS (ESI) m/z : 454.2 $[M+H]^+$ 。

[0482] 步骤G:在-40℃下,向3-((3S,4S)-4-叠氮基四氢呋喃-3-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(770mg,1.7mmol)的MeCN(10ml)溶液中加入SO₂Cl₂(620mg,4.6mmol)。将该混合物在室温下搅拌0.5小时。将该混合物用DCM(20ml)稀释,并用饱和的NaHCO₃水溶液中和。在用DCM(3*20ml)萃取后,将有机层浓缩,并通过硅胶色谱法(用PE/EtOAc洗脱,20:1至2:1梯度洗脱)纯化,得到(3S,4S)-4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺(460mg,38.8%),为黄色油状物。MS (ESI) m/z : 521.6 $[M+1]$ 。

[0483] 步骤H:在70℃下,向LiAlH₄(360mg,9.5mmol)的THF(40ml)溶液中加入(3S,4S)-4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺(360mg,0.7mmol)。将该混合物于70℃搅拌5分钟。在0℃下,将该反应用水(0.4ml)淬灭,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(用DCM/甲醇洗脱,10:0至40:1梯度洗脱)纯化,得到(3S,4S)-4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺(220g,62%),为黄色固体。MS (ESI) m/z : 495.8 $[M+1]$ 。

[0484] 步骤I:将(3S,4S)-4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺(220mg,0.44mmol)在HCl/二噁烷(6ml)中的混合物在室温下搅拌16小时。将该混合物蒸发,得到N-((3S,4S)-4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙酰胺(160mg,粗品),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 412.0 $[M+1]$ 。

[0485] 步骤J:在-40℃下,向N-((3S,4S)-4-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙酰胺(160mg,0.38mmol)和DIPEA(223mg,1.72mmol)的DCM(20mL)溶液中加入丙烯酰氯(15mg,0.19mmol),然后继续搅拌15分钟。将该混合物浓缩,并将残余物通过反相HPLC(H₂O(0.05%TFA)-ACN(0.05%TFA)ACN由10%至100%,保持超过1分钟)和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(Daicel Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))纯化,得到N-((3R,4R)-4-((R)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙酰胺(P1,6.8mg)、N-((3S,4S)-4-((R)-6-(2,6-二

氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P2, 3.4mg)、N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P3,4.4mg)和N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P4,6.8mg)。

[0486] P1: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.76 (s, 1H), 6.16-6.10 (m, 2H), 5.60 (dd, $J=7.9$, 4.2Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 6H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 465.8 [M+1]。

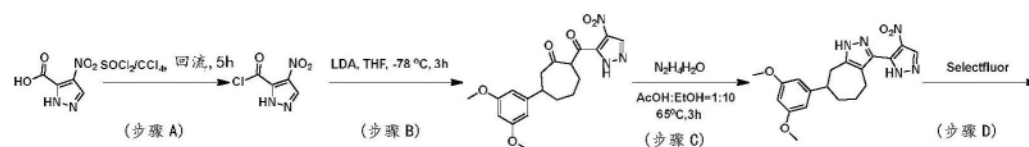
[0487] P2: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.74 (s, 1H), 6.16-6.07 (m, 2H), 5.58 (dd, $J=8.1$, 3.9Hz, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.31-4.08 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 6H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 3H), 2.52-2.43 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 465.8 [M+1]

[0488] P3: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.74 (s, 1H), 6.20-6.03 (m, 2H), 5.58 (dd, $J=8.1$, 3.9Hz, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 4.30-4.07 (m, 3H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 6H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.51-3.36 (m, 1H), 2.79-2.56 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 465.7 [M+1]。

[0489] P4: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.74 (s, 1H), 6.15-6.03 (m, 2H), 5.58 (dd, $J=7.9$, 4.2Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.28-4.09 (m, 3H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 6H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.47-2.44 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 465.6 [M+1]。

[0490] 实施例S11

[0491] N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺和N-(5-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0492]



[0493] 步骤A: 在圆底烧瓶中放入4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(10g, 0.064mol)、 SOCl_2 (100mL)和2滴DMF。该烧瓶装有回流冷凝器,将该混合物于76°C加热回流1小时。蒸发 SOCl_2 ,得到褐色浆状物的4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰氯(9.1g, 82%),将其无需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 172.0 (M+ CH_3O^-)。

[0494] 步骤B: 在-78°C下,向3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(7.2g, 0.029mol)的THF (200mL)溶液中加入LDA(16.8mL),并将该混合物于-40°C搅拌1小时。然后在-78°C下将4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰氯(5.04g, 0.029mol)的THF (20mL)溶液逐滴添加到上述溶液中,并在室温下继续搅拌2小时。当LCMS表明该反应已完成时,加入饱和的 NH_4Cl 水溶液,分离各层,并

将水层进一步用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用H₂O (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (PE:EA, 5:1至2:1梯度洗脱) 纯化, 得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-羰基) 环庚-1-酮 (4.0g, 35%), 为黄色液体, 其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 388.0 (M+1)。

[0495] 步骤C: 将6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-羰基) 环庚-1-酮 (4.0g, 0.01mol) 和水合肼 (2.0g, 0.04mol) 加入到AcOH/EtOH溶液 (20mL, AcOH:EtOH=1:10) 中。将该混合物于50℃搅拌0.5小时。将该溶液蒸发, 并将残余物用EtOAc稀释, 然后用NaHCO₃水溶液洗涤, 并将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE和EtOAc (5:1至1:1梯度洗脱) 洗脱, 得到7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑 (2g, 50%), 为黄色固体。MS (ESI) m/z: 384.1 (M+1)。

[0496] 步骤D: 将7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑 (1.9g, 0.02mol) 在CH₃CN (20ml) 中的悬浮液使用冰浴冷却至0℃。逐滴添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”, 14.5g, 0.04mol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑, 质谱 (ESI) m/z=420.0 (M+1) 和7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑 (0.7g, 35%)。MS (ESI) m/z: 402.0 (M+1)。

[0497] 步骤E: 在H₂气氛下, 将7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑和7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑 (600mg, 1.54mmol) 和Pd/C (300mg) 在乙酸乙酯 (25mL) 中的混合物于50℃搅拌5小时。滤出Pd/C, 并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺, MS (ESI) m/z: 390.2 (M+1) 和5-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺的混合物 (400mg, 72%), 为固体。MS (ESI) m/z: 372.2 (M+1)。

[0498] 步骤F: 在-40℃下, 向5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺和5-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺 (300mg, 0.77mmol) 和DIPEA (300mg, 2.3mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中逐滴添加丙烯酰氯 (68mg, 0.76mmol), 然后将该混合物搅拌15分钟。将该混合物浓缩, 并将残余物通过SFC (色谱柱: Chiralpak-AD (Daicel Corporation); 流动相: CO₂-EtOH (DEA)) 纯化, 得到N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺, 为单一对映异构体 (P1, 7.36min, 13.5mg); (P2, 10.0min, 18.4mg)。

[0499] P1: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.41 (d, J=11.1Hz, 1H), 6.20 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.74 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J=29.8Hz, 1H), 3.19 (dt, J=22.8, 11.6Hz, 2H), 2.87 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.33-1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J=12.3Hz, 1H)。MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H⁺]。

[0500] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.41 (d, J=11.1Hz, 1H), 6.20 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.74 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J=29.8Hz, 1H), 3.19 (dt, J=22.8, 11.6Hz, 2H), 2.87 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.33-1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J=12.3Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H⁺].

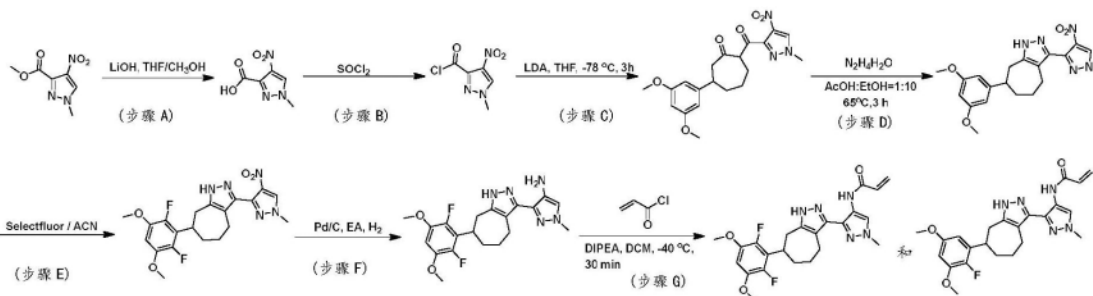
[0501] 进一步洗脱, 得到N-(5-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的单一对映异构体(P3, 8.8min, 4mg); (P4, 12.7min, 4.9mg)。

[0502] P3: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 6.53 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.44 (t, J=13.3Hz, 2H), 6.34 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.78 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.87 (d, J=10.0Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, J=45.0Hz, 1H), 3.11 (d, J=9.6Hz, 2H), 3.00 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.23-1.94 (m, 3H), 1.58 (d, J=12.2Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 426.1 [M+H⁺].

[0503] P4: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 6.53 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.44 (t, J=13.3Hz, 2H), 6.34 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.78 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.87 (d, J=10.0Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (t, J=45.0Hz, 1H), 3.11 (d, J=9.6Hz, 2H), 3.00 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.23-1.94 (m, 3H), 1.58 (d, J=12.2Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 426.1 [M+H⁺].

