(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114716381 B
(45)授权公告日 2025.03.11

(21)申请号 202210310724.0
(22)申请日 2016.12.16
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114716381 A
(43)申请公布日 2022.07.08
(30)优先权数据
1522245.8 2015.12.16 GB
1613945.3 2016.08.15 GB
(62)分案原申请数据
201680073031.7 2016.12.16
(73)专利权人 洛克索肿瘤学股份有限公司
地址 美国印第安纳州
(72)发明人 N.古伊索特
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 王颖煜 林毅斌
(51)Int.Cl.
C07D 231/38(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 101553224 A,2009.10.07
CN 102105459 A,2011.06.22
审查员 陈文瑞

权利要求书2页 说明书244页

(54)发明名称

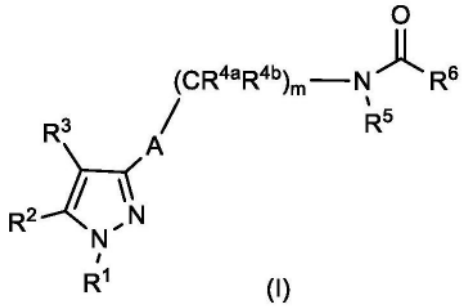
可用作激酶抑制剂的化合物

(57)摘要

本发明涉及可用作激酶抑制剂的新型化合物。本发明的化合物是酪氨酸激酶抑制剂。特别地,本发明的化合物可用作布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)的抑制剂。本发明还考虑了这些化合物在治疗可通过抑制布鲁顿酪氨酸激酶而治疗的病症例如癌症、淋巴瘤、白血病和免疫疾病中的用途。

CN 114716381 B

1.根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中,

R^1是取代或未取代的:哌啶基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、二氟异丙基、三氟异丙基、(环丙基)乙基或(四氢吡喃基)乙基,其中每个前述基团在被取代时,被1至5个独立地选自下列的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、-NR^AR^B、、=O、-OC(O)R^A、-C(O)R^A、-C(O)OR^A、-$NR^AC(O)R^B$、-C(O)NR^AR^B、-$NR^AS(O)_2R^B$、-S(O)$_2NR^AR^B$、苯甲酰基、3至6元杂环烷基环、被-OR^A取代的C_{1-4}烷基和被-OR^A取代的C_{1-4}烷氧基、或者R^1的单个原子被两次取代以形成3至6元杂环烷基或环烷基环,其中R^A和R^B在每次出现时独立地选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、苯基、苄基或被-OR^H取代的C_{1-4}烷基;R^H选自H或C_{1-4}烷基;

R^2代表选自下列的基团:卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基或-NR^CR^D,其中R^C和R^D在每次出现时独立地选自:H或C_{1-4}烷基;

R^3代表-C(O)NH_2或-C(O)NHMe;

R^{4a}和R^{4b}是H;

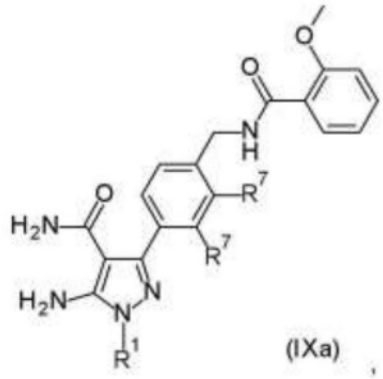
R^5是H;

R^6是甲氧基苯基或甲氧基氟苯基;

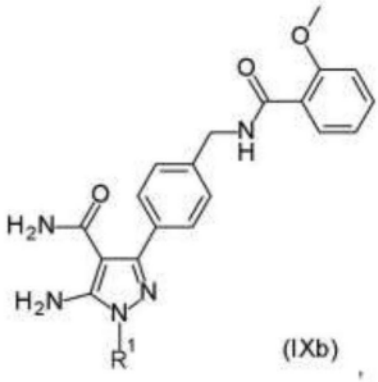
A是未取代的苯基或被一个或两个R^7取代的苯基,任选地,其中R^7选自:氟、甲基、甲氧基和-CH_2OH;且

m是1。

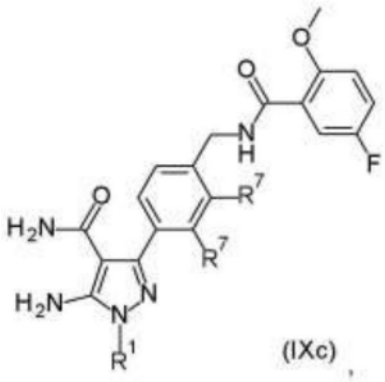
2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IXa、IXb、IXc或IXd:



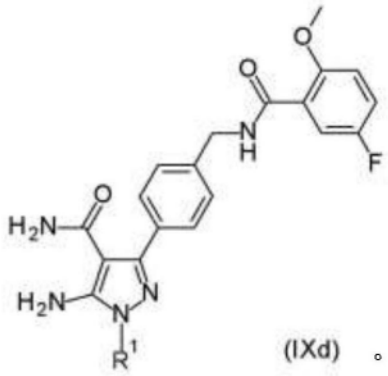
(IXa)，



(IXb)，

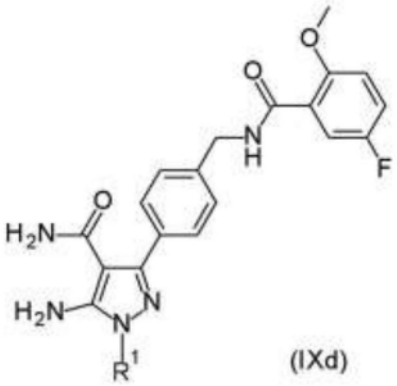


(IXc)，或



(IXd)。

3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式IXd：



(IXd)

。

4.药物组合物，其中所述药物组合物包括根据权利要求1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

可用作激酶抑制剂的化合物

[0001] 本申请是申请日为2016年12月16日,申请号为201680073031.7,名称为“可用作激酶抑制剂的化合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及化合物。更具体地,本发明涉及可用作激酶抑制剂的化合物,以及制备该化合物的方法和该化合物的用途。具体地,本发明涉及布鲁顿酪氨 酸激酶(BTK)的抑制剂。

背景技术

[0003] 激酶是控制磷酸基团从磷酸供体基团例如ATP转移到特定底物的一类酶。蛋白激酶是在调节各种细胞信号传导和过程中发挥核心作用的激酶的大型子 集,并且BTK是这样的蛋白激酶之一。

[0004] BTK是细胞质酪氨酸激酶的src相关的Tec家族的成员。BTK在B细胞的 B细胞受体(BCR)信号传导途径中起关键作用,这是B细胞的发育、活化和 存活所必需的。因此开发了BTK抑制剂,目的是治疗依赖于BCR信号传导的B 细胞恶性肿瘤,如慢性淋巴细胞白血病(CLL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(Buggy 2012)。BTK还在特定的骨髓细胞中表达,包括单核细胞/巨噬细胞、嗜中性粒 细胞和肥大细胞。在这些骨髓细胞中,BTK已经在免疫复合物介导的FcγR和 FcεR活化中被指出,这被认为有助于类风湿性关节炎(RA)的发病机制(Whang 2014)。此外,BTK是破骨细胞成熟所必需的,所以抑制BTK可以防止与RA 相关的骨侵蚀。BTK在B细胞和骨髓细胞两者中的关键作用已经导致BTK成为 不仅治疗B细胞恶性肿瘤而且治疗自身免疫性疾病的有吸引力的靶标。

[0005] 依鲁替尼是已被批准用于治疗CLL、套细胞淋巴瘤(MCL)和瓦尔登斯特 伦巨球蛋白血症(WM)的不可逆BTK抑制剂。由于依鲁替尼首次被公开,因 此有许多涉及与依鲁替尼密切相关的结构的专利申请,例如参见WO 2012/158843、WO 2012/158764、WO 2011/153514、WO 2011/046964、US、US 2010/0144705、US 7718662、WO 2008/054827和WO 2008/121742。

[0006] 其它Btk抑制剂公开在WO 2013/010136、US 9090621、WO 2015/127310、 WO 2015/095099和US 2014/221333中。激酶抑制剂还公开在US 6660744、US 2002/0156081、US 2003/0225098和WO 01/19829中。

[0007] 依鲁替尼还不可逆地结合白细胞介素-2诱导型酪氨酸激酶(ITK)(Dubovsky 2013)。ITK在抗体依赖性NK细胞介导的细胞毒性(ADCC)所需的FcR刺激 的自然杀伤(NK)细胞功能中起关键作用。ADCC是抗CD20抗体如利妥昔单 抗被认为可以激活的机制,而依鲁替尼已被证明可以在体外拮抗这种机制(Kohrt 2014)。由于利妥昔单抗联合化疗是当今B细胞恶性肿瘤治疗的标准,所以希望 有一种BTK抑制剂对BTK的选择性高于ITK。

[0008] 在临床中,不良事件包括心房颤动、腹泻、皮疹、关节痛和出血(IMBRUVICA 封装插页2014)。已知的BTK抑制剂例如依鲁替尼也被认为具有胃肠道副作用,这被认为是由于次

级EGFR抑制活性的结果。因此需要具有高BTK抑制和低 EGFR抑制的BTK抑制剂以减少或避免胃肠道副作用。

[0009] 不可逆的和共价可逆的BTK抑制剂特异性靶向BTK内的半胱氨酸残基 C481。在用依鲁替尼治疗后,出现了初级和次级耐药的情况。BTK如C481S、 C481Y、C481R、C481F内的突变已在文献中报道并明确干扰药物结合(Woyach 2014;Maddocks 2015)。据预测,当临床试验以外的临床使用随着时间推移,观 察到的耐药性的发生率将增加(Zhang,2015)。

[0010] 因此,本发明的目的是提供具有不同结合模式的BTK抑制剂,更特别是可 逆抑制剂。此外,本发明旨在提供BTK抑制剂,其对BTK抑制相比于EGFR 和ITK抑制具有高选择性。

[0011] 此外,本发明的某些实施方式的目的是提供新的癌症治疗。具体而言,本 发明的某些实施方式的目的是提供具有与现有癌症治疗相当的活性但也对突变 有效的化合物。本发明的一个方面集中在提供有效针对C481突变的BTK抑制 剂。

[0012] 本发明的某些实施方式的目的是提供相对于现有技术化合物和现有疗法显 示出降低细胞毒性的化合物。

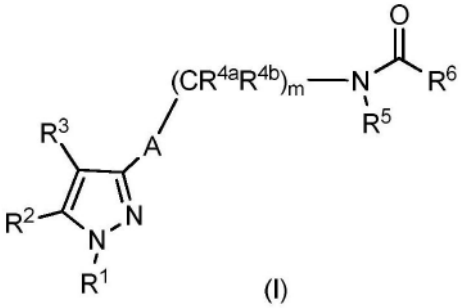
[0013] 本发明的某些实施方式的另一个目的是提供在给药后具有方便的药代动力 学特征和合适的作用持续时间的化合物。本发明某些实施方式的另一个目的是 提供其中在吸收后药物的一个或多个代谢片段是GRAS(一般认为是安全的)的 化合物。

[0014] 本发明的某些实施方式满足一些或全部上述目标。

发明内容

[0015] 根据本发明,提供了如下所公开的化合物。此外,本发明提供了能够抑制 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)的化合物以及这些化合物在抑制BTK中的用途。根据本发明,提供了一种治疗由BTK调节的病症的方法。本发明提供了用于治疗 由BTK调节的病症的化合物。

[0016] 在本发明的第一方面,提供了根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0017] 

(I)

[0018] 其中,

[0019] A表示选自未取代或取代的以下环:苯基、吡啶、哒嗪、嘧啶或吡嗪,其 中,当取代的A被1至4个R^7取代时;

[0020] R^1表示选自以下的基团:C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{2-8}烷基醚、 -C(O)R^A、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、被C_{3-10}碳环基取代的C_{1-8}烷基和被3 至10元杂环基取代的C_{1-8}烷基,其中,上述各基团是未取代的或被1至5个独 立地选自以下的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、-NR^AR^B、-CN、=O、-OC(O)R^A、-C(O)R^A、-C(O)OR^A、-$NR^AC(O)R^B$、 -C(O)NR^AR^B、-$NR^AS(O)_2R^B$、-$S(O)_2NR^AR^B$、苯甲酰基、5或6元杂环芳基、3 至6元杂环烷基环、被-OR^A取代的C_{1-4}烷基和被-OR^A取代的C_{1-4}烷氧基,或者R^1的单个原子被两次

取代以形成3至6元杂环烷基或环烷基环；

[0021] R^2表示选自以下的基团：-OH、卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧 基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、3至10元杂环基、被-OR^C取代的烷基、被C_{3-10}碳环基取代的C_{1-8}烷基，被3至10元杂环基取代的烷基、和-NR^CR^D；

[0022] R^3表示-C(O)NR^ER^F，被-OR^G取代的C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0023] R^{4a}和R^{4b}在每次出现时独立地选自：H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷 氧基、C_{3-6}环烷基和被-OR^H取代的C_{1-6}烷基；

[0024] R^5是H或C_{1-4}烷基；

[0025] R^6选自取代或未取代的以下基团：苯基或5或6元杂芳基环，其中，当被 取代时，R^6含有1至5个取代基，所述取代基在每次出现时独立地选自：卤素、 -OR^I、-NR^IR^J、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和被-OR^I取代的C_{1-6}烷基；

[0026] R^7选自：H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基和被-OR^H取代的 C_{1-6}烷基；

[0027] m是1或2；

[0028] R^A和R^B在每次出现时独立地选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧 基、苯基、苄基或被-OR^H取代的C_{1-4}烷基；

[0029] R^C、R^D、R^E和R^F在每次出现时独立地选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、 未取代的C_{3-10}碳环基、被未取代的C_{3-10}碳环基取代的C_{1-4}烷基，被1或2个R^H或-OR^H取代的C_{3-10}碳环基取代的C_{1-4}烷基，和3至10元杂环基；

[0030] R^G、R^I和R^J在每次出现时独立地选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基和被-OR^H取代的C_{1-4}烷基；以及

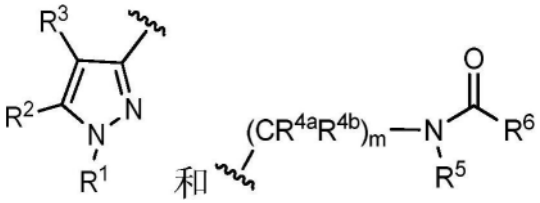
[0031] R^H选自H或C_{1-4}烷基。

[0032] 在一个实施方式中，A是未取代的苯基、未取代的吡啶、被1至4个R^7取 代的苯基或被1至4个R^7取代的吡啶。

[0033] 优选地，A是未取代的苯基、未取代的吡啶、未取代的哒嗪、未取代的嘧 啶、未取代的吡嗪或被1或2个R^7取代的苯基。

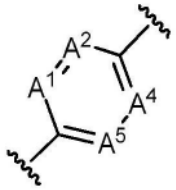
[0034] 在一个实施方式中，A为未取代的苯基、未取代的二氢吡啶基或被1至4 个R^7(任选1或2个R^7)取代的苯基。在一个实施方式中，A是未取代的苯基 或被1至4个R^7取代的苯基。

[0035] 如技术人员从式(I)的结构式所注意到的，基团“A”被两个基团取代， 如下所示(它也可以任选地被1至4个R^7取代)。

[0036] 

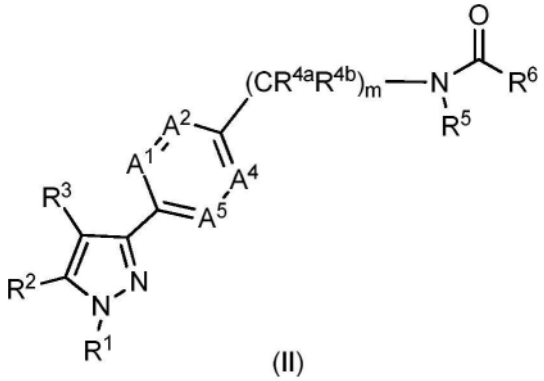
[0037] 这两个基团可以在A上对位取代。换句话说，这两个基团可以在A上1,4- 取代。

[0038] 在一个实施方式中，A可以是：

[0039] 

[0040] 其中,A^1、A^2、A^4和A^5中的0、1或2个独立地选自N,其余为CR^7。

[0041] 因此,根据式(I)的化合物可以是式(II)的化合物或其药学上可接受的 盐:

[0042] 

(II)

[0043] 其中,A^1、A^2、A^4和A^5中的0、1或2个独立地选自N,其余为CR^7。

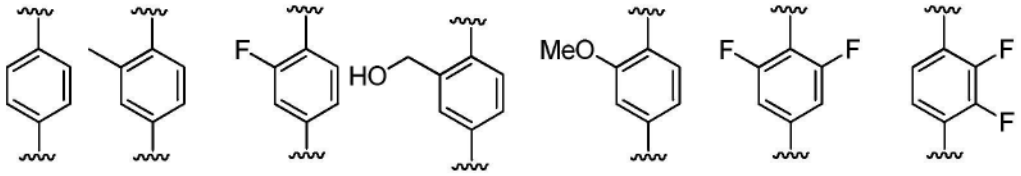
[0044] 在实施方式中,A^1、A^2,A^4和A^5的0或1个是N,剩余的A^1、A^2、A^4和 A^5的0或1个是CR^7,其余是CH。

[0045] 在实施方式中,A^1、A^4和A^5是CH,A^2是CR^7且R^7选自氟、甲基、甲氧 基或-CH_2OH。在实施方式中,A^2、A^4和A^5是CH,A^1是CR^7且R^7选自H、氟、 甲基、甲氧基或-CH_2OH。在实施方式中,A^1、A^4和A^5是CH,A^2是N。在实 施方式中,A^2、A^4和A^5是CH,A^1是N。在实施方式中,A^1和A^5是CH,A^2和A^4是N。在实施方式中,A^1和A^5是N,A^2和A^4是CH。在实施方式中,A^1和A^4是CH,A^2和A^5是N。在实施方式中,A^1和A^2是CH,A^4和A^5是N。

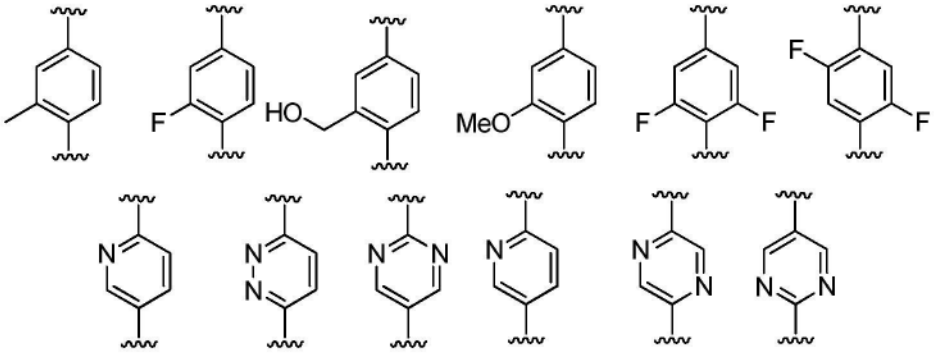
[0046] 在实施方式中,A^1和A^5是CH,A^2和A^4是CR^7且R^7选自氟、甲基、甲氧 基或-CH_2OH。在实施方式中,A^1和A^2是CH,A^4和A^5是CR^7且R^7选自氟、甲 基、甲氧基或-CH_2OH。在实施方式中,A^2和A^4是CH,A^1和A^5是CR^7且R^7选自氟、甲基、甲氧基或-CH_2OH。在实施方式中,A^1和A^4是CH,A^2和A^5是 CR^7且R^7选自氟、甲基、甲氧基或-CH_2OH。

[0047] 任选地,R^7可以选自:H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和被-OR^H取代的 C_{1-6}烷基。优选地,R^7可以选自:H、氟、甲基、甲氧基和-CH_2OH。优选地, R^7是H.

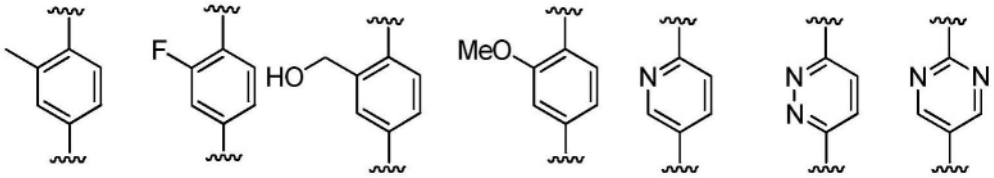
[0048] 在实施方式中,A可以选自:



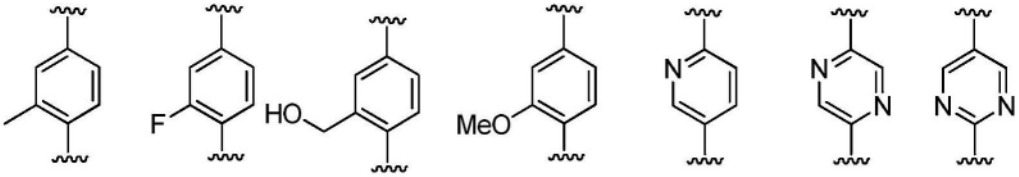
[0049]



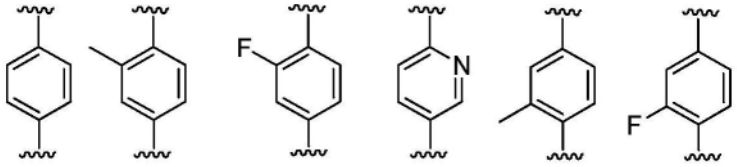
[0050] 在实施方式中,A可以选自:



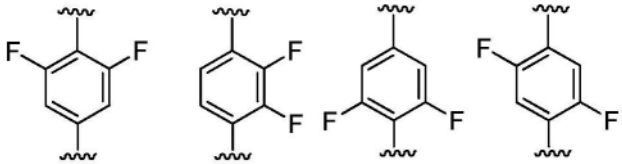
[0051]



[0052] 在实施方式中,A可以选自:

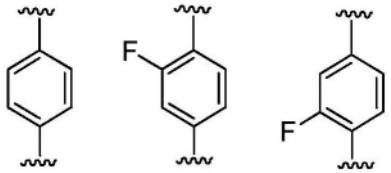


[0053]



[0054] 在优选的实施方式中,A可以选自:

[0055]



[0056] 在实施方式中,R^6选自取代或未取代的以下基团:苯基或6元杂芳基环。优选地,R^6选自取代的以下基团:被1或2个(优选1个)甲氧基(-OMe)取 代的苯基或6元杂芳基环。

[0057] 在实施方式中,R^6为选自取代或未取代的以下基团:苯基、吡啶基、哒嗪 基、吡嗪

基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、 噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[0058] 优选地,R^6选自取代的以下基团:苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶 基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、 异噻唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基,其中,R^6含有1、2或3个在每次出 现时独立地选自以下的取代基:卤素、-OR^I、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和 被-OR^I取代的C_{1-6}烷基,任选地,R^I选自:H、甲基、乙基、-CF_3、-CH_2-OR^H和-CH_2CH_2-OR^H。优选地,R^I是H或甲基。

[0059] 如技术人员将意识到的,基于本发明化合物的结构式的描述,R^6通过羰基 (-C(=O)-)连接到本发明化合物的其余部分。当R^6被1、2或3个取代基取代 时,R^6被羰基(将R^6连接到化合物的其余部分)和另外的1、2或3个取代基 取代。在优选的实施方式中,取代基的一个取代为与-C(=O)-相邻。换句话说, 其中取代基的一个在羰基(-C(=O)-)的邻位取代。优选地,在R^6上取代的1、 2或3个取代基的取代基是甲氧基。

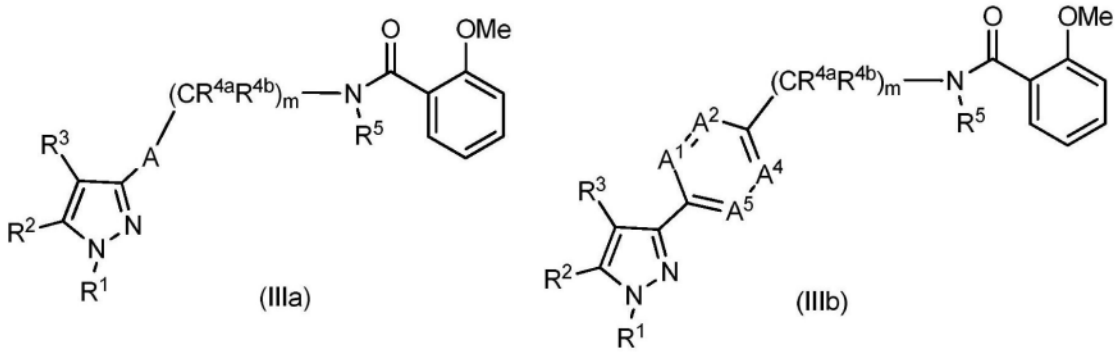
[0060] 在实施方式中,R^6是取代或未取代的:苯基或吡啶基(优选取代的)。在特 别优选的实施方式中,R^6是取代的苯基。

[0061] 优选地,R^6含有1、2或3个在每次出现时独立地选自以下的取代基:氟、 氯、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-CN、甲基、乙基、三氟甲基、三氟乙基或-OCF_3。 在实施方式中,R^6含有1或2个在每次出现时独立地选自以下的取代基:氟、 甲氧基或甲基。优选地,R^6含有1个甲氧基取代基或为氟和甲氧基2个取代基。

[0062] R^6的特别优选的取代基是甲氧基。因此,在优选的实施方式中,R^6选自甲 氧基取代的以下基团:苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡 唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、三 唑基、噁二唑基或噻二唑基。任选地,R^6选自甲氧基取代的以下基团:苯基、 吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基。

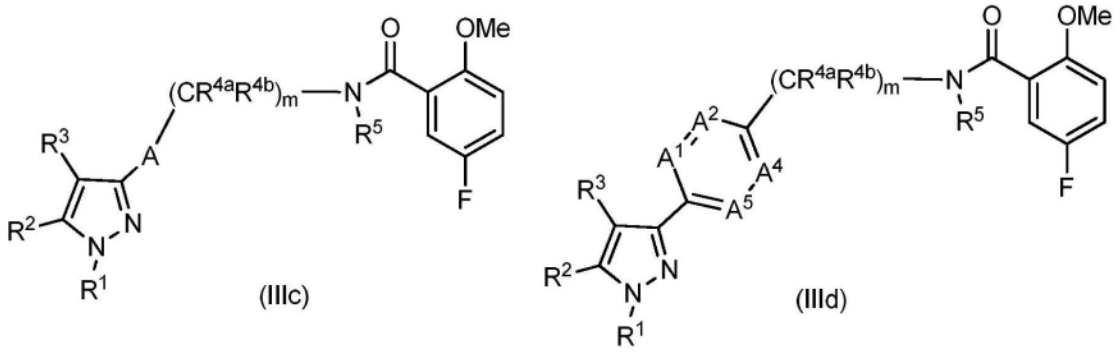
[0063] R^6的特别优选的取代基是甲氧基和氟。因此,在优选的实施方式中,R^6选 自氟和甲氧基取代的以下基团:苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡 咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻 唑基、三唑基、噁二唑基或噻二唑基。任选地,R^6选自氟和甲氧基取代的以下 基团:苯基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基。

[0064] R^6可以是甲氧基苯基或氟甲氧基苯基。R^6可以是甲氧基苯基。如本领域技 术人员将意识到的,R^6通过羰基(-C(=O)-)连接到本发明化合物的其余部分。 当R^6是甲氧基苯基时,R^6的苯基被羰基(将苯环连接到化合物的其余部分)和 甲氧基取代。在其中R^6是甲氧基苯基的优选实施方式中,甲氧基取代为与 -C(=O)-相邻。换句话说,甲氧基在羰基(-C(=O)-)的邻位取代。因此,在一个 实施方式中,根据式(I)的化合物是式(IIIa)和(IIIb)的化合物:

[0065] 

[0066] 因此,在优选的实施方式中,R^6是2-甲氧基苯-1-基。

[0067] R^6可以是氟甲氧基苯基。如本领域技术人员将意识到的,R^6通过羰基 (-C(=O)-)连接到本发明化合物的其余部分。当R^6是氟甲氧基苯基时,R^6的苯 基被羰基(将苯环连接到化合物的其余部分)、氟基和甲氧基取代。在其中R^6是氟甲氧基苯基的优选实施方式中,甲氧基取代为与-C(=O)-相邻并且氟基取代 为与甲氧基相对。换句话说,甲氧基在羰基(-C(=O)-)的邻位取代,并且氟基 连接在甲氧基的对位。因此,在一个实施方式中,根据式(I)的化合物是式(IIIc) 和(IIId)的化合物:

[0068] 

[0069] 因此,在优选的实施方式中,R^6是5-氟-2-甲氧基苯-1-基。

[0070] 在实施方式中,R^6是2-甲氧基苯-1-基或5-氟-2-甲氧基苯-1-基。

[0071] R^5可以是H或甲基。优选地,R^5是H。

[0072] R^{4a}和R^{4b}可以在每次出现时独立地选自:H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基和被-OR^H取代的C_{1-6}烷基。任选地,R^{4a}和R^{4b}可以在每次出现时独立地选自:H、甲基、乙基、环丙基或-CH_2OH。任选地,R^{4a}是H,R^{4b}可以选自:H、甲基、乙基、环丙基或-CH_2OH。任选地,R^{4a}是H,R^{4b}选自:H、甲基或-CH_2OH。优选地,R^{4a}是H,R^{4b}是H。

[0073] 在实施方式中,m是1。

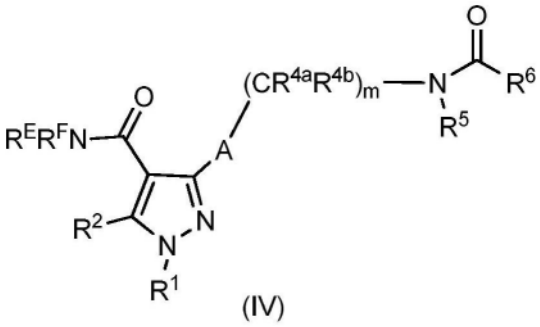
[0074] 在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,R^6是氟甲氧 基苯基或甲氧基苯基。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,并且A是未取 代的苯基或被一个R^7取代的苯基。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,并且A是未取代的苯基或被一个R^7取代的苯基。在实施方式中,m是1, R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,R^6是氟甲氧基苯基或甲氧基苯基,并且A是未取代的 苯基或被一个R^7取代的苯基。R^7可以选自:氟、甲基、甲氧基和-CH_2OH。

[0075] 在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,R^6是甲氧基 苯基。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,并且

A是未取代的苯基或被一 个R^7取代的苯基。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,并且A是 未取代的苯基或被一个R^7取代的苯基。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H, R^5是H,R^6是甲氧基苯基,并且A是未取代的苯基或被一个R^7取代的苯基。R^7可以选自:氟、甲基、甲氧基和-CH_2OH。

[0076] 在实施方式中,R^3表示-C(O)NR^ER^F。优选地,R^3表示-C(O)NHMe或 -C(O)NH_2。

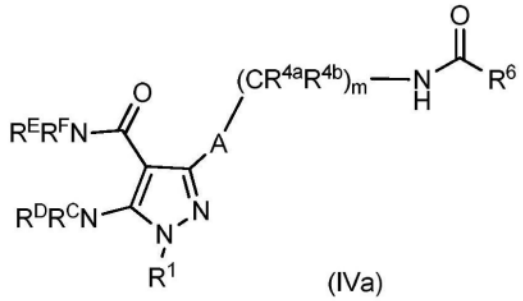
[0077] 在实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(IV)的化合物或其药学上 可接受的盐:

[0078] 

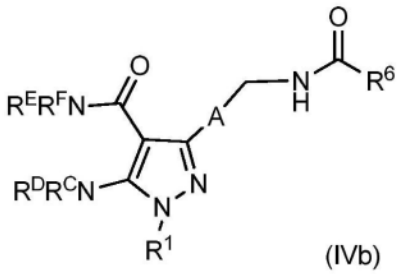
(IV)

[0079] 在实施方式中,R^2表示选自以下的基团:卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基和 -NR^CR^D。优选地,R^2表示Cl、CHF_2、CF_3、NH_2、NHPh、NHMe、NHEt和$NH^{i-}Pr$。

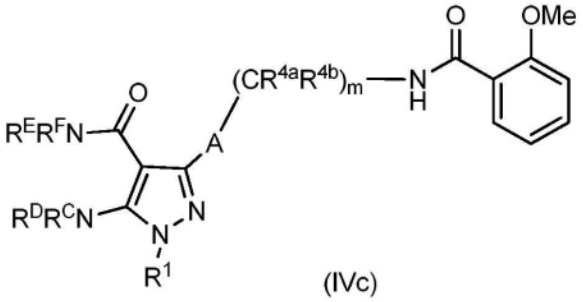
[0080] 在实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd) 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0081] 

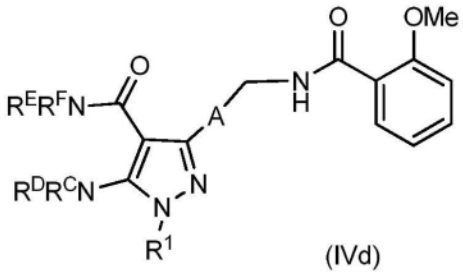
(IVa)



(IVb)

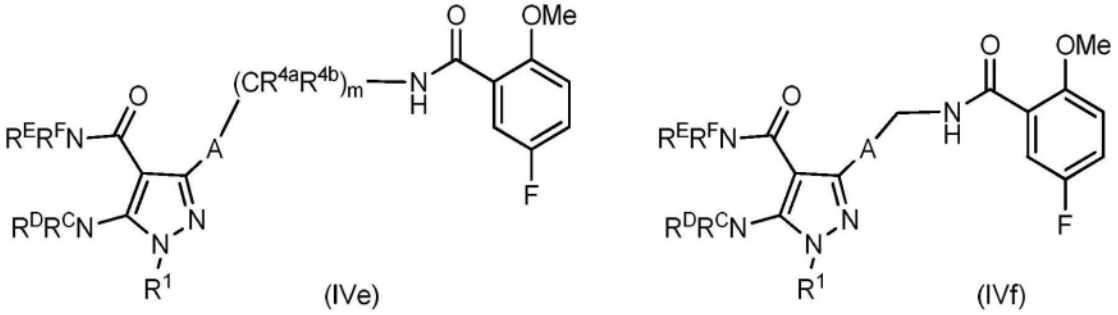


(IVc)



(IVd)

[0082] 另外或可选地,在实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(IVe)或(IVf) 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0083] 

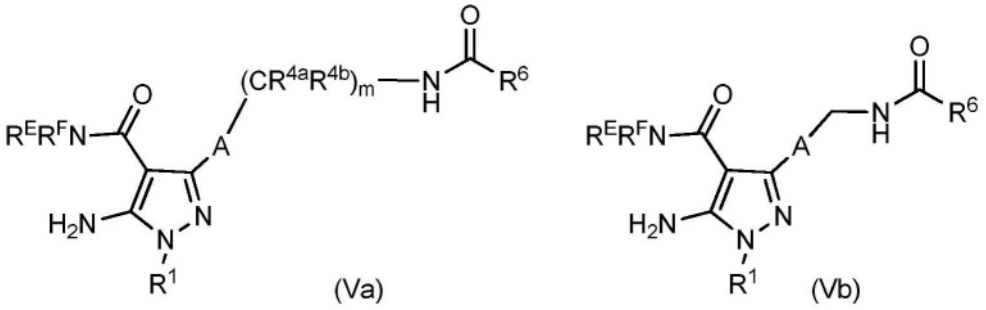
[0084] 在一个实施方式中,R^C和R^D在每次出现时独立地选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{3-10}碳环基(任选C_{3-6}碳环基或苯基)、3至10元杂环基 (任选3至6元杂环基)。优选地,R^C和R^D独立地选自:H、甲基、乙基、异 丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基和仲丁基。例如,R^C是H, R^D选自:H、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基和仲丁基。

[0085] 在一个实施方式中,R^C和R^D在每次出现时独立地选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、未取代的C_{3-10}碳环基(任选C_{3-6}碳环基)、3至10元杂环基(任选3 至6元杂环基)。优选地,R^C和R^D独立地选自:H、甲基、乙基、异丙基、三 氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基和仲丁基。特别优选的实施方式中,R^C和R^D是H。

[0086] 在实施方式中,R^E和R^F在每次出现时独立地选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代 烷基、未取代的C_{3-10}碳环基(任选C_{3-6}碳环基)、3至10元杂环基(任选3至6 元杂环基)。在实施方式中,R^E和R^F在每次出现时独立地选自:H、C_{1-4}烷基(优 选R^E和R^F在每次出现时独立地选自:H、甲基和乙基)。在实施方式中,R^E和 R^F是H.