[0504] 实施例S12

[0505] N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺和N-(3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0506]

[0507] 步骤A: 将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(10g, 0.05mol)和LiOH(2.4g, 0.1mol)在THF(90ml)/CH₃OH(10ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。将该溶液蒸发, 并将残余物用H₂O稀释, 用2N盐酸水溶液调节至pH=3, 用乙酸乙酯(3*20ml)萃取, 并将有机层蒸发, 得到1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(8g, 87%), 其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 172.0 (M+1)

[0508] 步骤B: 在圆底烧瓶中放入1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(4g, 0.02mol)、SOCl₂(80mL)和2滴DMF。将该溶液于76℃加热回流1小时。将该溶液蒸发, 得到1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯, 为褐色浆状物(10.5g, 95%), 其不需进一步纯化而用于下一步骤。

[0509] 步骤C: 在-78℃下, 向3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(4.0g, 16mmol)的THF(200mL)溶液中加入LDA(8mL, 16mmol, 2M), 然后将该混合物于-40℃搅拌1小时。随后在-78℃下将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯(3g, 15mmol)的THF溶液逐滴添加到上述溶液中, 然后温热至室温。当LCMS表明该反应已完成时, 将其通过加入饱和的NH₄Cl水溶液来淬灭。加入水(300mL), 分离各层, 并将水层进一步用乙酸乙酯(3*50mL)萃取。将合并的有机层用

H₂O (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗制的6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环庚-1-酮(4.0g,粗品)不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 402.1 [M+H⁺]

[0510] 步骤D:将6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环庚-1-酮(4.0g, 9mmol)和水合肼(0.9g, 1.8mmol)在AcOH和EtOH的混合物(5mL, AcOH, 45mL EtOH)中混合。将该混合物于50℃搅拌0.5小时。将该溶液蒸发,将残余物用EtOAc稀释,并用H₂O洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用PE:EtOAc (5:1至1:1梯度洗脱)洗脱,得到7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(2g, 55%),为黄色固体。MS (ESI) m/z: 397.9 [M+H⁺]

[0511] 步骤E:将7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(2g, 5mmol)的CH₃CN(400mL)溶液使用冰浴冷却至0℃。分批加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”, 2.5g, 10mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑,MS (ESI) m/z: 434.1 (M+1) 和7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑,MS (ESI) m/z: 416.1 (M+1) 的混合物,为白色固体(900mg, 30%)。

[0512] 步骤F:在H₂气氛下,在室温下,将7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑和7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(900mg, 2mmol)和Pd/C(900mg)在乙酸乙酯(40mL)中的混合物搅拌8小时。滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺,MS (ESI) m/z: 403.9 (M+1) 和3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺,MS (ESI) m/z: 385.9 (M+1),为固体(500mg, 65%)。

[0513] 步骤G:在-40℃下,向3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺和3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(200mg, 0.49mmol)和DIPEA(190mg, 1.47mmol)在DCM(20mL)中的混合物中加入丙烯酰氯(40.0mg, 0.44mmol),并将该混合物搅拌15分钟。除去溶剂,并将残余物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC(色谱柱:Chiralpak-AD (Daicel Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))进一步纯化,得到N-(3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的单一对映异构体(P3, 6.6min, 3.5mg); (P4, 8.6min, 4.8mg)。

[0514] P3: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.59 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.20 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.75 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.07 (d, J=13.4Hz, 1H), 2.99 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.86 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.19-1.82 (m, 4H), 1.44 (d, J

=12.0Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 439.9 (M+1).

[0515] P4: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.59 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 3.07 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 2.19-1.82 (m, 4H), 1.44 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 439.9 (M+1).

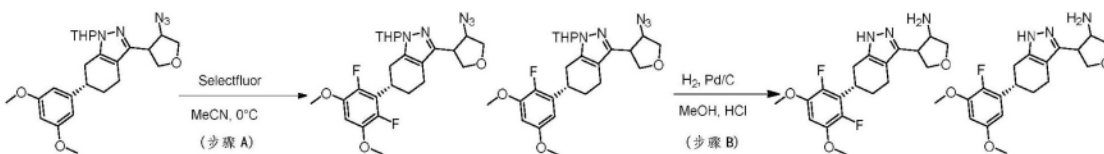
[0516] 进一步洗脱, 得到N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺, 为单一对映异构体 (P1, 9.43min, 4.6mg); (P2, 12.95分钟, 4.7mg)。

[0517] P1: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50-6.29 (m, 1H), 6.20 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.59 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.16 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.44 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 457.8 [M+H⁺].

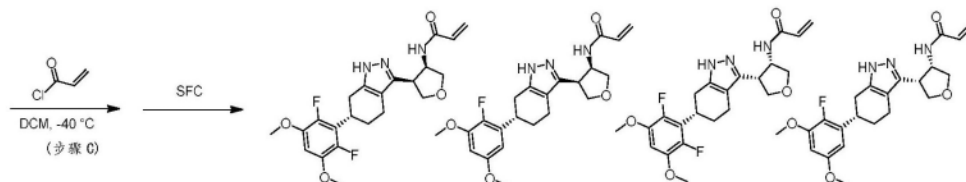
[0518] P2: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47-6.34 (m, 1H), 6.20 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 9H), 3.74 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.23 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.11 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 2.16 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 2.12-1.84 (m, 3H), 1.44 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 457.8 [M+H⁺].

[0519] 实施例S13

[0520] N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺, N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺, N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺和N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺的合成



[0521]



[0522] 步骤A: 将(6S)-3-(4-叠氨基四氢呋喃-3-基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑 (1.5g, 3.3mmol) 溶于MeCN (15mL) 中, 并冷却至0°C。将1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”, 2.3g, 6.6mmol) 溶于MeCN (10mL) 中, 并滴加到第一溶液中。将该混合物于室温搅拌过夜, 并然后减

压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(35mL),并加入水(45mL)。将该混合物用乙酸乙酯(25mLx2)萃取,并将合并的有机物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE:EA,10:1-4:1梯度洗脱)纯化,得到(6S)-3-(4-叠氨基四氢呋喃-3-基)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶和(6S)-3-(4-叠氨基四氢呋喃-3-基)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶的混合物,为淡黄色固体(660mg,混合物)。MS (ESI) m/z : 489.9, 471.8 [M+1]。

[0523] 步骤B:将(6S)-3-(4-叠氨基四氢呋喃-3-基)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶和(6S)-3-(4-叠氨基四氢呋喃-3-基)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶(660mg,粗品)的混合物溶于MeOH(15ml)中。加入Pd/C(150mg)和浓HCl水溶液(0.1ml)。将该混合物在 H_2 下在室温下搅拌12小时,并然后通过Celite®(J.T.Baker,Phillipsberg,NJ,硅藻土)过滤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,得到4-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺和4-((S)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺的混合物(70mg,粗品),为黄色固体。MS (ESI) m/z : 362.2, 380.2 [M+1]。

[0524] 步骤C:在-40℃下,向4-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺和4-((S)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-胺(70mg,粗品)和TEA(46mg,0.46mmol)的DCM(10mL)溶液中加入丙烯酰氯(11mg,0.12mmol),然后搅拌15分钟。将该混合物浓缩,将残余物通过反相HPLC(H_2O (0.05% TFA)-ACN(0.05% TFA) ACN由10%至100%,保持超过1分钟)和SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(DaiceI Corporation);流动相: CO_2 -EtOH(DEA))纯化,得到N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P1,6.4mg),N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P2,11.8mg),N-((3R,4R)-4-((S)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P3,1.8mg)和N-((3S,4S)-4-((S)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺(P4,5.3mg),为白色固体。

[0525] P1: ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 6.79-6.74(m,1H),6.17-6.10(m,2H),5.60-5.57(m,1H),4.84-4.73(m,1H),4.23-4.11(m,3H),3.86(s,6H),3.81-3.68(m,2H),3.41-3.34(m,1H),3.00-2.85(m,1H),2.81-2.60(m,2H),2.60-2.47(m,1H),2.27-2.06(m,1H),1.99-1.90(m,1H)。MS (ESI) m/z : 434.1 [M+1]。

[0526] P2: ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 6.79-6.74(m,1H),6.17-6.05(m,2H),5.59(dd,J=7.9,4.2Hz,1H),4.84-4.77(m,1H),4.27-4.10(m,3H),3.89-3.69(m,8H),3.41-3.31(m,1H),2.98-2.87(m,1H),2.81-2.62(m,2H),2.58-2.43(m,1H),2.23-2.09(m,1H),2.00-2.85(m,1H)。MS (ESI) m/z : 434.2 [M+1]。

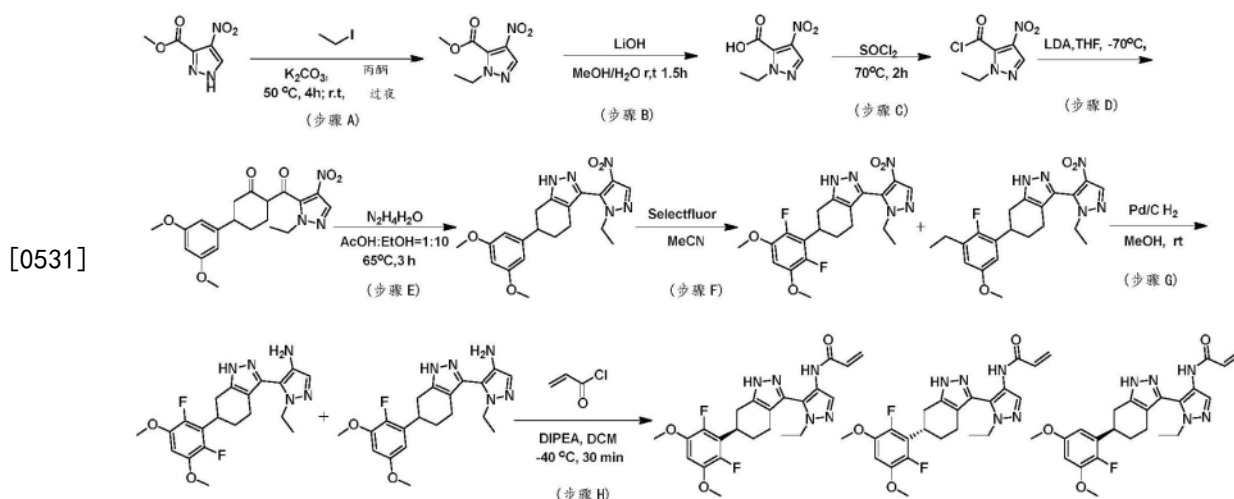
[0527] P3: ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 6.53-6.50(m,1H),6.36-6.35(m,1H),6.16-6.10(m,2H),5.60-5.57(m,1H),4.86-4.74(m,1H),4.27-4.10(m,3H),3.85-3.68(m,8H),3.30-3.14(m,1H),2.87-2.81(m,1H),2.76-2.48(m,3H),2.06-1.83(m,2H)。MS (ESI) m/z : 415.9 [M+1]。

[0528] P4: ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 6.53-6.50(m,1H),6.39-6.31

(m, 1H), 6.18-6.06 (m, 2H), 5.58 (dd, $J=7.9, 4.1$ Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 3H), 3.92-3.66 (m, 8H), 3.86-3.70 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 416.1 [M+1].

[0529] 实施例S14

[0530] (R)-N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺, (S)-N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺和 (R)-N-(1-乙基-5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0532] 步骤A: 将4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (15g, 87.7mmol)、碘乙烷 (16406mg, 105.19mmol) 和碳酸钾 (24.6g, 175.32mmol) 在丙酮 (150ml) 中的混合物于50°C搅拌4小时。在室温下搅拌过夜后, 将该混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=20:1-5:1) 纯化, 得到2-乙基-4-硝基吡唑-3-甲酸甲酯 (5900mg, 33.8%), 为淡黄色油状物。MS (ESI) m/z : 200.1 [M+H]⁺.