[0087] 在实施方式中,R^C、R^D、R^E和R^F是H。

[0088] 在实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(Va)和(Vb)的化合物或 其药学上可接受的盐:

[0089] 

[0090] R^2表示选自以下的基团:-OH、卤素、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}烷氧 基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、3至10元杂环基、被-OR^C取代的C_{1-8}烷基、被 C_{3-10}碳环基取代的C_{1-8}烷基、被3至10元杂环基取代的C_{1-8}烷基、和-NR^CR^D。

[0091] 在实施方式中,R^2表示选自以下的基团:卤素、C_{1-8}烷基或-NR^CR^D,其中, R^C和R^D在每次出现时独立地选自:H或C_{1-4}烷基。

[0092] 在一些实施方式中,R^2表示选自以下的基团:氟、甲基、乙基、环丙基、 三氟甲基、二氟甲基、吗啉基、-CH_2OH和-NR^CR^D,其中,R^C和R^D在每次出现 时独立地选自:H、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、苯基、吡啶基和 仲丁基。

[0093] 优选地,R^2是NH_2或Me。

[0094] 在实施方式中,R^3表示-C(O)NR^ER^F,被-OR^G取代的C_{1-6}烷基、或C_{1-6}卤代 烷基,任选地,其中R^E和R^F在每次出现时独立地选自:H或C_{1-4}烷基(优选 R^E和R^F在每次出现时独立地选自:H、甲基和乙基,R^G选自:H或C_{1-4}烷基)。

[0095] 在实施方式中,R^E和R^F中的一个是H而另一个是从中选择的

[0096] 在实施方式中,R^3表示-C(O)NH_2、-C(O)NHMe、-CH_2OH、CH(OH)CH_3、 -CF_3或-CHF_2。

[0097] 优选地,R^3表示-C(O)NH_2。

[0098] 在实施方式中,R^2是NH_2或Me,R^3是-C(O)NH_2。在特别优选的实施方式 中,R^2是NH_2,R^3是-C(O)NH_2。

[0099] 在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^2是NH_2,R^3是-C(O)NH_2。在实 施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,R^2是NH_2,R^3是-C(O)NH_2。在实 施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H,R^6是氟甲氧基苯基或甲氧基苯基, R^2是NH_2,R^3是-C(O)NH_2。在实施方式中,m是1,R^{4a}和R^{4b}是H,R^5是H, R^6是甲氧基苯基,R^2是NH_2,R^3是-C(O)NH_2。

[0100] R^1表示选自以下的基团:C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{2-8}烷基醚、-C(O)R^A、 C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、被C_{3-10}碳环基取代的C_{1-8}烷基和被3至10元 杂环基取代的C_{1-8}烷基,其中,上述各基团是未取代的或被1至5个选自以下 的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、-CN、=O、 -C(O)OR^A、-C(O)NR^AR^B、3至6元杂环烷基环、-OR^A、被-OR^A取代的C_{1-4}烷氧 基;其中,R^A和R^B独立地选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、苄 基或被-OR^H取代的C_{1-4}烷基。

[0101] R^1表示选自以下的基团:C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{2-8}烷基醚、-C(O)R^A、 C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、被C_{3-10}碳环基取代的C_{1-8}烷基和被3至10元 杂环基取代的C_{1-8}烷基,其中,上述各基团是未取代的或被1至5个选自以下 的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、 -CN、=O、-C(O)OR^A、被-OR^A取代的C_{1-4}烷基、被-OR^A取代的C_{1-4}烷氧基;其 中,R^A选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、苄基或被-OR^H取代的C_{1-4}烷基。

[0102] R^1表示选自以下的基团:C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烷基醚、-C(O)R^A、 C_{3-10}环烷基(优选C_{3-6}环烷基)、C_{6-10}芳基(优选苯基或茚满基)、3至10元杂 环烷基(任选3至6元)、3至10元杂芳基(任选3至6元,例如5或6元)、 被C_{3-10}环烷基(优选C_{3-6}环烷基)取代的C_{1-6}烷基、被C_{6-10}芳基(优选苯基) 取代的C_{1-6}烷基、被3至10元杂环烷基(任选3至6元)取代的C_{1-6}烷基和被 3至10元杂芳基(任选3元至6元,例如5元或6元)取代的C_{1-6}烷基,其中, 上述各基团是未取代的或被1至5个选自以下的取代基取代:卤素、C_{1-4}烷基、 C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、-CN、=O、-C(O)OR^A、-C(O)NR^AR^B、 3至6元杂环烷基环、被-OR^A取代的C_{1-4}烷基、被-OR^A取代的C_{1-4}烷氧基,其 中,R^A选自:H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、苄基或被-OR^H取代的C_{1-4}烷基。

[0103] 在实施方式中,R^1选自取代或未取代的:甲基、乙基、异丙基、丙基、己 基、叔己基、叔丁基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、二氟丙基、氯丙基、 丙基醚、环丙基、环戊烯基、环己基、茚满基、双环[3.1.0]己基、氧杂环丁烷、 四氢吡喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、苯基、吡啶基、噻唑基,被氧 杂环丁烷取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被吗啉取代的C_{1-8}烷基(优选甲 基或乙基)、被四唑取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被哌啶取代的C_{1-8}烷基 (优选甲基或乙基)、被环己基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被环戊基 取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被四氢吡喃基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基 或乙基)、被吡咯烷基

取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被吡啶基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被苯基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被四氢 呋喃取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)和被环丙基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基 或乙基)。

[0104] 在实施方式中,R^1选自取代或未取代的:甲基、乙基、异丙基、叔己基、 叔丁基、三氟乙基、丙基醚、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、茚满基、双 环[3.1.0]己基、氧杂环丁烷、四氢吡喃基、苯基、吡啶基、被氧杂环丁烷取代的 C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被吗啉取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被四 唑取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被哌啶取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙 基)和被环己基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)。

[0105] 优选地,R^1被1至5个选自以下的取代基(任选1至4)取代:卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、-CN、=(O)OR^A、-C(O)NR^AR^B、 5或6元杂芳基、3至6元杂环烷基环、被-OR^A取代的C_{1-4}烷基、被-OR^A取代 的C_{1-4}烷氧基,或者R^1的单个原子被两次取代以形成3至6元杂环烷基或环烷 基环。

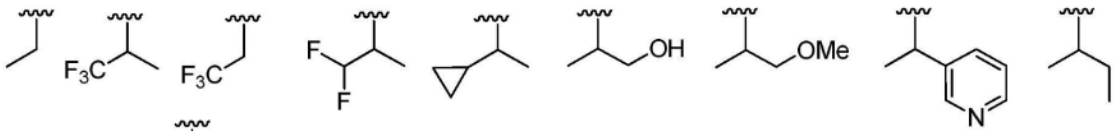
[0106] 在实施方式中,R^1被1至4个选自以下的取代基取代:-OH、=O、-OMe、 -CN、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、CF_3、Cl、F、-OBn、-CO_2H、-CO_2Me、 -CO_2Et、-C(O)NH_2、-C(O)NHMe、-C(O)NMe_2、-C(O)NHOMe、吡啶基、吡咯烷 基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或四氢呋喃基,或者R^1的单个原子被取代两次 以形成环氧乙烷或氧杂环丁烷。

[0107] 任选地,R^1被1至5个选自以下的取代基(任选1至3个)取代:卤素、 C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}烷基醚、-OR^A、-CN、=O、-C(O)OR^A、 被-OR^A取代的C_{1-4}烷基、被-OR^A取代的C_{1-4}烷氧基。在实施方式中,R^1被1至 3个选自以下的取代基取代:-OH、=O、-OMe、-CN、甲基、CF_3、Cl、F、-OBn 或-CO_2Et。

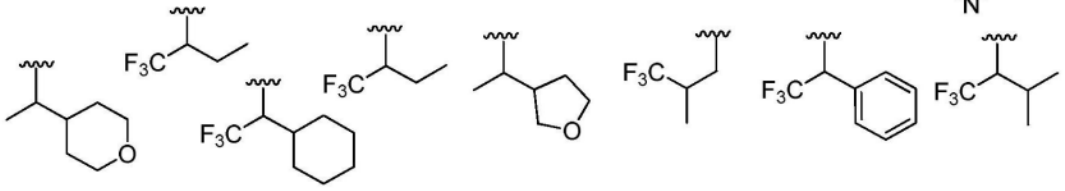
[0108] 在实施方式中,R^1选自取代或未取代的:甲基、乙基、异丙基、叔己基、 叔丁基、三氟乙基、丙基醚、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、茚满基、双 环[3.1.0]己基、氧杂环丁烷、四氢吡喃基、苯基、吡啶基、被氧杂环丁烷取代的 C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被吗啉取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被四 唑取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基)、被哌啶取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙 基)和被环己基取代的C_{1-8}烷基(优选甲基或乙基),其中,R^1被1至5个选自 以下的取代基取代:-OH、=O、-OMe、-CN、甲基、CF_3、Cl、F、-OBn或-CO_2Et。

[0109] 在实施方式中,R^1选自取代或未取代的:甲基、乙基、异丙基、叔己基、 叔丁基、三氟乙基,其中,R^1被1至5个选自以下的取代基取代:-OH、=O、 -OMe、-CN、甲基、CF_3、Cl、F、-OBn或-CO_2Et。

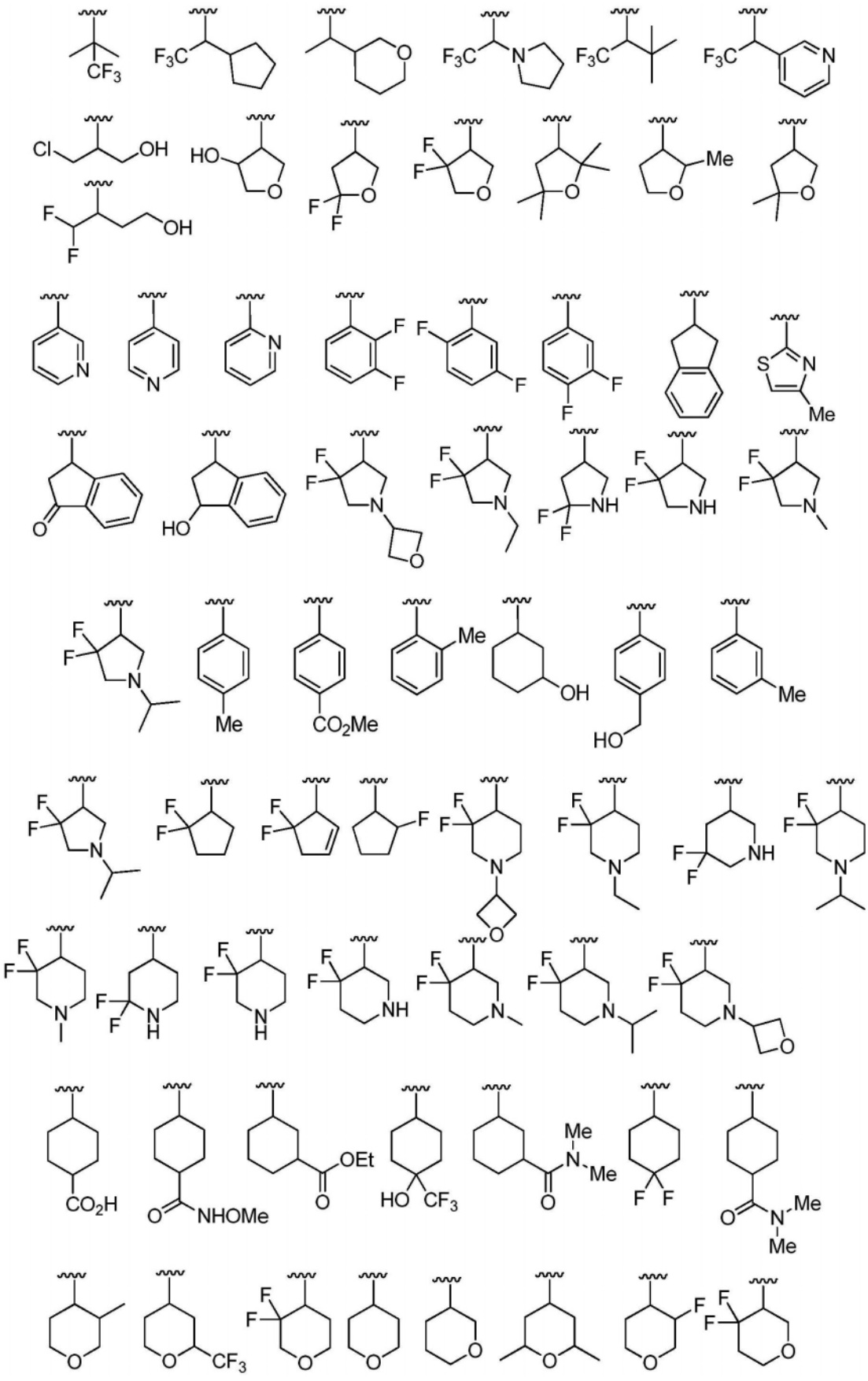
[0110] R^1可以选自:

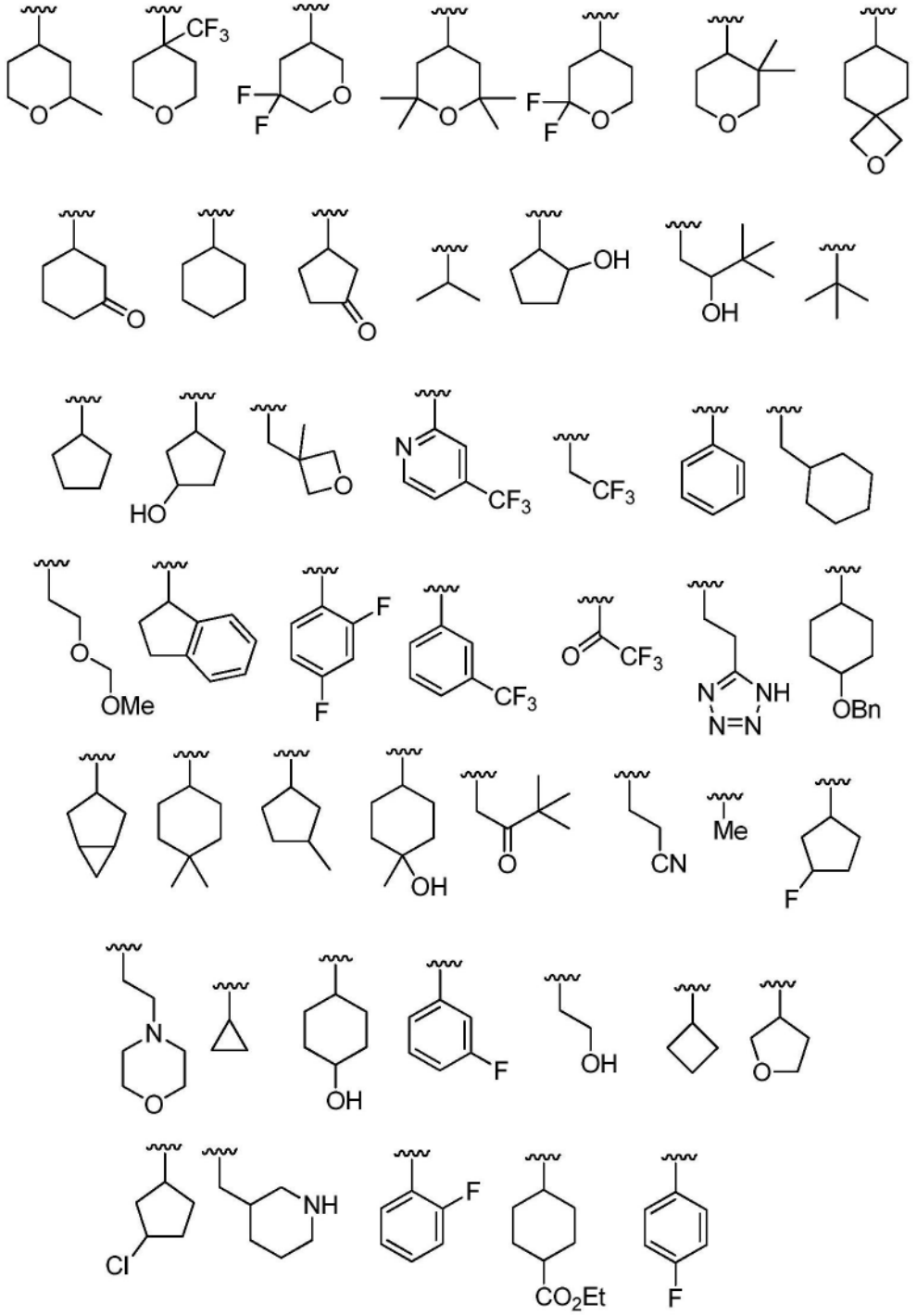


[0111]

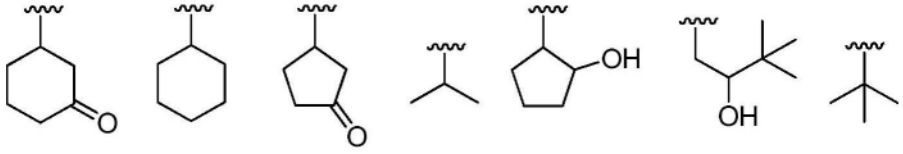


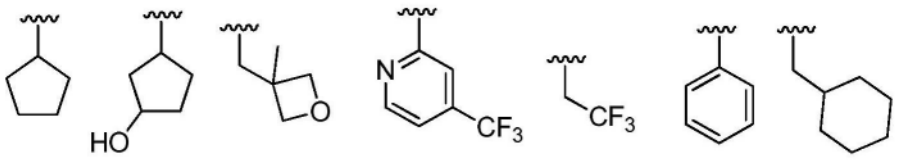
[0112]

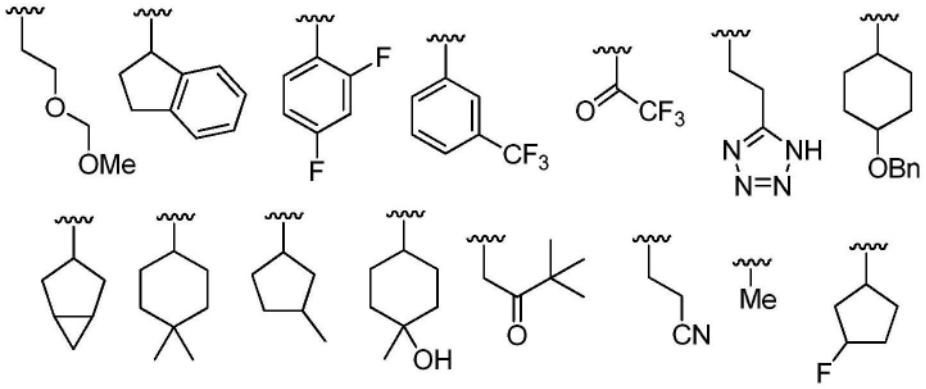


[0113] 

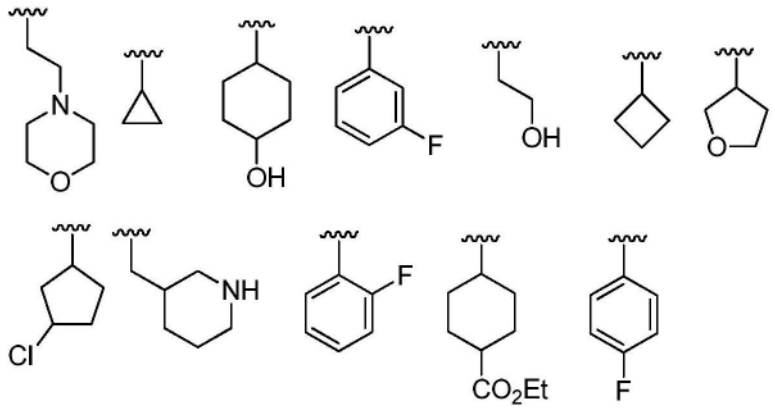
[0114] R^1可以选自：



[0115] 



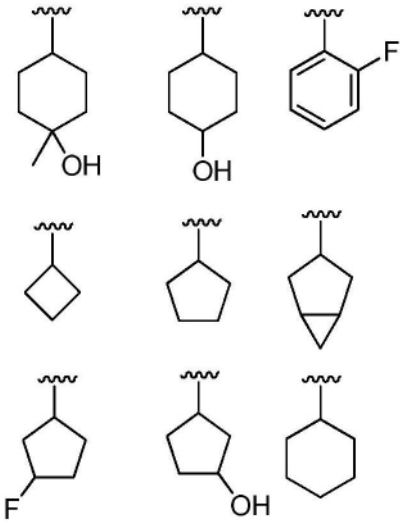
[0116]



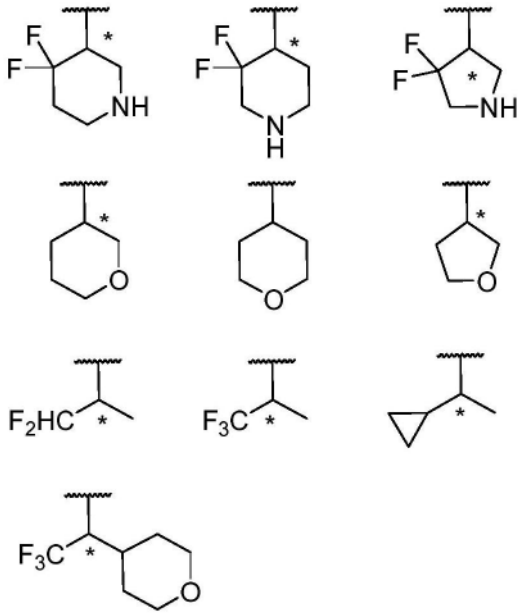
[0117] 在实施方式中,R^1选自取代或未取代的:C_{3-10}碳环基,其中,当取代的R^1被1至5个选自以下的取代基取代时:卤素、C_{1-4}烷基或-OR^A,其中,R^A选自 H或C_{1-4}烷基。

[0118] 在一些实施方式中,R^1选自取代或未取代的:C_{3-6}环烷基或苯基,其中,当 取代的R^1被1至5个选自以下的取代基取代时:卤素、C_{1-4}烷基或-OR^A,其中, R^A选自H或C_{1-4}烷基。

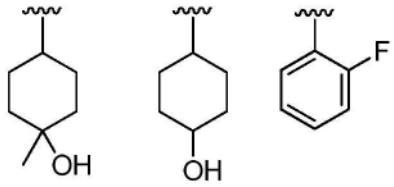
[0119] 在优选的实施方式中,R^1选自取代或未取代的:环己基、苯基、环丁基、 环戊基、双环[3.1.0]己基、哌啶基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、二氟异丙基、三氟异丙基、(环丙基)乙基或(四氢吡喃基)乙基。因此,R^1可以选 自:



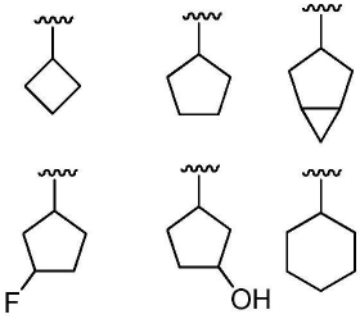
[0120]



[0121] 在优选的实施方式中,R^1选自取代或未取代的:环己基、苯基、环丁基、环戊基或双环[3.1.0]己基。优选地,R^1可以选自:

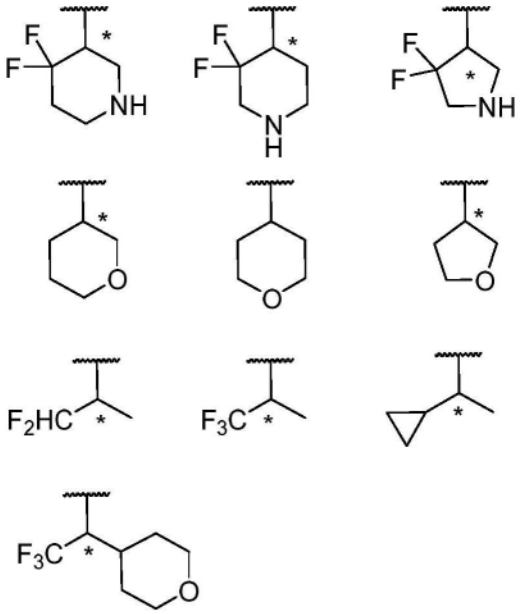


[0122]

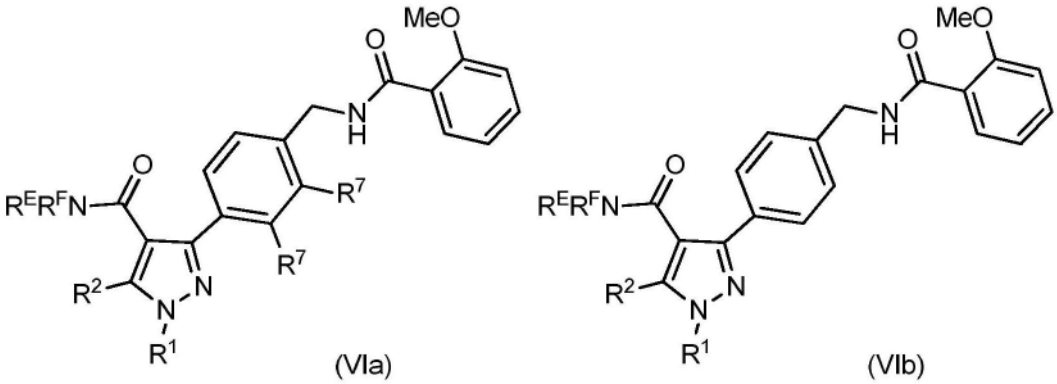


[0123] 在优选的实施方式中,R^1选自取代或未取代的:哌啶基、吡咯烷基、四氢 吡喃基、

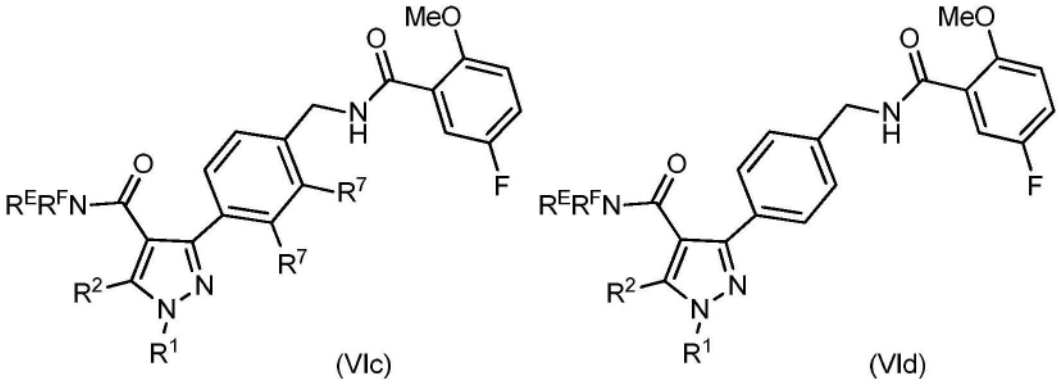
四氢呋喃基、二氟异丙基、三氟异丙基、(环丙基)乙基或(四氢吡喃 基)乙基。因此,R^1可以选自:

[0124] 

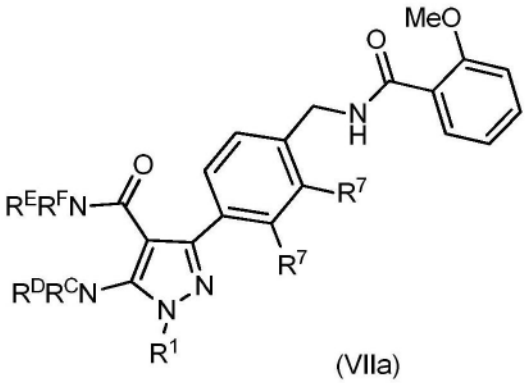
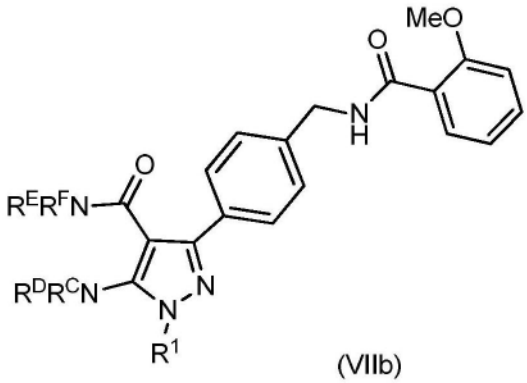
[0125] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(VIa)和(VIb)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0126] 

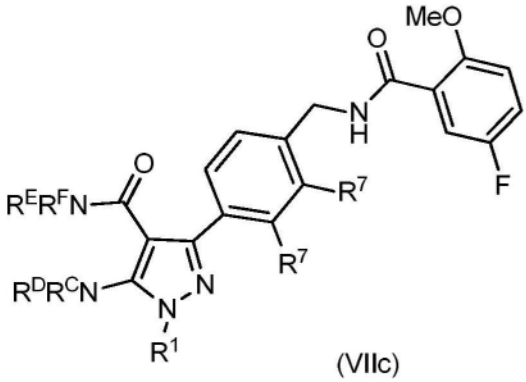
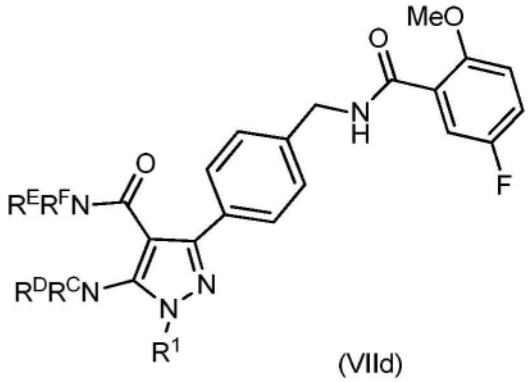
[0127] 可选地,根据式(I)的化合物可以是式(VIc)和(VId)的化合物或其药 学上可接受的盐:

[0128] 

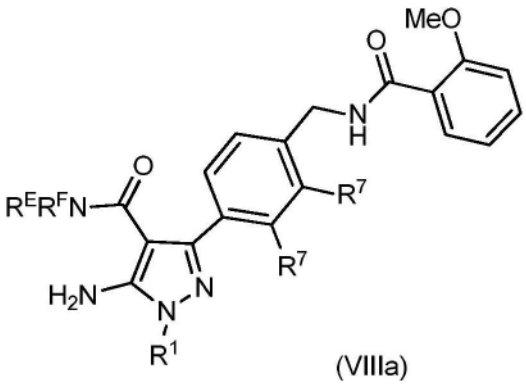
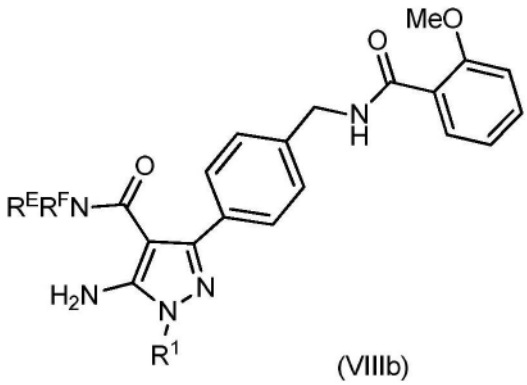
[0129] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(VIIa)和(VIIb)的 化合物或其药学上可接受的盐:

[0130] 
(VIIa)

(VIIb)

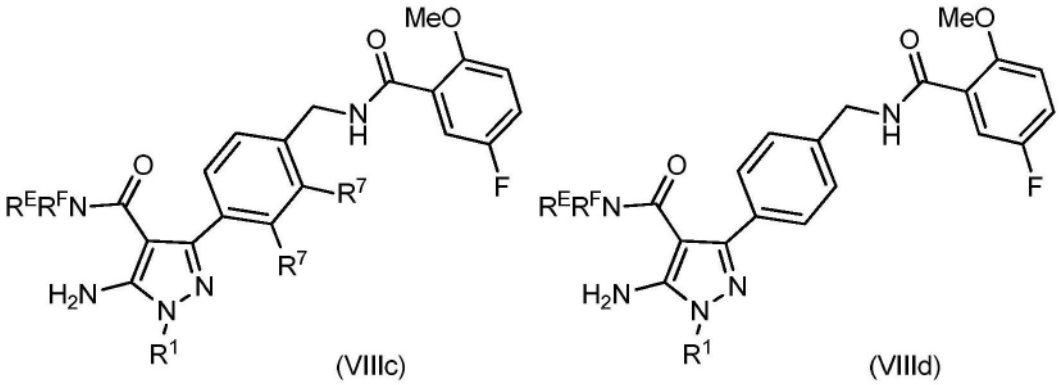
[0131] 可选地,根据式(I)的化合物可以是式(VIIc)和(VIId)的化合物或其 药学上可接受的盐:

[0132] 
(VIIc)

(VIId)

[0133] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(VIIIa)和(VIIIb)的 化合物或其药学上可接受的盐:

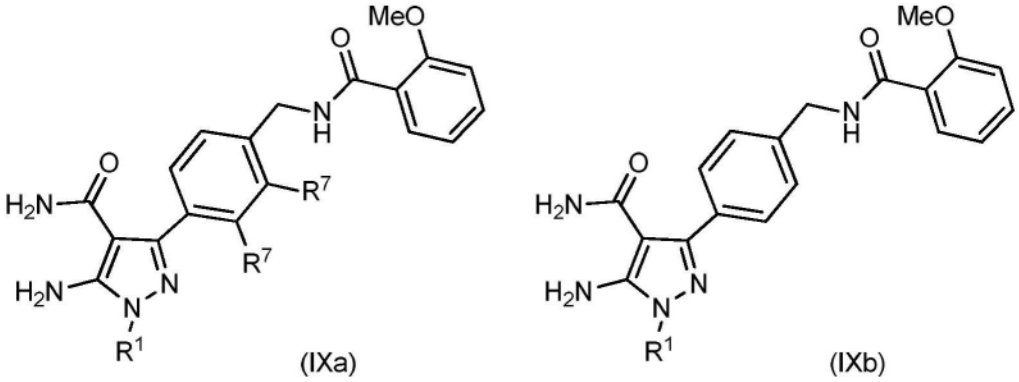
[0134] 
(VIIIa)

(VIIIb)

[0135] 可选地,根据式(I)的化合物可以是式(VIIIc)和(VIIId)的化合物或其 药学上可接受的盐:

[0136] 

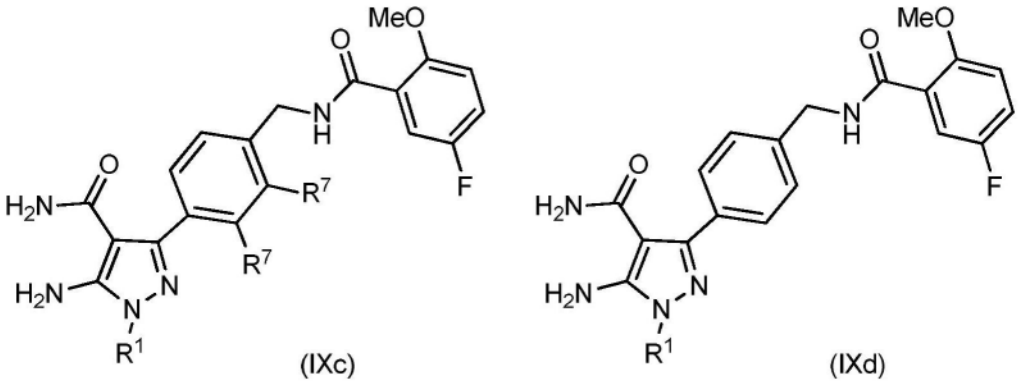
(VIIIc) (VIIId)

[0137] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(IXa)和(IXb)的化 合物或其药学上可接受的盐:

[0138] 

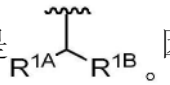
(IXa) (IXb)

[0139] 可选地,根据式(I)的化合物可以是式(IXc)和(IXd)的化合物或其药 学上可接受的盐:

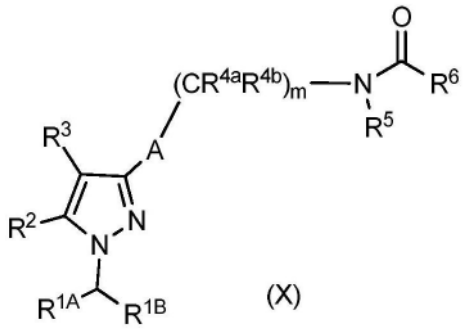
[0140] 

(IXc) (IXd)

[0141] 对于式(VIa)、(VIIa)、(VIIIa)、(IXa)、(VIc)、(VIIc)、(VIIIc)和(IXc) 的化合物,R^7可以如本文其它地方所定义,优选R^7可以选自:H、氟、甲基、甲氧基和-CH_2OH。

[0142] 在本发明的特别优选的实施方式中,R^1是

。因此,根据式(I)的 化合物可以是式(X)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0143] 

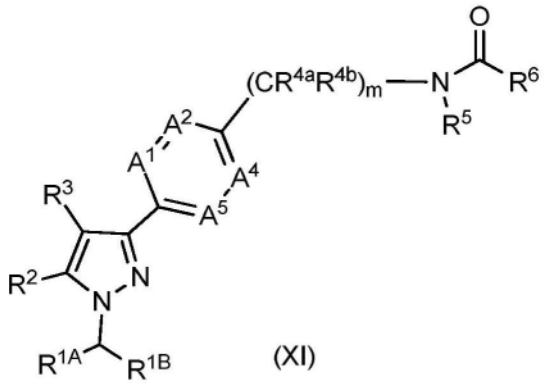
(X)

[0144] 其中,R^{1A}选自C_{1-2}烷基或C_{1-2}卤代烷基,R^{1B}选自未取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、被OH取代的C_{1-4}烷基、被OMe取代的C_{1-4}烷基、5或6元杂芳基、 3至6元杂环烷基环、苯基或C_{3-10}碳环基(例如3至10元环烷基环)。条件是 当R^{1A}是C_{1-2}烷基时,然后R^{1B}不是未取代的C_{1-4}烷基。

[0145] 优选地,R^{1A}选自甲基、二氟甲基或三氟甲基,R^{1B}选自甲基、乙基、丙基、 三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2OMe、吡咯烷基、 哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、苯基、环丙基、环丁基、环戊基 或环己基;条件是当R^{1A}不是甲基时,然后R^{1B}不是甲基、乙基或丙基。在实施 方式中,R^{1A}是三氟甲基。

[0146] 优选R^{1A}选自甲基或三氟甲基,R^{1B}选自甲基、乙基、丙基、三氟甲基、二 氟甲基、三氟乙基、-CH_2OH、-CH_2OMe、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四 氢吡喃基、吡啶基、苯基、环丁基、环戊基或环己基;条件是当R^{1A}不是甲基时, 然后R^{1B}不是甲基、乙基或丙基。在实施方式中,R^{1A}是三氟甲基。

[0147] 根据式(I)的化合物可以是式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:

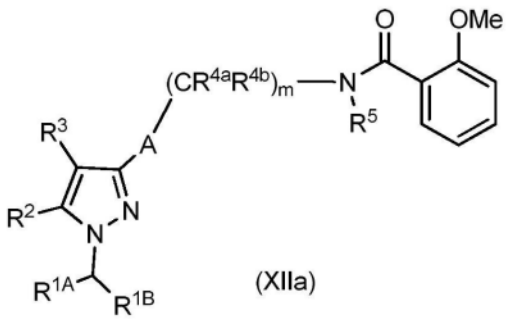
[0148] 

(XI)

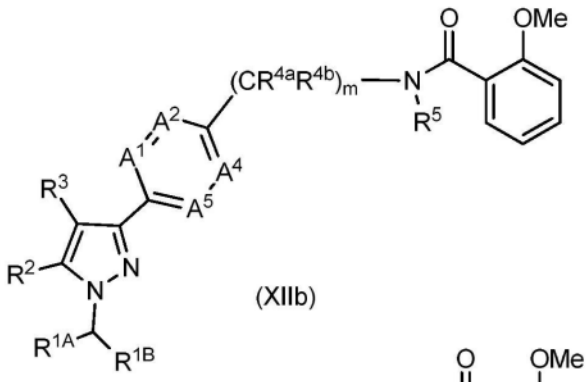
[0149] 其中A^1、A^2、A^4和A^5中的0、1或2个独立地选自N,其余为CR^7。

[0150] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物是式(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)和 (XIId)的化合物:

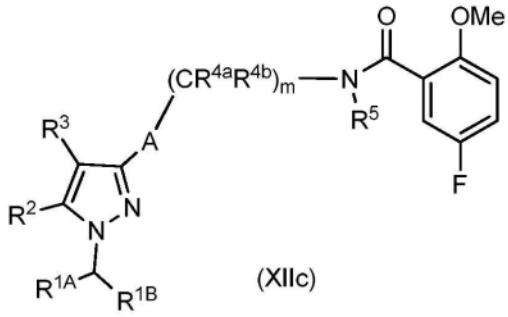
[0151]



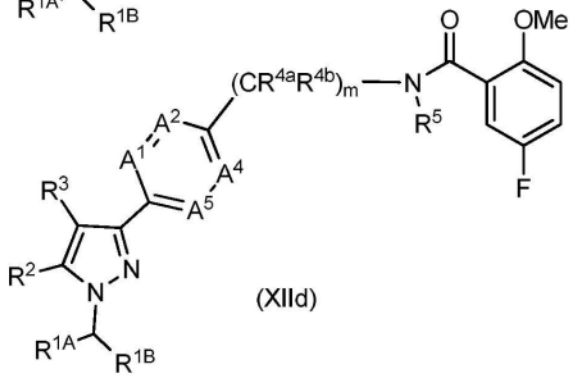
(XIIa)



(XIIb)



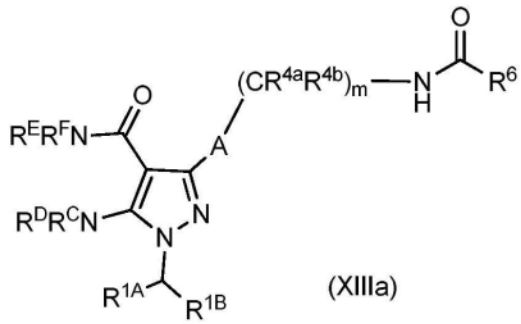
(XIIc)



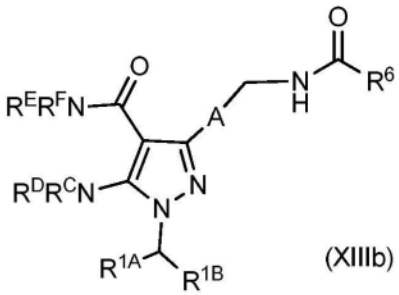
(XIId)

[0152] 在实施方式中,根据式(I)的化合物是式(XIIIa)、(XIIIb)、(XIIIc)、(XIIId)、(XIIIe)和(XIIIf)的化合物或其药学上可接受的盐:

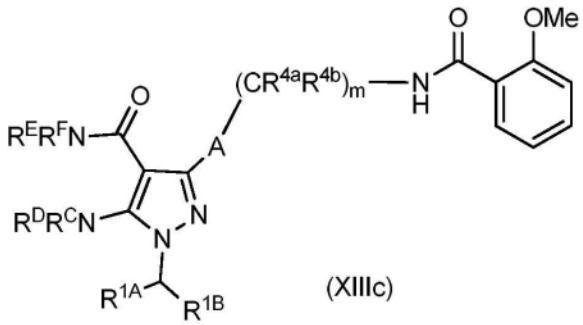
[0153]



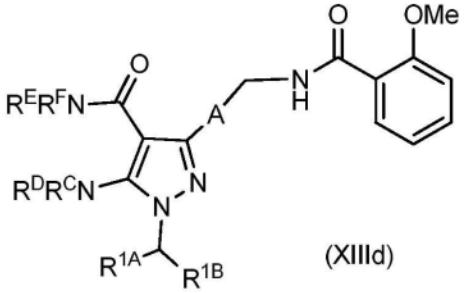
(XIIIa)



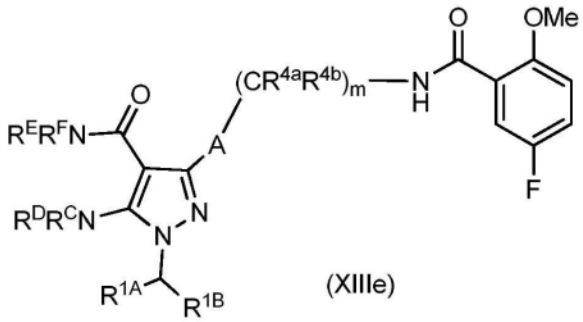
(XIIIb)



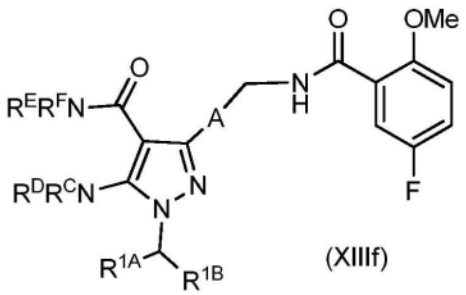
(XIIIc)



(XIIId)

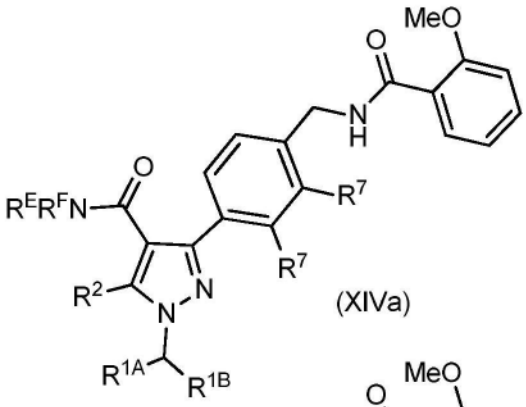


(XIIIe)

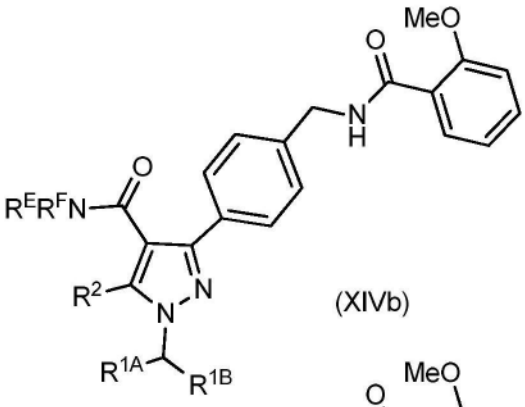


(XIIIf)

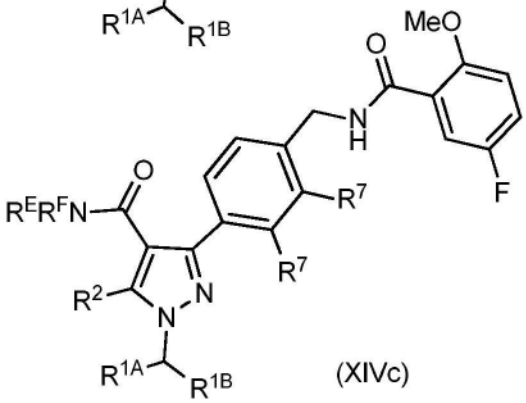
[0154] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(XIVa)、(XIVb)、(XIVc) 和(XIVd)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0155] 

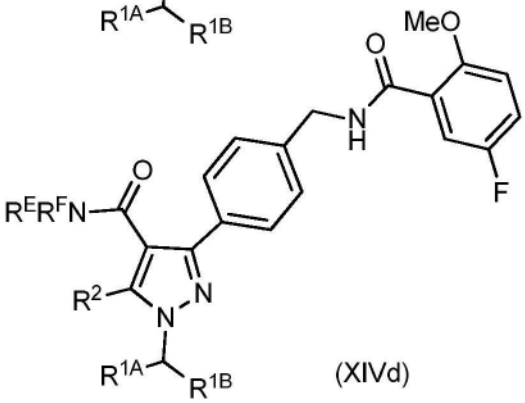
(XIVa)



(XIVb)

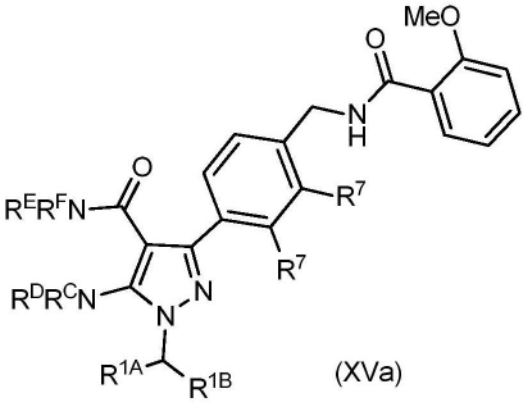


(XIVc)

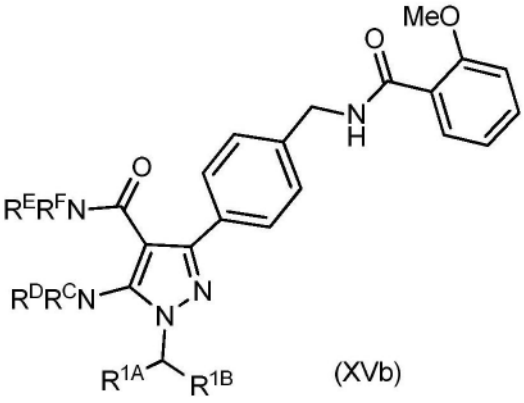


(XIVd)

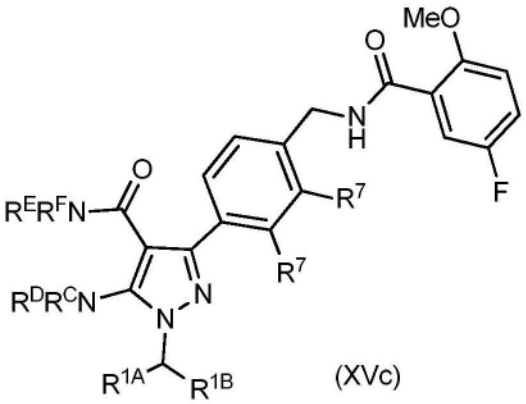
[0156] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(XVa)、(XVb)、(XVc) 和(XVd)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0157] 

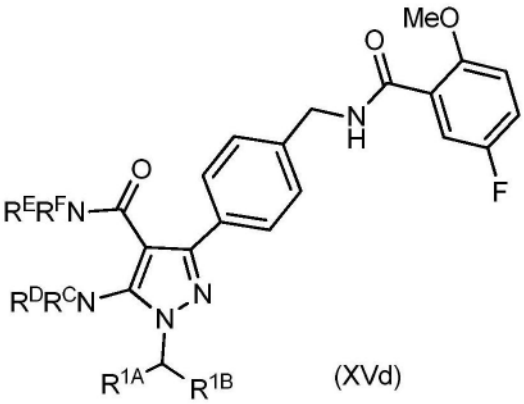
(XVa)



(XVb)



(XVc)



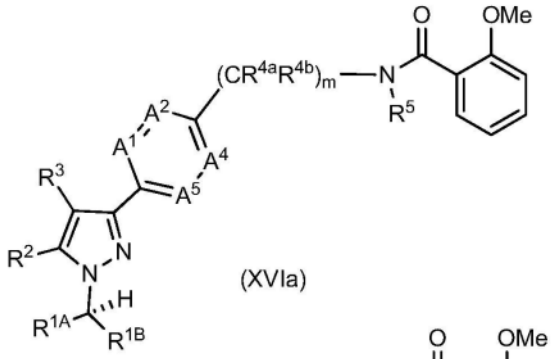
(XVd)

[0158] 在式(XVa)、(XVb)、(XVc)和(XVd)化合物中,R^C和R^D可以为H。在式(XVa)、(XVb)、

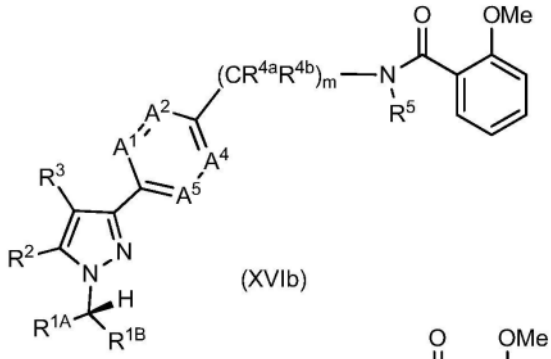
(XVc)和(XVd)的化合物中,R^E和R^F可以是H。在 式(XVa)、(XVb)、(XVc)和(XVd)的化合物中,R^C和R^D可以是H,R^E和 R^F可以是H。

[0159] 在一个实施方式中,根据式(I)的化合物可以是式(XVa)、(XVb)、(XVc) 和(XVd)的化合物或其药学上可接受的盐:

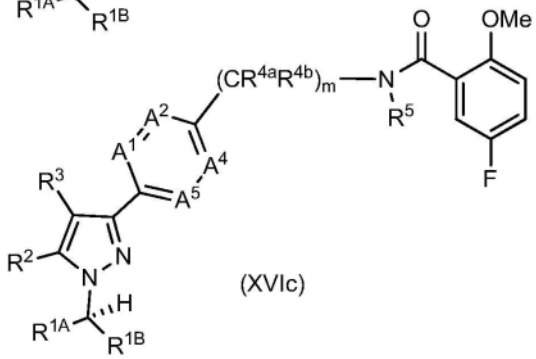
[0160]



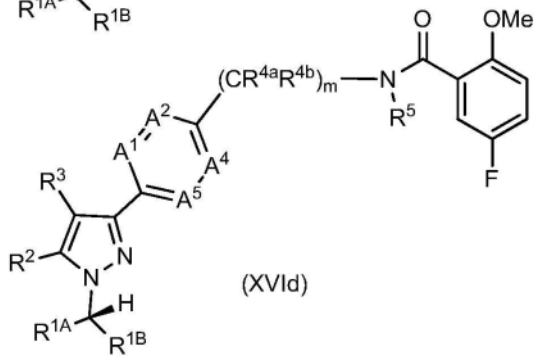
(XVIa)



(XVIb)



(XVIc)



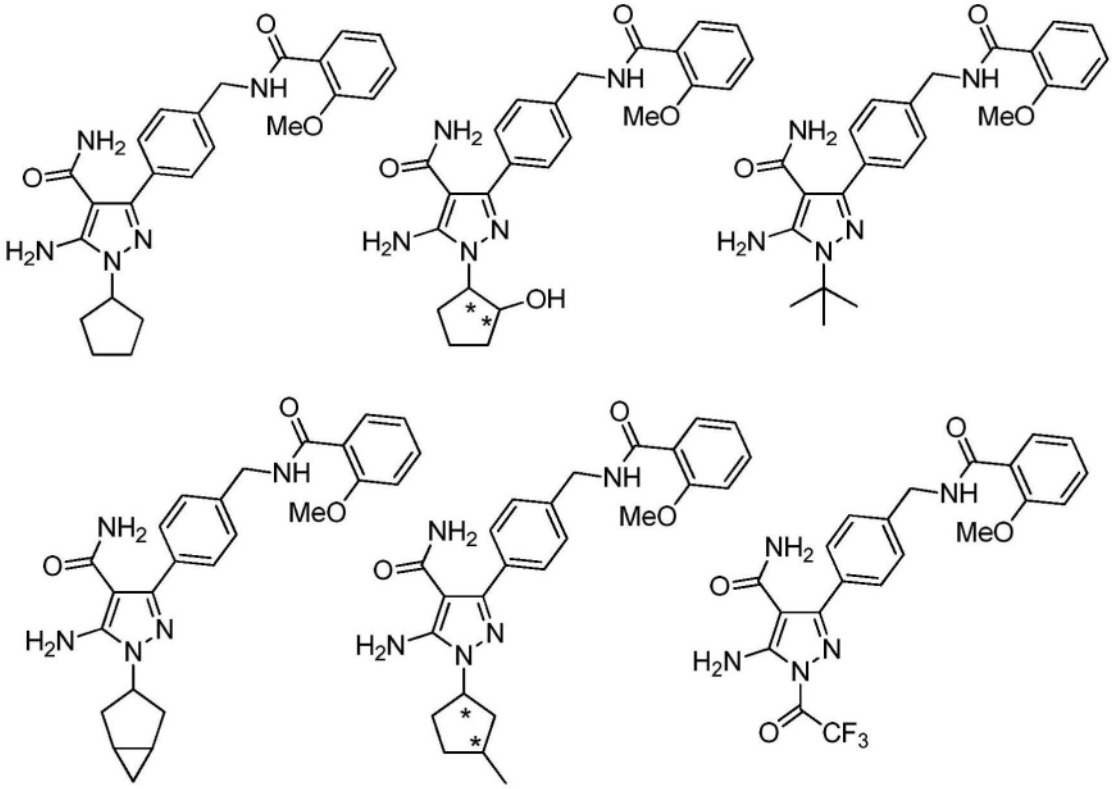
(XVId)

[0161] 在式(XVIa)、(XVIb)、(XVIc)和(XVId)化合物的实施方式中,A^1、 A^2、A^4和A^5是CH,或者A^1、A^4和A^5是CH,A^2是CH,或者A^2、A^4和A^5是CH,A^1是CF。

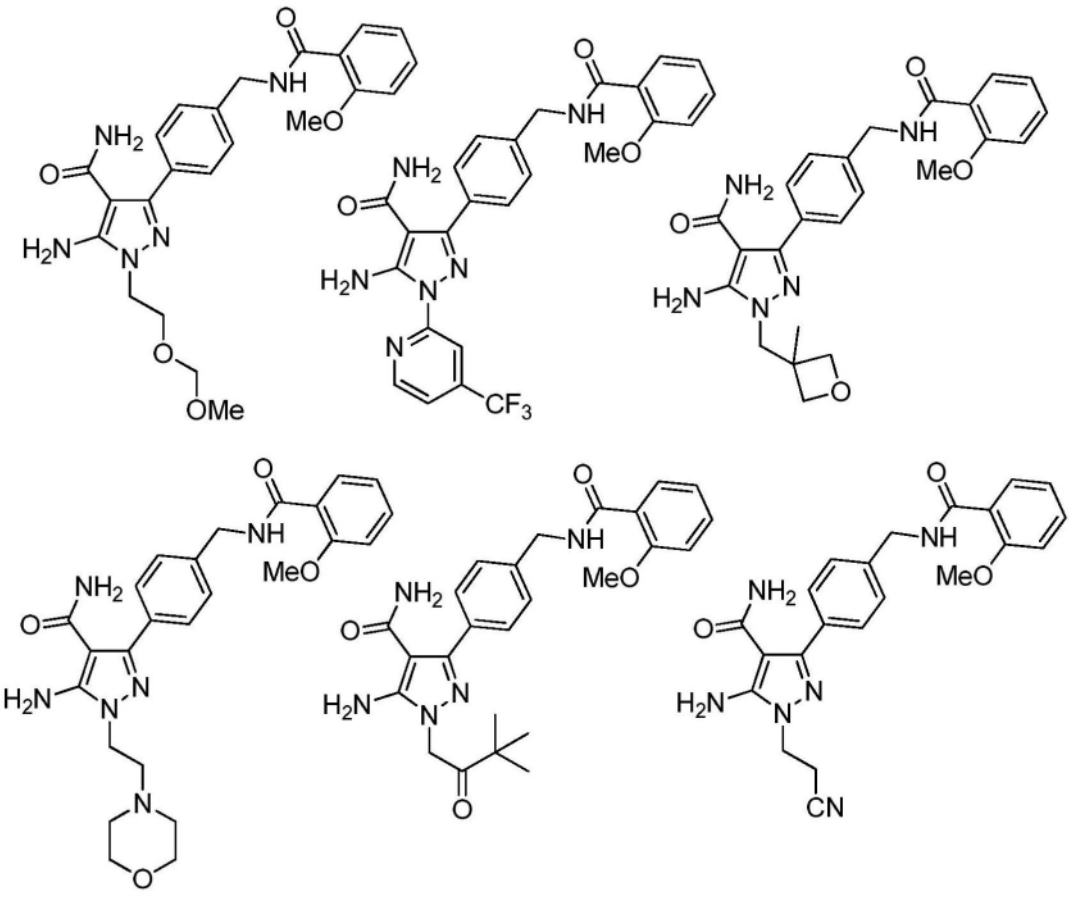
[0162] 在式(XVIa)、(XVIb)、(XVIc)和(XVId)的化合物的实施方式中,R^2表示-NR^CR^D,R^3表示-C(O)NR^ER^F。可选地,R^C和R^D是H,R^E和R^F是H。

[0163] 由式(X)表示的化合物(即其中R^1为-$CHR^{1A}R^{1B}$)的种类为活性种类。

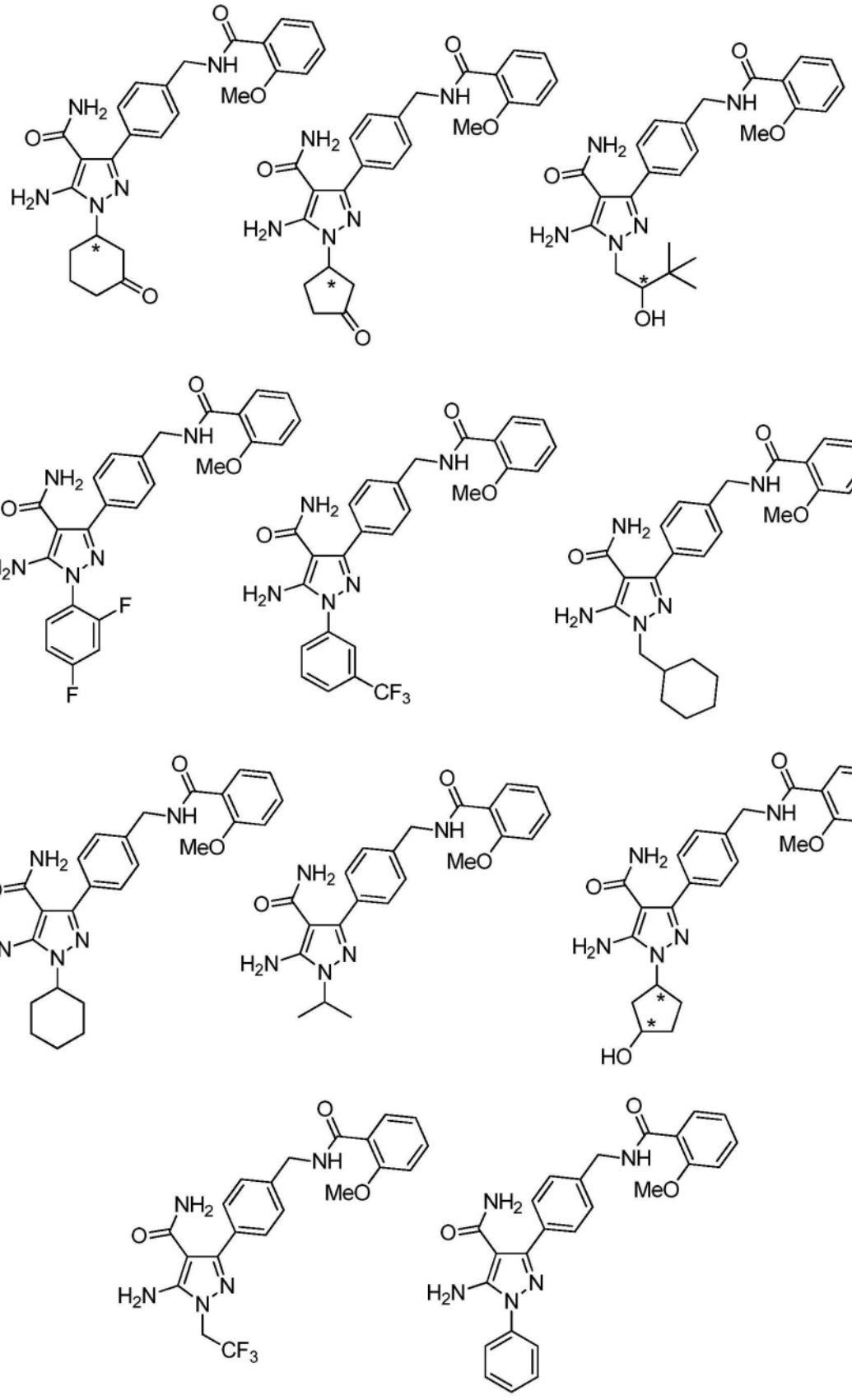
[0164] 本发明的优选化合物包括:



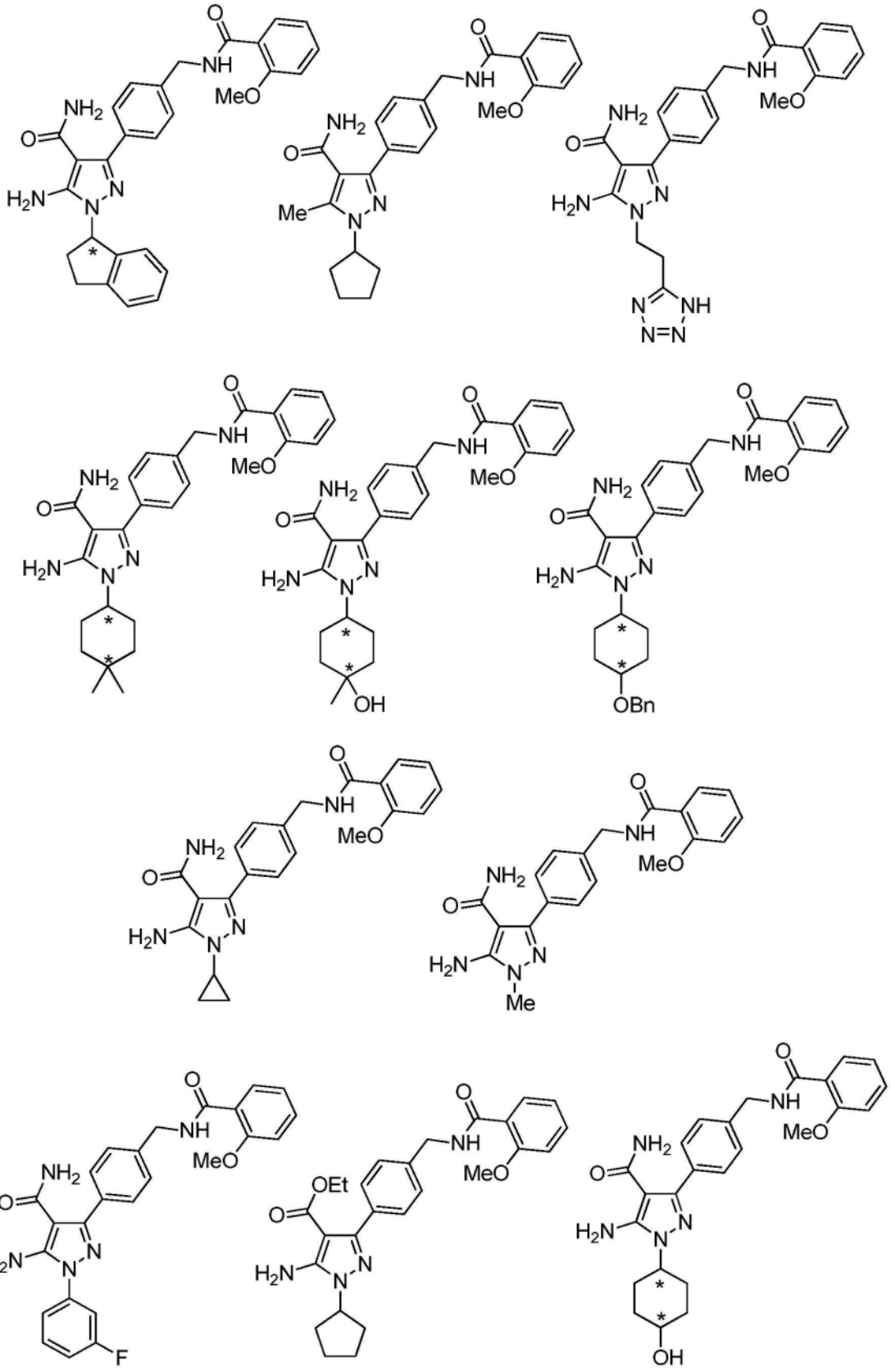
[0165]

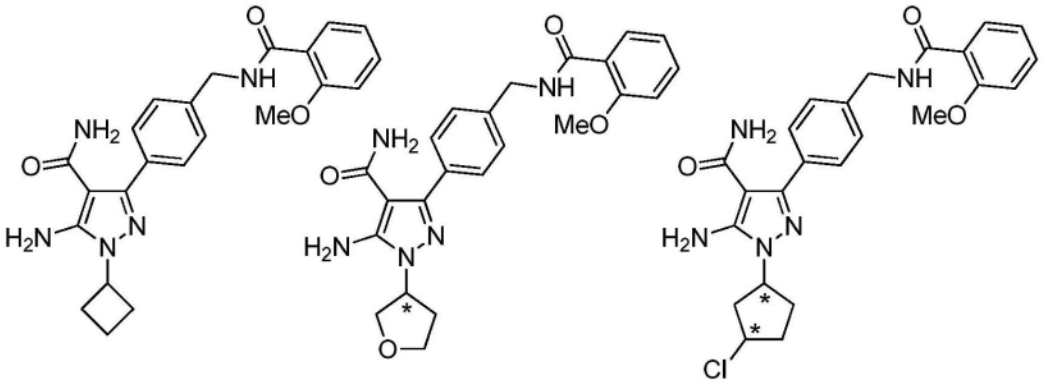


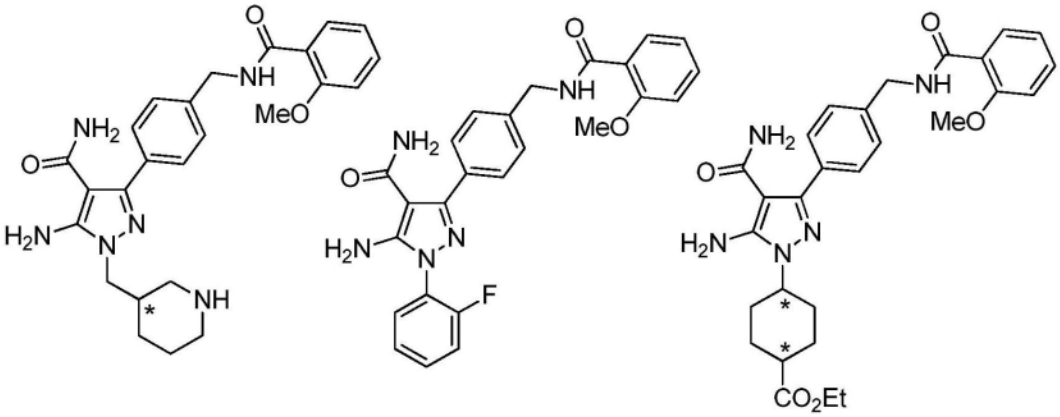
[0166]



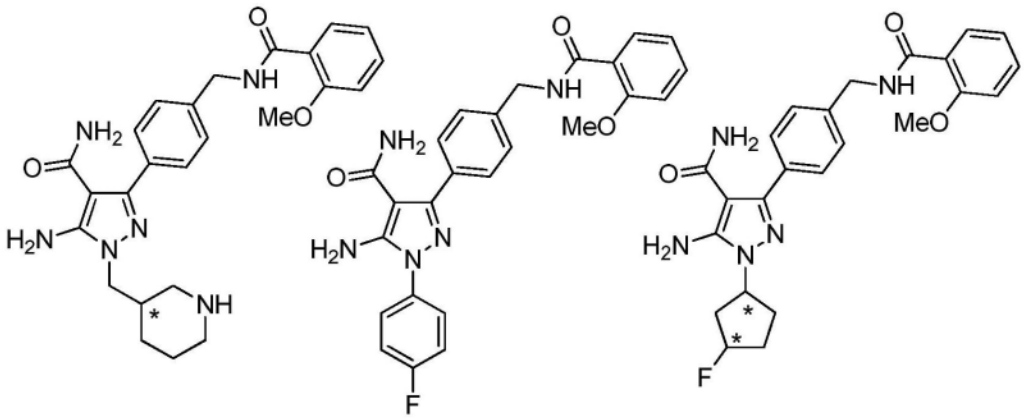
[0167]

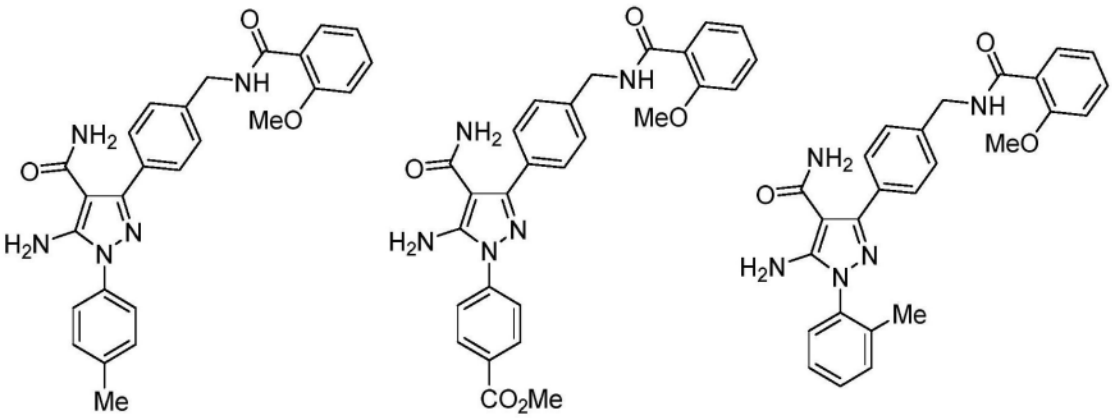


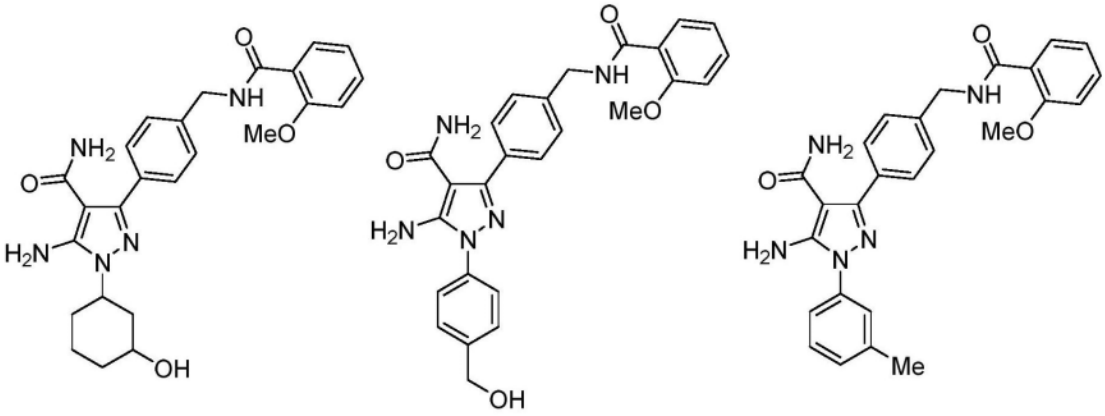


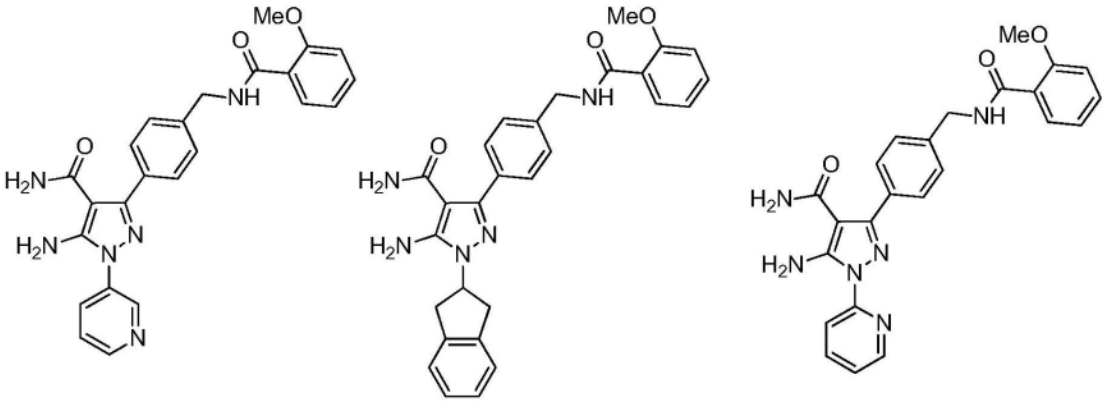


[0168]

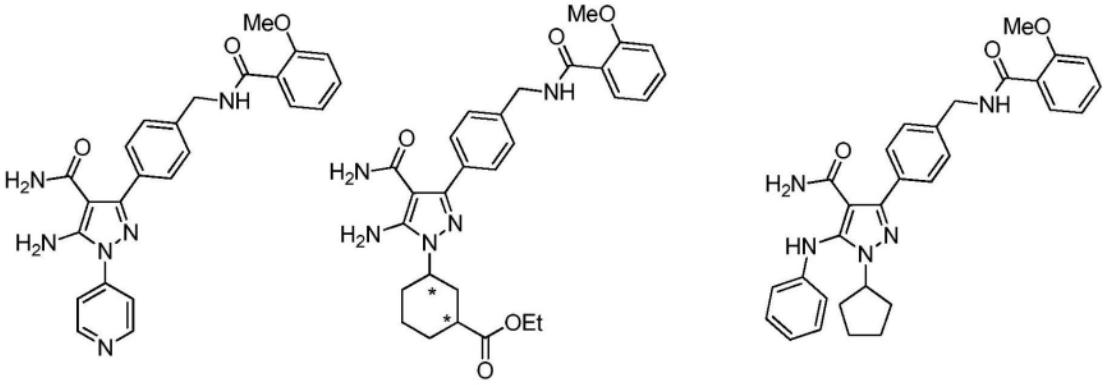


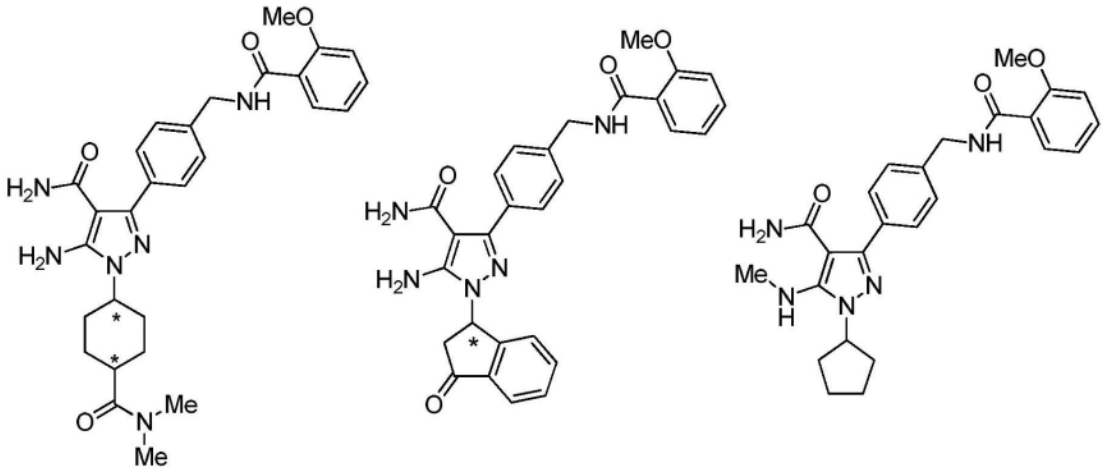


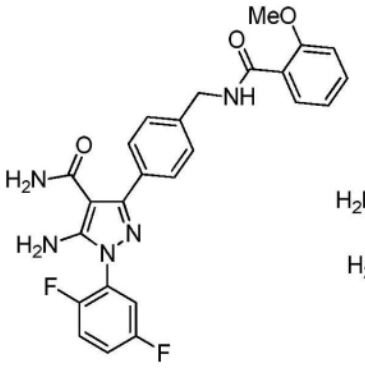
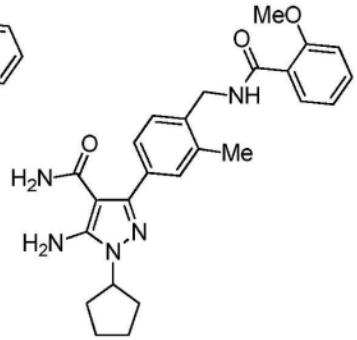
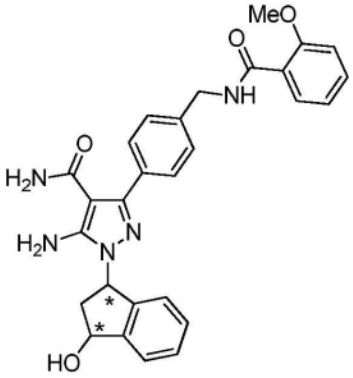
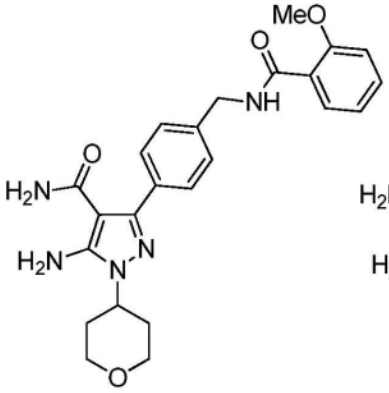
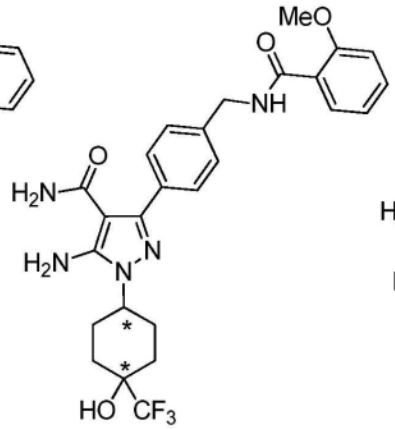
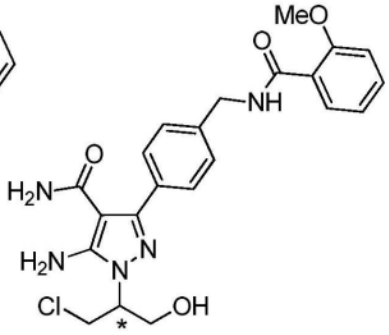




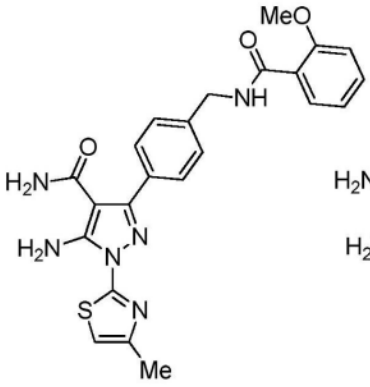
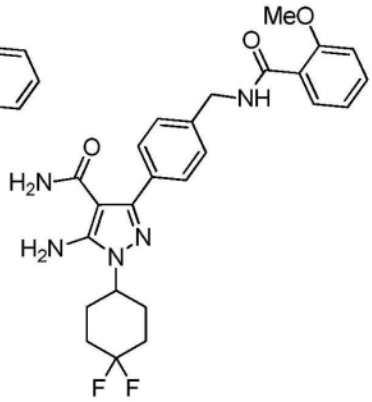
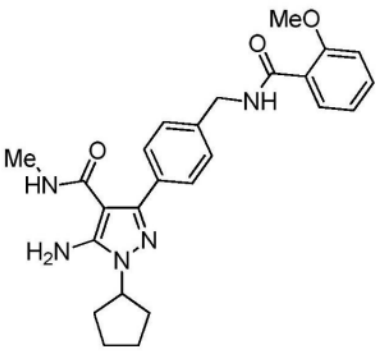
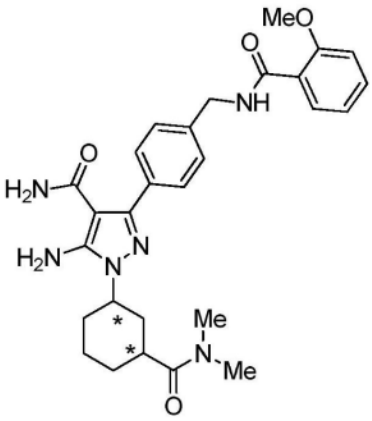
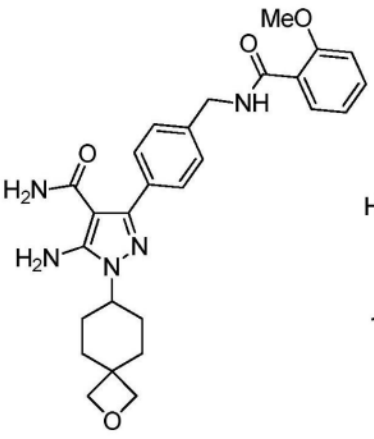
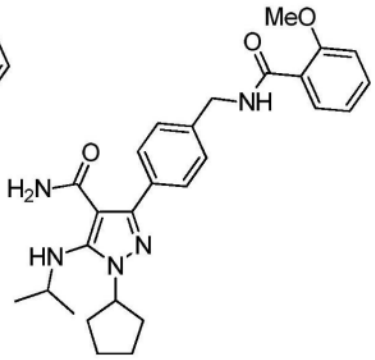
[0169]