[0533] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 4.32 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.50 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

[0534] 步骤B: 向搅拌下的2-乙基-4-硝基吡唑-3-甲酸甲酯 (5900mg, 29.62mmol) 的MeOH (136ml) 溶液中加入氢氧化锂 (3546.7mg, 148.1mmol) 在34ml水中的溶液。将该反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将该反应混合物减压浓缩, 然后用2N盐酸水溶液调节至pH~4-5。将该混合物在室温下搅拌15分钟, 然后真空浓缩, 得到白色固体。加入EtOAc (100ml), 将悬浮液超声处理15分钟, 过滤, 将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液真空浓缩, 得到2-乙基-4-硝基吡唑-3-甲酸 (5200mg, 94.83%), 为白色固体。MS (ESI) m/z : 186.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 1H), 4.06 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0535] 步骤C: 将2-乙基-4-硝基吡唑-3-甲酸 (5200mg, 28.09mmol) 溶于SOCl₂ (30mL) 中, 然后溶于DMF (1mL) 中。将生成的混合物回流搅拌3小时。将该混合物真空浓缩, 得到2-乙基-4-硝基吡唑-3-甲酰氯 (5800mg), 为白色油状物。MS (ESI) m/z : 200.2 (甲酯) [M+H]⁺.

[0536] 步骤D: 在-70°C下, 在N₂保护下, 将LDA (24mL, 2M的THF溶液) 滴加到3-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-酮 (5600mg, 23.6mmol) 的THF (30mL) 溶液中。将该混合物于-70°C搅拌1.5小时, 然后温热至-40°C。在-40°C下逐滴添加2-乙基-4-硝基吡唑-3-甲酰氯 (5400mg,

26.3mmol)的THF(30mL)溶液,然后将生成的混合物温热至室温。将该反应混合物于室温搅拌过夜,并然后用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液真空浓缩,得到粗制的5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-羰基)环己-1-酮(8300mg),为褐色油状物。MS(ESI)m/z:402.2[M+H]⁺。

[0537] 步骤E:向5-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[(2-乙基-4-硝基吡唑-3-基)羰基]环己-1-酮(8300mg,粗品)的EtOH:AcOH=44:4.4(mL)溶液中加入水合肼(10mL,80%),将该混合物于65℃搅拌3小时,然后将该混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用PE:EtOAc=10:1-2:1洗脱,得到6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(2-乙基-4-硝基吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(3000mg),为黄色固体。

[0538] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.20(s,1H),6.40(dd,J=17.6,2.1Hz,3H),4.14(dd,J=14.2,7.1Hz,2H),3.80(d,J=4.2Hz,6H),3.07(d,J=14.6Hz,2H),2.88-2.81(m,1H),2.48(t,J=14.0Hz,2H),2.12(d,J=13.2Hz,1H),1.91(s,1H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ESI)m/z:398.2[M+H]⁺。

[0539] 步骤F:将6-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(2-乙基-4-硝基吡唑-3-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(3000mg,7.55mmol)溶于MeCN(30mL)中,并将该溶液冷却至0℃。将1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (“Selectfluor”,5350mg,15.1mmol)溶于MeCN(150mL)中,并滴加到第一溶液中。将该混合物于室温搅拌过夜,并然后减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(35mL)。将水(45mL)加入到该溶液中。将该混合物用乙酸乙酯(25mLx2)萃取,将合并的有机物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1-2:1)纯化,得到6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑,MS(ESI)m/z:434.2[M+H]⁺,和3-(1-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑的混合物,为淡黄色固体(840mg,混合物)。MS(ESI)m/z:416.2[M+H]⁺。

[0540] 步骤G:将6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和3-(1-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑(840mg,粗品)的混合物溶于MeOH(15mL)中。加入Pd/C(90mg)。将该混合物在 H_2 气氛下在室温下搅拌24小时,并然后通过Celite®(J.T.Baker,Phillipsberg,NJ,硅藻土)过滤。将滤液减压浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,得到1-乙基-5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺和5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-胺的混合物(400mg,粗品),为褐色固体。MS(ESI)m/z:404.2,386.3[M+H]⁺。

[0541] 步骤H:向5-[6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基]-1-乙基吡唑-4-胺(400mg,0.99mmol)的DCM(10mL)溶液中加入DIPEA(383.85mg,2.97mmol)。将该反应混合物冷却至-40℃,然后逐滴添加丙烯酰氯(89.6mg,0.99mmol)的DCM(2mL)溶液。将该反应混合物于-40℃搅拌30分钟。将水(15mL)和DCM(30mL)加入到该反应混合物中。将该有机物用盐水(15mL)洗涤,并在减压下浓缩。将获得的残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,得到外消旋的产物(310mg,粗品),为褐色固体,将其通过SFC分离,得到(R)-N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-乙基-1H-

吡唑-4-基)丙烯酰胺(P1,64.5mg,白色固体)和(S)-N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺(P2,72.4mg,白色固体)以及(R)-N-(1-乙基-5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺(P3,29.6mg,白色固体)。

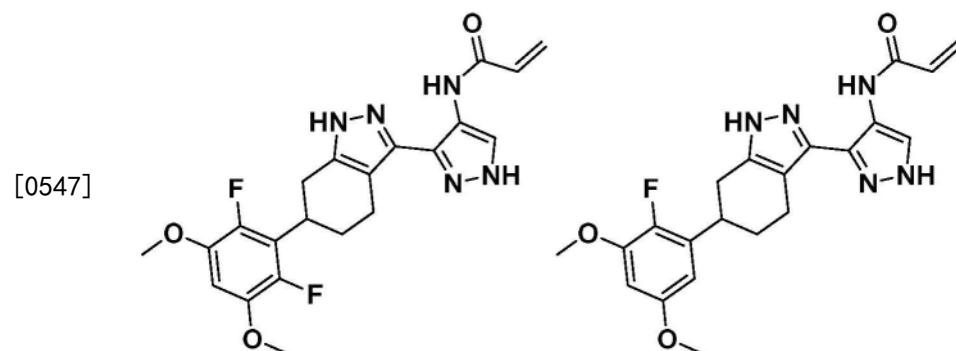
[0542] P1: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 2H), 6.57 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 6.33-6.24 (m, 1H), 5.72 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.52 (s, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.97 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 2.57 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). MS (ESI) m/z : 458.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0543] P2: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.72 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.58 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.05 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 1.39 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ESI) m/z : 458.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0544] P3: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.47-6.37 (m, 2H), 6.32-6.21 (m, 2H), 5.72 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.81 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.38 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ESI) m/z : 440.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0545] 实施例S15

[0546] N-(3-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺和N-(3-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0548] 通过类似于实施例S14中所述的方法,省略步骤A并使用步骤B中的4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯,制备N-(3-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺和N-(3-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。

[0549] N-(3-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的对映异构体1(P1): ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 6.81 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.43 (dt, $J=39.9, 13.6\text{Hz}$, 2H), 5.81 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.91 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.29 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 2.05 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 430 $[\text{M}+1]$ 。

[0550] N-(3-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡

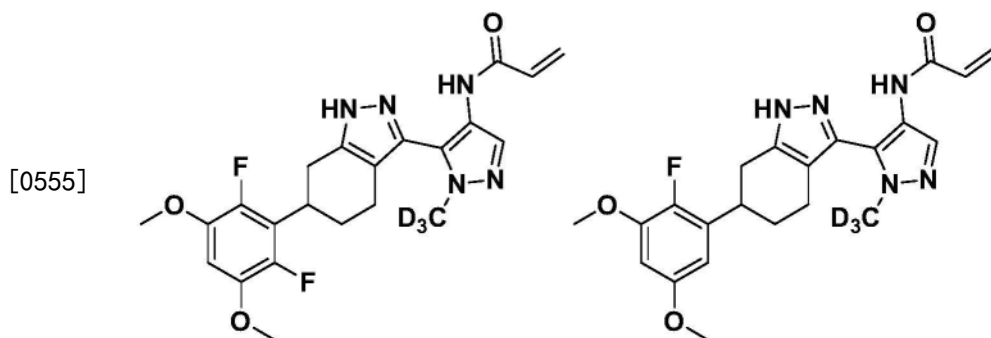
唑-4-基) 丙烯酰胺的对映异构体2(P2): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 6.81 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J=16.7, 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.92 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.29 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.05 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 430 [M+1].

[0551] N-(3-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺的对映异构体1(P3): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 6.56 (dd, $J=6.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.50-6.42 (m, 2H), 6.35 (dd, $J=17.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.00 (dd, $J=15.8, 4.9\text{Hz}$, 2H), 2.83 (dd, $J=15.5, 10.7\text{Hz}$, 2H), 2.04 (dd, $J=14.0, 8.9\text{Hz}$, 2H). MS (ESI) m/z : 412 [M+1].

[0552] N-(3-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺的对映异构体2(P4): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD): δ 8.24 (s, 0H), 6.56 (dd, $J=6.9, 2.8\text{Hz}$, 0H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.37 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 0H), 5.81 (dd, $J=10.1, 1.6\text{Hz}$, 0H), 3.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (s, 0H), 3.00 (dd, $J=15.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 2.85 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 412 [M+1].

[0553] 实施例S16

[0554] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺和N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺的合成



[0556] 通过类似于实施例S14中所述的方法,用碘甲烷-d3代替步骤A中的碘乙烷,制备N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺和N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺。

[0557] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺的对映异构体1(P1): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 12.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.93 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (dd, $J=17.0, 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.19 (dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.66 (dd, $J=10.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.39 (s, 1H), 2.93 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.11 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 1.91 (s, 1H). MS (ESI) m/z : 447 [M+H⁺].

[0558] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基) 丙烯酰胺的对映异构体2(P2): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 12.93 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 9.42 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=12.3, 4.1\text{Hz}$, 1H), 6.57-6.48 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.65 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.82 (m, 6H), 3.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.07 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 1.91 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H).

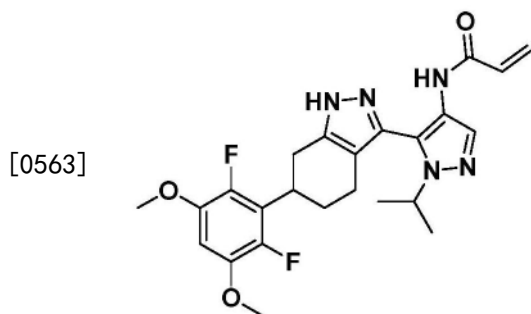
=3.4Hz, 1H) .MS (ESI)m/z:447[M+H⁺].

[0559] N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的对映异构体1(P3):¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 12.90(s,1H), 9.43(s,1H), 7.82(s,1H), 6.61(dd, J=7.0, 2.8Hz, 1H), 6.55-6.46(m, 2H), 6.18(dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.66(dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.27(d, J=5.3Hz, 1H), 2.90(dd, J=15.7, 5.2Hz, 1H), 2.84-2.73(m, 1H), 2.36(d, J=19.3Hz, 2H), 1.89(s, 2H) .MS (ESI)m/z:429[M+H⁺].

[0560] N-(5-(6-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的对映异构体2(P4):¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 12.90(s,1H), 9.43(s,1H), 7.82(s,1H), 6.61(dd, J=7.0, 2.8Hz, 1H), 6.55-6.46(m, 2H), 6.18(dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.66(dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.27(d, J=5.3Hz, 1H), 2.90(dd, J=15.7, 5.2Hz, 1H), 2.84-2.73(m, 1H), 2.36(d, J=19.3Hz, 2H), 1.89(s, 2H) .MS (ESI)m/z:429[M+H⁺].

[0561] 实施例S17

[0562] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



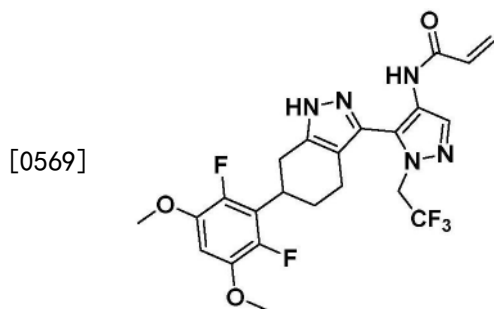
[0564] 通过类似于实施例S14中所述的方法,用2-碘丙烷代替步骤A中的碘乙烷,制备N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。

[0565] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的对映异构体1(P1):¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 8.04(s,1H), 6.82(s,1H), 6.42(d, J=10.0Hz, 1H), 6.35(d, J=1.9Hz, 1H), 5.73(dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 4.57(s,1H), 3.89(s,6H), 3.60-3.48(m,1H), 3.19-3.05(m,1H), 2.96(dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 2.52(s,2H), 2.32-2.18(m,1H), 2.02(t, J=13.1Hz, 1H), 1.48(d, J=6.7Hz, 3H), 1.40(d, J=6.6Hz, 3H) .MS (ESI)m/z:472[M+H⁺].

[0566] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-3-基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的对映异构体2(P2):¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 8.04(s,1H), 6.82(s,1H), 6.42(d, J=10.0Hz, 1H), 6.35(d, J=1.9Hz, 1H), 5.73(dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 4.57(s,1H), 3.89(s,6H), 3.60-3.48(m,1H), 3.19-3.05(m,1H), 2.96(dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 2.52(s,2H), 2.32-2.18(m,1H), 2.02(t, J=13.1Hz, 1H), 1.48(d, J=6.7Hz, 3H), 1.40(d, J=6.6Hz, 3H) .MS (ESI)m/z:472[M+H⁺].

[0567] 实施例S18

[0568] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺的合成



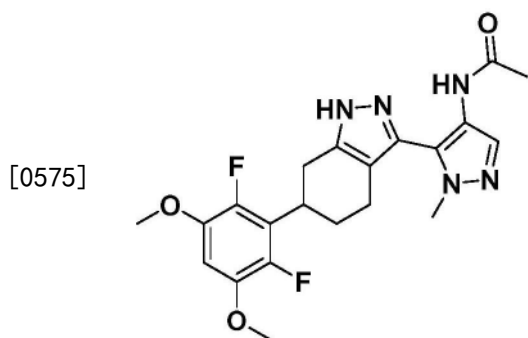
[0570] 通过类似于实施例S14中所述的方法,用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯代替步骤A中的碘乙烷,制备N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺。

[0571] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺的对映异构体1 (P1): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 13.02(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.01(s, 1H), 6.93(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.56-6.49(m, 1H), 6.22(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 5.69(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.50(m, 2H), 3.86(s, 6H), 3.42-3.35(m, 1H), 2.96-2.85(m, 2H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.35-2.28(m, 1H), 2.15-2.03(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H). MS (ESI) m/z : 511.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0572] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺的对映异构体2 (P2): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 13.02(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.01(s, 1H), 6.93(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.56-6.46(m, 1H), 6.25-6.15(m, 1H), 5.69(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.25-5.20(m, 2H), 3.86(s, 6H), 3.45-3.35(m, 1H), 2.96-2.85(m, 2H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.11-2.05(m, 1H), 1.93-1.85(m, 1H). MS (ESI) m/z : 511.6 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0573] 实施例S19

[0574] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酰胺的合成



[0576] 通过类似于实施例S1中所述的方法,用乙酰氯代替步骤F中的丙烯酰氯,制备N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酰胺。

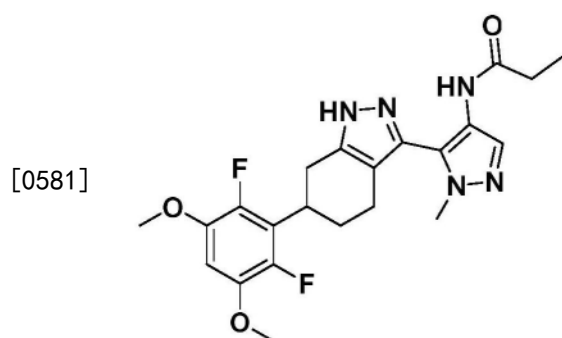
[0577] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酰胺的对映异构体1 (P1): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ : 12.87(s, 1H), 9.16

(s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (dd, J=17.3, 10.6Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.41 (d, J=12.1Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.96 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 432.1 [M+1].

[0578] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酰胺的对映异构体2 (P2): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 12.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (dd, J=17.4, 10.7Hz, 1H), 3.47-3.25 (m, 1H), 2.92 (d, J=10.7Hz, 2H), 2.41 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.10 (t, J=8.7Hz, 1H), 1.97 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 432.1 [M+1].

[0579] 实施例S20

[0580] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺的合成



[0582] 通过类似于实施例S1中所述的方法,用丙酰氯代替步骤F中的丙烯酰氯,制备N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺。

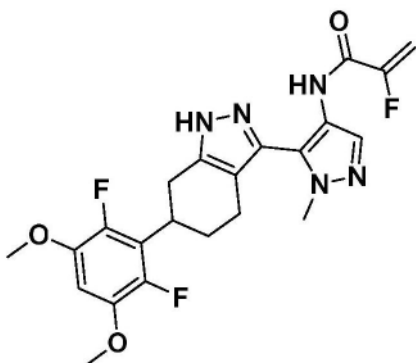
[0583] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺的对映异构体1 (P1): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (dd, J=18.0, 11.4Hz, 1H), 2.92 (d, J=10.5Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.26 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.11 (d, J=10.9Hz, 1H), 1.92 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.02 (t, J=7.6Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 445.8 [M+H⁺].

[0584] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙酰胺的对映异构体2 (P2): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (dd, J=18.0, 11.4Hz, 1H), 2.92 (d, J=10.5Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.26 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.11 (d, J=10.9Hz, 1H), 1.92 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.02 (t, J=7.6Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 445.8 [M+H⁺].

[0585] 实施例S21

[0586] N-(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-氟丙烯酰胺

[0587]



[0588] 通过类似于实施例S1中所述的方法,用2-氟丙烯酰氯代替步骤F中的丙烯酰氯,制备(5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟丙烯酰胺。

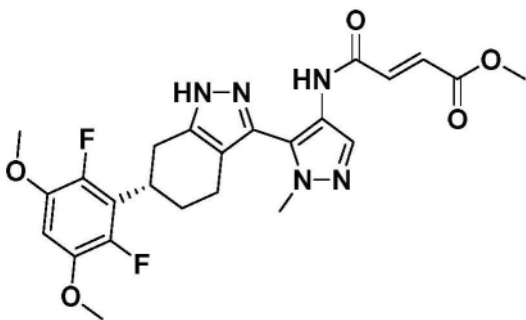
[0589] (5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟丙烯酰胺的对映异构体1(P1): ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.98(s, 1H), 9.73(s, 1H), 7.70(s, 1H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.64(d, J=44.6Hz, 1H), 5.39-5.34(m, 1H), 3.86(s, 6H), 3.83(s, 3H), 3.36(s, 1H), 2.93(d, J=8.4Hz, 2H), 2.49-2.46(m, 2H), 2.08(s, 1H), 1.92(d, J=11.9Hz, 1H). MS (ESI)m/z: 462.4[M+H⁺].

[0590] (5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟丙烯酰胺的对映异构体2(P2): ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.98(s, 1H), 9.74(s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.94(d, J=8.3Hz, 1H), 5.71-5.58(m, 1H), 5.39-5.34(m, 1H), 3.86(s, 6H), 3.82(s, 3H), 3.39(s, 1H), 2.93(d, J=8.7Hz, 2H), 2.49-2.46(m, 2H), 2.08(s, 1H), 1.92(d, J=10.3Hz, 1H). MS (ESI)m/z: 462.4[M+H⁺].

[0591] 实施例S22

[0592] (S,E)-4-((5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯的合成

[0593]

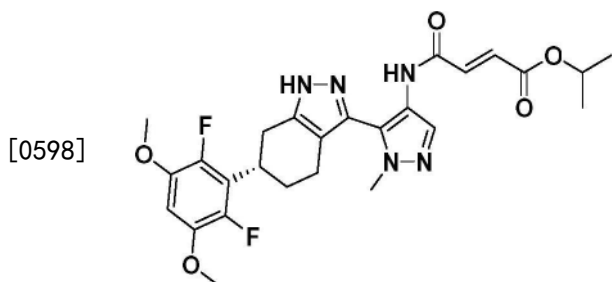


[0594] 通过类似于实施例S1中所述的方法,用(E)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯酸代替步骤F中的丙烯酰氯,制备(S,E)-4-((5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸甲酯。

[0595] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44(s, 1H), 8.23(s, 1H), 6.98(dd, J=44.4, 15.3Hz, 2H), 6.60(t, J=8.0Hz, 1H), 3.95-3.87(m, 9H), 3.83(s, 3H), 3.58(s, 1H), 3.15(d, J=11.8Hz, 1H), 3.00(dd, J=16.0, 5.3Hz, 1H), 2.66(s, 2H), 2.25(d, J=36.4Hz, 1H), 2.17-2.03(m, 1H). MS (ESI)m/z: 503.1[M+H⁺].