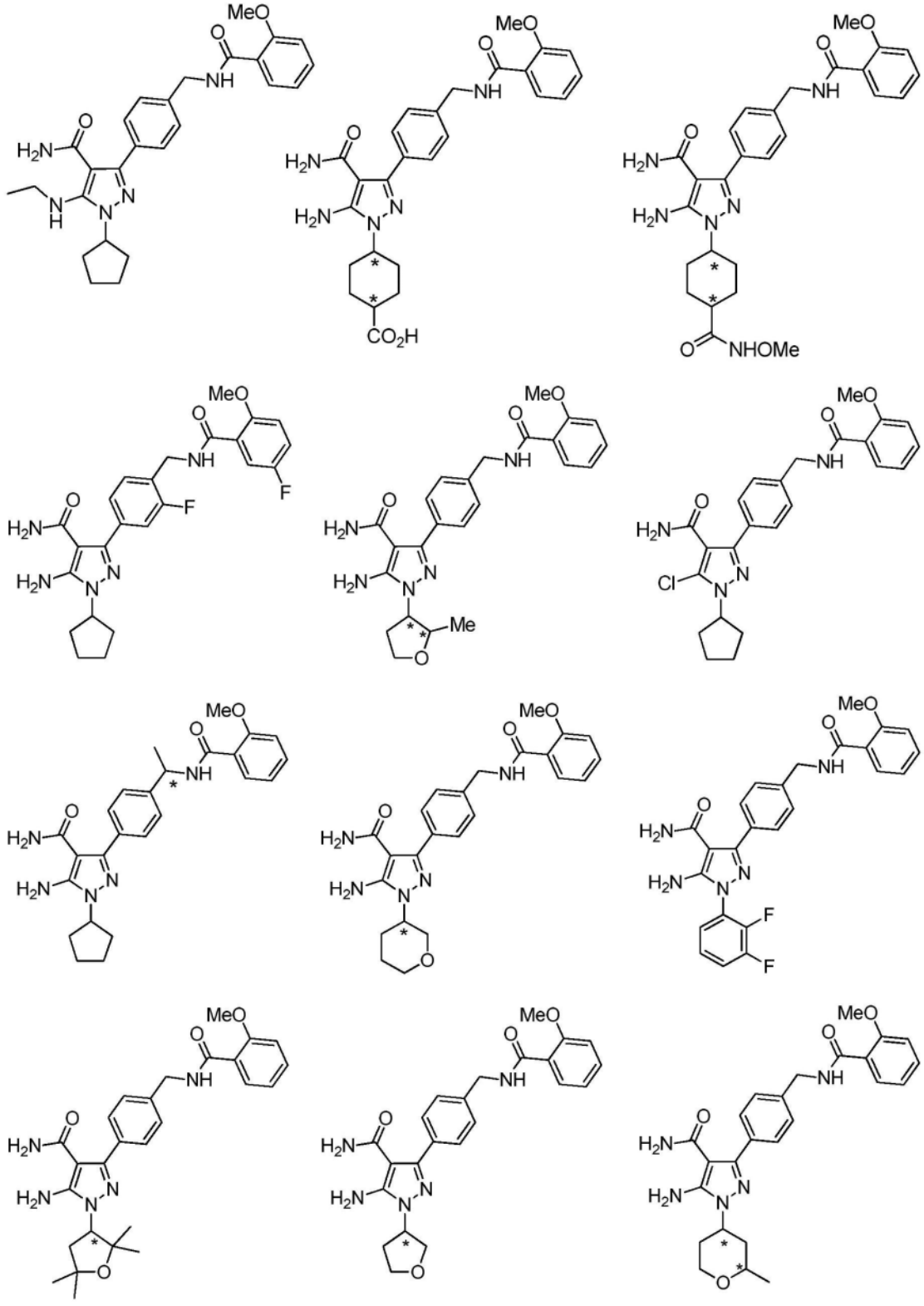


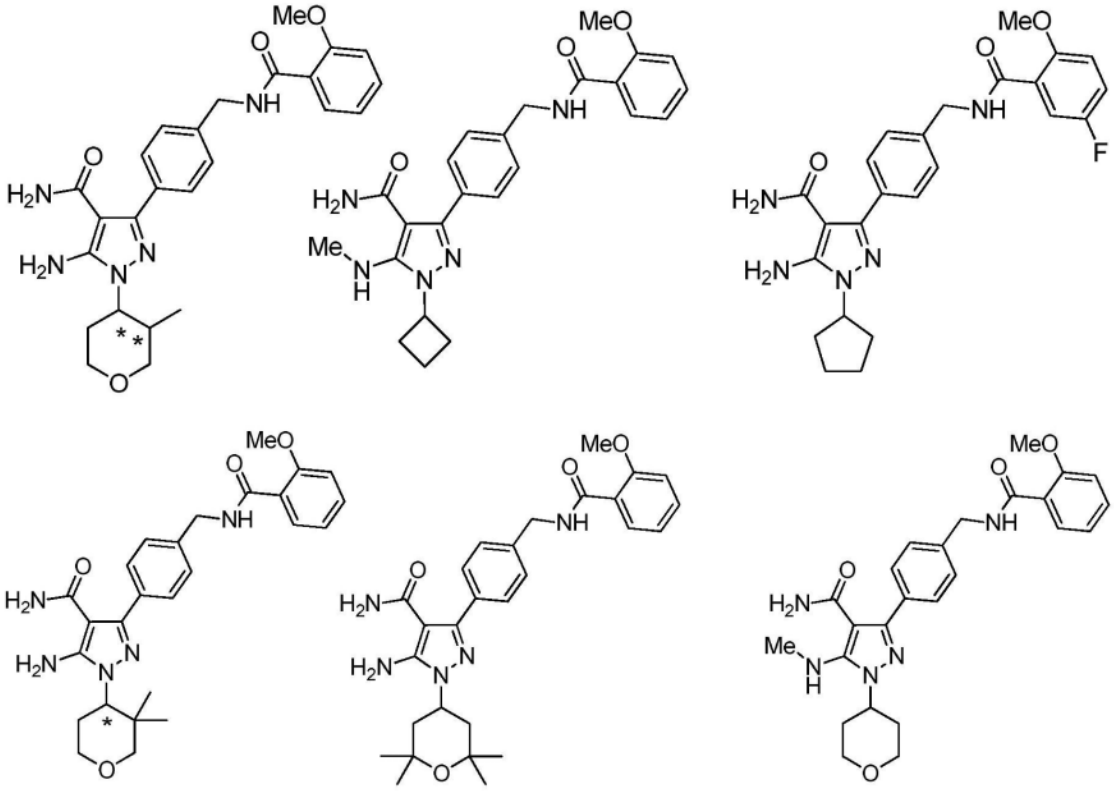







[0170]

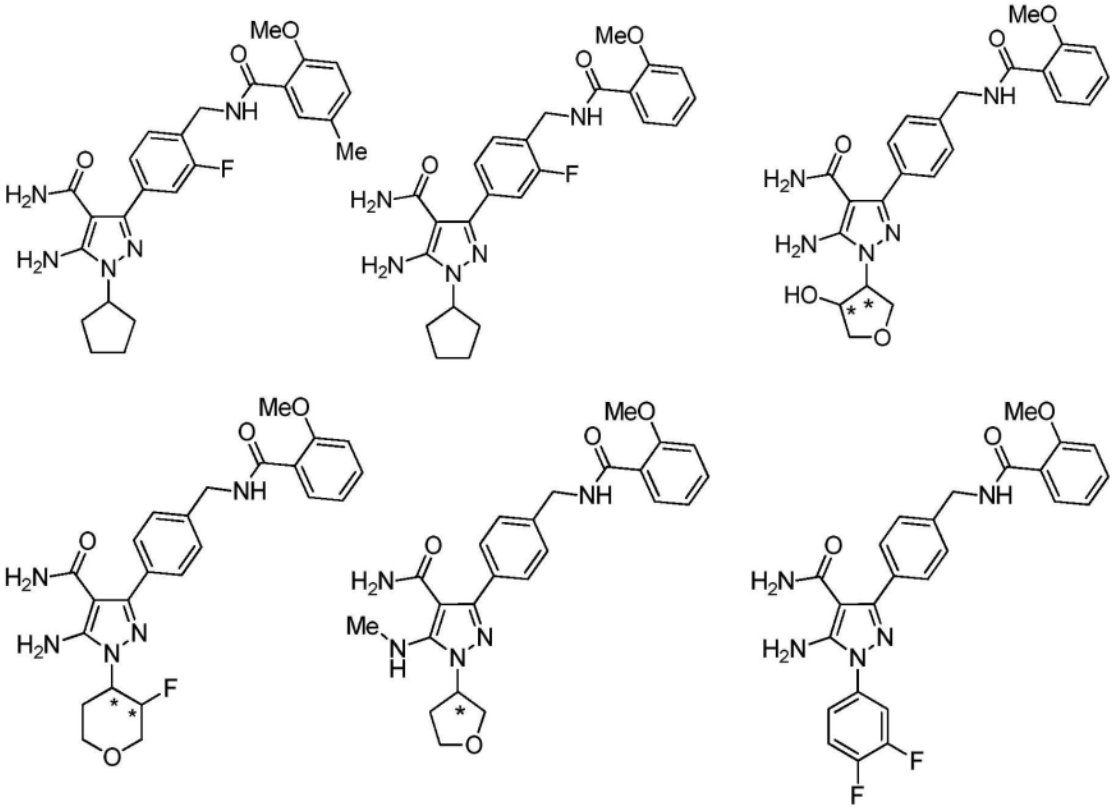







[0171]

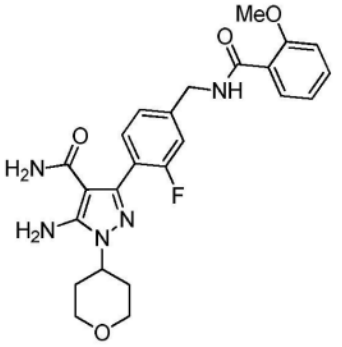
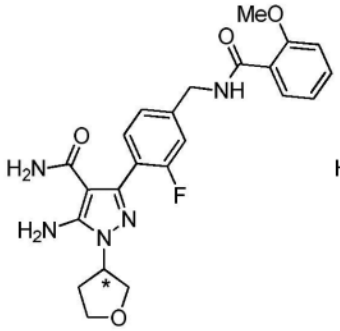
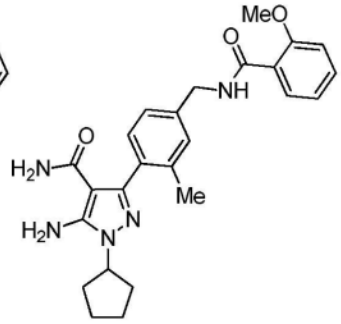
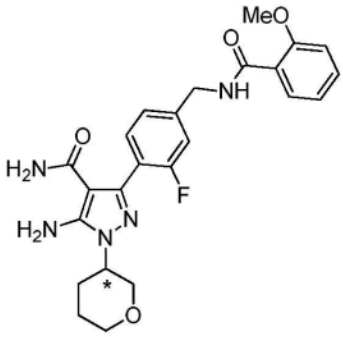
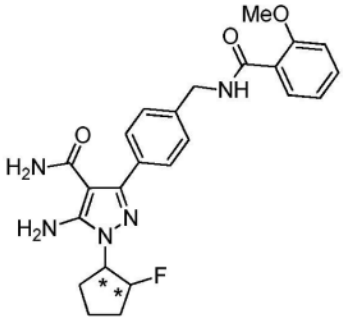
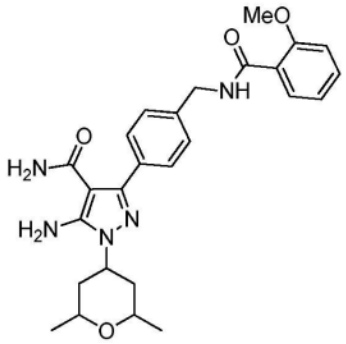
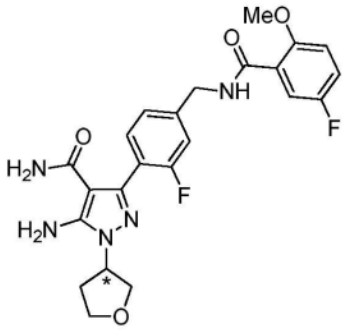
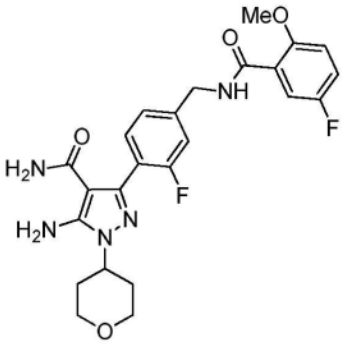
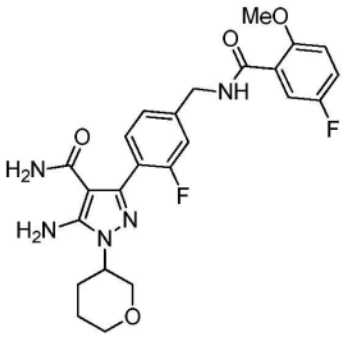
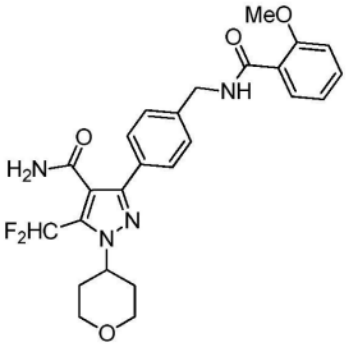
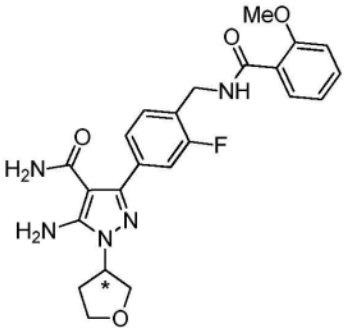
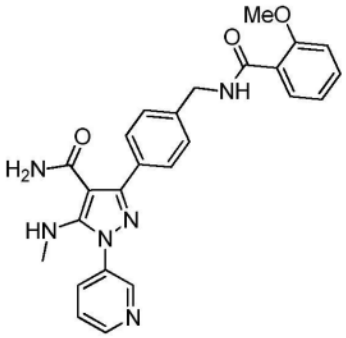




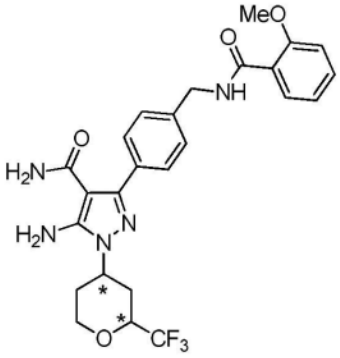
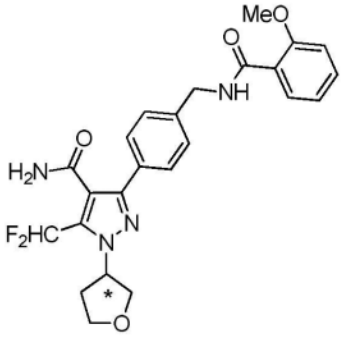
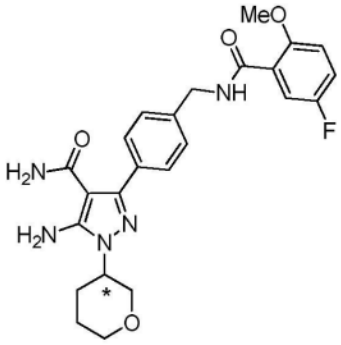
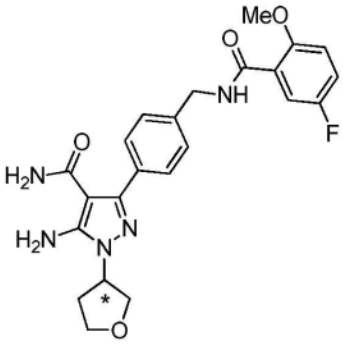
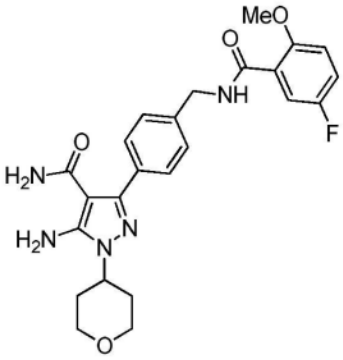
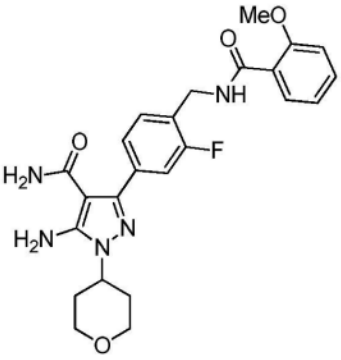
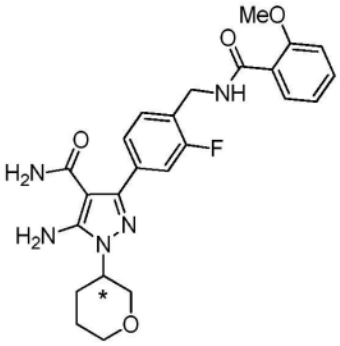
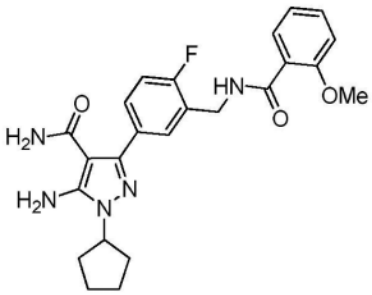
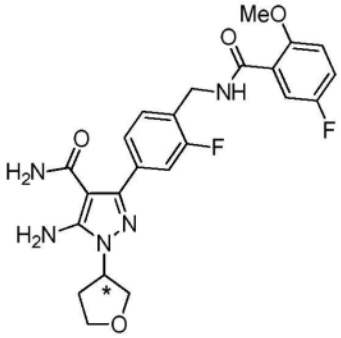
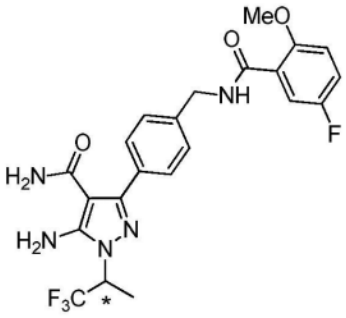
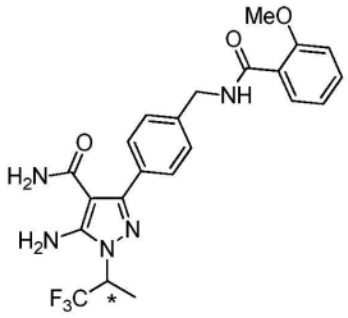
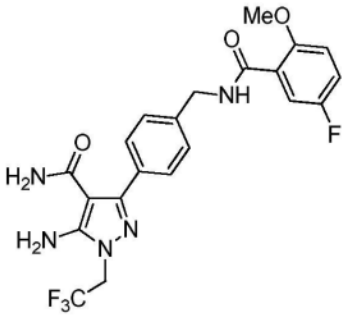
[0172]

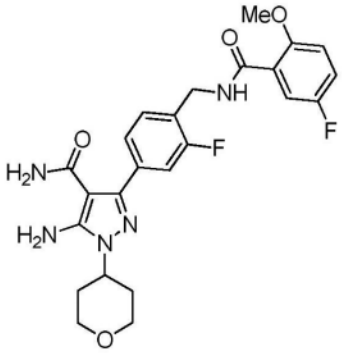
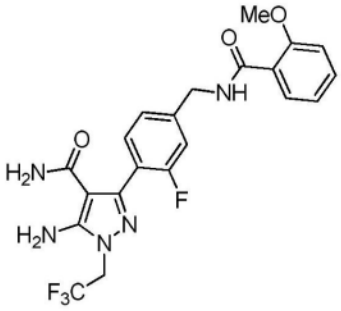
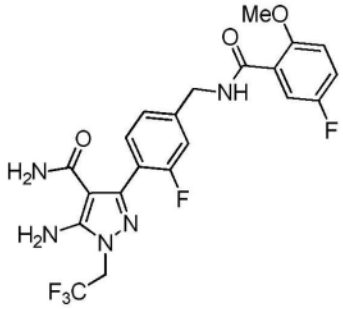
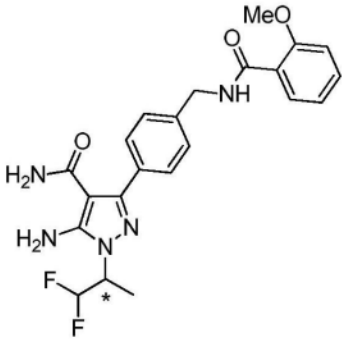
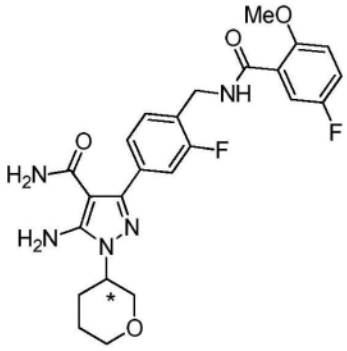
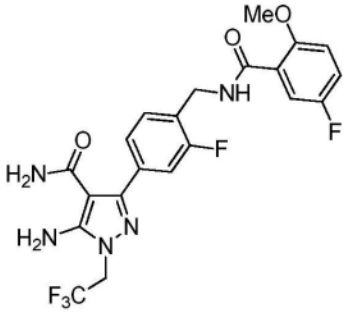


[0173]

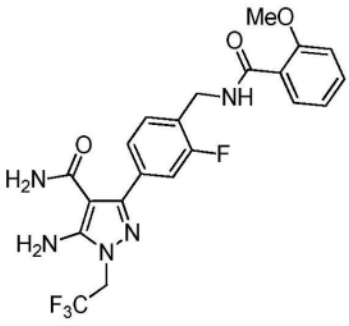
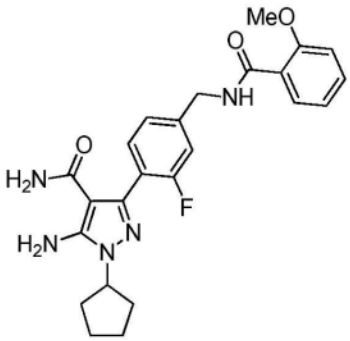
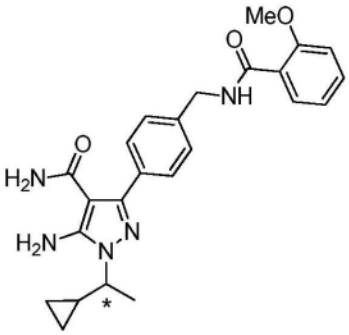
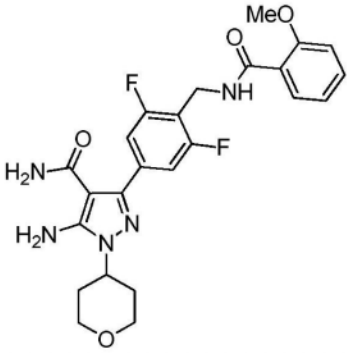
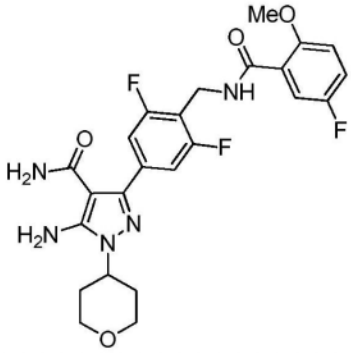
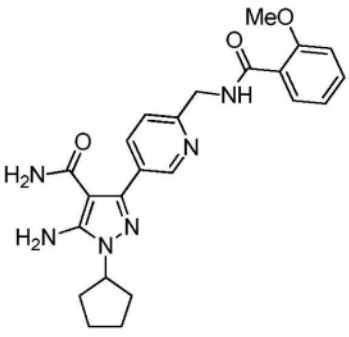













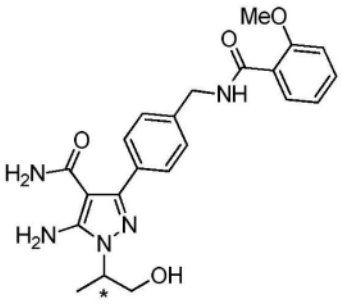
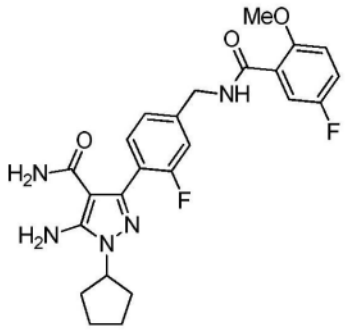
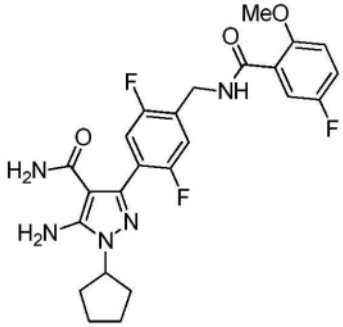
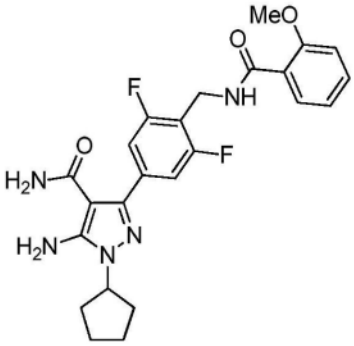
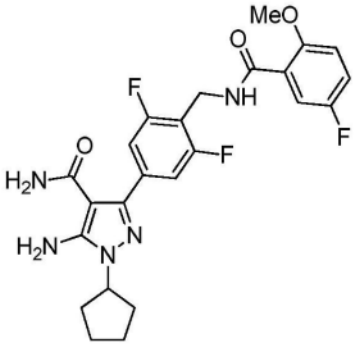
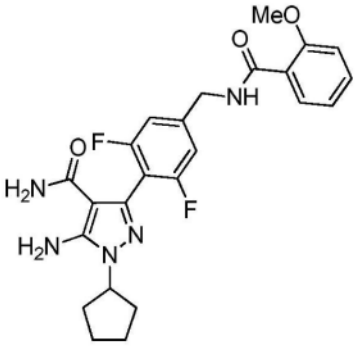
[0174]

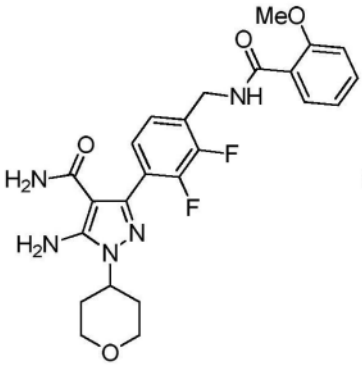
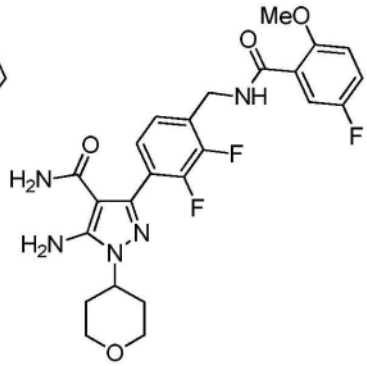
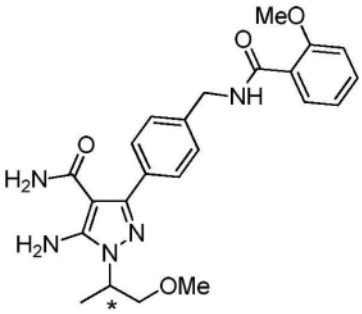
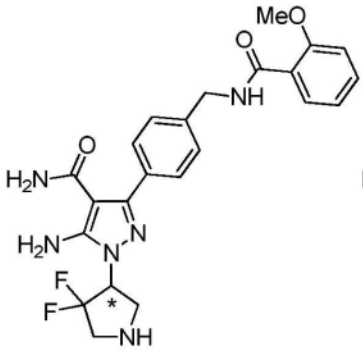
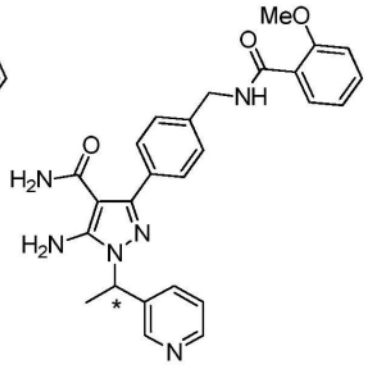
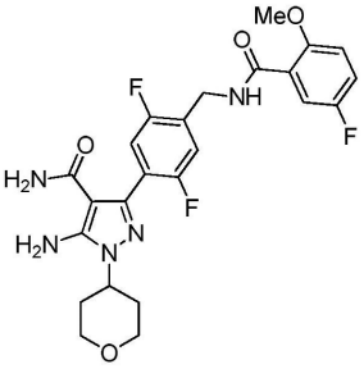







[0175]

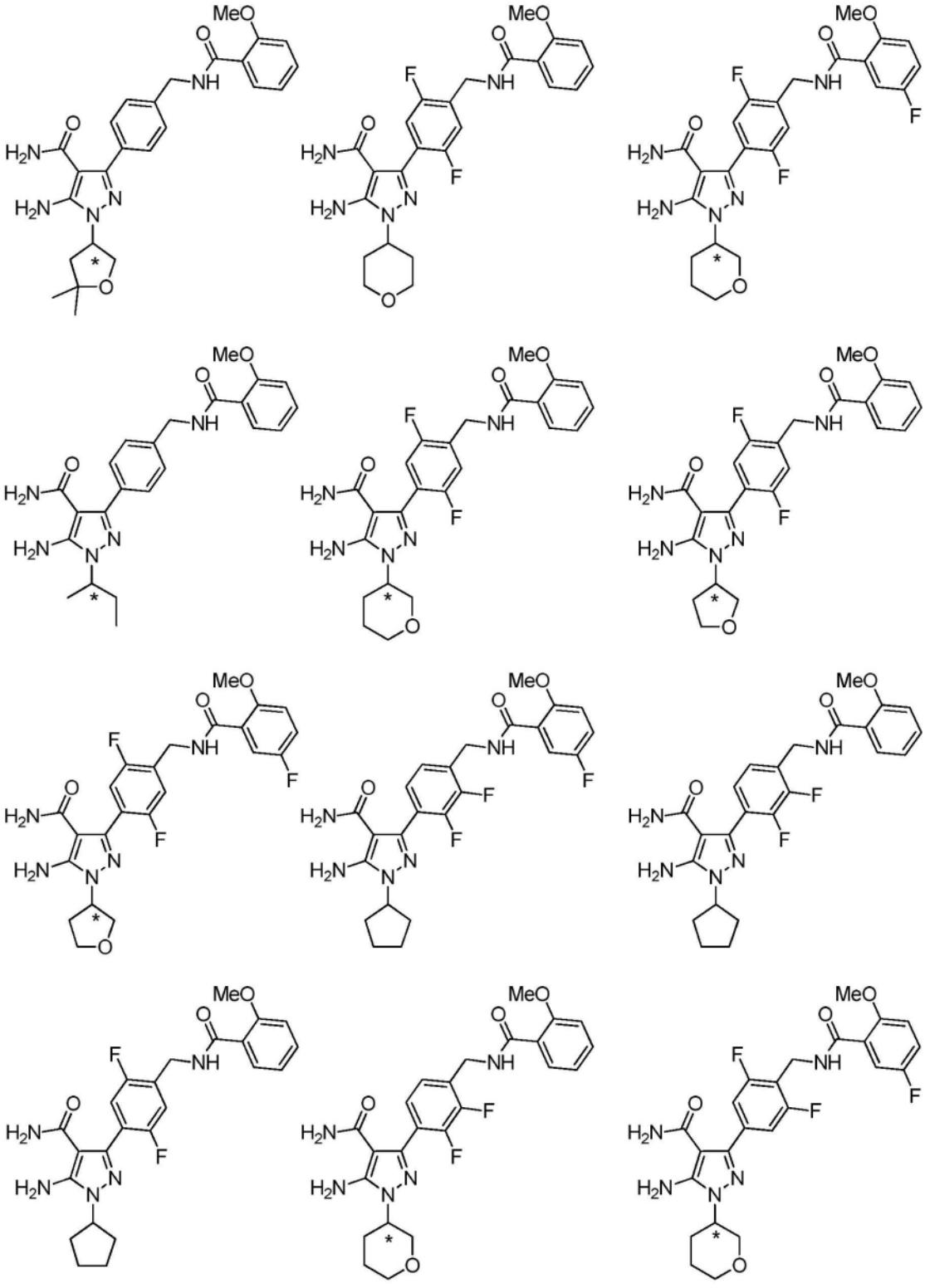







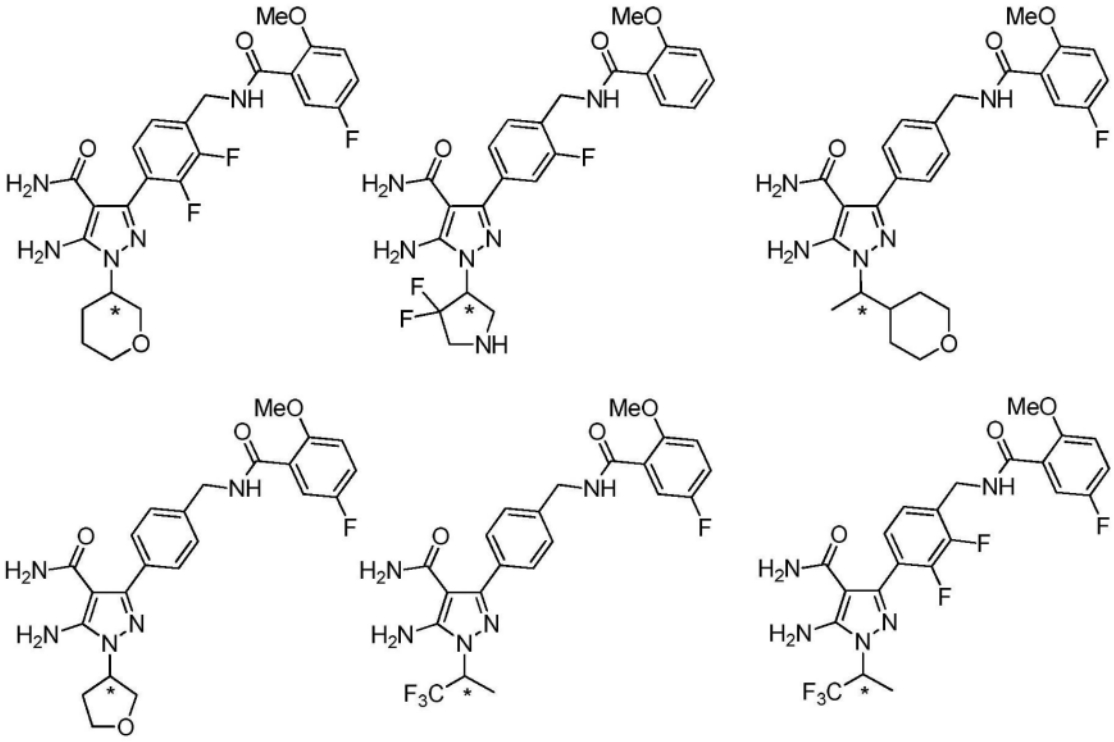







[0176]

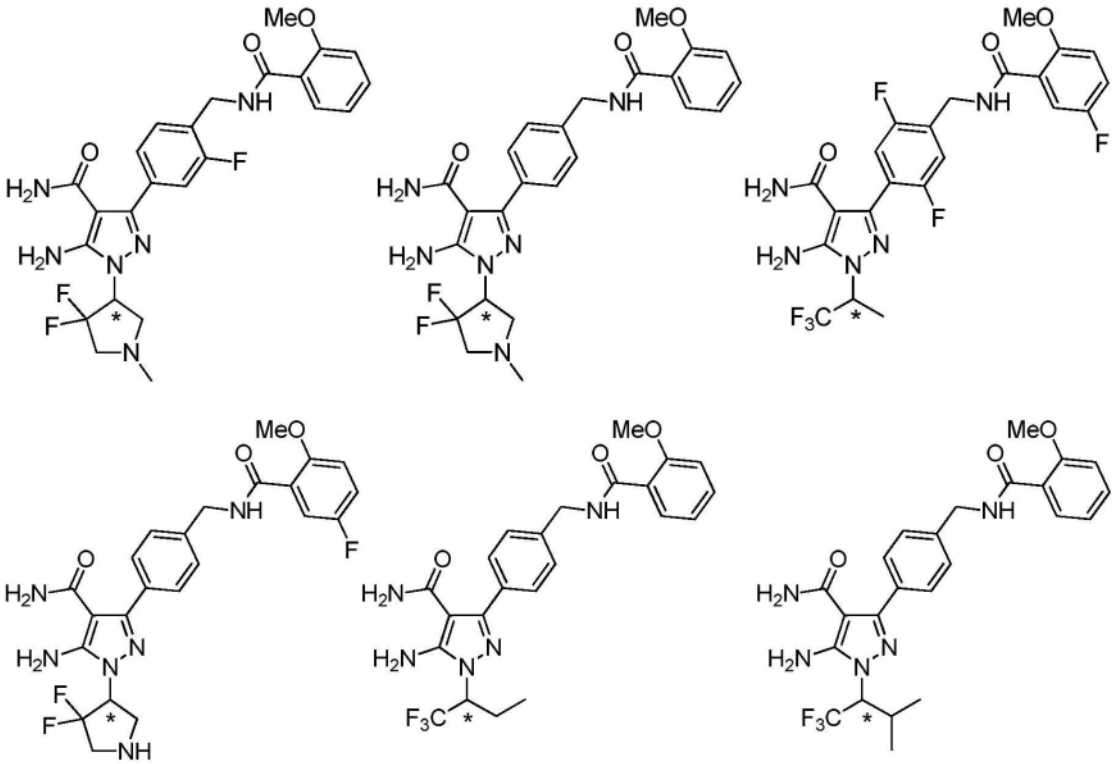







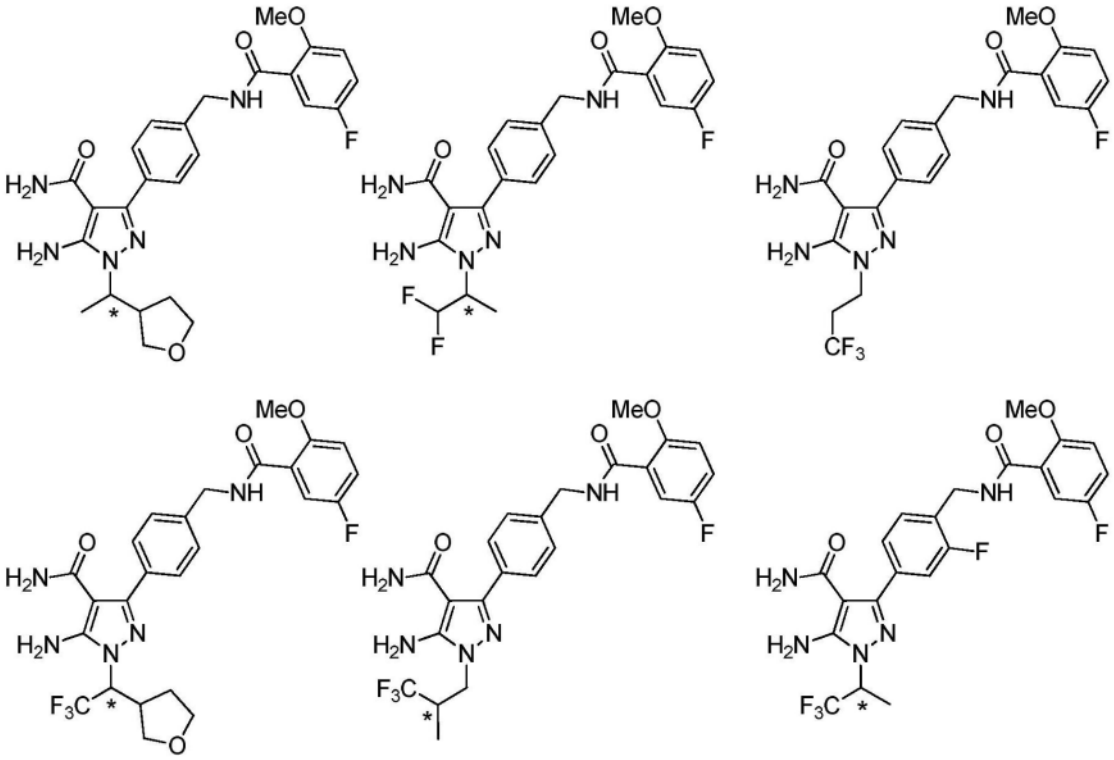
[0177]



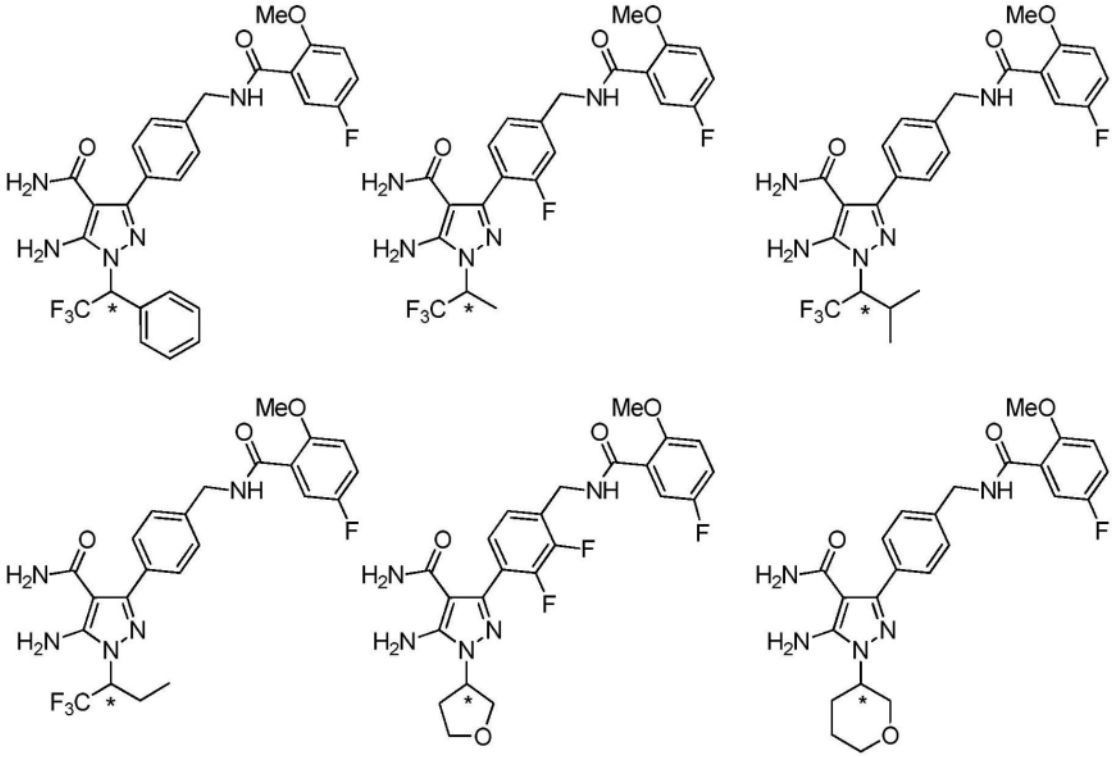


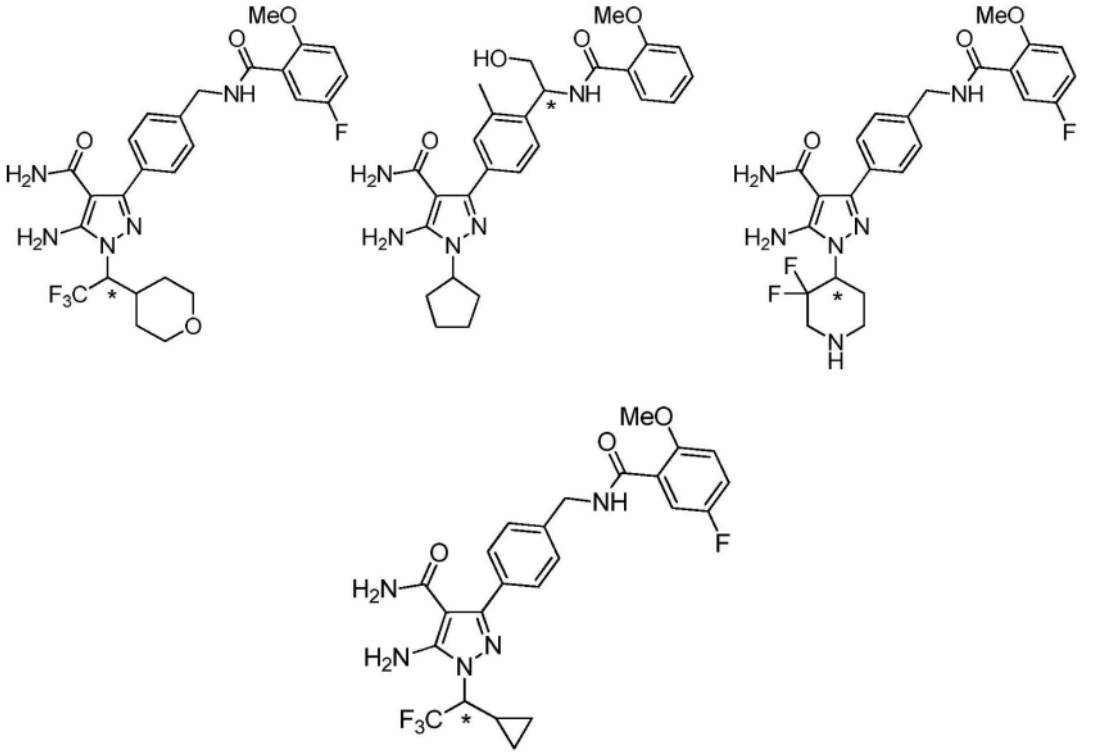
[0178]