[0596] 实施例S23

[0597] (S,E)-4-((5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸异丙基酯的合成

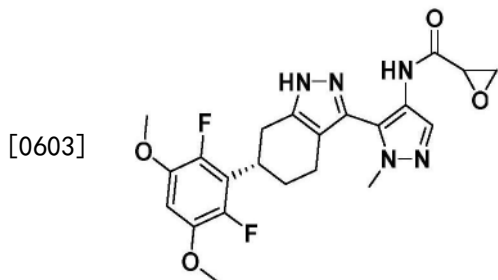


[0599] 通过类似于实施例S1中所述的方法,用(E)-4-异丙氧基-4-氧代丁-2-烯酸代替步骤F中的丙烯酰氯,制备(S,E)-4-((5-(6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-氧代丁-2-烯酸异丙基酯。

[0600] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.99 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 6.60 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.31-5.03 (m, 1H), 3.91 (s, 9H), 3.58 (s, 1H), 3.15 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.31 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H). MS (ESI) m/z : 530.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0601] 实施例S24

[0602] N-(5-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)环氧乙烷-2-甲酰胺的合成

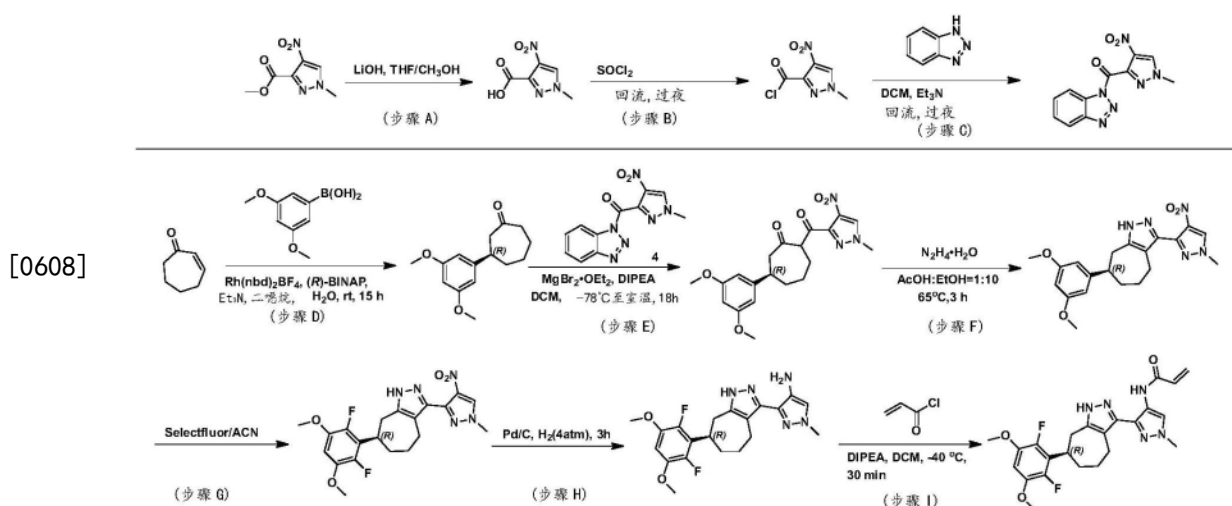


[0604] 通过类似于实施例S1中所述的方法,用环氧乙烷-2-甲酸代替步骤F中的丙烯酰氯,制备N-(5-((S)-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)环氧乙烷-2-甲酰胺。

[0605] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=35.1\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.89 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 3H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.06 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 460.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0606] 实施例S25

[0607] (R)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)丙烯酰胺的合成



[0609] 步骤A: 将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(100g, 0.5mol)、LiOH(24g, 1.0mol)在THF(900ml)/CH₃OH(100ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。将该溶液蒸发,并将残余物用H₂O稀释,调节至pH=3,用乙酸乙酯(3*200ml)萃取并合并,将有机层蒸发,得到1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(80g, 87%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI)m/z: 172.0[M+H]⁺

[0610] 步骤B: 在圆底烧瓶中放入1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(50g, 3.18mol)、200mL SOCl₂和0.5ml DMF。该烧瓶装有回流冷凝器,并将该混合物于76°C回流1小时。蒸发SOCl₂,并将残余物用DCM洗涤,得到1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯,为淡黄色固体(50g, 90%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。

[0611] 步骤C: 在室温下,将Et₃N(4.24g, 42mmol, 1.2eq)逐滴添加到搅拌下的1H-1,2,3-苯并三唑(5.0g, 42mmol, 1.2eq)的无水CH₂Cl₂(120mL)溶液中,随后缓慢加入(经10分钟)1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯(9.34g, 49.28mmol, 1.4eq)(氩气气氛)。然后将该溶液温热至40°C并搅拌3小时,然后蒸发,得到(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮,为淡黄色粉末(无需纯化即可用于下一步)。MS (ESI)m/z: 272.9[M+H]⁺

[0612] 步骤D: 向(3,5-二甲氧基苯基)硼酸(125g, 1.13mol)的二噁烷(1800ml)溶液中加入Rh(nbd)₂BF₄(6.35g, 0.017mol)和(R)-BINAP(12.7g, 0.020mol)。将该混合物在室温下搅拌5小时。然后将Et₃N(114.6g, 1.13mol)、环庚-2-烯-1-酮(268.5g, 1.47mol)和60ml水加入到该混合物中。将烧瓶抽空并用氮气吹扫。将该混合物在30°C下搅拌12小时。一旦LCMS表明该反应已完成,将该混合物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,将该溶液蒸发,并将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA, 梯度洗脱, 5:1至2:1)纯化,得到(R)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮,为淡黄色油状物(250g, 89%)。MS (ESI)m/z: 249.0[M+H]⁺

[0613] 步骤E: 将(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮溶于CH₂Cl₂(750mL)中,并将该混合物使用干冰/乙醇浴冷却至-78°C。将MgBr₂·OEt₂(113.5g, 0.44mol, 2.5eq)加入到该溶液中,随后加入(R)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(43.6g, 0.176mol, 1.0eq)的250mL CH₂Cl₂溶液,然后将该混合物于-78°C搅拌30分钟。将DIEA(68.2g, 0.528mol, 3.0eq)逐滴添加到该溶液中。将该混合物再搅拌3小时,同时将其温热至室温。然后加入饱和的NH₄Cl水溶液(200mL),并继续搅拌5分钟。将水层用CH₂Cl₂(5x500mL)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并减压除去该溶剂,得到粗

产物(70g,粗品),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 402.1 $[M+H]^+$

[0614] 步骤F:将(R)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)-环庚-1-酮(70g,0.17mol)和水合肼(21.5g,0.43mmol)加入到EtOH(550mL)和AcOH(55mL)的混合物中。将该混合物于60℃搅拌0.5小时。当LCMS显示该反应已完成,将该反应混合物在70℃下蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱法(DCM,0-2.5%MeOH)纯化,得到(R)-7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(55g,75%,经两步),为黄色固体。MS (ESI) m/z : 397.9 $[M+H]^+$

[0615] 步骤G:将7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(20g,0.05mmol)的CH₃CN(4L)溶液使用冰浴冷却至0℃。分批加入Selectfluor(25g,0.10mol)。将生成的溶液在室温下搅拌2小时。然后将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM,0-2.5%MeOH)纯化,得到(R)-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑,MS (ESI) m/z : 434.1 $[M+H]^+$ 和(R)-7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑,MS (ESI) m/z : 416.1 $[M+H]^+$ 的混合物,为白色固体(9g,30%)。

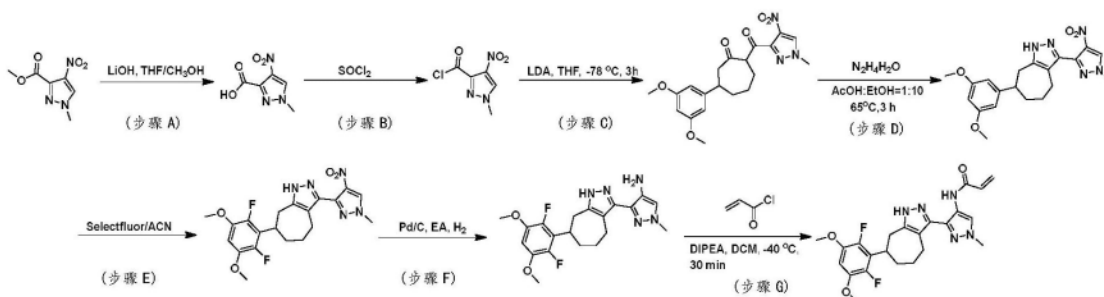
[0616] 步骤H:在H₂气氛下,将(R)-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(5g,10.4mmol,为与(R)-7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑的混合物)、Pd/C(1.5g)在MeOH/乙酸乙酯(50/5ml)中的悬浮液于40℃搅拌过夜。滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM,0-3%MeOH)纯化,得到(R)-3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺(1.9g,为与(R)-3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺的混合物),为褐色固体。MS (ESI) m/z : 390 $[M+H]^+$

[0617] 步骤I:在-40℃下,向(R)-3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺(1.9g,含有(R)-3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺的混合物,4.65mmol)和DIPEA(1.8g,14.0mmol)在DCM(200mL)中的混合物中加入丙烯酰氯(380mg,4.2mmol),并将该混合物搅拌15分钟。除去溶剂,并将残余物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC(色谱柱:Chiralpak-AD(DaiceI Corporation);流动相:CO₂-EtOH(DEA))进一步纯化,得到(R)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺(43mg),为白色固体。

[0618] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ12.70(s,1H),10.08(s,1H),8.22(s,1H),6.91(s,1H),6.47-6.34(m,1H),6.20(d,J=16.8Hz,1H),5.75(d,J=8.8Hz,1H),3.86(s,9H),3.74(s,1H),3.58(s,1H),3.23(d,J=13.4Hz,1H),3.11(t,J=10.9Hz,1H),2.87(d,J=15.3Hz,1H),2.16(d,J=10.9Hz,1H),2.12-1.84(m,3H),1.44(d,J=12.1Hz,1H)。MS (ESI) m/z : 457.8 $[M+H]^+$

[0619] 实施例S26

[0620] (S)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



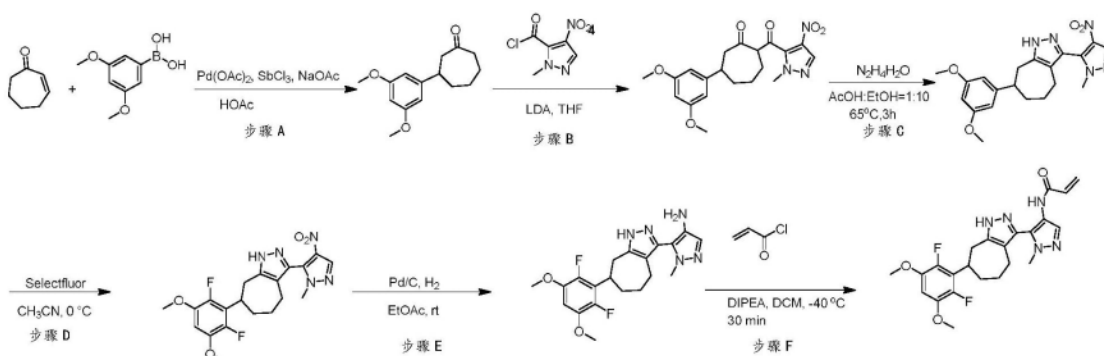
[0621]

[0622] 通过实施例S12中所述的外消旋法制备(S)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。将产物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC进一步纯化。

[0623] $P1: {}^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50-6.29 (m, 1H), 6.20 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.59 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.16 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.44 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 457.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0624] 实施例S27

[0625] (R)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



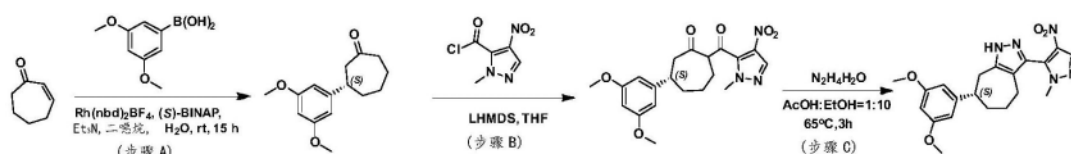
[0626]

[0627] 通过实施例S4中所述的外消旋法制备(R)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。将产物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC进一步纯化。

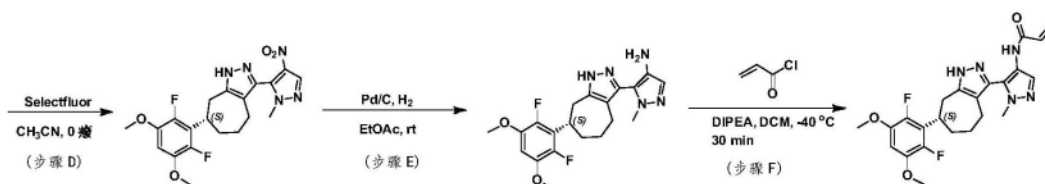
[0628] $P1: {}^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 6.18 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 5.65 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.87 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 457.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0629] 实施例S28

[0630] (S)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0631]



[0632] 步骤A:向(3,5-二甲氧基苯基)硼酸(125g,1.13mol)的二噁烷(1800ml)溶液中加入 $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ (6.35g,0.017mol)和(S)-BINAP(12.7g,0.020mol)。将该混合物在室温下搅拌5小时。然后加入 Et_3N (114.6g,1.13mol)、环庚-2-烯-1-酮(268.5g,1.47mol)和60ml水。将烧瓶抽空并用氮气吹扫。将该混合物在30℃下搅拌12小时。一旦LCMS表明该反应已完成,将该混合物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,得到(S)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮,为淡黄色油状物(250g,89%)。MS(ESI)m/z:249.0[M+H]⁺

[0633] 步骤B:在-78℃下,向(S)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(51.4g,0.21mol,1.0eq)的THF(1.0L)溶液中加入LHMDS(0.22L,1.1eq)在液氮-乙酸乙酯浴中的溶液(添加持续50分钟),然后将该混合物缓慢温热至-40℃,并搅拌1小时。在-78℃下,将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰氯(43.6g,0.23mol,1.1eq)单独加入到上述溶液中(添加过程持续30分钟),将该混合物再搅拌30分钟,然后缓慢温热至室温(保持在液氮-乙酸乙酯浴中),在室温下继续搅拌另外2小时后,将该混合物通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液来淬灭。分离THF层,并将水层进一步用乙酸乙酯(2*500mL)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到固体(60g,粗品),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS(ESI)m/z:402.1[M+H]⁺

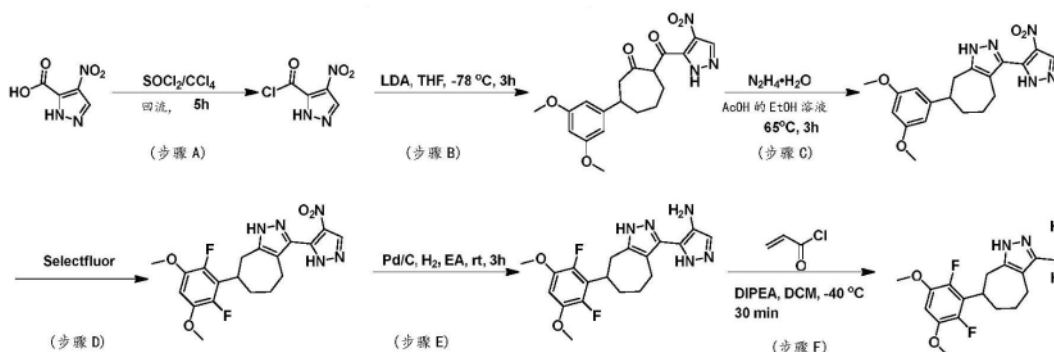
[0634] 步骤C:将(6S)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环庚-1-酮(60g,0.15mol,1.0eq)和水合肼(22.5g,0.45mol,3.0eq)加入到乙酸和EtOH的混合物(1200mL,乙酸/EtOH=1:10)中。将该混合物于50℃搅拌3小时。将该反应溶液蒸发,并用饱和的NaCl水溶液稀释,用EA(400mL)萃取,并将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,得到(S)-7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(33g,40%,经步骤B和C的两步),为淡黄色固体。MS(ESI)m/z:397.9[M+H]⁺

[0635] 步骤D-F:通过类似于针对(R)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺所述的方法,制备(S)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。将产物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC进一步纯化。

[0636] ¹H NMR(400MHz,DMSO)δ12.89(s,1H),9.38(s,1H),7.81(s,1H),6.90(t,J=7.8Hz,1H),6.48(dd,J=16.9,10.2Hz,1H),6.18(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.65(d,J=10.2Hz,1H),3.89(s,6H),3.72(s,3H),3.28-3.13(m,2H),2.88(d,J=13.6Hz,1H),2.38-2.30(m,2H),2.20-1.98(m,2H),1.92-1.79(m,1H),1.54-1.39(m,1H)。MS(ESI)m/z:457.5[M+H]⁺

[0637] 实施例S29

[0638] (R)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



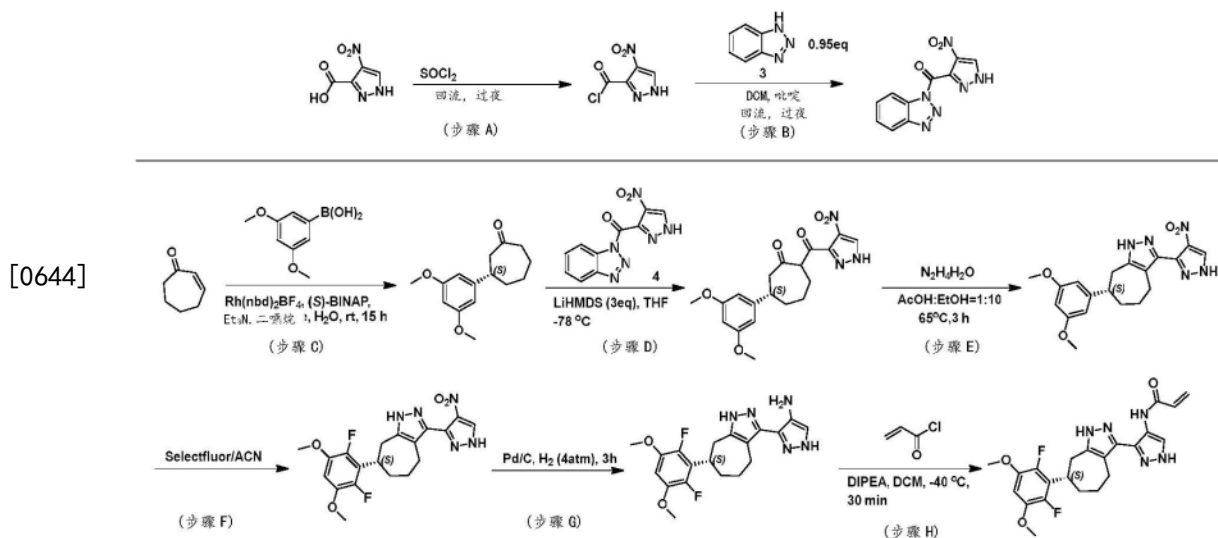
[0639]

[0640] 通过实施例S11中所述的方法,制备(R)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。将产物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC进一步纯化。

[0641] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, $J=29.8\text{Hz}$, 1H), 3.19 (dt, $J=22.8, 11.6\text{Hz}$, 2H), 2.87 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 2.33-1.78 (m, 4H), 1.45 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H). MS (ESI) m/z : 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0642] 实施例S30

[0643] (S)-N-(5-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0644]

[0645] 步骤A: 在圆底烧瓶中加入4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(500g, 3.18mol)、2000mL SOCl_2 和5ml DMF。该烧瓶装有回流冷凝器,并将该混合物于76℃回流1小时。蒸发 SOCl_2 ,并将残余物用DCM洗涤,得到淡黄色固体(500g, 90%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。

[0646] 步骤B: 在室温下,将吡啶(21.5mL, 0.27mol, 0.95eq)通过注射器逐滴添加到搅拌下的1H-1,2,3-苯并三唑(31.8g, 0.27mol, 0.95eq)的无水 CH_2Cl_2 (1.0L)溶液中,随后缓慢地加入4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯(50.7g, 0.29mol, 1.0eq)(氩气气氛)。添加过程经30分钟完成。将该混合物在室温下搅拌30分钟,然后温热至40℃,并搅拌过夜,然后将溶剂蒸发,得到

(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮,为白色粉末(其不需进一步纯化而用于下一步骤)。MS (ESI)m/z:258.8[M+H]⁺

[0647] 步骤C:向(3,5-二甲氧基苯基)硼酸(125g,1.13mol)的二噁烷(1800ml)溶液中加入Rh(nbd)₂BF₄(6.35g,0.017mol)和(S)-BINAP(12.7g,0.020mol)。将该混合物在室温下搅拌5小时。然后将Et₃N(114.6g,1.13mol)、环庚-2-烯-1-酮(268.5g,1.47mol)和60ml水加入到该混合物中。将烧瓶抽空并用氮气吹扫。将该混合物于30℃搅拌12小时。当LCMS分析表明该反应已完成时,将该混合物用盐水洗涤,将有机物经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=5:1-2:1)纯化,得到油状的(S)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(250g,89%)。MS (ESI)m/z:249[M+H]⁺