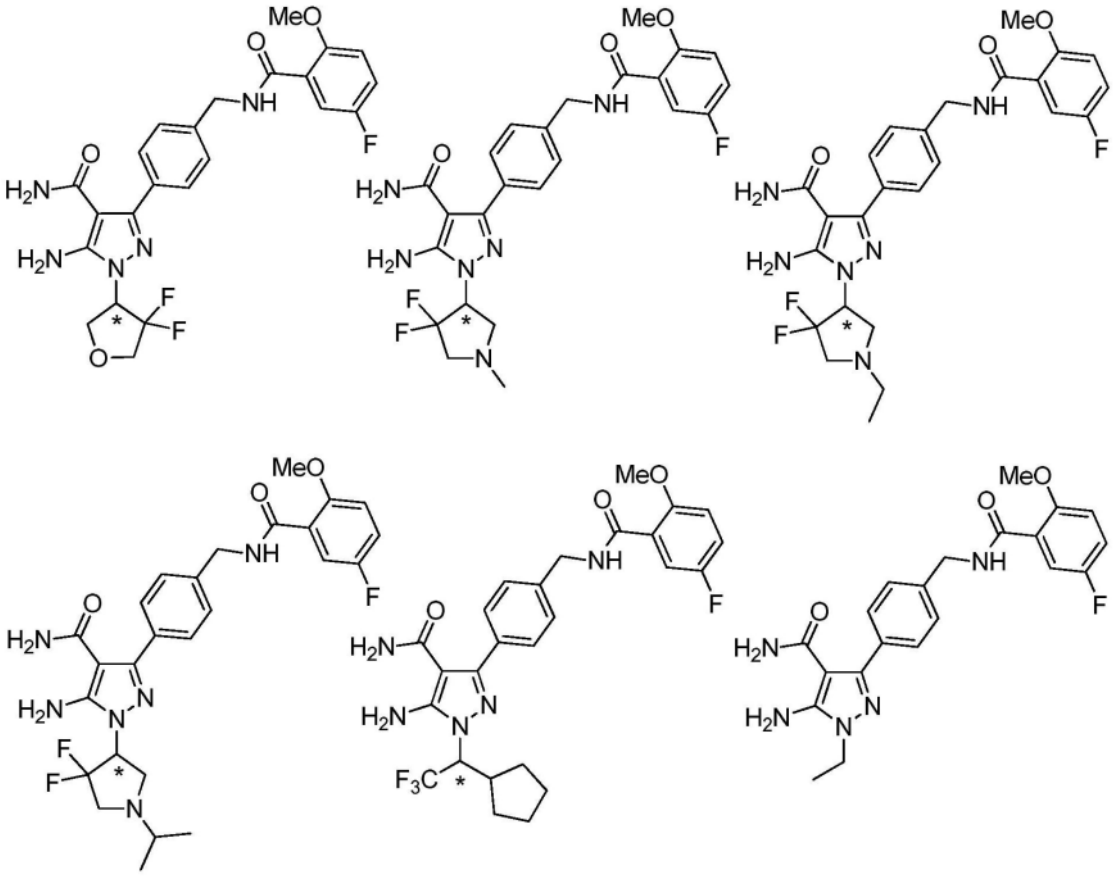


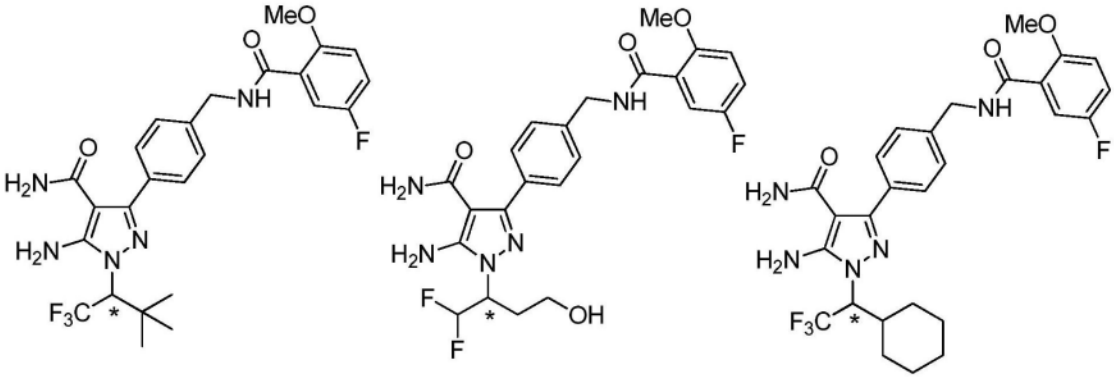
[0179]



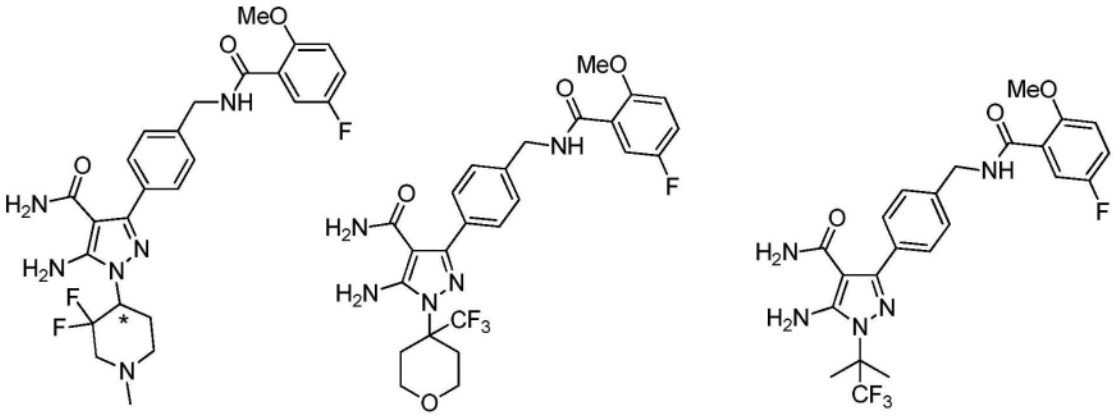


[0180]

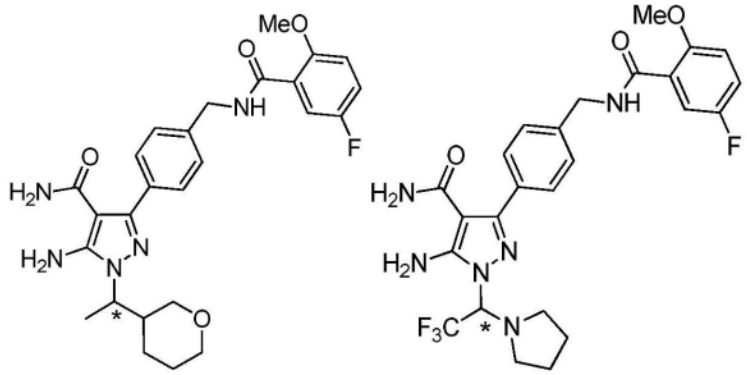




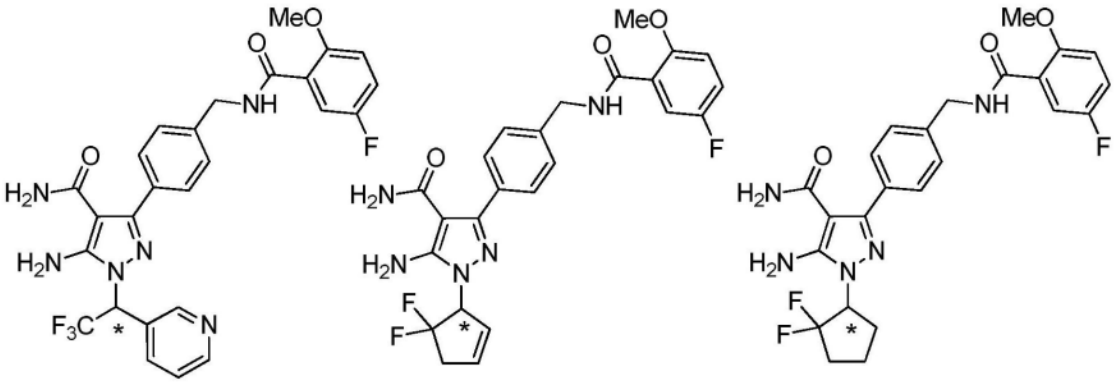
[0181]



[0182] 根据式(I)的化合物可以是选自以下的化合物：

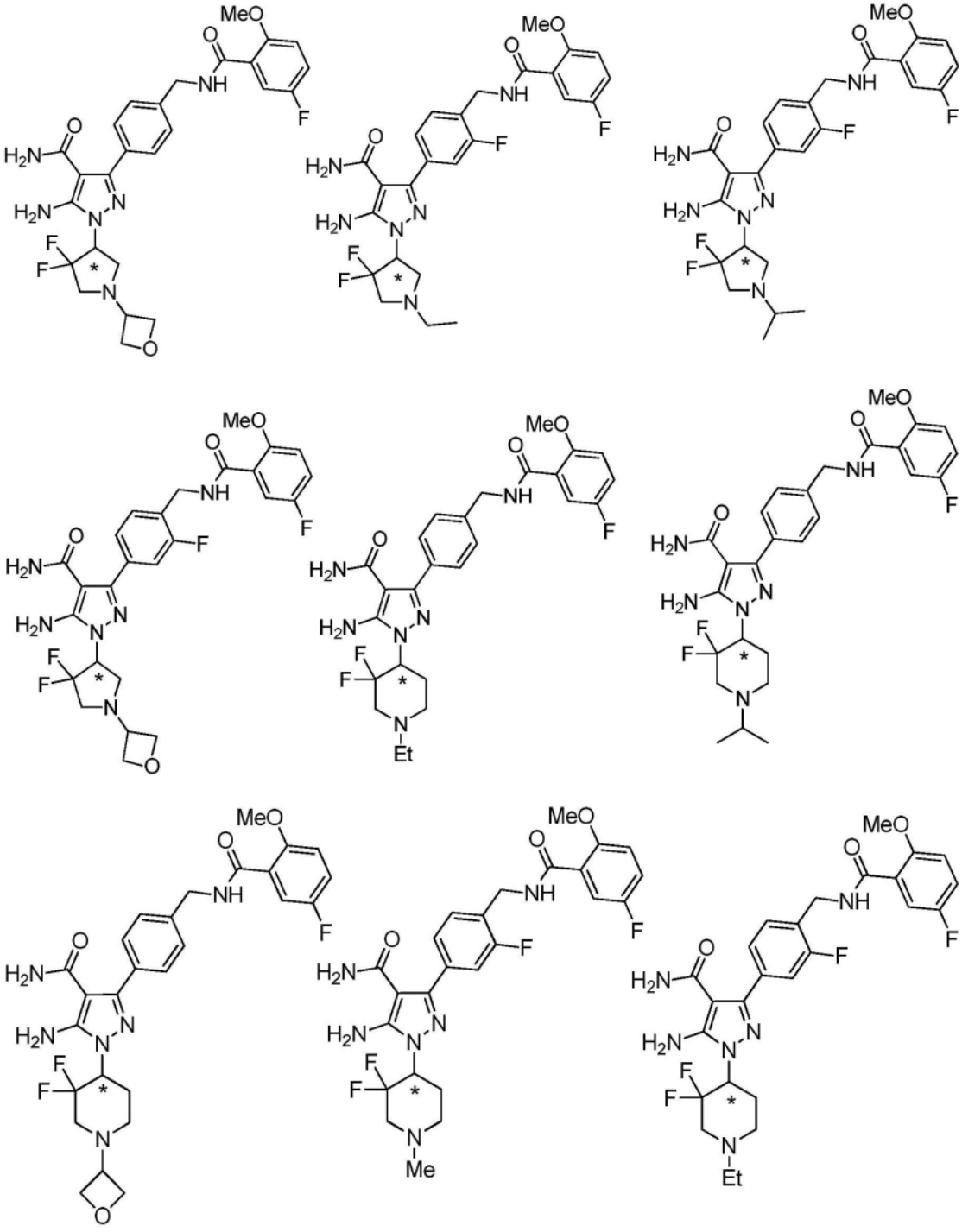


[0183]

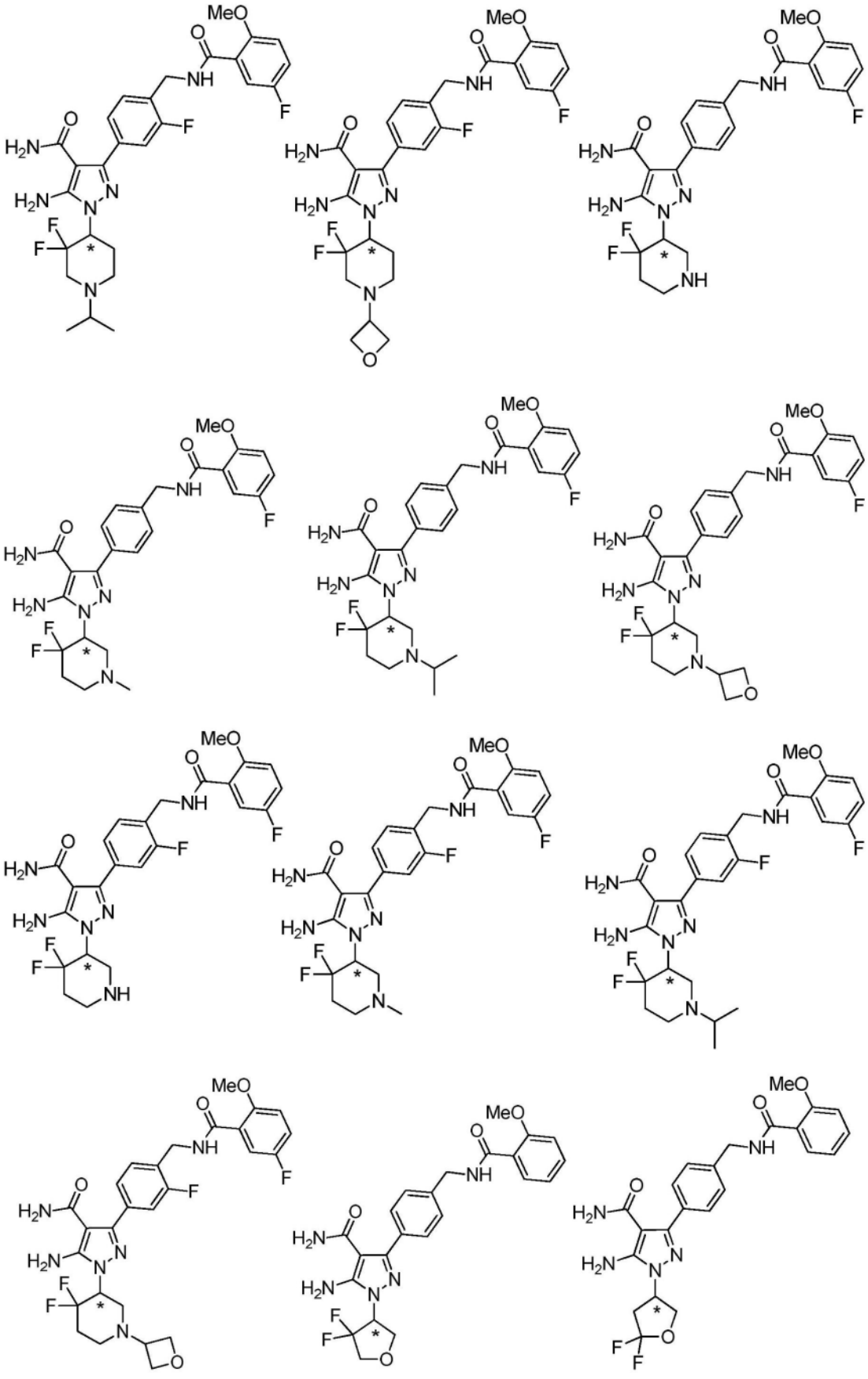


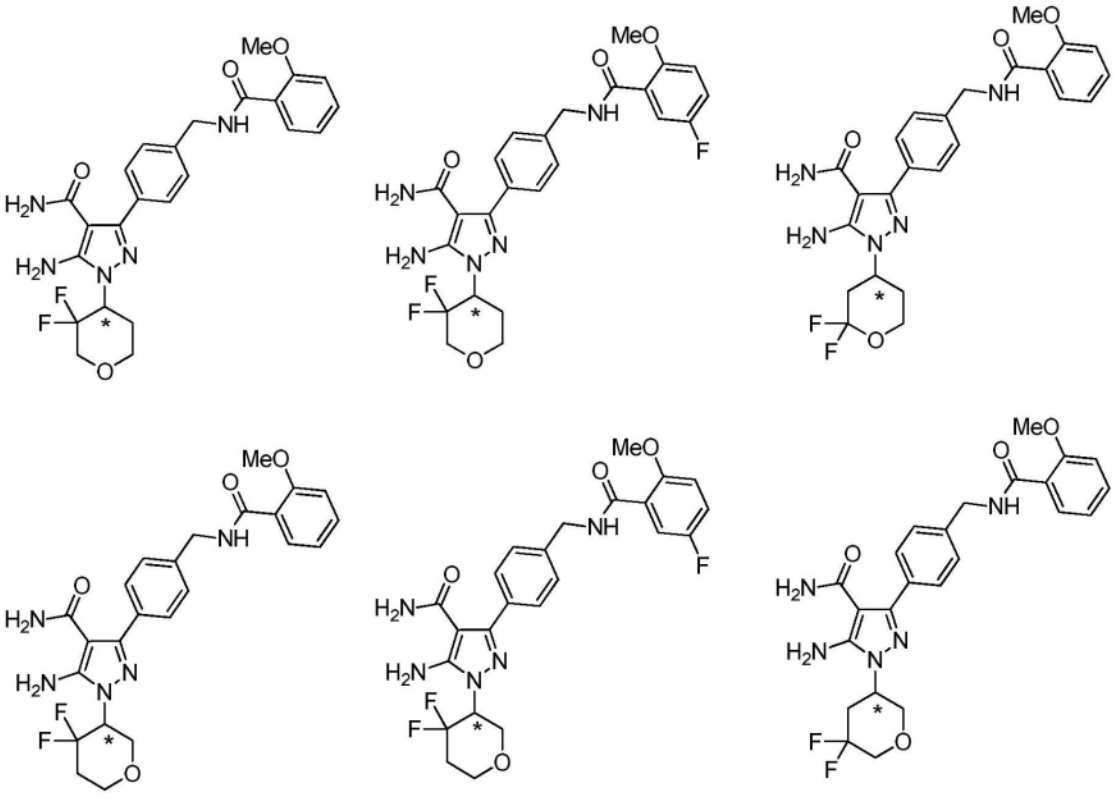
[0184] 根据式(I)的化合物也可以选自：

[0185]

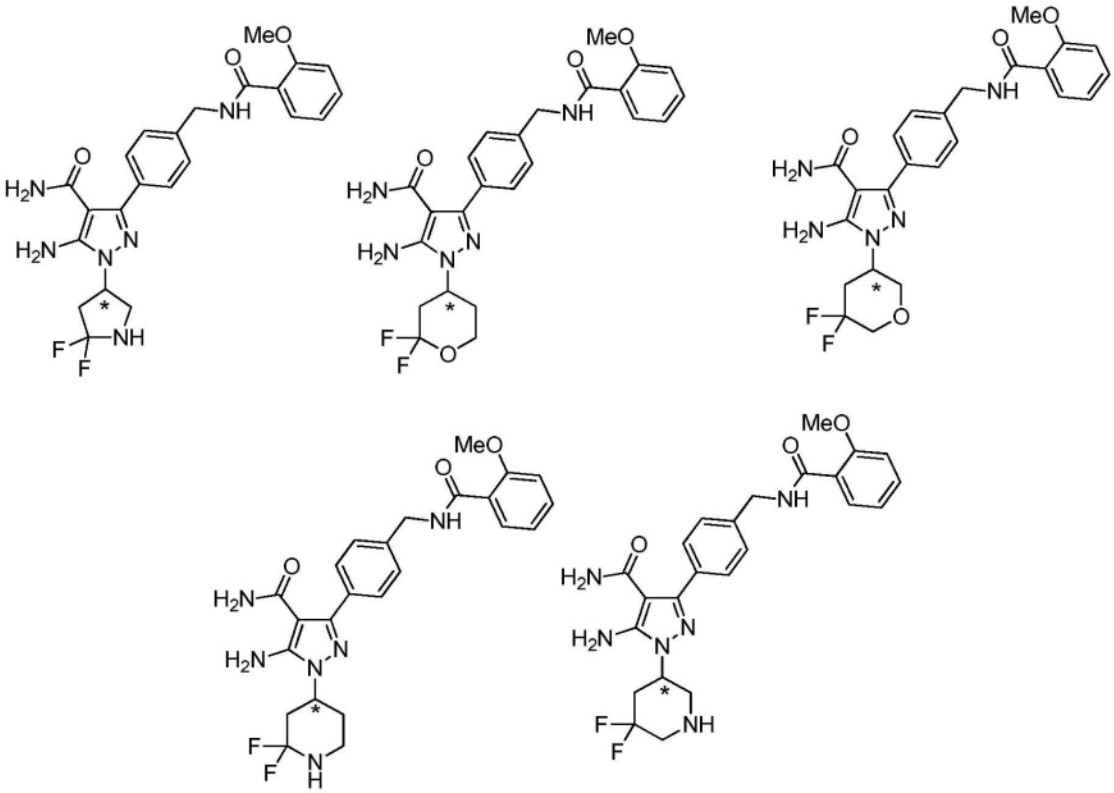


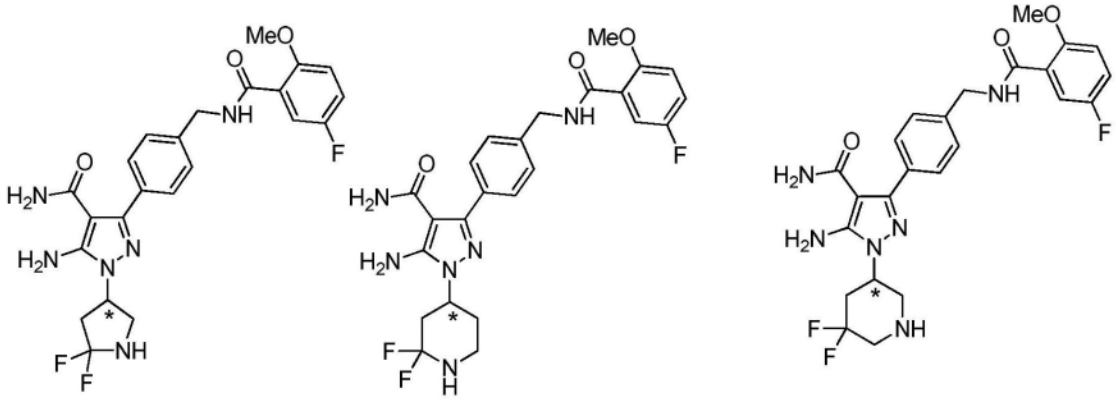
[0186]





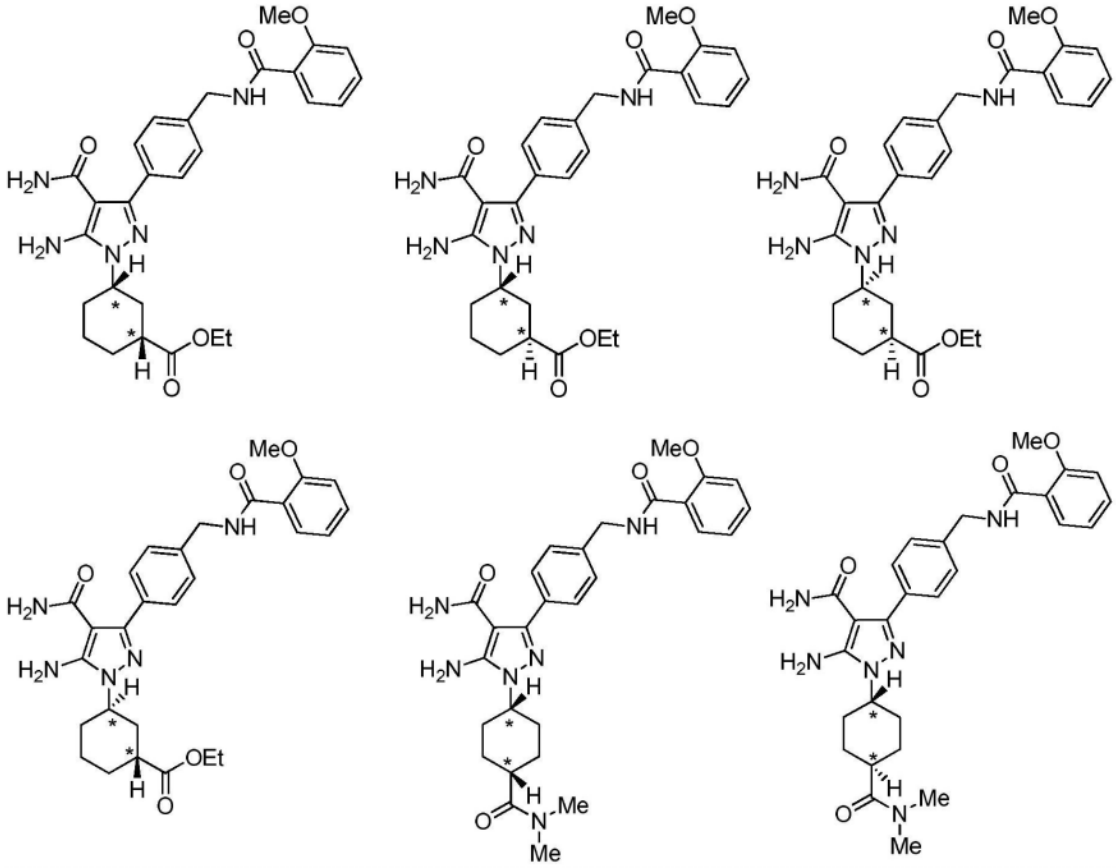
[0187]



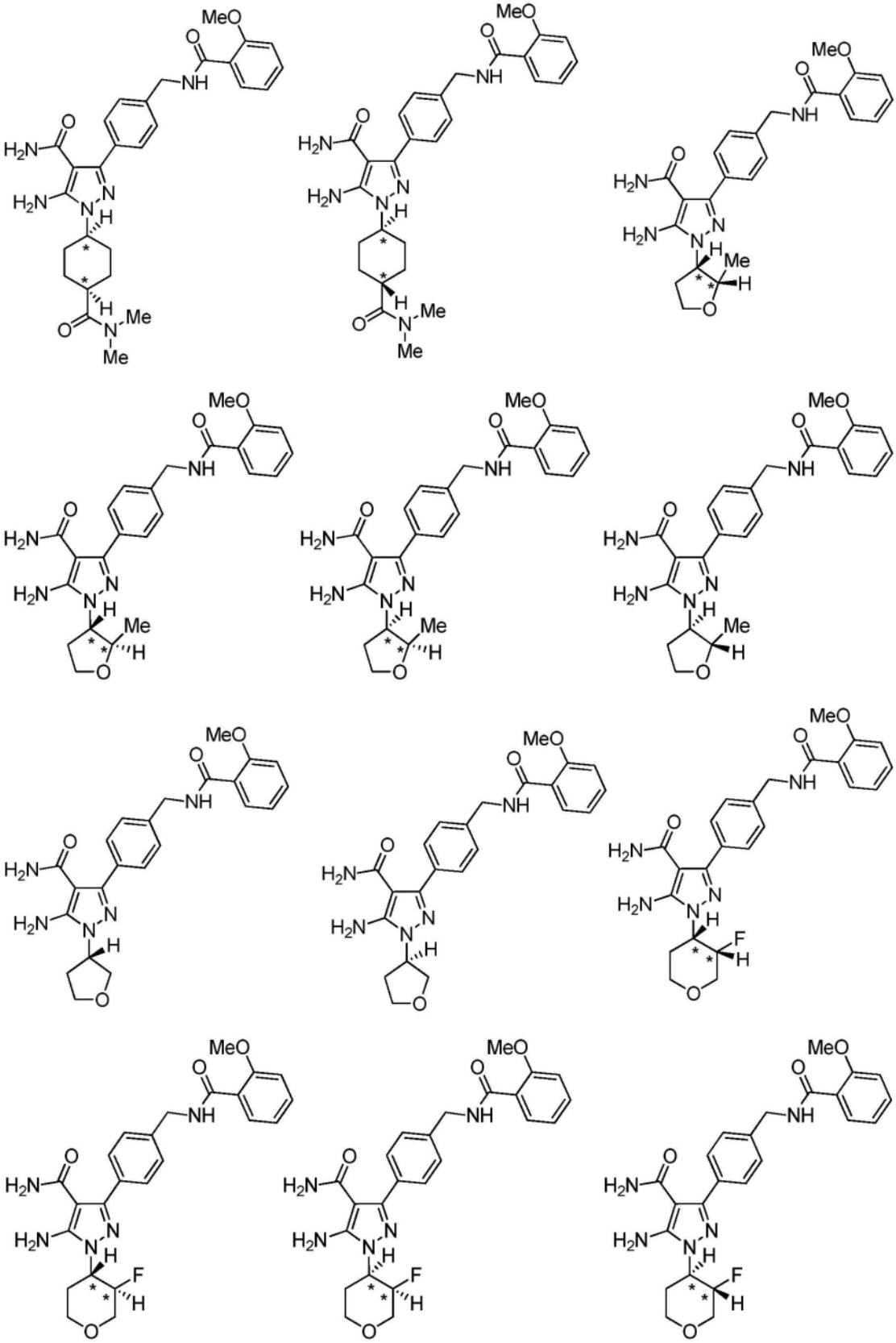
[0188] 

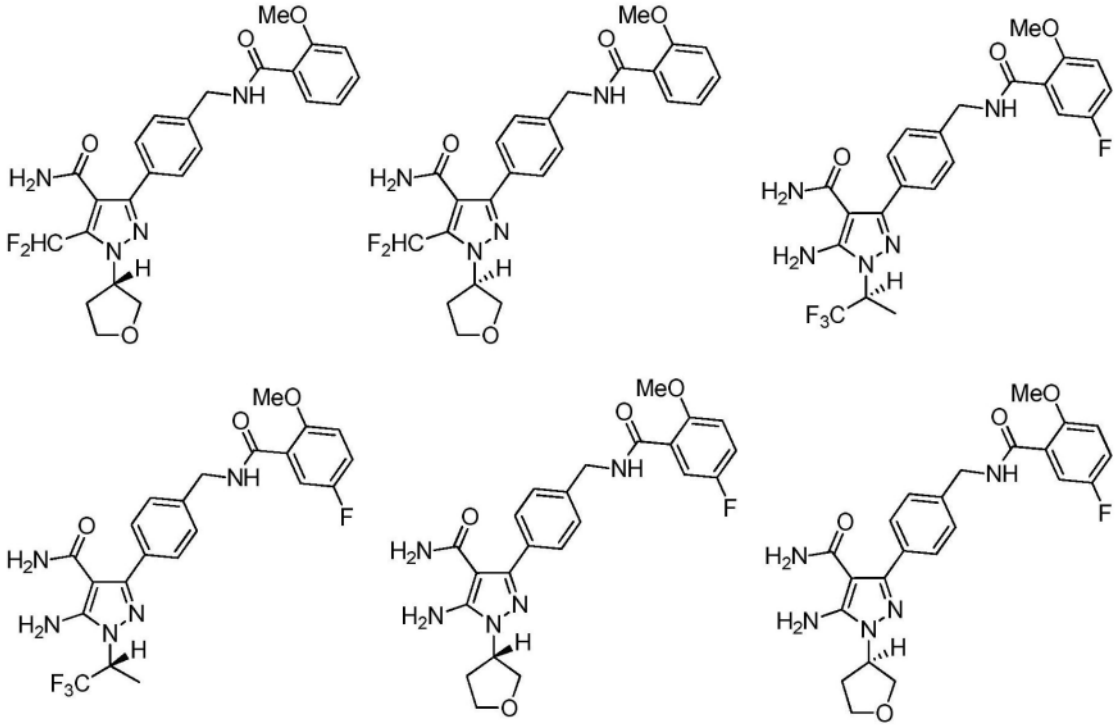
[0189] 一些上述化合物具有一个或多个手性中心,例如一个或两个手性中心。上 述化合物的所有对映异构体和非对映异构体都是本发明预期的。某些手性中心 在上述化合物上用*符号表示。除了那些用*表示的化合物外,化合物可能具有 手性中心。在一个实施方式中,本发明的化合物在立体中心具有(R)-构型。 在另一个实施方式中,本发明化合物在立体中心具有(S)-构型。当化合物具有两个立体中心时,立体中心可以具有(R),(R)构型、(S),(R)构型、(R), (S)构型或(S),(S)构型。本发明还预期了这些化合物的外消旋混合物。

[0190] 式(I)的化合物可以是选自以下的化合物:

[0191] 

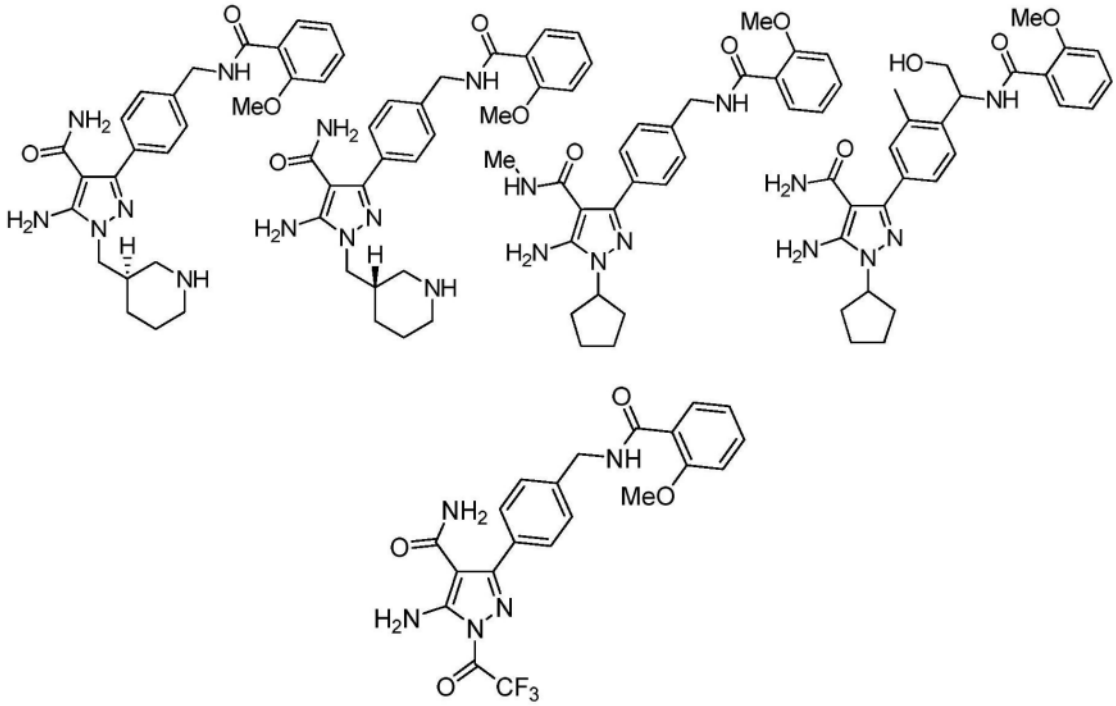
[0192]



[0193] 

[0194] 实施例中描述的任何化合物也构成本发明的一部分。这包括落入式(I)范 围内的化合物和另一方面式(I)化合物合成中的任何和所有新的中间体。

[0195] 下面给出不太优选的式(I)化合物。在某些实施方式中,以下所示的化合 物不构成本发明的一部分。

[0196] 

[0197] 在本发明的另一方面,提供了本文公开的任何式的化合物在作为药物中的 用途。

[0198] 另一方面,本文任何式的化合物用于治疗由布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK) 调节的病症。由BTK调节的病症通常是可通过使用本发明的化合物抑制BTK 治疗的病症。本文公开的任何式的化合物可用于治疗可通过抑制布鲁顿氏酪氨 酸激酶(BTK)治疗的病症。

[0199] BTK抑制是用于治疗与B细胞的不适当激活相关的许多不同人类疾病的新 方法，其包括B细胞增殖性病症、B细胞恶性肿瘤、免疫性疾病例如自身免疫性疾病、异种免疫性疾病和炎性病症或纤维化。特别地，BTK抑制是用于治疗 与B细胞的不适当激活相关的许多不同人类疾病的新方法，其包括B细胞恶性 肿瘤、免疫疾病例如自身免疫性疾病和炎性病症。

[0200] 在实施方式中，通过抑制BTK可治疗的病症可以选自：癌症、淋巴瘤、白 血病、自身免疫性疾病、炎性病症、异种免疫性疾病或纤维化。通过抑制BTK 可治疗的特定病症可以选自：B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细 胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋 巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨 球蛋白血症、多发性骨髓瘤、骨癌、骨转移、滤泡淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋 巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、 纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、 伯基特淋巴瘤/白血病、淋巴瘤样肉芽肿病、炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型关节炎、糖尿病、 重症肌无力、桥本氏甲状腺炎奥德氏综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合 征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯丘氏综合征、多发 性硬化症、多发性硬化症、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原 发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温自身免疫 性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、牛皮癣、泛发性脱发、贝切特氏病、慢性疲 劳、自主神经异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、硬皮病、外阴痛、移植物 抗宿主病、移植、输血、过敏症、变态反应、I型超敏反应、过敏性结膜炎、变应性鼻炎、特应性皮炎、哮喘、阑尾炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、结 膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、 小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、 卵巢炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静 脉炎、肺炎、肺病、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、血管炎、外阴炎、肺纤维化、 特发性肺纤维化(IPF)、常见间质性肺炎(UIP)、间质性肺病、隐原性纤维化 肺泡炎(CFA)、闭塞性细支气管炎、支气管扩张、脂肪肝、脂肪变性(例如非 酒精性脂肪性肝炎(NASH))、胆汁淤积性肝病(例如原发性胆汁性肝硬化 (PBC))、肝硬化、酒精引起的肝纤维化、胆管损伤、胆汁纤维化、胆汁淤积或 胆管病变。在一些实施方式中，肝纤维化或肝纤维化包括但不限于与酒精中毒 相关的肝纤维化、病毒感染、例如肝炎(例如丙型肝炎、B或D型肝炎)、自身 免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、进行性大块纤维化、暴露于毒素或 刺激物(例如酒精、药物和环境毒素)、肾纤维化(例如慢性肾纤维化)、与损伤/纤维化相关的肾病(例如与糖尿病相关的慢性肾病(例如糖尿病性肾病))、 狼疮、肾硬化症、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化症、与人慢性肾病相关 的IgA肾病肾纤维化(CKD)、慢性进行性肾病(CPN)、肾小管间质纤维化、 输尿管梗阻、慢性尿毒症、慢性间质性肾炎、放射性肾病、肾小球硬化症、进 行性肾小球肾炎(PGN)、内皮/血栓性微血管病损伤、HIV-相关的肾病、或与暴露于毒素、刺激剂或化疗剂相关的纤维化、与硬皮病相关的纤维化；辐射引起 的肠纤维化；与前肠炎性病症如巴雷特食管和慢性胃炎相关的纤维化和/或与后 肠炎性病症如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎和克罗恩氏病相关的纤维化、年 龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变和新生血管性青光 眼。

[0201] B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞 白血病、非霍奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛 细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓 瘤、骨癌、骨转移、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆 细胞淋巴瘤/脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋 巴瘤、细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、 原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病和淋巴瘤样肉芽肿病是通过BTK抑制可治疗的癌症、淋巴瘤和白血病的实例。

[0202] B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞 白血病、非霍奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛 细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、多发性骨 髓瘤、骨癌和骨转移是通过BTK抑制可治疗的癌症、淋巴瘤和白血病的实例。

[0203] 关节炎、多发性硬化症、骨质疏松症、肠易激综合征、炎性肠病、克罗恩 氏病、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型 关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯 病、干燥综合征、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、艾迪生病、眼阵挛- 肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯丘综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、 硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温 自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、普遍性秃头症、贝切特氏 病、慢性疲劳、自主神经异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强 直、硬皮病和外阴痛、哮喘、阑尾炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、粘液 囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、结肠炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、 附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、炎性肠炎、化脓性炎、 喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨 炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、 肺病、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜 炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎移植物抗宿主病、移植、输血、过敏性反应、变态反应、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻 炎和特应性皮炎是通过BTK抑制可治疗的免疫性疾病的实例。

[0204] 关节炎、哮喘、阑尾炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫 颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、 脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎 纤维炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心 包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、肺病、直肠炎、前列腺炎、肾 盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄 膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎是通过BTK抑制可治疗的炎性病症的实例。