[0648] 步骤D:在-78℃下,使用液氮-乙酸乙酯浴,向(S)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮(51.4g,0.21mol,1.0eq)的THF(1.0L)溶液中加入LHMDS(0.62L,3.0eq)(添加持续50分钟),然后将该混合物缓慢温热至-40℃,并搅拌1小时。然后在-78℃下,将(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮单独加入到上述溶液中(添加过程持续30分钟),将该混合物再搅拌30分钟,然后缓慢温热至室温(保持在液氮-乙酸乙酯浴中)。在室温下继续搅拌另外2小时。将该混合物用饱和的NH₄Cl水溶液淬灭。将有机层分离,并将水层进一步用EA(2*500mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到固体(60g,粗品),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI)m/z:387.8[M+H]⁺

[0649] 步骤E:将(6S)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)环庚-1-酮(60g,0.15mol,1.0eq)和水合肼(22.5g,0.45mol,3.0eq)溶于乙酸/EtOH的混合物(1200mL,乙酸/EtOH=1:10)中。将该混合物于50℃搅拌3小时。将该反应溶液蒸发,并用饱和的NaCl水溶液稀释,用EA(400mL)萃取,并将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,得到(S)-7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[c]吡唑(53g,70%,步骤D和E的两步),为淡黄色固体。MS (ESI)m/z:383.9[M+H]⁺

[0650] 步骤F:将(S)-7-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚并[c]吡唑(40g,104.3mmol)在CH₃CN(3000ml)中的悬浮液使用冰浴冷却至4℃。加入Selectfluor(73.8g,208.6mmol)。将生成的溶液于4℃搅拌2小时。将该反应混合物用NaHCO₃水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并将滤液浓缩,得到标题化合物(50g,粗品),为黄色固体。MS (ESI)m/z:420[M+H]⁺

[0651] 步骤G:在H₂气氛下,将(S)-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-(4-硝基-1H-吡唑-3-基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑(50g,104.3mmol)、Pd/C(15g)在MeOH/乙酸乙酯(500/50ml)中的悬浮液于40℃搅拌过夜。通过Celite[®]填料(J.T.Baker,Phillipsberg,NJ,硅藻土)滤出Pd/C,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM,0-2.5%MeOH)纯化,得到(S)-3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺(19g,为与(S)-3-(7-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺的混合物),为褐色固体。MS (ESI)m/z:390[M+H]⁺

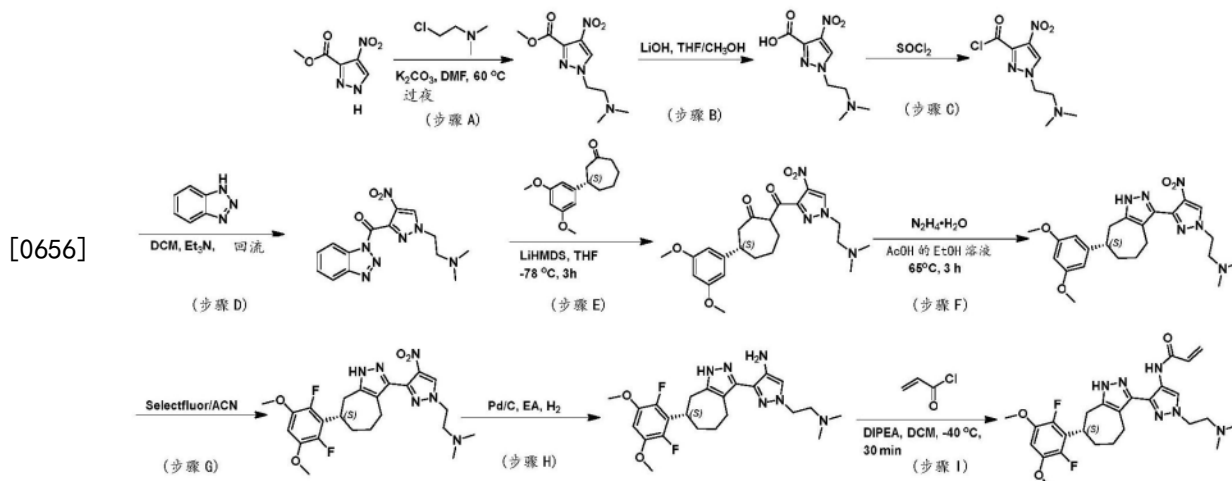
[0652] 步骤H:在-40℃下,向(S)-3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-胺(19g,48.8mmol)和DIPEA(12.3g,122mmol)的DCM(100mL)溶液中逐滴添加丙烯酰氯(3.9g,43.92mmol)。将生成的混合物搅拌15分钟。将该混

合物浓缩,通过反相HPLC和SFC纯化,得到白色固体的(S)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺(P=2.4g)。

[0653] P: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.41 (d, J=11.1Hz, 1H), 6.20 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.74 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.64 (d, J=29.8Hz, 1H), 3.19 (dt, J=22.8, 11.6Hz, 2H), 2.87 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.33-1.78 (m, 4H), 1.45 (d, J=12.3Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H]⁺

[0654] 实施例S31

[0655] (S)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0657] 步骤A:向4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(140g,0.82mol,1.0eq)的1000mL DMF溶液中加入2-氯-N,N-二甲基乙-1-胺(92g,0.9mol,1.1eq)和 K_2CO_3 (226g,1.64mol,2.0eq)。将该反应于60℃搅拌14小时。然后将该混合物减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(1L),用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=20:1-1:1)纯化,得到1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(77g,35%),为淡黄色油状物。MS (ESI) m/z: 242.9 [M+H]⁺。

[0658] 步骤B:将1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(77g,0.32mol)、LiOH(26.7g,0.64mol)在THF(250ml)/ CH_3OH (250ml)/ H_2O (100ml)中的混合物在室温下搅拌2小时。将该溶液蒸发,并将残余物用 H_2O 稀释,调节至pH=6,浓缩,并过滤,得到1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(55g,72%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。MS (ESI) m/z: 172.0 [M+H]⁺。

[0659] 步骤C:在圆底烧瓶中放入1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸(71g,0.29mol)、300mL SOCl_2 和5ml DMF。该烧瓶装有回流冷凝器,并将该混合物于76℃回流2小时。蒸发 SOCl_2 ,并将残余物用DCM洗涤,得到淡黄色固体的1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯(90g,89%),其不需进一步纯化而用于下一步骤。

[0660] 步骤D:在室温下,将三乙胺(15.1mL,0.27mol,0.95eq)通过注射器逐滴添加到搅拌下的1H-1,2,3-苯并三唑(31.8g,0.19mol,0.95eq)的无水 CH_2Cl_2 (1.0L)溶液中,随后用30分钟的时间缓慢地加入1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰氯(50g,0.20mol,1.0eq)。将该溶液在室温下搅拌30分钟,然后温热至40℃,并搅拌6小时,然后蒸

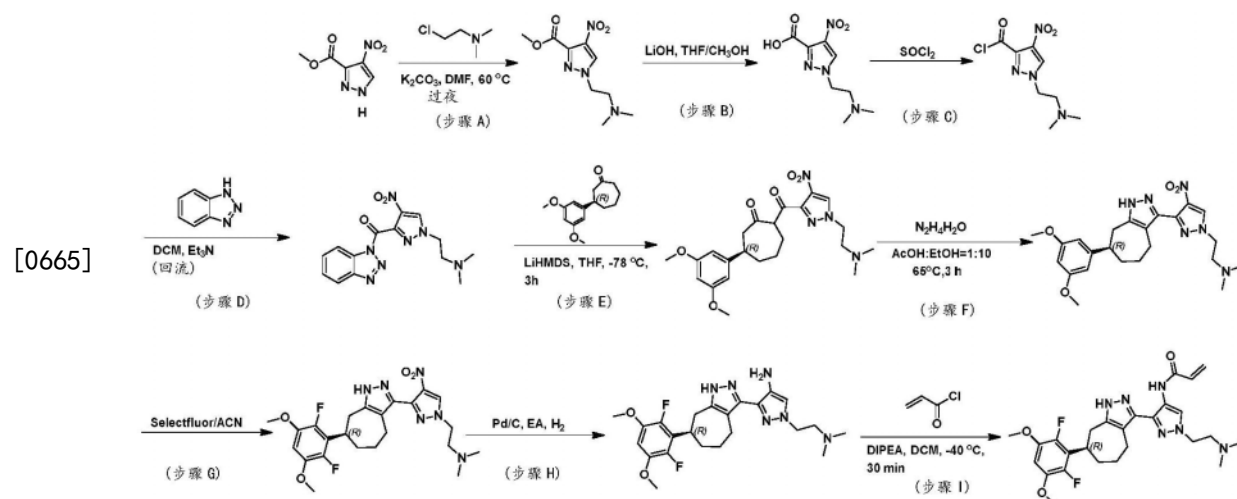
发,得到(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮,为白色粉末(无需纯化即可用于下一步)。MS (ESI)m/z:329.8[M+H]⁺

[0661] 步骤E-I:通过类似于实施例S30用于制备(S)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺中所述的方法,用上述步骤D中获得的(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮代替步骤E中的(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)(4-硝基-1H-吡唑-3-基)甲酮,制备(S)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。将产物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC进一步纯化。

[0662] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.67 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 6.91 (t, J=8.3Hz, 1H), 6.41 (dd, J=16.7, 9.9Hz, 1H), 6.19 (dd, J=17.0, 1.7Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.22 (td, J=6.4, 3.6Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.28-3.08 (m, 3H), 2.86 (d, J=14.6Hz, 1H), 2.66 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.02 (dd, J=18.1, 12.6Hz, 2H), 1.50-1.34 (m, 2H)。MS (ESI)m/z:514.7[M+H]⁺

[0663] 实施例S32

[0664] (R)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的合成



[0666] 还通过类似于实施例S31中所述的方法,用(R)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮代替步骤E中的(S)-3-(3,5-二甲氧基苯基)环庚-1-酮,制备(R)-N-(3-(7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4,5,6,7,8-六氢环庚并[c]吡唑-3-基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺。将产物通过反相HPLC纯化,随后通过SFC进一步纯化。

[0667] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.69 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.91 (t, J=8.3Hz, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 6.20 (dd, J=17.0, 1.7Hz, 1H), 5.75 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.56 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.87 (d, J=14.5Hz, 1H), 2.66 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.07 (dd, J=34.1, 21.1Hz, 4H), 1.52-1.39 (m, 1H)。MS (ESI)m/z:514.7[M+H]⁺