[0205] 狼疮和干燥综合征、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔 病、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、 格雷夫斯病、舍格伦综合征、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、艾迪生病、眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫 血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯丘氏综合征、特发性血小板减少性紫 癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、

高安氏动脉 炎、颞动脉炎、溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、普遍性秃头症、白塞 氏病、慢性疲劳、自主神经异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病和外阴痛是通过BTK抑制可治疗的自身免疫性疾病的实例。

[0206] 移植物抗宿主病、移植、输血、过敏症、变态反应、I型超敏反应、变应性 结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎是通过BTK抑制可治疗的异种免疫性疾病的 实例。

[0207] 肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、常见间质性肺炎(UIP)、间质性肺病，隐源性纤维化肺泡炎(CFA)、闭塞性细支气管炎、支气管扩张症、脂肪性肝病、 脂肪变性(例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、胆汁淤积性肝病(例如原发性 胆汁性肝硬化(PBC))、肝硬化、酒精引起的肝纤维化、胆管损伤、胆汁纤维化、 胆汁淤积或胆管病变。在一些实施方式中,肝纤维化或肝纤维化包括但不限于与酒精中毒相关的肝纤维化、病毒感染、例如肝炎(例如丙型肝炎、乙型或丙 型肝炎)、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、进行性大块纤维化、 暴露于毒素或刺激物(例如酒精、药物和环境毒素)、肾纤维化(例如慢性肾纤 维化)、与损伤/纤维化相关的肾病(例如与糖尿病相关的慢性肾病(例如糖尿病 性肾病))、狼疮、肾硬化症、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化症、与人慢 性肾病相关的IgA肾病肾纤维化(CKD)、慢性进行性肾病(CPN)、肾小管间 质纤维化、输尿管梗阻、慢性尿毒症、慢性间质性肾炎、放射性肾病、肾小球 硬化症、进行性肾小球肾炎(PGN)、内皮/血栓性微血管病损伤、HIV-相关的肾病、或与暴露于毒素、刺激剂或化疗剂相关的纤维化、与硬皮病相关的纤维化; 辐射引起的肠纤维化;与前肠炎性病症如巴雷特食管和慢性胃炎相关的纤维化 和/或与后肠炎性病症如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎和克罗恩氏病相关的纤维化、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变和新生血 管性青光眼是通过BTK抑制可治疗的纤维化的实例。

[0208] 关节炎、多发性硬化症、骨质疏松症、肠易激综合征、炎性肠病、克罗恩 病和狼疮是通过BTK抑制可治疗的免疫性疾病的实例。关节炎是通过BTK抑制可治疗的炎性疾病的实例。狼疮和干燥综合征是通过BTK抑制可治疗的自身 免疫性疾病的实例。

[0209] 以上公开的通过BTK抑制可治疗的任何病症可以通过本发明的化合物治 疗,或者可以在包括施用本发明化合物的方法中治疗,或者可以通过经由使用 本发明的化合物制造的药物来治疗。

[0210] 在实施方式中,本发明的化合物可以用于治疗:癌症、淋巴瘤、白血病、 免疫性疾病、自身免疫性疾病和炎性病症。本发明化合物可用于治疗选自以下 的特定病症:B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性 淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴 瘤、毛细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、骨癌、骨转移、关节炎、多发性硬化症骨质疏松症、肠易激综合征、 炎性肠病、克罗恩氏病、舍格伦综合征和狼疮。该化合物也可以用于治疗与肾移植相关的病症。

[0211] 在一个实施方式中,本发明的化合物可以用于治疗选自以下的特定病症: 例如B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞 白血病、非霍奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、毛细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、 狼疮和关节炎。

[0212] 在本发明的一个方面,提供了治疗由布鲁顿酪氨酸激酶调节的病症的方法， 其

中,所述方法包括向需要的患者施用治疗量的本发明化合物。

[0213] 治疗方法可以是治疗通过抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶可治疗的病症的方法。

[0214] 本发明还提供了治疗选自以下的病症的方法:癌症、淋巴瘤、白血病、免 疫性疾病、自身免疫性疾病和炎性病症,其中,所述方法包括向需要的患者施 用治疗量的本发明化合物。本发明还提供了治疗选自以下的特定病症的方法:B 细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血 病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、骨癌、 骨转移、关节炎、多发性硬化症骨质疏松症、肠易激综合征、炎性肠病、克罗 恩氏病、舍格伦综合征和狼疮,其中,所述方法包括向需要的患者施用治疗量 的本文公开的任何式的化合物。该方法还可以治疗与肾移植相关的病症。

[0215] 在一个实施方式中,所述方法可以用于治疗选自以下的特定病症:B细胞恶 性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、非霍 奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、关节炎和 狼疮。

[0216] 在本发明的另一方面,提供了药物组合物,其中,所述组合物包含本发明 的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0217] 在一个实施方式中,药物组合物可以是包含另外的药物活性剂的组合产品。另外的药物活性剂可以是下述的抗肿瘤剂。

具体实施方式

[0218] 以下给出本申请中使用的术语的定义。本文中未定义的任何术语具有如技 术人员将会理解它们的正常含义。

[0219] 术语“卤代”是指周期表第17族的卤素之一。特别地,该术语是指氟、氯、 溴和碘。优选地,该术语是指氟或氯。

[0220] 术语“烷基”是指直链或支链的烃链。例如,术语“C_{1-8}烷基”或“C_{1-6}烷 基”是指含有1、2、3、4、5或6个碳原子或1、2、3、4、5、6、7或8个碳 原子的直链或支链的烃链,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁 基、叔丁基、正戊基和正己基。亚烷基同样可以是直链或支链的,并且可以有 两个与分子其余部分连接的位置。此外,亚烷基可以例如对应于本段中列举的 那些烷基之一。烷基和亚烷基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。下面描述可能的取代基。烷基的取代基可以是卤素,例如氟、氯、溴和碘、OH、 =O或C_{1-6}烷氧基。

[0221] 术语“烷氧基”是指通过氧与分子连接的烷基。这包括其中烷基部分可以 是直链或支链的部分。例如,术语“C_{1-6}烷氧基”是指通过含有1、2、3、4、5 或6个碳原子的通过氧与分子连接的烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、 正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。因此,烷氧基可以是甲氧基、乙 氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和正 己氧基。烷氧基的烷基部分可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。下面描述可能的取代基。烷基的取代基可以是卤素例如氟、氯、溴和碘,OH,C_{1-6}烷氧基。

[0222] 术语“烷基醚”是指被单个氧原子中断以提供醚的直链或支链烷基链。例 如,术语“C_{2-6}烷基醚”或“C_{2-4}烷基醚”是指含有2、3、4、5或6个碳原子或 2、3或4个碳原子的在链内具

有单个氧原子的直链或支链烃链，例如-CH_2OCH_3、-$(CH_2)_2OCH_3$、-$(CH_2)_3OCH_3$、-$CH_2OCH_2CH_3$、-$CH_2O(CH_2)_2CH_3$或-$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$。

[0223] 术语“卤代烷基”是指被至少一个在每次出现时独立选择的卤素原子例如氟、氯、溴和碘取代的烃链。卤素原子可以存在于烃链上的任何位置。例如，“C_{1-6}卤代烷基”是指含有1、2、3、4、5或6个碳原子的被至少一个卤素原子取代 的烃链，例如氯甲基、氟甲基、三氟甲基、氯乙基例如1-氯甲基和2-氯乙基、三氯乙基例如1,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氯乙基、氟乙基例如1-氟甲基和2-氟乙 基、三氟乙基例如1,2,2-三氟乙基和2,2,2-三氟乙基、氯丙基、三氯丙基、氟丙 基、三氟丙基。

[0224] 术语“烯基”是指含有至少一个双键的支链或直链烃链。例如，术语“C_{2-6}烯基”是指含有至少一个具有2、3、4、5或6个碳原子的双键的支链或直链烃 链。双键可以作为E或Z异构体存在。双键可以位于烃链的任何可能的位置。 例如，“C_{2-6}烯基”可以是乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二 烯基、己烯基和己二烯基。

[0225] 术语“炔基”是指含有至少一个三键的支链或直链烃链。例如，术语“C_{2-6}炔基”是指含有至少一个具有2、3、4、5或6个碳原子的三键的支链或直链烃 链。三键可以位于烃链的任何可能的位置。例如，“C_{2-6}炔基”可以是乙炔基、 丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0226] 术语“杂烷基”是指支链或直链烃链，其中至少一个选自N、O和S的杂 原子位于该链中的任何碳之间或该链的末端。例如，术语“C_{1-6}杂烷基”是指含 有1、2、3、4、5或6个碳原子的支链或直链烃链，并且至少一个选自N、O 和S的杂原子位于该链中的任何碳之间或该链的末端。例如，烃链可以含有一 个或两个杂原子。C_{1-6}杂烷基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分键合。例如， “C_{1-6}杂烷基”可以是C_{1-6}N-烷基、C_{1-6}N,N-烷基或C_{1-6}O-烷基。

[0227] 术语“碳环”是指饱和或不饱和的含碳环体系。“碳环”体系可以是单环或 稠合多环体系，例如双环或三环。“碳环”部分可以含有3至14个碳原子，例如单环体系中的3至8个碳原子和多环体系中的7至14个碳原子。“碳环”包 括环烷基部分、环烯基部分、芳基环体系和包括芳族部分的稠环体系。

[0228] 术语“杂环”是指含有至少一个选自N、O或S的杂原子的饱和或不饱和 环体系。“杂环”体系可以含有1、2、3或4个杂原子，例如1或2个。“杂环” 体系可以是单环或稠合多环体系，例如双环或三环体系。“杂环”部分可以含有3至14个碳原子，例如单环体系中的3至8个碳原子和多环体系中的7至14个 碳原子。“杂环”涵盖杂环烷基部分、杂环烯基部分和杂芳族部分。例如，杂环 基可以是环氧乙烷、氮丙啶、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、 咪唑烷、琥珀酰亚胺、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪和四氢吡喃。

[0229] 术语“环烷基”是指饱和的烃环体系。“环烷基”基团可以表示为含有3、4、 5、6、7、8、9或10个碳原子的“C_{3-10}环烷基”。环体系可以是单环或双环或三 环体系。例如，“环烷基”可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环己基、 环庚基和环辛基。

[0230] 术语“环烯基”是指不是芳族的不饱和烃环体系。“环烯基”可以表示为“C_{3-10}环烯基”。“C_{3-10}环烯基”是含有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的环体系。 该环可以包含多于一个双键，条件是环体系不是芳族的。环体系可以是单环或 双环或三环体系。例如，“环烯基”可以是环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环 戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯、环辛烯基和环己二烯基。

[0231] 术语“杂环烷基”是指在环内具有至少一个选自N、O和S的杂原子的饱 和烃环体系。“杂环烷基”可以表示为“C_{3-10}杂环烷基”。“C_{3-10}杂环烷基”是含 有3、4、5、6、7、8、9或10个原子的环体系,其中至少一个是杂原子。例如, 可以有1、2或3个杂原子,任选1或2个。“杂环烷基”基团也可以表示为“3至10元杂环烷基”,其也是含有3、4、5、6、7、8、9或10个原子的环体系, 其中至少一个是杂原子。环体系可以是单环或双环或三环体系。当环体系是双 环时,其中一个环可以是芳环,例如在茚满中。“杂环烷基”可以通过任何碳原 子或杂原子键合到分子的其余部分。“杂环烷基”可以具有一个或多个,例如一 个或两个与分子其余部分的键合:这些键合可以通过环中的任何原子。例如,“杂 环烷基”可以是环氧乙烷、氮丙啶、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、咪唑烷、琥珀酰亚胺、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、 哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、四氢吡喃和茚满。

[0232] 术语“杂环烯基”是指不是芳族的在环内具有至少一个选自N、O和S的 杂原子的不饱和烃环体系。“杂环烯基”可以表示为“C_{3-10}杂环烯基”。“C_{3-10}杂 环烯基”是含有3、4、5、6、7、8、9或10个原子的环体系,其中至少一个是 杂原子。例如,可以有1、2或3个杂原子,任选1或2个。“杂环烯基”还可 以表示为“3至10元杂环烯基”,其也是含有3、4、5、6、7、8、9或10个原 子的环体系,其中至少一个为杂原子。环体系可以是单环或双环或三环体系。当环体系是双环时,其中一个环可以是芳环,例如在二氢吲哚和二氢苯并呋喃 中。“杂环烯基”可以通过任何碳原子或杂原子键合到分子的其余部分。“杂环 烯基”可以具有一个或多个,例如一个或两个与分子其余部分的键合:这些键 合可以通过环中的任何原子。例如,“C_{3-8}杂环烯基”可以是四氢吡啶、二氢吡 喃、二氢呋喃、吡咯啉、二氢苯并呋喃、二氢苯并噻吩和二氢吲哚。

[0233] 术语“芳族”在作为整体应用于取代基时是指在环或环体系内的共轭π体 系中具有4n+2个电子的单环或多环体系,其中所有对共轭π体系有贡献的原子 是在同一个平面上。

[0234] 术语“芳基”是指芳族烃环体系。该环体系在环内的共轭π体系中具有4n+2 个电子,其中所有对共轭π体系有贡献的原子在同一个平面上。环体系可以是 单环或双环或三环体系。例如,“芳基”可以是苯基和萘基。芳基体系本身可以 被其它基团取代。

[0235] 术语“杂芳基”是指在单环内或在稠环体系内具有至少一个选自O、N和S 的杂原子的芳族烃环体系。该环或环体系在共轭π体系中具有4n+2个电子,其 中所有对共轭π体系有贡献的原子在同一个平面上。环体系可以是单环或双环 或三环体系。例如,“杂芳基”可以是咪唑、噻吩、呋喃、噻蒽、吡咯、苯并咪 唑、吡唑、吡嗪、吡啶、嘧啶和吲哚。

[0236] 术语“烷芳基”是指与C_{1-4}烷基键合的如上所定义的芳基,其中C_{1-4}烷基提 供与分子其余部分的连接。

[0237] 术语“烷杂芳基”是指与C_{1-4}烷基键合的如上定义的杂芳基,其中烷基提供 与分子其余部分的连接。

[0238] 本文中的术语“卤素”包括指示F、Cl、Br和I。卤素可以是Cl。卤素可以 是F。

[0239] 以“ ”结尾的键表示该键与结构中未示出的另一个原子连接。终止于环 状结构内并且不终止于环状结构原子的键表示该键可以与价态允许的环状结构 中的任何原子连接。

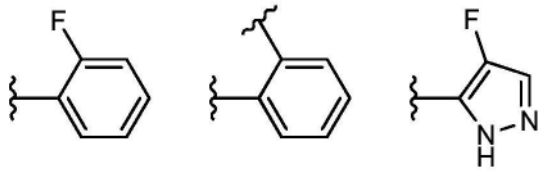
[0240] 当部分被取代时,其可以在部分上的任何点处被取代,只要其中化学上可 能并且

符合原子价态要求。该部分可以被一个或多个取代基,例如1、2、3或4 个取代基取代;任选在基团上有1或2个取代基。当有两个或多个取代基时, 取代基可以相同或不同。取代基可以选自:OH、NHR^9、脒基、胍基、羟基胍基、 甲脒基、异硫脲基、脲基、巯基、C(O)H、酰基、酰氧基、羧基、磺基、氨磺酰 基、氨基甲酰基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、 C_{3-8}环烷基、C_{2-6}烯基,C_{2-6}炔基、芳基、杂芳基或烷芳基。当待取代的基团是 烷基时,取代基可以是=O。当部分被两个或更多个取代基取代并且两个取代基 相邻时,相邻的取代基可以与取代基取代的部分的原子一起形成C_{4-8}环,其中 C_{4-8}环是具有4、5、6、7或8个碳原子的饱和或不饱和烃环或具有4、5、6、7 或8个碳原子和1、2或3个杂原子的饱和或不饱和烃环。

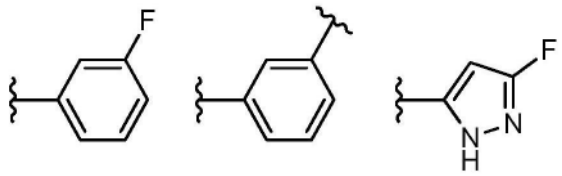
[0241] 如果化学上可能的话,可以在基团上取代环状取代基以形成螺环。

[0242] 取代基仅存在于它们化学上可能的位置,本领域技术人员能够在没有不适 当努力的情况下(实验上或理论上)确定哪些取代是化学上可行的而哪些不是。

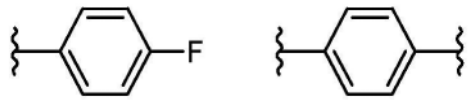
[0243] 邻位、间位和对位取代在本领域中是很好理解的术语。为了毫无疑问,“邻 位”取代是其中相邻的碳具有取代基的取代模式,无论是否是简单的基团,例 如以下实例中的氟基团,或该分子的其它部分,如由以“ ”结尾的键表示的。

[0244] 

[0245] “间位”取代是其中两个取代基在彼此相隔一个碳的碳上的取代模式,即 在取代的碳之间具有单个碳原子。换句话说,在具有另一个取代基的原子的第 二个原子上有一个取代基。例如以下基团是间位取代的。

[0246] 

[0247] “对位”取代是其中两个取代基在彼此相隔两个碳的碳上的取代模式,即 在取代的碳之间具有两个碳原子。换句话说,在具有另一个取代基的原子的第 三个原子上有一个取代基。例如以下基团是对位取代的。

[0248] 

[0249] “酰基”是指源自例如通过去除羟基例如具有式R-C(O)-的自由基而得到的 有机酸的有机自由基,其中R可以选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、苯基、苄基 或苯乙基,例如R为H或C_{1-3}烷基。在一个实施方式中,酰基是烷基-羰基。酰 基的实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、丙酰基和丁酰基。特定的酰基是乙酰 基。

[0250] 在存在本发明化合物的单一对映体的实施方式中,本发明的化合物可以具 有至少约90%对映体过量(ee)、至少约95%对映体过量(ee)、至少约98%对映体过量(ee)、至少约99%对映体过量(ee)或100%对映体过量(ee)的对映 体纯度。在存在本发明化合物的对

映体混合物的实施方式中,本发明的化合物 可以是对映体的外消旋混合物或任何其它混合物,例如本发明的化合物可以具有至少约50%对映体过量(ee)、至少约60%对映体过量(ee)、至少约70%对 映体过量(ee)、至少约80%对映体过量(ee)、至少约90%对映体过量(ee)或至少约95%对映体过量(ee)的对映体纯度。

[0251] 在整个说明书中,化合物的公开内容还包括其药学上可接受的盐、溶剂化 物和立体异构体。当化合物具有立体中心时,本发明预期了(R)和(S)立体异构体两者,本申请完成立体异构体的等同混合物或外消旋混合物。当本发明 化合物具有两个或更多个立体中心时,预期了(R)和(S)立体异构体的任何 组合。(R)和(S)立体异构体的组合可以产生非对映异构体混合物或单一非对 映异构体。本发明的化合物可以作为单一立体异构体存在,或者可以是立体异 构体的混合物,例如外消旋混合物和其它对映异构体混合物,以及非对映异构 体混合物。在混合物是对映体混合物的情况下,对映体过量可以是上面公开的任何那些。当化合物为单一立体异构体时,化合物仍可以含有其它非对映异构 体或对映异构体作为杂质。因此,单一立体异构体不一定具有100%的对映体过 量(e.e.)或非对映体过量(d.e.),而可能具有约至少85%的e.e.或d.e.。

[0252] 本发明预期了式(I)化合物的药学上可接受的盐。这些可以包括化合物的 酸加成盐和碱盐。这些可以是化合物的酸加成盐和碱盐。此外,本发明预期了 这些化合物的溶剂化物。这些可以是化合物的水合物或其它溶剂化形式。

[0253] 合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、 苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡 糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化 物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、 甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、1,5-萘二磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0254] 合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苄星、钙、胆 碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨 基丁三醇和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。关于合适的盐的综述,参见Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,Selection,and Use”(Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2002)。

[0255] 式(I)化合物的药学上可接受的盐可以通过以下三种方法中的一种或多种 来制备:

[0256] (i)通过使式(I)化合物与所需的酸或碱反应;

[0257] (ii)通过从式(I)化合物的合适前体去除酸或碱不稳定的保护基,或通过 使用所需的酸或碱开环合适的环状前体(例如内酯或内酰胺);或者

[0258] (iii)通过将式(I)化合物的一种盐转化成另一种,其通过与合适的酸或碱反应或借助合适的离子交换柱进行。

[0259] 所有三个反应通常在溶液中进行。所得盐可以沉淀出来并通过过滤收集, 或者可以通过蒸发溶剂来回收。所得盐中的离子化程度可以从完全离子化到几 乎不离子化。

[0260] 本发明的化合物可以以非溶剂化和溶剂化形式存在。术语“溶剂化物”在 本文中

用于描述包含本发明化合物和化学计量量的一种或多种药学上可接受的 溶剂分子(例如乙醇)的分子复合物。当所述溶剂是水时,使用术语'水合物'。

[0261] 诸如笼形物、药物-主体包合复合物的复合物包括在本发明范围内,其中与 上述溶剂化物相反,药物和主体以化学计量或非化学计量的量存在。还包括含 有两种或更多种以化学计量或非化学计量的量的有机和/或无机组分的药物复合 物。得到的复合物可以是离子化的、部分离子化的或非离子化的。对于这种复 合物的综述,参见Haleblian的J Pharm Sci,64(8),1269-1288(1975年8月)。

[0262] 在下文中,对任何式的化合物的所有提及都包括涉及其盐、溶剂化物和复 合物,并涉及其盐的溶剂化物和复合物。

[0263] 本发明的化合物包括本文定义的多个式的化合物,包括如下文定义的其所 有多晶型物和晶体习性、其前体药物和异构体(包括光学、几何和互变异构体)、以及本发明的同位素标记。

[0264] 在纯化之前,取决于所用的合成程序,本发明的化合物可以作为对映异构 体的混合物存在。对映体可以通过本领域已知的常规技术分离。因此,本发明 涵盖单独的对映异构体及其混合物。

[0265] 对于制备式(I)化合物的方法的一些步骤,可能需要保护不希望发生反应 的潜在反应性官能团,以及后续切断所述保护基。在这种情况下,可以使用任 何相容的保护自由基。特别是可以使用保护和脱保护的方法,如T.W.GREENE(Protective Groups in Organic Synthesis,A.Wiley-Interscience Publication,1981) 或P.J.Kocienski(Protecting groups,Georg Thieme Verlag,1994)所描述的那些。所有上述反应和前述方法中使用的新的起始物质的制备是常规的,并且适合其 性能或制备的试剂和反应条件以及分离所需产物的方法对于本领域技术人员而 言,在参考文献先例以及这方面的实例和制备下是众所周知的。

[0266] 另外,本发明的化合物以及用于其制备的中间体可以根据各种众所周知的 方法例如结晶或色谱来纯化。

[0267] 治疗方法或用于治疗如上定义的癌症、淋巴瘤、白血病或免疫疾病的化合 物可以作为单独的疗法或者与另外的活性剂的组合疗法来应用。

[0268] 治疗方法或用于治疗癌症、淋巴瘤或白血病的化合物在除了本发明化合物 之外还可以涉及常规手术或放疗或化疗。这样的化疗可以包括一种或多种以下 类别的抗肿瘤剂:

[0269] (i)抗增殖/抗肿瘤药物及其组合(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、 氮芥、苯达莫司汀、美法仑、苯丁酸氮芥、苯巴比妥、替莫唑胺和亚硝基脲); 抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂,例如氟嘧啶如氟尿嘧啶和替加氟、雷替 曲塞、甲氨蝶呤、培美曲塞、阿糖胞苷和羟基脲);抗生素(例如蒽环类药物如阿霉素、博莱霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、 放线菌素和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、 长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉类如紫杉醇和泰索帝,以及波罗激酶抑制剂); 蛋白酶体抑制剂,例如卡非佐米和硼替佐米;干扰素治疗;以及拓扑异构酶抑 制剂(例如表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、拓扑替康、米托蒽醌 和喜树碱);

[0270] (ii)翻译时出错细胞生长抑制剂如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、 托瑞

米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和碘克沙芬),抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟 他胺、尼鲁米特和环丙孕酮乙酸酯),LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和孕激素(例如醋酸甲地孕酮),芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、 来曲唑、伏氯唑和依西美坦)以及5α-还原酶抑制剂如非那雄胺;

[0271] (iii)抗侵入剂,例如达沙替尼和波舒替尼(SKI-606),和金属蛋白酶抑制 剂、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或乙酰肝素酶抗体;

[0272] (iv)生长因子功能抑制剂:例如,此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因 子受体抗体,例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[赫赛汀™]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗,酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制 剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂、例如吉非替尼、埃罗替尼和6-丙烯酰 氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-基)胺(CI1033)、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因 子家族的抑制剂;调节细胞凋亡的蛋白调节剂(例如Bcl-2抑制剂);血小板衍 生的生长因子家族的抑制剂,如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号转导抑制剂,如法尼基转移酶抑制剂、例 如索拉非尼、替比法尼和洛那法尼)、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传 导抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、 CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体、激酶抑制剂;极光激酶抑制剂和细胞周期蛋白 依赖性激酶抑制剂,如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0273] (v)抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些[例如抗血管内 皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(Avastin™);沙利度胺;来那度胺;并且例如 VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼、瓦他拉尼、舒尼替尼、阿西替尼和帕 唑帕尼;

[0274] (vi)基因治疗方法,包括例如替代异常基因如异常p53或异常BRCA1或 BRCA2的方法;

[0275] (vii)免疫治疗方法,包括例如抗体治疗,如阿仑单抗、利妥昔单抗、替 伊莫单抗(Zevalin®)和奥法木单抗;干扰素如干扰素α;白细胞介素例如IL-2 (阿地白介素);白细胞介素抑制剂,例如IRAK4抑制剂;包括预防性和治疗 性疫苗如HPV疫苗,例如Gardasil,Cervarix,Oncophage和Sipuleucel-T (Provenge)的癌症疫苗;和toll样受体调节剂,例如TLR-7或TLR-9激动剂; 以及

[0276] (viii)细胞毒性剂,例如氟达拉宾(fludara)、克拉屈滨、喷司他丁(Nipent™);

[0277] (ix)类固醇如皮质类固醇,包括糖皮质激素和盐皮质激素,例如阿氯米松、 二丙酸丙酸克罗米松、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、倍他 米松、倍他米松二丙酸酯、倍他米松磷酸钠、倍他米松戊酸酯、布地奈德、氯 倍他松、丁酸氯倍他松,丙酸氯倍他松、氯泼尼醇、可的松、可的松醋酸盐、 皮质醇、脱氧皮质酮、地奥米松、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松异烟酸钠、二氟皮质酮、氟氯缩松、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸 氟轻松、氟轻松醋酸酯、氟皮质丁酯、氟氢可的松、氟可龙、氟可龙乙酸酯、 醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、氢化可的松酮丁酸酯、氢化可的松酮丁酸酯、氢化可的松酮丁酸酯、氢化可的松 酮丁酸酯、醋丙氢可的松、氢化可的松戊酸酯、艾可米松、醋丁艾塞米松、泼 尼松、甲泼尼龙、莫米松帕拉米松、糠酸莫米松一水合物、泼尼卡酯、泼尼松 龙、泼尼松、替可的松、替可的松匹伐酯、曲安西龙、曲安奈德、去炎松醇及 其各自的药学上可接受的衍生物。可以使用类固醇的组合,例如本段中提及的 两

种或更多种类固醇的组合;

[0278] (x)靶向治疗,例如PI3Kd抑制剂,例如艾代拉里斯和哌立福辛。

[0279] 治疗方法或用于治疗免疫性疾病的化合物在除了本发明化合物之外还可以 包括其它活性剂。另外的活性剂可以是一种或多种用于治疗通过式(I)化合物 和另外的活性剂可治疗的病症的活性剂。另外的活性剂可以包括一种或多种以下活性剂:

[0280] (i)类固醇,例如皮质类固醇,包括糖皮质激素和盐皮质激素,例如阿氯 米松、二丙酸丙酸克罗米松、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、二丙酸倍氯米松、 倍他米松、倍他米松二丙酸酯、倍他米松磷酸钠、倍他米松戊酸酯、布地奈德、 氯倍他松、丁酸氯倍他松,丙酸氯倍他松、氯泼尼醇、可的松、可的松醋酸盐、 皮质醇、脱氧皮质酮、地奥米松、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松异烟酸钠、二氟皮质酮、氟氯缩松、氟米松、氟尼缩松、氟轻松、醋酸 氟轻松、氟轻松醋酸酯、氟皮质丁酯、氟氢可的松、氟可龙、氟可龙乙酸酯、 醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、氢 化可的松酮丁酸酯、氢化可的松酮丁酸酯、氢化可的松酮丁酸酯、氢化可的松 酮丁酸酯、醋丙氢可的松、氢化可的松戊酸酯、艾可米松、醋丁艾塞米松、泼 尼松、甲泼尼龙、莫米松帕拉米松、糠酸莫米松一水合物、泼尼卡酯、泼尼松 龙、泼尼松、替可的松、替可的松匹伐酯、曲安西龙、曲安奈德、去炎松醇及其各自的药学上可接受的衍生物。可以使用类固醇的组合,例如本段中提及的 两种或更多种类固醇的组合;

[0281] (ii)TNF抑制剂,例如依那西普;单克隆抗体(例如英利昔单抗(Remicade)、阿达木单抗(Humira)、塞妥珠单抗(Cimzia)、戈利木单抗(Simponi));融合 蛋白(例如依那西普(Enbrel));和5-HT2A激动剂(例如2,5-二甲氧基-4-碘苯 丙胺、TCB-2、麦角酸二乙基酰胺(LSD)、麦角酸二甲基吖啶);

[0282] (iii)抗炎药,例如非甾体抗炎药;

[0283] (iv)二氢叶酸还原酶抑制剂/抗叶酸剂,例如甲氨蝶呤、甲氧苄氨嘧啶、 溴托溴铵、四氧普林、艾拉普林、培美曲塞、雷替曲塞和普拉曲沙;和

[0284] (v)免疫抑制剂,例如环孢菌素、他克莫司、西罗莫司吡美莫司,血管紧 张素II抑制剂(例如缬沙坦、替米沙坦、洛沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦、奥美 沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦)和ACE抑制剂,如含巯基的试剂(例如卡托普 利、佐芬普利),含二羧酸酯的试剂(例如依那普利、雷米普利、喹那普利,培 哚普利、赖诺普利、苯那普利、咪达普利、佐芬普利、群多普利),含磷酸盐的 试剂(例如福辛普利)。

[0285] 这种组合治疗可以通过同时、依次或分开施用治疗的各个组分来实现。这 样的组合产品在上文所述的治疗有效剂量范围内使用本发明的化合物,并且其 它药物活性剂在其批准的剂量范围内。

[0286] 根据本发明的另一方面,提供了药物产品,其包含如上定义的式(I)化合 物或其药学上可接受的盐和另外的活性剂。另外的活性剂可以是如上定义的用 于组合治疗由BTK调节的病症的抗肿瘤剂。

[0287] 根据本发明的另一方面,提供了治疗由BTK调节的病症的方法,其包括向 需要的患者同时、依次或分开施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接 受的盐以及如上定义的另外的抗肿瘤剂。

[0288] 根据本发明的另一方面,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其与如

上定义的另外的抗肿瘤剂同时、依次或分开用于治疗由BTK调制的病症。

[0289] 根据本发明的另一方面,提供了式(I)化合物与如上所述的抗肿瘤剂组合 的用途。式(I)化合物可以与另外的抗肿瘤剂同时、依次或分开使用。该用途 可以在包含式(I)化合物和抗肿瘤剂的单一组合产品中使用。

[0290] 根据另一方面,提供了提供组合产品的方法,其中,所述方法包括与如上 定义的抗肿瘤剂同时、依次或分开提供式(I)化合物。该方法可以包括将式(I) 化合物和抗肿瘤剂以单一剂型组合。或者,该方法可以包括提供抗肿瘤剂作为单独的剂型。

[0291] 根据另一方面,提供了提供组合产品的方法,其中,所述方法包括与如上 定义的抗肿瘤剂同时、依次或分开提供式(I)化合物。该方法可以包括将式(I) 化合物和抗肿瘤剂以单一剂型组合。或者,该方法可以包括提供抗肿瘤剂作为单独的剂型。

[0292] 上述由BTK调节的病症可以是癌症、白血病或癌症。更具体地,由BTK 调节的病症可以选自:B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴 瘤、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤例如ABC-DLBCL、套细胞淋巴瘤、 滤泡性淋巴瘤、多毛细胞白血病B细胞非霍奇金淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋 白血症和多发性骨髓瘤。

[0293] 本发明的化合物可以以单晶形式或以晶体混合物形式存在,或者它们可以 是无定形的。因此,用于药物用途的本发明化合物可以作为结晶或无定形产品 施用。它们可以通过例如沉淀、结晶、冷冻干燥或喷雾干燥或蒸发干燥等方法 以固体填料、粉末或膜的形式获得。微波或射频干燥可以用于此目的。

[0294] 对于本发明的上述化合物,所施用的剂量当然将随所用化合物、施用模式、 所需治疗和所示疾病而变化。例如,如果本发明化合物以口服施用,那么本发 明化合物的日剂量可以在0.01微克每千克体重(μg/kg)至100毫克每千克体重 (mg/kg)的范围内。

[0295] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以单独使用,但通常以其中本发 明化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体联合的 药物组合物的形式施用。用于选择和制备合适药物制剂的常规程序描述于例如“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”,M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988中。

[0296] 取决于本发明化合物的施用模式,用于施用本发明化合物的药物组合物将 优选包含0.05至99重量%(按重量计)的本发明化合物,更优选0.05-80重量% 的本发明化合物,还更优选0.10-70重量%的本发明化合物,甚至更优选0.10-50 重量%的本发明化合物,所有重量百分数均基于总组合物。

[0297] 药物组合物可以以例如乳膏剂、凝胶剂、洗剂、溶液剂、混悬剂或全身性的形式局部施用(例如施用于皮肤),例如通过以片剂、胶囊剂,糖浆剂、粉剂 或颗粒剂的形式口服施用;或通过用于注射(包括静脉内、皮下、肌肉内、血 管内或输注)的无菌溶液、悬浮液或乳液形式的胃肠外施用;通过栓剂形式的 直肠施用;或通过气溶胶形式吸入。

[0298] 对于口服施用,本发明化合物可以与佐剂或载体混合,例如乳糖、蔗糖、 山梨糖醇、甘露醇;淀粉,例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉;纤维素衍 生物;粘合剂,例如明胶或聚乙烯吡咯烷酮;和/或润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡和石蜡等,然后压制成片剂。如果需要包衣片剂,则如 上所述制备的芯可以用浓缩糖溶液包衣,所述浓缩糖溶液可包含例如阿拉伯树 胶、明胶、滑石粉和二氧化钛。或者,片剂可以用溶解在易挥发有机溶剂中的 合适聚合物包衣。

[0299] 为了制备软明胶胶囊,可以将本发明的化合物与例如植物油或聚乙二醇混 合。硬明胶胶囊可以含有使用上述片剂赋形剂的化合物颗粒。也可将本发明化 合物的液体或半固体制剂填充入硬明胶胶囊中。用于口服的液体制剂可以是糖 浆剂或混悬剂的形式,例如含有本发明化合物的溶液,其余为糖和乙醇、水、甘油和丙二醇的混合物。任选地,这样的液体制剂可以含有着色剂、调味剂、 甜味剂(例如糖精)、防腐剂和/或羧甲基纤维素作为增稠剂或本领域技术人员已 知的其它赋形剂。

[0300] 对于静脉内(胃肠外)施用,本发明化合物可以作为无菌水性或油性溶液 施用。

[0301] 根据众所周知的药物原理,本发明化合物的用于治疗目的的剂量大小将根 据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而自然地变化。

[0302] 预计本发明化合物的剂量水平、剂量频率和治疗持续时间取决于制剂和患 者的临床适应症、年龄和共患疾病。对于大多数临床适应症,预计用本发明化 合物治疗的标准持续时间在1天和7天之间变化。在复发性感染或与血液供应 不良的组织或植入材料(包括骨/关节、呼吸道、心内膜和牙齿组织)相关的感 染的情况下,可能有必要延长治疗的持续时间超过7天。

[0303] 实施例和合成

[0304] 如本文所用,以下术语具有给出的含义:“Boc”是指叔丁氧基羰基;“DCM” 是指二氯甲烷;“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺;“EtOAc”是指乙酸乙酯; “LCMS”是指液相色谱/质谱;“MIM”是指单同位素质量;“min”是指分钟; “DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺;“Pet.Ether”是指石油醚;“TLC”是指薄层 色谱;“Rf”是指保留因子;“RT”是指RT;“SCX”是指强阳离子交换;“TEA” 是指三乙胺;“TFA”是指三氟乙酸;“THF”是指四氢呋喃;以及“TBME”是 指叔丁基甲基醚。

[0305] 除非另有说明,溶剂、试剂和起始材料从商业供应商处购买并且以原样使 用。除非另有说明,所有反应均在室温下进行。

[0306] 使用Waters Acquity SQ检测器2(ACQ-SQD2#LCA081)通过LCMS UV 进行化合物身份和纯度确认。二极管阵列检测器波长为254nM,MS处于正和负 电喷雾模式(m/z:150-800)。将2μL等分试样依次注入保护柱(0.2μm×2mm 过滤器)和UPLC柱(C18,50×2.1mm,<2μm),并保持在40℃下。根据下表 1中列出的梯度,用由A(0.1%(v/v)甲酸水溶液)和B(0.1%(v/v)甲酸乙 腈溶液)组成的流动相体系以0.6mL/min的流速洗脱样品。保留时间RT以分钟报告。

[0307] 表1

[0308]

长酸性		
时间(分钟)	%A	%B

0	95	5
1.1	95	5
6.1	5	95
7	5	95
7.5	95	5
8	95	5

[0309]

短酸性		
时间（分钟）	%A	%B
0	95	5
0.3	95	5
2	5	95
2.6	95	5
3	95	5

[0310] 还使用Waters Alliance 2695微质量ZQ(K98SM4 512M-LAA434)通过LCMS UV进行化合物身份确认。二极管阵列检测器波长为254nM,MS处于正和负电 喷雾模式(m/z:150-650)。将10μL等分试样在RT控制在19℃下注射到HPLC 柱(C18,75×4.6mm,2.5μm)上。根据下表2中列出的梯度,使用由A(含 0.1%(v/v)甲酸的95:5(v/v)水:乙腈)和B(含0.1%(v/v)甲酸的95:5 (v/v)乙腈:水)组成的流动相体系以0.9mL/min的流速洗脱样品。保留时间RT以分钟报告。

[0311] 表2

[0312]

方法 1		
时间（分钟）	%A	%B
0	100	0
5.5	0	100

[0313]

6.0	5	100
6.5	100	0
7	100	0

[0314] 还使用Agilent 1260分析型SFC(SFC-A)通过分析型超临界流体色谱(SFC) 进行化合物身份确认。将10μL等分试样在RT控制在19℃下注射到HPLC柱 (C18,75×4.6mm,2.5μm)上。使用由A:CO_2和B:甲醇(0.05%DEA,V/V) 组成的流动相体系以3mL/min的流速洗脱样品,以使B相的梯度在3.6min内从 5%稀释至40%。

[0315] NMR也用于表征最终化合物。NMR光谱在具有5mm BBFO探针的Bruker AVIII 400 Nanobay上获得。任选地,测量二氧化硅薄层色谱(TLC)板上的化合物Rf值。

[0316] 化合物纯化通过硅胶快速柱色谱或制备型LCMS进行。使用Waters 3100质 谱检测器以正和负电喷雾模式(m/z:150-800)用Waters 2489 UV/Vis检测器进 行LCMS纯化。根据下表3中列出的梯度,使用由A(0.1%(v/v)甲酸水溶液) 和B(0.1%(v/v)甲酸乙腈溶液)组成的流动相体系,在XBridge™制备C185μM OBD 19x100mm柱上以20mL/min的流速洗脱样品。

[0317] 表3

[0318]

时间(分钟)	%A	%B
0	90	10
1.5	90	10
11.7	5	95
13.7	5	95
14	90	90
15	90	90

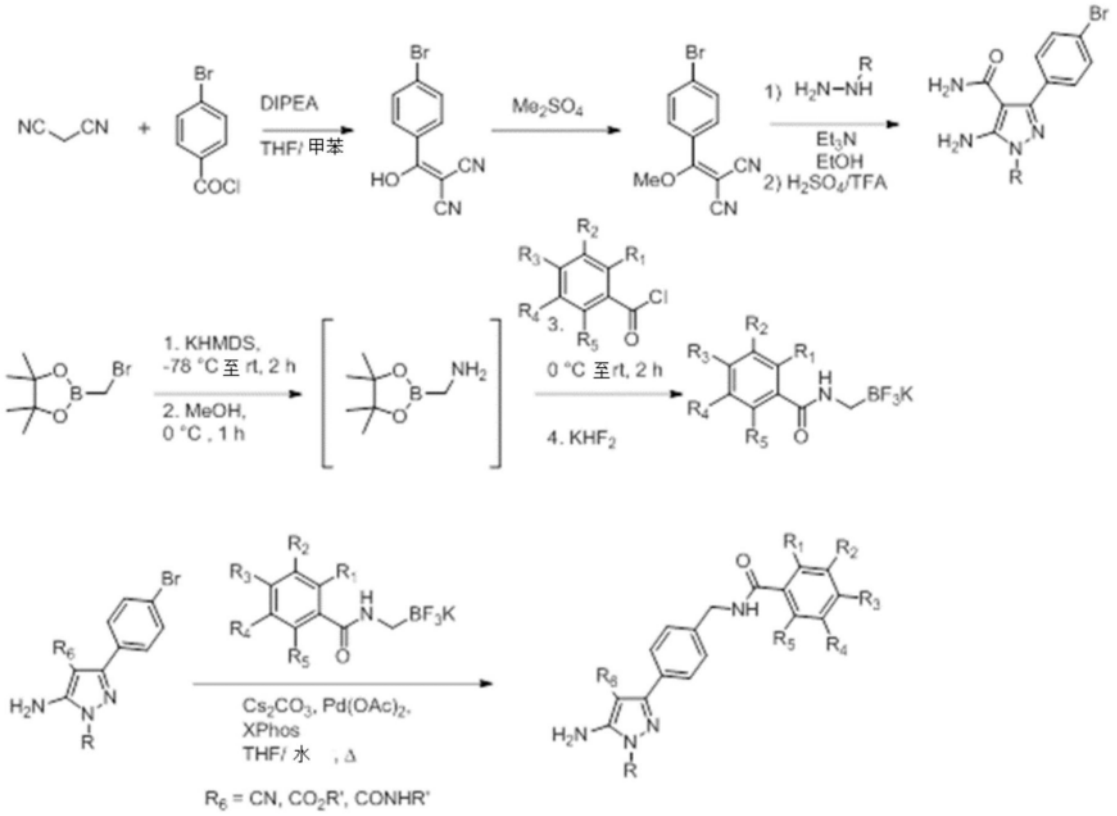
[0319] 还通过制备型超临界流体色谱(SFC)进行化合物纯化。使用Waters 80Q 制备型SFC(SFC-B)进行SFC纯化。使用由A:CO2,和B:甲醇(0.1%NH_3H_2O) 流动相体系在等度洗脱(25%B相)下在ChiralPak OJ-H柱,250×30mmI.D.上 以50g/min的流速洗脱5μm粒径的样品。