[0668] 生物实施例

[0669] 多种测定方法可用于评估化合物对成纤维细胞生长因子受体4 (FGFR4野生型)的

抑制作用。

[0670] 在以下测定中,本发明的化合物显示出对FGFR4的抑制。

[0671] 实施例B1.FGFR4酶检测

[0672] 根据制造商的方案,使用市售的**HTRF®KinEASE™**-TK试剂盒(CISBIO,Cat# 62TKOPEC),确定化合物抑制人FGFR4酪氨酸激酶活性的能力。具有N-末端的GST标签的野生型人FGFR4胞浆结构域(460-802)购自Carna Biosciences(Carna,Cat#08-136),并用于激酶检测。此测定以384孔板形式进行,这是使用一种底物和通用检测系统测量酪氨酸激酶活性的通用方法。它涉及两个步骤:(1)酶促步骤:将生物素标记的TK底物与激酶一起孵育,然后添加ATP以开始酶促反应;在此步骤中,FGFR4将磷酸化TK底物-生物素。(2)检测步骤:用Eu³⁺-穴状化合物(Cryptate)标记的TK-抗体可识别被磷酸化的TK底物-生物素。当抗生蛋白链菌素-XL665缀合物结合生物素时,将检测到FRET信号。简而言之,将酶缓冲溶液(250mM HEPES,pH7.0,0.1%NaN₃,0.05%BSA,0.5mM正钒酸盐)中的人FGFR4(0.25μg/ml)与各种浓度的测试化合物(溶于100%DMSO)混合。将这些溶液在25°C下孵育60分钟,随后添加底物肽和ATP的混合物,最终肽和ATP的浓度分别为0.3μM和200μM。酶-底物-ATP-化合物的最终反应混合物在37°C下孵育40分钟。同时,制备了含有在检测缓冲液(50mM HEPES,pH7.0,含添加剂)中稀释的TK-抗体和抗生蛋白链菌素-XL665的检测混合物,并分别以25nM和18.5nM的终浓度加入到该反应混合物中。在25°C下孵育60分钟后,在TECAN Spark 10M仪器(TECAN)上在665nm和612nm发射下测量最终溶液的FRET信号。相对于每个测定板所含的最大和最小对照孔中的FRET信号,计算化合物每种浓度下的抑制百分比(%)。含有酶和底物的最大对照孔的抑制率为0%,仅含有底物不含酶的最小对照孔的抑制率为100%。绘制测试化合物的浓度和抑制百分比值,并用四参数对数剂量应答方程确定达到50%抑制所需的化合物浓度(IC₅₀)。使用Prism(GraphPad软件,La Jolla,CA,US)生成剂量-应答曲线以计算每种测试化合物的IC₅₀值。下表2中示出一些实施例。

[0673] 表2

[0674]

化合物	效力	化合物	效力
S1-P1	A	S1-P2	A
S2-P1	C	S2-P2	C
S3-P1	C	S3-P2	B
S4-P1	A	S4-P2	A
S5-P1	B	S5-P2	B

[0675]

S6-P1	C	S6-P2	B
S7-P1	C	S7-P2	C
S8-P1	A	S8-P2	A
S8-P3	B	S8-P4	B
S9	B	S10-P1	C
S10-P2	C	S10-P3	C
S10-P4	C	S11-P1	A
S11-P2	A	S11-P3	A
S11-P4	A	S12-P1	A
S12-P2	A	S12-P3	B
S12-P4	A	S13-P1	C
S13-P2	C	S13-P3	C
S13-P4	C	S14-P1	B
S14-P2	A	S14-P3	C
S15-P1	A	S15-P2	A
S15-P3	B	S15-P4	B
S16-P1	A	S16-P2	A
S16-P3	B	S16-P4	B
S17-P1	B	S17-P2	B
S18-P1	C	S18-P2	C
S19-P1	C	S19-P2	C
S20-P1	C	S20-P2	C
S21-P1	C	S21-P2	C
S22	C	S23	C
S24	C	S31	A
S32	A		

[0676] 在该表中，“A”表示 $IC_{50} < 10nM$ ，“B”表示 IC_{50} 为10-100nM和“C”表示 $IC_{50} > 100nM$ 。

[0677] 实施例B2.Hep3B细胞培养

[0678] 将肝细胞癌细胞系Hep3B(ATCC,Cat#HB-8064)在补充有10%胎牛血清;1%青霉素-链霉素的ATCC-配制的伊格尔氏最低必需培养基中,在37℃,5%CO₂下培养。

[0679] 实施例B3.基于细胞的FGFR4增殖检测

[0680] 细胞系:肝细胞癌细胞系Hep3B(ATCC,Cat#HB-8064)。

[0681] 在此检测中,将Hep3B细胞接种在384孔微孔板中,并在暴露于实验化合物两天后,使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定试剂盒(Promega,Cat#G7572),根据存在的ATP的定量来确定培养物中活细胞的数量,所述试剂盒发出信号表明存在代谢活性细胞。发光信号与存在的ATP的量成正比。ATP的量与培养物中存在的细胞数成正比,从而可以测定药物诱导的对细胞增殖的作用。

[0682] 将Hep3B细胞以 4×10^4 /ml细胞的密度接种在384孔黑色/透明微孔板中,每孔含有20 μ L补充有10%胎牛血清;1%青霉素-链霉素的MEM培养基(Gibco Cat.#11095-080),并在37℃,5%CO₂下培养过夜。将各种浓度的测试化合物(溶于100%DMSO)添加到细胞板的孔中。将细胞与测试化合物在37℃,5%CO₂下一起培养3天。将5 μ L的CellTiter-Glo[®]试剂添加到细胞板的每个孔中。将细胞板在25℃下在平板振荡器(IKA MTS 2/4)上以300rpm培养5分钟。在TECAN Spark 10M仪器(TECAN)上读取发光信号。化合物的抑制百分比(%)根据下式计算:

[0683] %抑制=100-100*(发光值-最小)/(最大-最小)

[0684] 其中最大对照是没有测试化合物的孔;最小对照是没有Hep3B细胞的孔。绘制测试化合物的浓度和抑制百分比值,并用四参数对数剂量应答方程确定达到50%抑制所需的化合物浓度(IC₅₀)。使用Prism(GraphPad软件,La Jolla,CA,US)生成剂量-应答曲线以计算每种测试化合物的IC₅₀值。下表3中示出一些实施例。

[0685] 表3

[0686]

化合物	效力	化合物	效力
S1-P1	B	S1-P2	B
S3-P1	C	S3-P2	C
S4-P1	A	S4-P2	A
S5-P1	B	S5-P2	C
S6-P1	C	S6-P2	C
S8-P1	B	S8-P2	B
S8-P3	C	S8-P4	C
S9	C	S11-P1	A
S11-P2	A	S11-P3	B
S11-P4	A	S12-P1	B
S12-P2	A	S12-P3	B
S12-P4	A	S14-P1	C
S14-P2	B	S15-P1	A
S15-P2	A	S15-P3	B
S15-P4	B	S16-P1	B

S16-P2	B	S16-P3	C
S16-P4	C	S17-P1	C
S17-P2	B	S31	B
S32	A		

[0687] 在该表中,“A”表示 $IC_{50} < 10\text{nM}$,”B”表示 IC_{50} 为10-100nM和“C”表示 $IC_{50} > 100\text{nM}$ 。

[0688] 实施例B4.FGFR4pMAPK AlphaLISA SureFire Ultra检测

[0689] 细胞系:肝细胞癌细胞系Hep3B(ATCC,Cat#HB-8064)。

[0690] 在正常肝脏中,循环FGF19促进肝细胞增殖并调节胆汁酸的产生。然而,肝脏中FGF19的异常表达促进HCC肿瘤发生,在FGF19扩增的恶性肝细胞中上调MAPK磷酸化。AlphaScreen SureFire技术允许以高度灵敏的定量分析检测细胞裂解物中的磷酸化蛋白。在这些检测中,仅在分析物存在下形成的夹心抗体复合物被AlphaScreen供体和受体珠捕获,使它们紧密靠近。供体珠的激发引起单线态氧分子的释放,从而触发受体珠中的能量传递的级联,导致在520-620nm处发光。

[0691] 将Hep3B细胞以 $1 \times 10^4/\text{ml}$ 细胞的密度接种在96-孔板(Corning#3599)中,每孔含有100 μL 补充有10%胎牛血清;1%青霉素-链霉素的MEM培养基(Gibco Cat#11095-080),并在37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 下培养过夜。使补充有0.2%BSA的无血清培养基(SFM)中的Hep3B细胞饥饿,并将细胞在37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 下再次培养过夜。将各种浓度的测试化合物(以2x SFM制备)添加到细胞板的孔中,并然后在37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 下培养1小时。将50 μL FGF19的SFM溶液添加到细胞板的每个孔中,其中FGF19的最终浓度为100ng/ml,并将用FGF19处理的细胞在37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 下刺激4小时。将5 μL 新鲜制备的供体混合物和受体混合物依次加入到细胞板中,随后将每个在25 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 下培养1小时。使用标准AlphaLISA装置,在兼容Alpha Technology的酶标仪上在570nm AlphaScreen处读取细胞板。

[0692] 抑制百分比(%) = $(\text{ZPE}-\text{Alpha}-\text{Signal}) / (\text{ZPE}-\text{HPE}) * 100\%$

[0693] 其中HPE和ZPE的含义如下。

[0694] HPE:百分之一百的效力,不含FGF19也不含化合物的阴性对照孔。DMSO的最终浓度为0.1%。

[0695] ZPE:零百分比的效力,不含化合物的阳性对照孔。FGF19的最终浓度为100ng/mL, DMSO为0.1%。

[0696] 绘制测试化合物的浓度和抑制百分比值,并用四参数对数剂量应答方程确定达到50%抑制所需的化合物浓度(IC_{50})。使用Prism(GraphPad软件,La Jolla,CA,US)生成剂量-应答曲线以计算每种测试化合物的 IC_{50} 值。下表4中示出一些实施例。

[0697] 表4

[0698]

化合物	效力	化合物	效力
S1-P1	A	S1-P2	A
S3-P2	C	S4-P1	A
S4-P2	A	S5-P1	A
S5-P2	B	S6-P2	B
S8-P1	A	S8-P2	A
S8-P3	B	S8-P4	B

S9	C	S11-P1	A
S11-P2	A	S11-P3	A
S11-P4	A	S12-P1	A
S12-P2	A	S12-P3	A
S12-P4	A	S14-P1	B
S14-P2	A	S15-P1	A
S15-P2	A	S15-P3	A
S15-P4	A	S16-P1	A
S16-P1	A	S16-P3	B
S16-P4	B	S17-P1	B
S17-P2	A		

[0699] 在该表中，“A”表示 $IC_{50} < 10nM$ ，“B”表示 IC_{50} 为10-100nM和“C”表示 $IC_{50} > 100nM$ 。

[0700] 全文中的所有参考文献例如出版物、专利、专利申请和公开的专利申请,通过引用整体并入本文。