[0320] 本文件中的化学名称是使用由OpenEye Scientific Software进行的 mol2nam-Structure to Name Conversion生成的。原料购自商业来源或根据文献程 序合成。

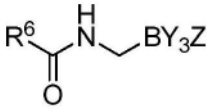
[0321] 通用方案

[0322] 本发明的化合物可以通过遵循以下所示的通用方案之一的通用方案1或通 用方案2来制备。

[0323] 通用方案1

[0324] 

[0325] 在本发明的一个方面,提供了式(A)的化合物:

[0326] 

(A)

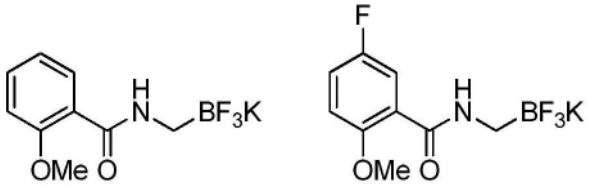
[0327] 其中,R^6如本文其它地方所定义,任选地其中R^6为取代的苯基或者取代或 未取代的5或6元杂芳基环,其中,当取代时,R^6含有1至5个在每次出现时 独立地选自以下的取代基:卤素、$-OR^I$、$-NR^IR^J$、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基 和被$-OR^I$取代的C_{1-6}烷基;

[0328] Y是卤素基团,例如氟;以及

[0329] Z是金属离子,例如1族金属如钾或钠。

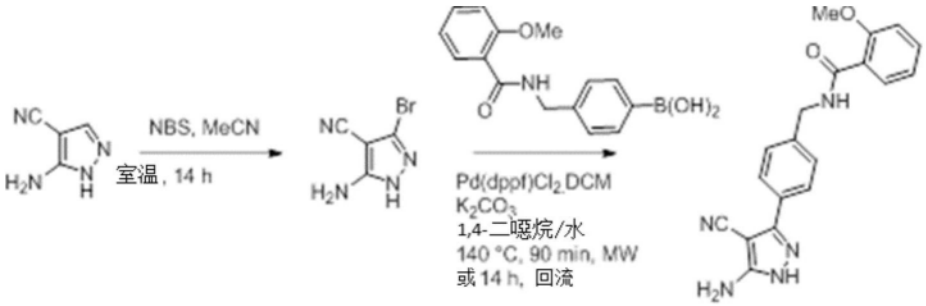
[0330] 在本发明的上述方面中,R^6优选被甲氧基和0至4个另外的取代基取代, 所述取代基在每次出现时独立地选自:卤素、$-OR^I$、$-NR^IR^J$、-CN、C_{1-6}烷基、 C_{1-6}卤代烷基和被$-OR^I$取代的C_{1-6}烷基。

[0331] 在一个优选的实施方式中,根据式(A)的化合物是根据式(B)或(C) 的化合物:

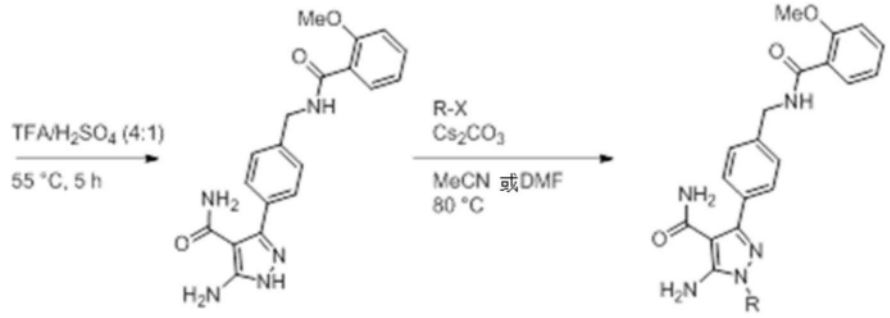
[0332] 

(B) (C)

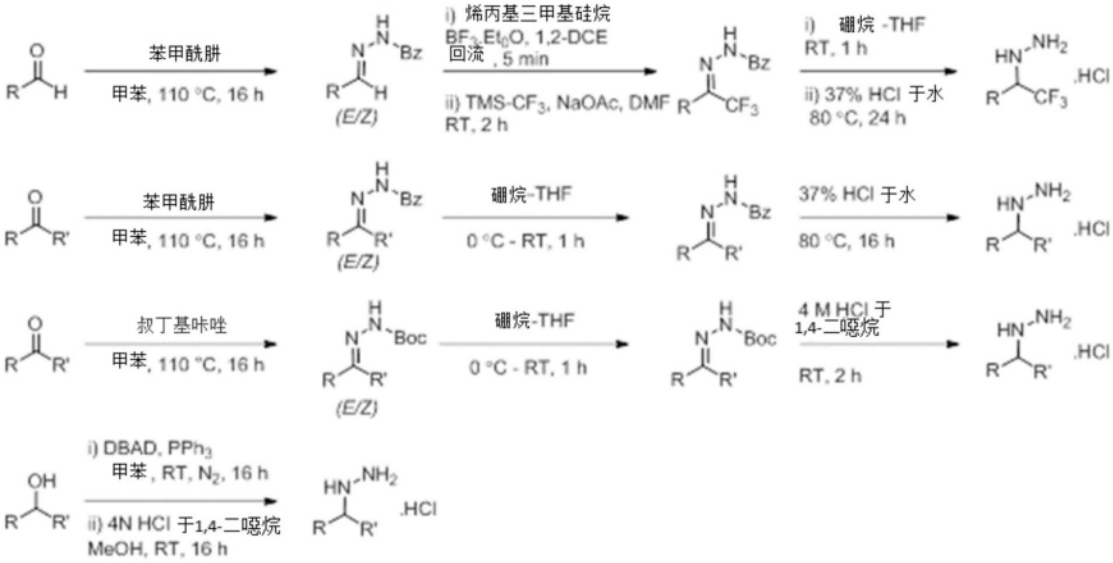
[0333] 通用方案2



[0334]



[0335] 通用方案3



[0336]

[0337] 通用程序

[0338] 通用程序A

[0339] 在氮气氛下,向[4-(氨基甲基)苯基]硼酸盐酸盐(1.1当量)和含相应的 苯甲酸(1.0当量)的无水THF(0.49M)的悬浮液中依次加入N,N-二异丙基乙 胺(5.0当量)和丙基膦酸酐溶液(50重量%在EtOAc中)(1.5当量)。将反应 混合物在70℃加热回流14h并搅拌。混合物用水和DCM稀释,然后分层。用 DCM(×2)萃取水层。将合并的有机萃取物经相分离器过滤并减压浓缩,以得到所需的硼酸。未尝试进一步纯化,产物直接用于下一步。

[0340] 通用程序B

[0341] 在氮气氛下,向[4-(氨基甲基)苯基]硼酸盐酸盐(1.0当量)和含DIPEA(3.0 当量)的无水THF(0.2M)的悬浮液中加入含相应的苯甲酰氯衍生物(1.1当量) 的无水THF(0.2M)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h,用饱和氯化铵水 溶液猝灭,然后萃取到乙酸乙酯(×3)中。将合并的有机物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4干燥,过滤,然后减压浓缩,以得到所需的

硼酸衍生物。未尝试进一步 纯化,产物直接用于下一步。

[0342] 通用程序C

[0343] 将卤素(1.0当量)、硼酸或频哪醇酯(1.5当量)和碳酸钾(2.0当量)在 1,4-二噁烷和水(3:1,0.1M)中的混合物通过向其中鼓入氮气25分钟来脱气。加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(0.05当量), 并通过向其中鼓入氮气30分钟使混合物再次脱气。然后将混合物在120℃下加 热14h。经Celite®过滤反应混合物。用DCM冲洗滤饼。向滤液中加入水并分 层。用DCM(×2)萃取水层。将合并的有机萃取物经相分离器过滤,然后减 压浓缩,以得到深色固体。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,得到所需的化合物。

[0344] 通用程序D

[0345] 将卤素(1.0当量)、硼酸或频哪醇酯(1.5当量)和碳酸钾(2.0当量)在 1,4-二噁烷和水(3:1,0.1M)中的混合物通过向其中鼓入氮气15分钟来脱气。加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(0.05当量), 并通过向其中鼓入氮气15分钟使混合物再次脱气。然后将混合物在微波照射下 在120-140℃下加热60-90分钟。反应混合物通过SCXSPE柱纯化并以该样使用, 或者使用以下程序纯化,除非声明使用粗品。通过Celite®垫过滤混合物。用DCM 冲洗滤饼。向滤液中加入水并分层。用DCM(×2)萃取水层。将合并的有机 萃取物经相分离器过滤,然后减压浓缩,以得到深色固体。通过快速柱色谱进一步纯化,得到所需的化合物。

[0346] 通用程序E

[0347] 向含酮(1.0当量)的MeOH(0.2M)溶液中加入相应的肼(1.05当量), 并将反应在室温下搅拌15h。减压除去挥发物以提供粗制Boc-脲衍生物。

[0348] 通用程序F

[0349] 用10%钯碳(0.02当量)、乙酸(0.01当量)处理Boc-脲衍生物(1.00当量) 的甲醇溶液并用H_2净化。将溶液在H_2(1atm)下搅拌过夜,然后通过Celite®过滤。将滤液减压浓缩,以得到相应的Boc-保护的肼。

[0350] 通用程序G

[0351] 向含Boc-保护的肼(1.0当量)的MeOH(0.5M)溶液中加入含4N HCl的 1,4-二噁烷(8.0当量),并将反应在室温下搅拌5h。加入乙醚,形成沉淀,通过 过滤收集沉淀,以得到所需的肼中间体。或者,将混合物减压浓缩并以该样使 用。

[0352] 通用程序H

[0353] 向含2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.0当量)和TEA(3.0当量) 的EtOH(0.6M)溶液中加入相应的肼衍生物(1.2当量),然后在100℃下搅拌 2-14h。减压下除去挥发物。向残余物中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,分 离有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,得到所需的化合物。

[0354] 通用程序I

[0355] 向在0℃和氮气氛下冷却的含醇(1.0当量)的DCM(0.9M)的搅拌溶液中 加入三乙胺(1.1当量)。将所得溶液搅拌10分钟,然后滴加甲磺酰氯(1.1当 量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,用水淬灭,并用DCM(×2)萃取。将合 并的有机萃取物经相分离器过滤并减压浓

缩,以得到所需的甲磺酰化产物。

[0356] 通用程序J

[0357] 将盐酸(1M,3.0当量)加入在0℃下冷却的含1,3-二氧戊环衍生物(1.0 当量)的THF(1M)悬浮液中。使反应混合物回到室温并搅拌14h。然后用饱 和碳酸钠溶液小心碱化混合物,并用DCM(×3)萃取水层。将合并的有机萃 取物经相分离器过滤并减压浓缩,以得到粗羰基。

[0358] 通用程序K

[0359] 将卤素衍生物(1.0当量)、Molander盐(1.0当量),碳酸铯(3.0当量)和 XPhos(0.1当量)在THF和水(10:1,0.06M)中的混合物通过向其中鼓入氮 气15分钟来脱气。然后加入乙酸钯(0.05当量),并通过向其中鼓入氮气5分 钟使混合物再次脱气。然后将混合物加热至85℃16h,经Celite®过滤。用DCM 冲洗滤饼。向滤液中加入水并分层。用DCM(×2)萃取水层。合并的有机萃 取物经相分离器过滤,然后减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,得到 所需的化合物。

[0360] 通用程序L

[0361] 向含腈衍生物(1.0当量)的EtOH/水(2:1,0.8M)溶液中加入氢化(二 甲基亚膦酸kP)[氢双(二甲基膦基-kP)]铂(II)(0.07g,0.163mmol)。将混合物在80℃下加热过夜,然后减压浓缩。然后将残余物在DCM和水之间分层。 将水层用DCM(×3)萃取。合并的有机萃取物经相分离器过滤,然后减压浓缩,以得到所需的粗酰胺。

[0362] 通用程序M

[0363] 向腈衍生物(1当量)中加入硫酸(10当量)和三氟乙酸(40当量)的溶 液,并将反应混合物加热至55℃5h。一旦冷却,将混合物倒入冰水混合物中,用碳酸氢钠小心中和,然后用EtOAc(×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水 洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,得到所需 的酰胺。

[0364] 通用程序N

[0365] 将碳酸铯(1.5当量)加入到5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(1当量)和卤化物衍生物(1.2当量)在DMF(0.1M) 中的混合物中。将反应混合物加热至80℃达1.5h,然后减压浓缩。通过硅胶快 速柱色谱或质量指导的半制备型HPLC进一步纯化,得到所需的产物。

[0366] 通用程序O

[0367] 在氮气氛和0℃下,向含腙(1当量)的THF(0.5M)溶液中加入硼烷四氢 呋喃复合物溶液(BH_3-THF,1.0M于THF溶液,2当量)。使反应混合物回到 RT,搅拌14h,然后用甲醇(1mL)和水淬灭。将水层用DCM(×3)萃取。合 并的有机萃取物经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。将含氯化氢的二噁烷(4M,10 当量)加入到残余物中,并将混合物在室温下搅拌14h。然后将混合物减压浓缩 并将残余物用乙醇(0.2M)溶解。加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.5-1.0当量)和TEA(5当量),然后将反应物在室温下搅拌14h。减压下除 去挥发物。将水和DCM加入到残余物中并分层。用DCM(×2)萃取水层。合 并的有机萃取物经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯 化,得到所需的产物。

[0368] 通用程序P

[0369] 在氮气下,将1M硼烷THF复合物(5.0当量)逐滴加入含腈衍生物(1.0 当量)的无水

THF(0.10M)的搅拌溶液中。然后在冷却至室温之前,将反应混 合物回流加热4h。小心滴加甲醇直至气体停止逸出。减压除去溶剂,将残余物 溶于甲醇中并用浓HCl水溶液处理。将所得混合物加热回流10分钟,然后冷却 至室温。减压除去溶剂,并用过量的碳酸氢钠水溶液小心处理残余物。所得悬 浮液用乙酸乙酯萃取,将有机层干燥,过滤并减压蒸发,以得到相应的胺。

[0370] 通用程序Q

[0371] 将含酸(1.1当量)和1-羟基苯并三唑水合物(1.1当量)和N-(3-二甲基氨 基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(1.1当量)的DMF(0.5M)溶液在室温下 搅拌30分钟,然后用相应的胺(1.0当量)处理,随后用三乙胺(5.0当量)处 理。然后将反应混合物在室温下搅拌18h,倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用0.2MHCl水溶液和盐水洗涤。然后将有机层干燥,过滤,减压蒸发溶剂, 以得到所需的粗酰胺。

[0372] 通用程序R

[0373] 向含醋酸钾(3.0当量)、二(频哪醇合)二硼(1.5当量)和卤化物衍生物 (1.0当量)的1,4-二噁烷(0.12M)的氮气脱气溶液中加入1,1'-双(二苯基膦 基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(0.05当量)。然后将反应混合物用 氮气再脱气5分钟,然后将反应混合物在90℃下搅拌直至反应完成。一旦冷却,将混合物通过Celite®过滤。将水加入滤液中并分层混合物。水层用乙酸乙酯萃 取(×3)。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压除去所有 挥发物。所得残余物以粗品使用,或者通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,以得 到所需的频哪醇酯。

[0374] 通用程序S

[0375] 向含苯甲酰肼(1当量)的甲苯(0.5M)溶液中加入酮(1.5当量)。将反应 混合物加热至110℃10-18h,然后冷却至室温。将反应混合物倒入水中,然后过 滤。将固体用水洗涤并进一步干燥,以得到所需的粗腙。

[0376] 通用程序T

[0377] 向在0℃下冷却的含腙(1当量)的THF(0.2-0.4M)溶液中加入硼烷-THF (1M,2当量)。使反应回到室温并搅拌3-14h。然后将混合物冷却至0℃,用 MeOH猝灭并使其回到室温。然后将混合物减压浓缩并将残余物用合适的溶剂 (Pet.Ether,Et_2O或EtOAc)捣碎,以得到所需的肼或通过硅胶快速柱色谱纯 化。

[0378] 通用程序U

[0379] 向含苯甲酰肼(1当量)的MeOH(0.7M)溶液中加入37%氯化氢水溶液 (16当量)。将混合物在80℃下加热16h,冷却至室温并减压浓缩。加入EtOAc, 过滤沉淀,用EtOAc洗涤两次,以得到粗肼盐。

[0380] 通用程序W

[0381] 向含丙二腈(1当量)的甲苯(0.5M)和THF(0.5M)溶液中加入相应的 苯甲酰氯(1当量)。将反应混合物冷却至-10℃,然后滴加N,N-二异丙基乙胺(2 当量),同时保持内部温度低于-10℃。一旦加入完成,将反应混合物在室温下搅 拌14h,用EtOAc稀释。将各层分层。将有机层依次用1MHCl和盐水洗涤,用 硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到所需的化合物。

[0382] 通用程序X

[0383] 在室温下,向含二腈(1当量)的1,4-二噁烷(0.5M)溶液中加入碳酸钠(2 当量)。将

该反应搅拌10分钟,然后滴加硫酸二甲酯(1.25当量)。一旦加入完 成,将反应物加热回流14h,冷却并减压浓缩。向粗制残余物中加入水,并将混 合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快 速柱色谱纯化粗制残余物,以得到所需的化合物。

[0384] 通用程序Y

[0385] 将烯丙基三甲基硅烷(1.5当量)和三氟化硼二乙基醚合物(1.5当量)加 入到含烯烃(1.0当量)的DCE(0.5M)的搅拌溶液中。将所得溶液加热回流5 分钟。然后减压除去溶剂,并将混合物用DMF(0.5M)溶解。然后依次加入三 甲基(三氟甲基)硅烷(2.0当量)和乙酸钠(4.0当量)。将反应混合物在室温 下搅拌2小时,用饱和Na_2CO_3溶液猝灭并用水稀释。然后用乙醚(×2)萃取 水溶液,用疏水玻璃料干燥,减压浓缩,以得到所需的衍生物。

[0386] [4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]硼酸

[0387] 按照通用程序A,用2-甲氧基苯甲酸(13.32mL,89.45mmol)和[4-(氨基甲 基)苯基]硼酸盐酸盐(15.24g,81.32mmol)得到标题化合物(20.70g,72.61mmol,89%收率),为灰白色固体。

[0388] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.31分钟,m/z 286.1$[M+H]^+$

[0389] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0390] 按照通用程序C,用5-氨基-3-溴-1H-吡唑-4-甲腈(6.04g,32.32mmol)和 [4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]硼酸(通过快速柱色谱纯化,用 0-10%MeOH的DCM溶液洗脱后)得到N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)苯 基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(6.45g,18.57mmol,57%收率),为淡棕色固体。

[0391] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.42分钟,m/z 348.2$[M+H]^+$

[0392] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡唑-4-甲酰胺

[0393] 向N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(6.25g,17.99mmol)的脱气溶液中加入硫酸(9.59mL,179.92mmol)和三氟 乙酸(55.3mL,719.68mmol)。将反应混合物加热至55℃达5小时。将反应混 合物倒入冰水混合物中,用碳酸氢钠小心中和,然后用EtOAc(x3)萃取。将 合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶快速柱色 谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱,得到5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧 基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(5.00g,13.68mmol,76%收率) 和5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡唑 -4-甲酰胺(0.37g,0.80mmol,4%收率),为白色固体。

[0394] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.26分钟,m/z 366.2$[M+H]^+$

[0395] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.63分钟,m/z 462.1$[M+H]^+$

[0396] UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.31分钟,m/z 462.2$[M+H]^+$

[0397] 三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾

[0398] 将二(三甲基甲硅烷基)氨化钾的甲苯溶液(0.5M,23.8mL,11.9mmol)滴 加到2-(溴甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(2.5g,11.3mmol)的无水THF (25mL)溶液中。在-78℃搅拌25分钟后,使混合物温热至室温,并加入无水甲醇(1.3mL,32.1mmol)。1小时后缓慢加入2-甲氧基苯甲酰氯(3.4mL,22.6mmol)并将混合物搅拌过夜。过滤得到的悬浮液,并真空浓缩滤液。将获 得的残余物用甲醇(25mL)稀释,然后加入饱和氟化氢钾水溶液

(3.5g, 45.3mmol)。搅拌过夜后,将混合物减压浓缩。所得残余物用热丙酮(×4)洗 涤。过滤丙酮相,并减压浓缩滤液直至几乎所有的丙酮消失。随后加入Et_2O, 将产物沉淀并收集。得到三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1.50g, 5.53mmol,49%收率),为白色固体。

[0399] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.03分钟,m/z 232.1$[M-K]^+$

[0400] 2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[0401] 在氮气氛下向冷却至-10℃的4-溴苯甲酰氯(7.00g,31.9mmol)和丙二腈 (2.32g,35.1mmol)的甲苯(40mL)和THF(8.6mL)溶液中滴加N,N-二异丙 基乙胺(11.11mL,63.8mmol)的甲苯(30mL)溶液,同时保持内部温度为-10℃。一旦添加完成,将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温下搅拌18小时。加 入盐酸(1M)并将反应混合物用EtOAc分层。水层用EtOAc萃取。将合并的 有机层用HCl(1M)、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩,以得到2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(7.72g,31.0mmol,97%收率),为浅棕色固体。

[0402] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):7.58(dt,J=8.7,2.1Hz,2H),7.52(dt,J= 8.8,2.1Hz,2H)。

[0403] 2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[0404] 在氮气下向装有温度计的2L反应器中加入4-溴苯甲酰氯(200g,911mmol)、甲苯(1000mL)和THF(200mL)和丙二腈(63mL,1003mmol)。将反应混合 物冷却至-10℃,然后将N,N-二异丙基乙胺(318mL,1823mmol)滴加至反应混 合物中,保持内部温度低于-10℃(冷却液在-20℃)超过45分钟。一旦添加完 成,将夹套调节至0℃达2小时,然后25℃达2小时。将反应混合物转移至7L 分液漏斗中,并将反应器依次用1M HCl水溶液(1.5L)和EtOAc(1.5L)洗涤, 各自转移至分液漏斗中。将各层分层,有机层用1M HCl水溶液(250mL)和盐 水(250mL)洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩至浆液。然后用石油醚(500mL)浆化并过滤。用冷石油醚(100mL)洗涤固体,以在空气干燥后 得到产物粗2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(232g)。该物质用最少量的冷乙 酸乙酯浆化并过滤,用最少量的乙酸乙酯和乙醚洗涤,以得到2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(210g,843mmol,93%收率),为淡黄色固体。

[0405] 2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[0406] 将2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(7.00g,28.11mmol)的THF(17mL) 溶液滴加到氢化钠(1.24g,30.92mmol)的THF(20mL)悬浮液中,冷却至0℃。在0℃下搅拌30分钟后,加入硫酸二甲酯(7.98mL,84.32mmol)并将反应混 合物加热至80℃并搅拌14小时。将混合物冷却至RT,用饱和氯化铵溶液猝灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶快速柱 色谱进一步纯化,用20-80%DCM的庚烷溶液洗脱,得到2-[(4-溴苯基)-甲氧基- 亚甲基]丙二腈(3.58g,13.61mmol,48%收率),为白色结晶固体。

[0407] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.76分钟,m/z 263.4$[M]^+$

[0408] 2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[0409] 在室温下,向2-[(4-溴苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(210g,843mmol)的1,4- 二噁烷(1500mL)溶液中加入碳酸钠(179g,1686mmol)。搅拌混合物10分钟, 然后在10分钟内滴加硫酸二甲酯(100mL,1054mmol)。然后将反应混合物加 热回流2小时,冷却并在水(1.5L)

和DCM(1.5L)之间分层。然后用DCM(1L) 萃取水层,然后用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫 酸镁干燥,过滤,然后减压浓缩,以得到橙色固体。通过硅胶快速柱色谱进一 步纯化,用50-100%DCM的石油醚溶液洗脱,然后用25%乙酸乙酯的DCM溶 液洗脱,得到浅橙色固体,然后用石油醚(500mL)将其浆化并过滤,以得到 2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(153g,582mmol,69%收率),为灰白色固 体。

[0410] 5-氟-2-甲氧基-苯甲酰氯

[0411] 在RT下,将草酰氯(124mL,1469mmol)加入到5-氟-2-甲氧基苯甲酸(125g,735mmol)和DMF(2.7g,37mmol)的DCM(1750mL)搅拌悬浮液中。然后 将反应混合物在室温下搅拌16小时,减压浓缩,以得到粗制5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰氯(138g,732mmol,假定定量收率),为黄色油状物,其迅速结晶。

[0412] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.46分钟,m/z:1.46分钟$[M+H]^+$(甲酯加合 物)

[0413] 三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾

[0414] 将0.7M双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾的甲苯溶液(174mL,770mmol)滴 加到2-(溴甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(170g,770mmol)的无水THF(1200mL)溶液中。在-78℃搅拌25分钟后,将混合物在0℃下再搅拌10分钟, 然后在室温下搅拌30分钟。在RT下加入无水甲醇(99g,3078mmol)并形成 沉淀。将混合物在RT下再搅拌1小时,然后将反应混合物减压浓缩,同时保持水浴在30℃。将混合物与THF(2×250mL)共同蒸发。将残余物溶于无水THF (750mL)中,然后缓慢加入5-氟-2-甲氧基-苯甲酰氯(138g,731mol)的THF (250mL)溶液。然后将反应混合物在室温下搅拌14小时,然后减压浓缩。将 所得残余物用冰冷的MeOH(1000mL)溶解,然后将混合物冷却至0℃,然后 加入饱和氟化氢钾溶液(264g,3386mmol在水(600mL)中)。将反应混合物 温热至室温并搅拌15小时,然后减压浓缩。将残余物与甲苯(3×500mL)共沸 两次以除去水。然后将残余物用冷TBME洗涤并过滤。将白色固体用冷丙酮 (750mL)洗涤,然后用含25%MeOH的热丙酮溶液(3×2000mL)洗涤。减压 浓缩滤液。一旦除去大部分溶剂,加入TBME(500mL),并滤出得到的白色固体,用冷TBME洗涤,以得到三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷 钾(198g,411mmol,53%收率)。

[0415] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,):7.80-7.71(m,1H),7.64(dd,J=9.8,3.4Hz, 1H),7.31-7.25(m,1H),7.16(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),3.88(s,3H),2.17-2.09(m,2H)。

[0416] 4-溴-2,6-二氟-苯甲酰氯

[0417] 在0℃下,向4-溴-2,6-二氟苯甲酸(2g,8.44mmol)的DCM(30mL)悬浮 液中加入草酰氯(0.80mL,9.28mmol)和DMF(0.1mL,1.30mmol)。将反应混 合物在室温下搅拌4小时,冷却至0℃。加入更多的草酰氯(0.79mL,9.28mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后减压浓缩,以得到4-溴-2,6-二氟- 苯甲酰氯(1.58g,6.19mmol,73%收率)。

[0418] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.74分钟,m/z 250.9$[M]^+$(甲酯加合物)

[0419] 2-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[0420] 按照通用程序W,用丙二腈(450mg,6.80mmol)和4-溴-2,6-二氟-苯甲酰 氯(1.58g,6.19mmol)得到2-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(2g, 7.05mmol,假定定量收率),为稠黄色油状物。

[0421] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.13分钟,m/z 286.7$[M+2]^+$

[0422] 2-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[0423] 按照通用程序X,通过硅胶快速柱色谱纯化,用20-80％DCM的庚烷溶液洗 脱后,使2-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(2.01g,7.05mmol)得到 2-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.48g,4.95mmol,70％收率), 为白色固体。

[0424] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.69分钟,m/z 300.9$[M+2]^+$

[0425] 2-[(4-氯-3,5-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[0426] 按照通用程序W,用4-氯-3,5-二氟苯甲酰氯(2.00g,9.48mmol)得到2-[(4- 氯-3,5-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(2.48g,10.31mmol,假定定量收率),为 棕色稠油状物。

[0427] UPLC-MS:(ES^-,短酸性):1.34分钟,m/z 238.8$[M-H]^-$

[0428] 2-[(4-氯-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[0429] 按照通用程序X,通过硅胶快速柱色谱纯化,用20-80％DCM的庚烷溶液洗 脱后,使2-[(4-氯-3,5-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(2.48g,10.31mmol)得 到2-[(4-氯-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.68g,6.60mmol,64％收率), 为浅黄色固体。

[0430] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.70分钟,m/z 254.9$[M+H]^+$

[0431] 2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[0432] 按照通用程序W,用4-氯-2,5-二氟苯甲酰氯(2.00g,9.48mmol)得到2-[(4- 氯-2,5-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(2.66g,11.06mmol,假定定量收率),为 米色固体。

[0433] UPLC-MS:(ES^-,短酸性):1.11分钟,m/z 238.8$[M-H]^-$

[0434] 2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[0435] 按照通用程序X,通过硅胶快速柱色谱纯化,用20-80％DCM的庚烷溶液洗 脱后,使2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(2.66g,11.06mmol)得 到2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.64g,6.44mmol,58％收率), 为浅黄色油状物。

[0436] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.67分钟,m/z 254.9$[M+H]^+$

[0437] 4-氯-2,3-二氟-苯甲酰氯

[0438] 在0℃下,向4-溴-2,6-二氟苯甲酸(2.00g,8.44mmol)的DCM(30mL) 悬浮液中加入草酰氯(0.80mL,9.28mmol)和DMF(0.1mL,1.30mmol)。将反 应混合物在室温下搅拌4小时,再次冷却至0℃。加入更多的草酰氯(0.80mL, 9.28mmol)并将反应混合物在RT下搅拌16h,然后减压浓缩,以得到4-氯-2,3-二氟-苯甲酰氯(2.19g,10.38mmol,假定定量收率)。

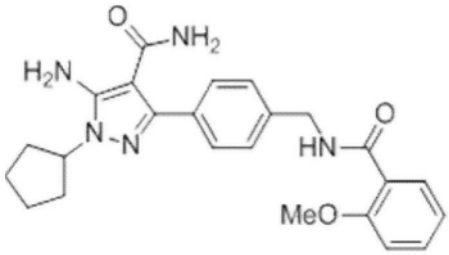
[0439] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.74分钟,m/z 206.8$[M]^+$(甲酯加合物)

[0440] 2-[(4-氯-2,3-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[0441] 按照通用程序W,将丙二腈(750mg,11.42mmol)和4-氯-2,3-二氟-苯甲酰 氯(2.19g,10.38mmol)得到粗制2-[(4-氯-2,3-二氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈 (2.61g,10.85mmol,假定定量收率),为棕色固体。按照通用程序X,通过硅 胶快速柱色谱纯化,用20-80％DCM的庚烷溶液洗脱后,得到2-[(4-氯-2,3-二氟 -苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.6g,6.40mmol,59％收率),为灰白色固体。

[0442] UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.70分钟,m/z 254.9$[M+H]^+$

[0443] 实施例1:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0444] 

[0445] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[0446] 通用程序H,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)和环戊基肼盐酸盐(0.91mmol)反应,以得到标题化合物(0.83mmol)。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):2.17分钟,m/z 333.2$[M+2]^+$

[0447] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0448] 通用程序K,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.45mmol)和 三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.45mmol)反应,以得到标题化 合物(0.36mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.87分钟,m/z 416.2 $[M+H]^+$

[0449] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0450] 通用程序M,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.36mmol)反应,以得到标题化合物(0.23mmol),为灰白色 固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.58分钟,m/z 434.2$[M+H]^+$UPLC-MS(ES^+, 长酸性):3.59分钟,m/z 434.2$[M+H]^+$

[0451] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7, 1.8Hz,1H),7.51-7.37(m,5H),7.17-7.13(m,1H),7.03(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.31(s,2H),4.60(五重峰,J=7.3Hz,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H), 2.02-1.86(m,4H),1.83-1.72(m,2H),1.65-1.51(m,2H)。

[0452] 实施例1的化合物也可以通过下述方法制备。

[0453] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[0454] 将2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(72.2mmol)、环戊基肼二盐酸盐(72.2mmol)和三甲胺(288.9mmol)的EtOH(400mL)溶液回流1.5小时。将 反应混合物加热回流1.5小时,冷却并减压浓缩。处理并纯化,得到标题化合物 (51.9mmol),为浅黄色固体。

[0455] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

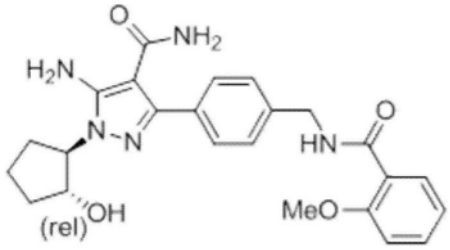
[0456] 将三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(36.2mmol)、乙酸钯(II)(1.27mmol)、碳酸铯(108.7mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-环戊基-吡唑-4-甲腈(36.2mmol)悬浮于THF(250mL)和水(75mL)中。将橙色反应混合物在真 空下脱气并用氮气冲洗三次。加入2-双环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (2.54mmol),并将混合物加热回流4小时。通过Celite®过滤,处理并浓缩,得 到标题化合物(32.01mmol),为浅橙色固体。

[0457] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0458] 加热至55℃达3小时后,将N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(32.0mmol)、硫酸(320.1mmol)和三氟乙酸 (800.3mmol)的混合物冷却,然后在剧烈搅拌下小心地加入到冰冷的碳酸氢钠 (1921mmol)的水(750mL)溶液中。加入庚烷/EtOAc(100mL,1:1)的混 合物并过滤混合物。将固体悬浮于10%MeOH/DCM

(750mL)和水(100mL) 中。在处理并从EtOAc和MeOH(200mL)中结晶后,得到标题产物(13.15mmol), 为灰白色固体。

[0459] 实施例2:5-氨基-1-[(1R*,2R*)-2-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0460] 

[0461] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(1R*,2R*)-2-羟基环戊基]吡唑-4-甲腈

[0462] 通用程序H,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)和 (1R*,2R*)-2-肼基环戊醇(0.38mmol)反应,得到标题化合物(0.38mmol),为 白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.82分钟,m/z 349.1$[M+2]^+$

[0463] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(1R*,2R*)-2-羟基环戊基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

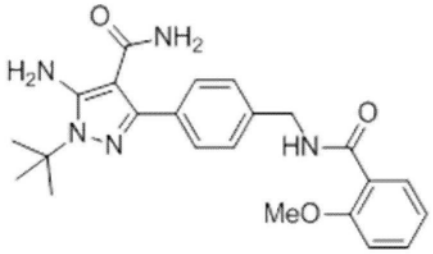
[0464] 按照通用程序C,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(1R*,2R*)-2-羟基环戊基]吡唑-4-甲腈(0.12mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.13mmol) 得到标题化合物(0.11mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.60 分钟,m/z 432.2$[M+H]^+$

[0465] 5-氨基-1-[(1R*,2R*)-2-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0466] 按照通用程序L,用N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(1R*,2R*)-2-羟基环戊基]吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.10mmol)得到标题化合物(0.05mmol, 49%收率),为白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.44分钟,m/z 450.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.16分钟,m/z 450.3$[M+H]^+$

[0467] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=5.9Hz,1H),7.76(dd,J=7.6, 1.8Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.18-7.14(m,1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.26(s,2H),5.03(d,J=4.6Hz,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.36-4.24(m,2H), 3.90(s,3H),2.11-2.00(m,1H),2.00-1.85(m,2H),1.79-1.67(m,2H),1.60-1.48(m, 1H)。

[0468] 实施例3:5-氨基-1-叔丁基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0469] 

[0470] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-叔丁基-吡唑-4-甲腈

[0471] 通用程序H,在用硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.57mmol)和叔丁基肼盐酸盐 (0.86mmol)得到标题化合

物(0.52mmol),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):2.21分钟,m/z 321.0$[M+2]^+$

[0472] N-[[4-(5-氨基-1-叔丁基-4-氰基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

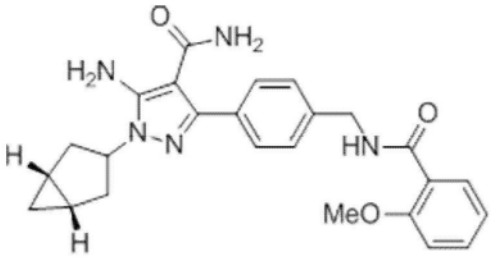
[0473] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-叔丁基-吡唑-4-甲腈(0.22mmol)和三氟-[[(2-甲氧 基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.24mmol)得到标题化合物(0.21mmol,98% 收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.90分钟,m/z 404.2$[M+H]^+$

[0474] 5-氨基-1-叔丁基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0475] 按照通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化后,用N-[[4-(5-氨基-1-叔丁基-4- 氰基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.74mmol)得到标题化合物 (0.03mmol),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.61分钟,m/z 422.3 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.57分钟,m/z 422.3$[M+H]^+$。

[0476] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7, 1.8Hz,1H),7.50-7.37(m,5H),7.17-7.13(m,1H),7.03(td,J=7.5,1.1Hz,1H),6.28(s,2H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),1.56(s,9H)。

[0477] 实施例4:5-氨基-1-(3-双环[3.1.0]己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基] 苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0478] 

[0479] 双环[3.1.0]己-3-酮

[0480] 向冷却至0℃的吡啶(1.68mmol)和氯铬酸吡啶鎓(7.64mmol)的DCM(6mL) 溶液中滴加顺式-双环[3.1.0]己-3-醇(5.09mmol)。然后使反应混合物升温至室温 并搅拌过夜。反应混合物用乙醚稀释,黑色残余物用更多乙醚(×3)洗涤。然 后使合并的有机物通过弗罗里硅土垫并减压除去溶剂,以得到标题化合物,为粗黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):2.64-2.54(m,2H),2.20-2.12(m, 2H),1.57-1.50(m,2H),0.94-0.86(m,1H),-0.03--0.08(m,1H)。

[0481] N-(3-双环[3.1.0]己亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯

[0482] 将双环[3.1.0]己-3-酮(5.58mmol)和肼基甲酸叔丁酯(5.58mmol)在甲醇 (20mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。然后将反应混合物减压浓缩。将反 应混合物用水(20mL)淬灭,用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机萃取物经 疏水玻璃料过滤,然后减压浓缩。所得残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用 0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱,以得到标题化合物(2.84mmol),为澄清油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):2.85-2.77(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.39-2.35(m, 2H),1.52-1.35(m,12H),0.74-0.66(m,1H),-0.13--0.18(m,1H)。

[0483] 3-双环[3.1.0]己基肼;2,2,2-三氟乙酸

[0484] 将氰基硼氢化钠(4.71mmol)分批加入到N-(3-双环[3.1.0]己亚基氨基)氨基 甲酸叔丁酯(4.76mmol)的乙酸(7mL)和水(7mL)搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌2小

时,通过加入1MNaOH(水溶液)中和,然后用DCM(× 2)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤 并浓缩至干燥,以得到粗制N-(3-双环[3.1.0]己基氨基)氨基甲酸叔丁酯 (4.71mmol),为澄清油状物。将粗产物溶于DCM(4.5mL)中。向三氟乙酸 (58.77mmol)中滴加N-(3-双环[3.1.0]己烷基氨基)氨基甲酸叔丁酯(4.71mmol) 的DCM(4.5mL)搅拌溶液。将所得溶液搅拌2小时,然后减压浓缩,以得到 粗制标题化合物(4.42mmol),为澄清油状物。

[0485] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):3.88-3.78(m,1H),2.43-2.31(m,2H),1.74(dd, J=14.9,4.9Hz,2H),1.40-1.24(m,2H),0.83-0.75(m,1H),0.17-0.11(m,1H)。

[0486] 5-氨基-1-(3-双环[3.1.0]己基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲腈

[0487] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.78mmol)和3-双环[3.1.0]己烷基 肼;2,2,2-三氟乙酸(1.17mmol)得到标题化合物(0.21mmol),为无色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.15分钟,m/z 345.1$[M+2]^+$

[0488] N-[[4-[5-氨基-1-(3-双环[3.1.0]己基)-4-氰基-吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

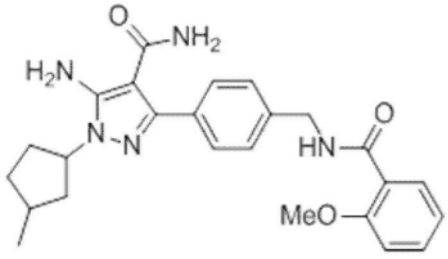
[0489] 通用程序K,用5-氨基-1-(3-双环[3.1.0]己烷基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲腈(0.21mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.21mmol)得到 标题化合物(0.23mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.86分钟,m/z 428.2$[M+H]^+$

[0490] 5-氨基-1-(3-双环[3.1.0]己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0491] 通用程序L,通过质量指导的半制备型HPLC纯化后,使N-[[4-[5-氨基-1-(3- 双环[3.1.0]己基)-4-氰基-吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.21mmol) 得到标题化合物(0.04mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.68分钟,m/z 446.2 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.72分钟,m/z 446.3$[M+H]^+$

[0492] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.2Hz,1H),7.77(dd,J=7.7, 1.8Hz,1H),7.54-7.38(m,5H),7.16(dd,J=8.4,0.7Hz,1H),7.04(td,J=7.5,1.0 Hz,1H),6.29(s,2H),5.01-4.83(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.91(s,3H), 2.46-2.36(m,2H),1.92(dd,J=13.8,4.8Hz,2H),1.35-1.27(m,2H),0.81(q,J=4.1Hz,1H),0.66-0.54(m,1H)。

[0493] 实施例5:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-甲基环戊基)吡唑-4-甲酰胺

[0494] 

[0495] N-[(3-甲基环戊-2-烯-1-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0496] 向3-甲基-2-环戊烯-1-酮(10.40mmol)的甲醇(59.4mL)溶液中加入肼基 甲酸叔丁酯(10.92mmol),并将反应在室温下搅拌16小时。减压除去挥发物, 以得到标题化合物

(12.18mmol)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):5.98-5.93(m, 1H),3.26-3.05(brs,1H),2.62-2.57(m,2H),2.44-2.41(m,2H),2.15(s,3H),1.47(s, 9H)。

[0497] (3-甲基环戊基)肼

[0498] 向N-[-(3-甲基环戊-2-烯-1-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(10.40mmol)的 THF/MeOH(21mL,1:1)溶液中分批加入氰基硼氢化钠(12.50mmol)。反应 在氮气氛下加热回流10分钟,然后冷却至室温。加入氯化氢(30.00mmol),将 反应混合物加热回流3小时,冷却至室温并搅拌16小时。过滤反应物以除去无 机不溶物并将滤液减压浓缩并与甲苯共沸(×3)。将残余物溶于热异丙醇中, 冷却至RT,用乙醚稀释,然后冷却至0℃。过滤沉淀,真空浓缩滤液,以得到 标题化合物(6.50mmol)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ,非对映异构体混合物):3.83-3.62和3.56-3.38(m,1H),3.10-2.99和2.78-2.68(m,2H),2.26-2.01(m,2H), 2.00-1.57(m,5H),1.40-1.02(m,1H),0.99和0.93(d,J=6.5Hz,3H)。

[0499] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-甲基环戊基)吡唑-4-甲腈

[0500] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-2%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)和(3-甲基环戊基)肼(0.38mmol)得到标题化合物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.26分钟,m/z 345.1 $[M]^+$

[0501] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-甲基环戊基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

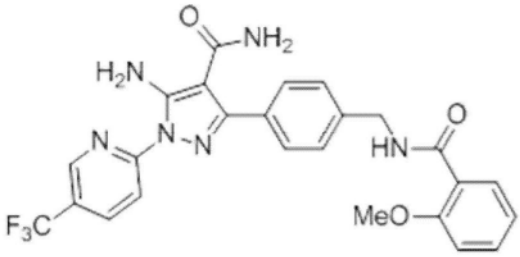
[0502] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-甲基环戊基)吡唑-4-甲腈(0.08mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.08mmol)得到标题化合物(0.05mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.03分钟,m/z 430.2$[M+H]^+$

[0503] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-甲基环戊基)吡唑-4-甲酰胺

[0504] 通用程序L,通过质量指导的半制备型HPLC纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4- 氰基-1-(3-甲基环戊基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.08mmol)得 到标题化合物(0.01mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.73分钟,m/z 448.3 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.86分钟,m/z 448.3$[M+H]^+$

[0505] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ)(非对映异构体混合物):8.74(t,J=6.0Hz, 1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.53-7.38(m,5H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.04 (td,J=7.5,0.9Hz,1H),6.31(s,2H),4.79-4.58(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.91(s,3H),2.30-2.21(m,0.5H),2.17-2.05(m,1.5H),2.01-1.92(m,2.5H), 1.85-1.75(m,0.5H),1.64-1.51(m,1H),1.44-1.33(m,0.5H),1.21-1.11(m,0.5H),1.02(dd,J=21.0,6.6Hz,3H)。

[0506] 实施例6:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺

[0507] 

[0508] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]吡唑-4-甲腈

[0509] 按照通用程序H,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(80mg,0.30mmol) 和5-(三氟甲基)吡啶-2-基肼(0.30mmol)得到标题化合物,为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.27分钟,m/z 408.1$[M]^+$

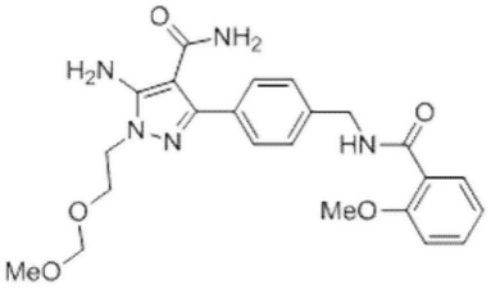
[0510] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0511] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]吡唑-4-甲腈(0.10mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.12mmol)得到 标题化合物(0.06mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.03分钟, m/z 493.3$[M+H]^+$

[0512] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺

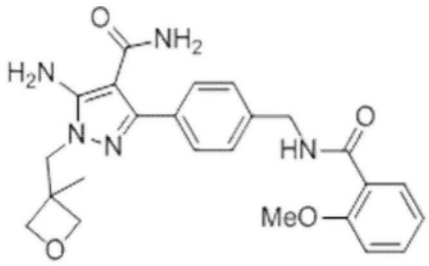
[0513] 通用程序L,用N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.06mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为白 色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.85分钟,m/z 511.3$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):4.19分钟,m/z 511.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.90-8.86(m,1H),8.79(t,J=6.1Hz,1H),8.38(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),8.05(d,J =8.8Hz,1H),7.83-7.74(m,3H),7.60(d,J=8.1Hz,2H),7.53-7.45(m,3H),7.17 (d,J=8.3Hz,1H),7.09-7.02(m,1H),4.59(d,J=6.0Hz,2H),3.92(s,3H)。

[0514] 实施例7:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-(甲氧基甲 氧基)乙基]吡唑-4-甲酰胺

[0515] 

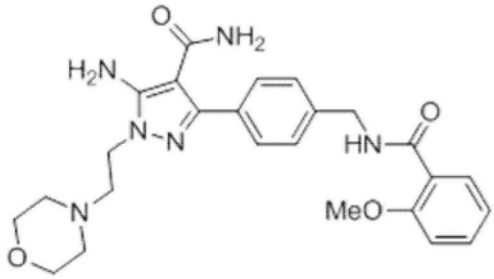
[0516] 通用程序N,通过质量指导的半制备型HPLC(中间方法)纯化后,使5- 氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.26mmol)和1-溴-2-(甲氧基甲氧基)乙烷(0.39mmol)得到标题化合物(0.03mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.42分钟,m/z 454.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长 酸性):3.10分钟,m/z 454.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J =6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.51-7.38(m,5H),7.18-7.13(m,1H), 7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.30(s,2H),4.57-4.52(m,4H),4.10(t,J=5.7Hz, 2H),3.90(s,3H),3.77(t,J=5.7Hz,2H),3.19(s,3H)。

[0517] 实施例8:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3-甲基氧杂 环丁烷-3-基)甲基]吡唑-4-甲酰胺

[0518] 

[0519] 通用程序N,通过质量指导的半制备HPLC纯化后,使5-氨基-3-[4-[[(2-甲 氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.25mmol)和3-(氯甲基)甲 基氧杂环丁烷(0.38mmol)得到标题化合物(0.07mmol)。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.42分钟,m/z 450.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.11分钟, m/z 450.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75 (dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.51-7.38(m,5H),7.17-7.13(m,1H),7.04(td,J=7.5,1.5 Hz,1H),6.41(s,2H),4.63(d,J=5.9Hz,2H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),4.20(d,J= 5.9Hz,2H),4.09(s,2H),3.90(s,3H),1.24(s,3H)。

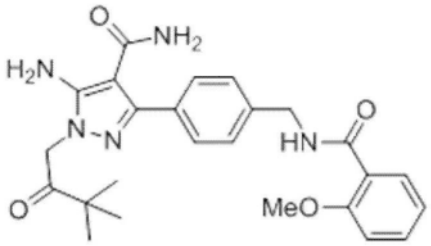
[0520] 实施例9:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-吗啉代乙基)吡唑-4-甲酰胺

[0521] 

[0522] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-吗啉代乙基)吡唑-4-甲酰胺

[0523] 通用程序N,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.27mmol)和N-氯乙基吗啉盐酸盐(0.41mmol)得到标题化合物(0.04mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.20分钟,m/z 479.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长 酸性):2.51分钟,m/z 479.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J =6.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.53-7.37(m,5H),7.16(d,J=8.2Hz, 1H),7.05(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.40(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.04(t,J=6.7Hz,2H),3.90(s,3H),3.60-3.56(m,4H),2.69-2.65(m,2H),2.47-2.44(m,4H)。

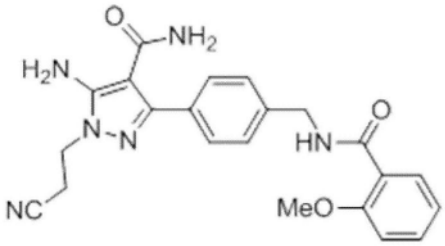
[0524] 实施例10:5-氨基-1-(3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨 基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0525] 

[0526] 5-氨基-1-(3,3-二甲基-2-氧代-丁基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0527] 通用程序N,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5％MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.24mmol)和1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(0.36mmol)得到标题化合物(0.03mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.55分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长 酸性):3.49分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J =6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.53-7.37(m,5H),7.17(d,J=8.2Hz, 1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.27(s,2H),5.12(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H), 3.90(s,3H),1.18(s,9H)。

[0528] 实施例11:5-氨基-1-(2-氰基乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基] 吡唑-4-甲酰胺

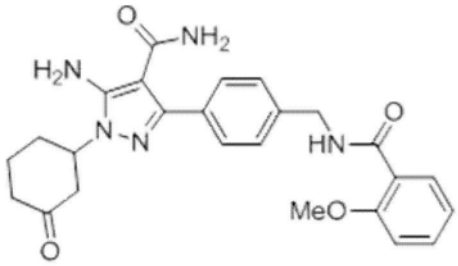
[0529] 

[0530] 5-氨基-1-(2-氰基乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0531] 通用程序N,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5％MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.25mmol)和3-溴丙腈(0.37mmol)得到标题化合物(0.07mmol)。

[0532] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.37分钟,m/z 419.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+, 长酸性):3.02分钟,m/z 419.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.75(t, J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.53-7.37(m,5H),7.16(d,J=7.7Hz, 1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.49(s,2H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),4.22(t,J=6.7Hz,2H),3.90(s,3H),2.97(t,J=6.7Hz,2H)。

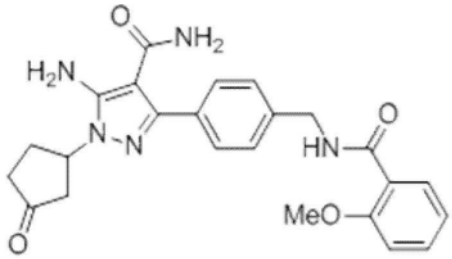
[0533] 实施例12:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-氧代环己基)吡唑-4-甲酰胺

[0534] 

[0535] 将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.82mmol)的MeCN(0.5mL)溶液 缓慢加入到5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰 胺(0.27mmol)的MeCN(2mL)溶液中。将反应在室温下搅拌15分钟,然后 加入环己-2-烯酮(0.55mmol)。将反应混合物搅拌16小时。加入水并将反应混 合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并真空蒸发。通过硅胶快速 柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱,得到标题化合物(0.15mmol), 为浅棕色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.42分钟,m/z 462.2[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.00分钟,m/z 462.3[M+H]+。

[0536] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.73(t,J=6.2Hz,1H),7.75(dd,J=7.7, 1.8Hz,1H),7.51-7.45(m,3H),7.42-7.37(m,2H),7.17-7.13(m,1H),7.04(td,J= 7.6,1.0Hz,1H),6.38(d,J=1.8Hz,1H),6.09(s,1H),4.54(d,J=6.2Hz,2H), 4.53-4.49(m,1H),3.89(s,3H),2.13-2.05(m,1H),2.01-1.95(m,1H),1.89-1.79(m,2H),1.78-1.68(m,1H),1.67-1.54(m,2H)1.29-1.06(m,1H)。

[0537] 实施例13:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-氧代环戊基)吡唑-4-甲酰胺

[0538] 

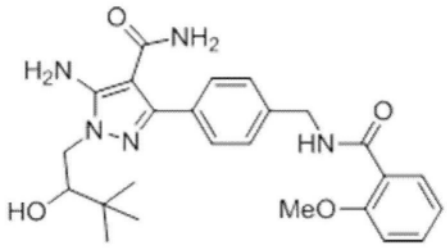
[0539] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-氧代环戊基)吡唑-4-甲酰胺

[0540] 向5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吲哚-7-醇(0.27mmol)和2-环戊烯酮(0.33mmol)在MeCN(0.54mL)中的混合物中加 入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14mmol)。将反应混合物在RT下搅拌2 天,然后减压浓缩。所得残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-3.5%MeOH的 DCM溶液洗脱,随后通过反相色谱纯化,用20-40%MeCN的含0.1%甲酸添加 剂的水溶液洗脱,以得到标题化合物(0.04mmol,14%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.44分钟,m/z 448.2[M+H]+。

[0541] UPLC-MS(ES+,长酸性):3.09分钟,m/z 448.2[M+H]+。

[0542] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.76-8.69(m,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz, 1H),7.52-7.37(m,5H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.42(s,2H), 5.05-4.95(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),2.73-2.61(m,1H),2.60-2.30(m,3H),2.27-2.11(m,2H)。

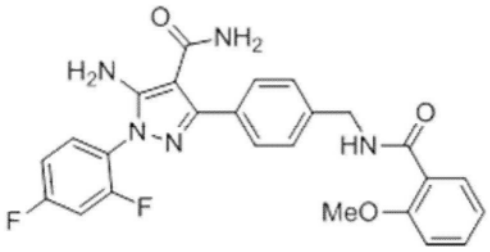
[0543] 实施例14:5-氨基-1-(2-羟基-3,3-二甲基-丁基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨 基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0544] 

[0545] 5-氨基-1-(2-羟基-3,3-二甲基-丁基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0546] 在0℃下,将5-氨基-1-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(0.07mmol)的MeOH(1mL)溶液滴加到硼氢 化钠(0.07mmol)的MeOH(1mL)溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,然后 用DCM稀释。然后加入饱和Na_2CO_3水溶液,并将混合物用DCM(×3)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗制材料通过硅胶快速柱色谱纯化, 用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱,以得到标题化合物(0.03mmol)。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.62分钟,m/z 466.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.49 分钟,m/z 466.3[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H), 7.76(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.38-7.54(m,5H),7.16(d,J=8.1Hz,1H),7.05(td,J =7.5,0.9Hz,1H),6.10(s,2H),5.10(d,J=5.9Hz,1H),4.56(d,J=6.1Hz,2H), 3.99(dd,J=14.3,1.7Hz,1H),3.91(s,3H),3.78(dd,J=14.2,9.5Hz,1H),3.47-3.59(m,1H),0.92(s,9H)。

[0547] 实施例15:5-氨基-1-(2,4-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0548] 

[0549] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-甲腈

[0550] 通用程序H,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.30mmol)和2,4- 二氟苯基肼盐酸盐(0.30mmol)得到标题化合物(0.22mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.99分钟,m/z 375.1[M]+

[0551] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

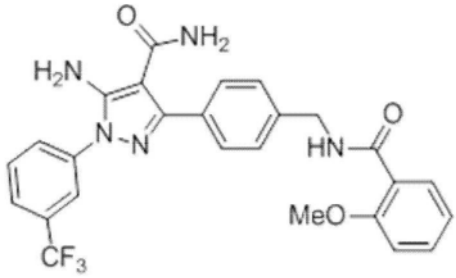
[0552] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.11mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.19mmol)得到 标题化合物(0.10mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.73分钟, m/z 460.2[M+H]+

[0553] 5-氨基-1-(2,4-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0554] 通用程序L,用N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,4-二氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.10mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为灰白色粉 末。

[0555] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.57分钟,m/z 478.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+, 长酸性):3.58分钟,m/z 478.2[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.76(t, J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.69-7.60(m,1H),7.60-7.40(m,6H), 7.32-7.23(m,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),6.46(s,2H),4.57(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H)。

[0556] 实施例16:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0557] 

[0558] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲腈

[0559] 通用程序H,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)和[3-(三 氟甲基)苯基]肼盐酸盐(0.38mmol)得到标题化合物(0.31mmol),为灰白色固 体。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.18分钟,m/z 407.1[M]+

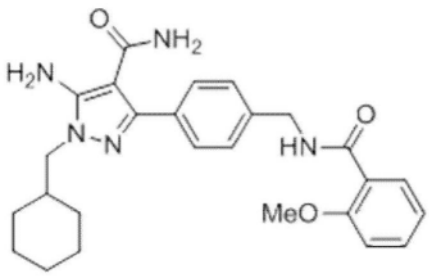
[0560] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0561] 通用程序腈水解,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲腈(0.12mmol)得到粗制标题化合物(0.12mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.93分钟,m/z 425.0[M]+

[0562] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲酰胺

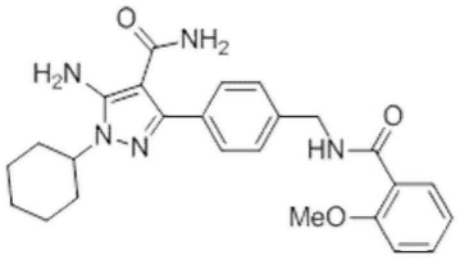
[0563] 通用程序K,5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]吡唑-4-甲酰胺(0.12mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼氢化钠(0.18mmol)得 到标题化合物(0.08mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.79 分钟,m/z 510.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):4.06分钟,m/z 510.6[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.77(t,J=6.1Hz,1H),8.02-7.92(m,2H), 7.83-7.73(m,3H),7.57(d,J=8.1Hz,2H),7.53-7.43(m,3H),7.16(d,J=7.2Hz, 1H),7.08-7.02(m,1H),6.65(s,2H),4.58(d,J=6.1Hz,2H),3.91(s,3H)。

[0564] 实施例17:5-氨基-1-(环己基甲基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0565] 

[0566] 通用程序N,通过质量指导的半制备型HPLC纯化后,使5-氨基-3-[4-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.26mmol)和(溴甲基) 环己烷(0.39mmol)得到标题化合物(0.04mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.71分钟,m/z 462.3[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.88分钟,m/z 462.3 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J= 7.7,1.8Hz,1H),7.51-7.38(m,5H),7.18-7.14(m,1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H), 6.31(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.75(d,J=7.2Hz,2H), 1.88-1.75(m,1H),1.73-1.53(m,5H),1.27-1.09(m,3H),1.06-0.91(m,2H)。

[0567] 实施例18:5-氨基-1-环己基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0568] 

[0569] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环己基-吡唑-4-甲腈

[0570] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)和环己基盐酸肼 (0.91mmol)得到标题化合物(0.65mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):2.11分钟,m/z 347.1[M+2]$^+$。

[0571] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环己基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

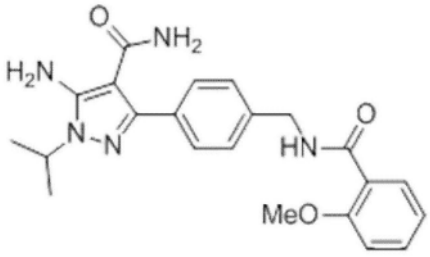
[0572] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环己基-吡唑-4-甲腈(0.64mmol)和三氟-[[(2-甲氧 基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.70mmol)得到标题化合物(0.59mmol),为白 色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.81分钟,m/z 430.3[M+H]$^+$。

[0573] 5-氨基-1-环己基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0574] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环己基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺 (0.58mmol)得到标题化合物(0.32mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.59分钟,m/z 448.3[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.63分钟, m/z 448.3[M+H]$^+$。

[0575] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.19-7.14(m,1H),7.04(td,J=7.6,0.9Hz,1H),6.32(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.12-4.03(m,1H),3.90(s,3H),1.76-1.60(m, 8H),1.45-1.29(m,2H)。

[0576] 实施例19:5-氨基-1-异丙基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0577] 

[0578] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-异丙基吡唑-4-甲腈

[0579] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-2%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)和异丙基肼(0.46mmol) 得到标题化合物(0.27mmol),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.96分钟,m/z 307.1[M+2]$^+$。

[0580] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

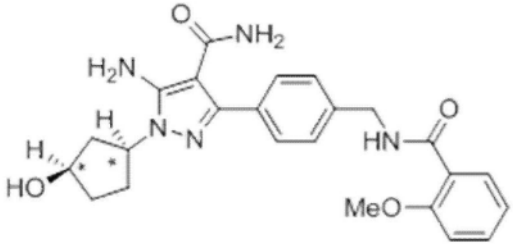
[0581] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-异丙基-吡唑-4-甲腈(0.27mmol)和三氟-[[(2-甲氧 基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.27mmol)得到标题化合物(0.19mmol),为黄 色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.73分钟,m/z 390.2[M+H]$^+$。

[0582] 5-氨基-1-异丙基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0583] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-异丙基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺 (0.19mmol)得到标题化合物(0.10mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.46分钟,m/z 408.3[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.23分钟, m/z 408.3[M+H]$^+$。

[0584] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7, 1.8Hz,1H),7.50-7.38(m,5H),7.18-7.13(m,1H),7.04(td,J=7.5,0.9Hz,1H),6.31(s,2H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),4.47(五重峰,J=6.6Hz,1H),3.90(s,3H), 1.33(d,J=6.6Hz,6H)。

[0585] 实施例20:5-氨基-1-[(1S*,3R*)-3-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

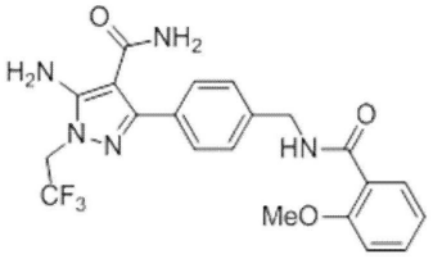
[0586] 

[0587] 5-氨基-1-[(1S*,3R*)-3-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0588] 将硼氢化钠(0.20mmol)加入到5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲 基]苯基]-1-(3-氧代环戊基)吡唑-4-甲酰胺(0.18mmol)的甲醇(1mL)溶液中, 冷却至0℃。然后将反应混合物在室温下搅拌30分钟,用饱和氯化铵溶液猝灭 并分层。将水层用DCM(×3)萃取。合并的有机萃取物经疏水玻璃料过滤, 并减压浓缩。通过反相色谱进一步纯化,用20-40%MeCN的含0.1%甲酸添加剂的水溶液洗脱,得到标题化合物(0.08mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.38分钟,m/z 450.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t, J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.55-7.38(m,5H),7.16(d,J=

8.3Hz, 1H),7.07-7.01(m,1H),6.40(s,2H),5.07(d,J＝5.7Hz,1H),4.65(五重峰,J＝7.7Hz,1H),4.55(d,J＝6.1Hz,2H),4.18-4.09(m,1H),3.91(s,3H),2.32-2.21(m,1H),2.08-1.92(m,2H),1.92-1.83(m,1H),1.82-1.62(m,2H)。

[0589] 实施例21:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟 乙基)吡唑-4-甲酰胺

[0590] 

[0591] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈

[0592] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10％MeOH的DCM 溶液洗脱后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)和2,2,2-三氟 乙基肼(70重量％在水中,0.46mmol)得到标题化合物(0.27mmol),为淡黄色 固体。LC-MS(ES^+,方法1):5.80分钟,m/z 345.0$[M]^+$。

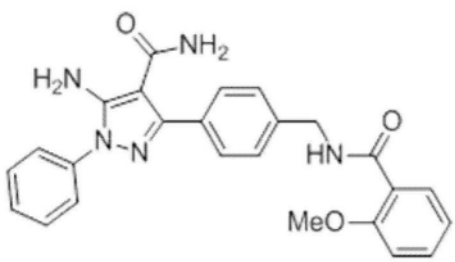
[0593] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0594] 按照通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用10-100％EtOAc的庚 烷溶液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈 (0.29mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.38mmol)得到 标题化合物(0.17mmol),为灰白色固体。LC-MS(ES^+,方法1):5.01分钟, m/z 430.2$[M+H]^+$。

[0595] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[0596] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用10-100％EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2- 甲氧基-苯甲酰胺(0.16mmol)得到标题化合物(0.08mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.54分钟,m/z 448.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长 酸性):3.22分钟,m/z 448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.75(t,J ＝6.0Hz,1H),7.76(dd,J＝7.7,1.8Hz,1H),7.52-7.40(m,5H),7.16(d,J＝8.1Hz, 1H),7.07-7.02(m,1H),6.68(s,2H),4.95(q,J＝9.0Hz,2H),4.56(d,J＝6.1Hz, 2H),3.91(s,3H)。

[0597] 实施例22:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-苯基-吡唑-4-甲酰胺

[0598] 

[0599] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-苯基-吡唑-4-甲腈

[0600] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.35mmol)和苯肼 (0.42mmol)得到5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-苯基-吡唑-4-甲腈(0.28mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.04分钟,m/z 339.1$[M]^+$。

[0601] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-苯基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

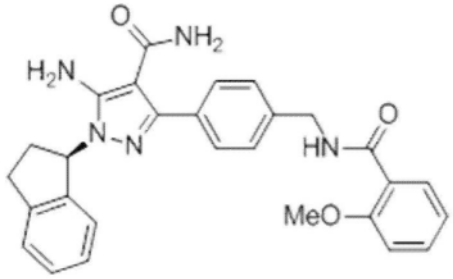
[0602] 按照通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用10-100%EtOAc的庚 烷溶液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-苯基-吡唑-4-甲腈(0.12mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.19mmol)得到标题化合物 (0.09mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.77分钟,m/z 424.1 $[M+H]^+$。

[0603] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-苯基-吡唑-4-甲酰胺

[0604] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-苯基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲 酰胺(0.07mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为白色固体。LC-MS(ES^+, 方法1):4.53分钟,m/z 442.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.39分钟, m/z 442.2$[M+H]^+$。

[0605] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.76(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6, 2.0Hz,1H),7.65-7.60(m,2H),7.59-7.38(m,8H),7.16(d,J=8.1Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),6.49(s,2H),4.58(d,J=6.1Hz,2H),3.91(s,3H)。

[0606] 实施例23:5-氨基-1-[(1R)-茚满-1-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基] 苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0607] 

[0608] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(1R)-茚满-1-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0609] 将N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(100mg,0.29mmol)、(S)-(+)-1-茚醇(0.49mmol)和三苯基膦(0.49mmol)的 无水THF(2mL)悬浮液冷却至0℃。在5分钟内滴加偶氮二羧酸二异丙酯 (0.49mmol),并使反应混合物在30分钟内回到室温,然后搅拌16小时。将反 应混合物真空浓缩。通过SPESCX柱进一步纯化,用MeOH洗脱,得到标题化 合物(0.17mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.90分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。

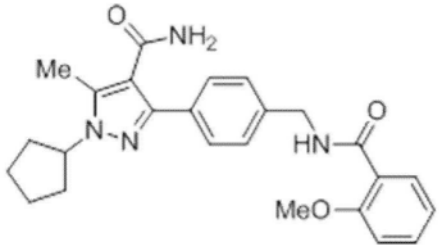
[0610] 5-氨基-1-[(1R)-茚满-1-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0611] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(1R)-茚满-1-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基- 苯甲酰胺(0.27mmol)得到标题化合物(0.03mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.74分钟,m/z 482.3[M+

H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.77分钟,m/z 482.3 [M+H]$^+$。

[0612] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.70(t,J=6.1Hz,1H),7.74(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.52-7.43(m,1H),7.41-7.34(m,4H),7.30(d,J=7.4Hz,1H),7.24(t,J=7.1Hz,1H),7.20-7.11(m,2H),7.09-6.98(m,2H),6.56(s,2H),5.91(t,J=7.5Hz, 1H),4.52(d,J=6.0Hz,2H),3.88(s,3H),3.21-3.06(m,1H),2.97-2.84(m,1H), 2.49-2.38(m,2H)。

[0613] 实施例24:1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-甲基-吡唑-4-甲酰胺

[0614] 

[0615] 2-(4-溴苯甲酰基)-3-氧代-丁酸甲酯

[0616] 在N_2下,0℃下将甲基溴化镁溶液(2.2M在THF中,9.27mmol)加入到乙 酰乙酸甲酯(9.27mmol)的THF(44mL)溶液中,然后在0℃下搅拌30分钟。 然后加入4-溴苯甲酰氯(9.27mmol),然后在RT下搅拌16小时。之后,用饱和氯化铵溶液淬灭。然后将水层用DCM(×3)萃取,合并有机物,经疏水玻璃 料过滤,并减压除去所有挥发物。通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-15%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(4.99mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.88分钟,m/z 299.0[M]$^+$。

[0617] 3-(4-溴苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

[0618] 将水合肼溶液(55-60%的水溶液,3.99mmol)加入到2-(4-溴苯甲酰基)-3- 氧代-丁酸甲酯(4.99mmol)的乙酸(20mL)溶液中。之后,在RT下搅拌72 小时,然后减压除去所有挥发物。之后,将残余物用饱和碳酸钠溶液碱化。然 后将水层用DCM(×3)萃取,合并萃取物并经疏水玻璃料过滤。之后,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-6%MeOH的DCM溶液洗脱,得到标题化合物 (4.21mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.60分钟,m/z 296.9 [M+2]$^+$。

[0619] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-甲基-吡唑-4-羧酸甲酯

[0620] 将碳酸铯(3.00mmol)加入到溴代环戊烷(2.40mmol)和3-(4-溴苯基)-5- 甲基-吡唑-4-甲酸甲酯(1.20mmol)的DMF(2.5mL)溶液中。之后,在75℃搅 拌45分钟,然后减压除去所有挥发物。然后将残余物悬浮于EtOAc(50mL)中。 之后,将有机层用水(×2)和饱和盐水溶液(×1)洗涤。然后将有机层用硫 酸钠干燥,过滤并减压除去所有挥发物。通过硅胶快速柱色谱纯化,用 0-40%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(0.87mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.27分钟,m/z 365.1[M+2]$^+$。

[0621] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-甲基-吡唑-4-羧酸

[0622] 将氢氧化锂(2.75mmol)加入到3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-甲基-吡唑-4-甲酸 甲酯(0.28mmol)的1,4-二噁烷(0.75mL)和水(0.75mL)溶液中。之后,在 80℃下搅拌16小时,然后在100℃下搅拌16小时。在使反应混合物冷却回到 RT后,用盐酸(1M)将反应混合物酸化至pH3。然后用DCM(×3)萃取,经 疏水玻璃料过滤,并减压除去所有挥发物。通过硅胶快

速柱色谱纯化,用 0-20%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(0.28mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.00分钟,m/z 351.1[M+2]$^+$。

[0623] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-4-甲酰胺

[0624] 在N_2下,将3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-甲基-吡唑-4-羧酸(0.28mmol)、2,4- 二甲氧基苄胺(0.33mmol)和三乙胺(0.41mmol)悬浮于THF(1.4mL)中。在室温下将反应混合物搅拌5分钟后,加入丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中, 0.41mmol)溶液,并将反应在室温下搅拌72小时。然后加入2,4-二甲氧基苄胺 (0.33mmol)、三乙胺(0.41mmol)和丙基膦酸酐溶液(50重量%在EtOAc中, 0.41mmol)。然后将反应物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和氯化铵溶液 (10mL)和水(10mL)。之后,使用DCM(×3)来萃取水层。将有机萃取物合并,经疏水玻璃料过滤,并减压除去所有挥发物。通过硅胶快速柱色谱纯化, 用0-50%EtOAc的庚烷溶液洗脱,然后通过反相色谱纯化,用30-70%MeCN的 含0.1%甲酸的水溶液洗脱,得到标题化合物(0.07mmol),为白色固体。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):2.18分钟,m/z 500.2[M+2]$^+$。

[0625] 1-环戊基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-甲基-吡唑-4-甲酰胺

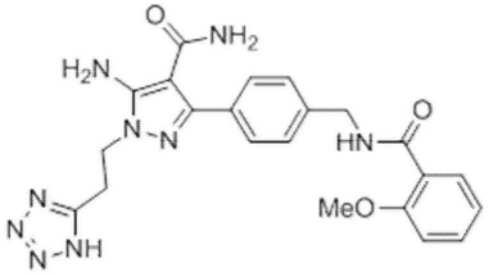
[0626] 按照通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-2.5%MeOH的DCM溶 液洗脱,然后通过反相色谱,用20-70%MeCN的含0.1%甲酸的水溶液洗脱后, 使3-(4-溴苯基)-1-环戊基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-4-甲酰胺 (0.07mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼酸钾得到标题化合物 (0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.04分钟,m/z 583.4 [M+H]$^+$。

[0627] 1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-甲基-吡唑-4-甲酰胺

[0628] 在0℃下,将三氟乙酸(0.04mmol)加入到1-环戊基-N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-甲基-吡唑-4-甲酰胺 (0.04mmol)的DCM(0.4mL)溶液中并将反应混合物在室温下搅拌48小时。 然后每24小时添加额外的三氟乙酸(0.04mmol)达3天,同时使反应混合物在 室温下搅拌。然后将反应混合物用饱和碳酸钠溶液碱化。将各层分层,水层用 DCM(×3)萃取,合并,经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-6%MeOH的DCM溶液洗脱,然后通过反相色谱,用 20-70%MeCN的含0.1%甲酸添加剂的水溶液洗脱,得到标题化合物(0.02mmol), 为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.62分钟,m/z 433.2[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):3.70分钟,m/z 433.2[M+H]$^+$。

[0629] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.70(t,J=6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.6, 1.8Hz,1H),7.60(d,J=8.2Hz,2H),7.51-7.45(m,1H),7.34(d,J=8.2Hz,2H), 7.24-7.17(m,2H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),4.71(五重峰,J=7.3 Hz,1H),4.51(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),2.37(s,3H),2.11-1.91(m,4H),1.91-1.80(m,2H),1.71-1.55(m,2H)。

[0630] 实施例25:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-(1H-四唑 -5-基)乙基]吡唑-4-甲酰胺

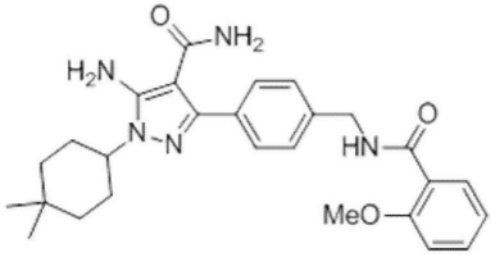
[0631] 

[0632] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]吡唑-4-甲酰胺

[0633] 向5-氨基-1-(2-氰基乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4- 甲酰胺(0.27mmol)的DMF(2mL)溶液中加入叠氮化钠(0.28mmol)和氯化 铵(0.30mmol)。将反应混合物加热至110℃达16小时。再加入另外的叠氮钠 (0.28mmol)和氯化铵(0.30mmol),将混合物加热至110℃达16小时,冷却至 室温并真空浓缩。所得残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-20%MeOH的DCM 溶液洗脱,以得到标题化合物(0.02mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.22 分钟,m/z 462.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.70分钟,m/z 462.2[M+H]$^+$。

[0634] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H),8.32(brs,1H),7.76 (dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.45-7.52(m,1H),7.44-7.38(m,4H),7.16(d,J=7.7Hz, 1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.48(s,2H),4.55(d,J=6.2Hz,2H),4.33(t,J= 7.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.27(t,J=7.2Hz,2H)。

[0635] 实施例26:5-氨基-1-(4,4-二甲基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0636] 

[0637] N-[(4,4-二甲基亚环己基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0638] 按照通用程序E,用4,4-二甲基环己酮(0.79mmol)得到标题化合物 (0.78mmol),灰白色粉末。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.49(brs,1H), 2.45-2.39(m,2H),2.26-2.20(m,2H),1.55-1.44(m,13H),1.02(s,6H)。

[0639] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二甲基环己基)吡唑-4-甲腈

[0640] 通用程序O,用N-[(4,4-二甲基亚环己基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.78mmol) 和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)得到标题化合物 (0.36mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.33分钟,m/z 375.1 [M+2]$^+$。

[0641] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二甲基环己基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

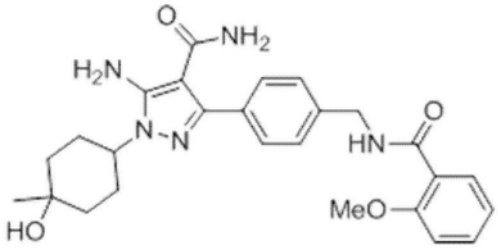
[0642] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二甲基环己基)吡唑-4-甲腈(0.13mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.15mmol)得到 标题化合

物(0.13mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.99分 钟,m/z 458.3[M+H]$^+$。

[0643] 5-氨基-1-(4,4-二甲基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0644] 通用程序M,通过反相色谱进一步纯化,用20-60%MeCN的含0.1%甲酸添 加剂的水溶液洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二甲基环己基)吡唑-3-基] 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.07mmol)得到标题化合物(0.02mmol),为白 色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.74分钟,m/z 476.3[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):4.04分钟,m/z 476.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.16(d,J =8.3Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),6.31(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.10-3.98(m, 1H),3.91(s,3H),2.00-1.86(m,2H),1.71-1.60(m,2H),1.52-1.42(m,2H),1.42-1.29(m,2H),0.95(s,6H)。

[0645] 实施例27:5-氨基-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0646] 

[0647] 8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇

[0648] 将溴化甲基镁(2.2M在二乙醚中,2.82mmol)溶液加入到1,4-环己烷二酮 单乙烯缩醛(2.56mmol)的THF(5mL)溶液中,冷却至0℃。将反应混合物在 RT搅拌2h,然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。将各层在DCM(20mL)和水(20mL) 之间分层。将水层用DCM(×3)萃取。将合并的有机萃取物经相分离器过滤 并减压浓缩,以得到标题化合物(2.50mmol),为澄清油状物。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$,δ):4.02-3.91(m,4H),1.96-1.84(m,2H),1.78-1.65(m,4H),1.65-1.56(m, 2H),1.29(s,3H),1.15(s,1H)。

[0649] 4-羟基-4-甲基-环己酮

[0650] 按照通用程序J,用8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(2.50mmol)的THF(2.5mL)溶液得到粗制标题化合物(2.50mmol),为棕色油状物。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):2.71-2.59(m,2H),2.23-2.12(m,2H),1.96-1.86(m,2H),1.85-1.73 (m,2H),1.31(s,3H),1.23(s,1H)。

[0651] N-[(4-羟基-4-甲基亚环己基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0652] 按照通用程序E,用4-羟基-4-甲基-环己酮(2.50mmol)得到标题化合物(1.36mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.21分钟,m/z 243.1 [M+H]$^+$。

[0653] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲腈

[0654] 按照通用程序O,通过快速柱色谱纯化,用55%EtOAc的庚烷溶液洗脱, 然后用0-8%MeOH的DCM溶液洗脱后,使N-[(4-羟基-4-甲基-亚环己基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.83mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.68mmol) 得到灰白色粉末的标题化合物(异构体1,0.43mmol)和灰白色固体的标题化合 物(异构体2,0.09mmol)。UPLC-MS

(ES+,短酸性;异构体1):1.65分钟, m/z 375.0[M]+。UPLC-MS(ES+,短酸性;异构体2):1.72分钟,m/z 375.1[M]+。

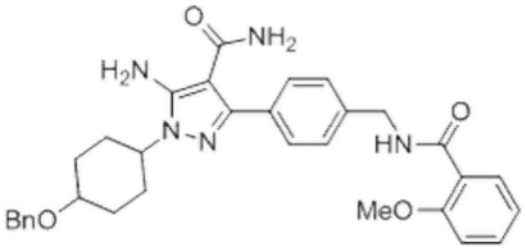
[0655] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲酰胺

[0656] 按照通用程序L,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲腈(异构体1)(50mg,0.13mmol)得到5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基 -环己基)吡唑-4-甲酰胺(44mg,0.11mmol,84%),为灰白色粉末。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.35分钟,m/z 394.9[M+2]+。

[0657] 5-氨基-1-(4-羟基-4-甲基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0658] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲酰胺(0.11mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.12mmol)得 到标题化合物(0.09mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.33 分钟,m/z 478.5[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):2.98分钟,m/z 478.3[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.7Hz, 1H),7.52-7.37(m,5H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),6.29(s,2H), 4.55(d,J=6.2Hz,2H),4.12(s,1H),4.08-3.97(m,1H),3.91(s,3H),2.24-2.07(m,2H),1.70-1.60(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.50-1.37(m,2H),1.15(s,3H)。

[0659] 实施例28:5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0660] 

[0661] 8-苄氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[0662] 在N_2下,将氢化钠(60%分散在矿物油中,1.90mmol)加入到1,4-二氧杂 螺[4.5]癸-8-醇(1.26mmol)的THF(2.4mL)溶液中,冷却至0C。将反应混合 物在0℃搅拌30分钟,然后加入苄基溴(1.90mmol)。将混合物在RT搅拌过夜, 用饱和氯化铵溶液猝灭并分层。将水层用DCM(×3)萃取。合并的有机萃取 物经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用30%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(0.81mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.76分钟,m/z 249.0[M+H]+。

[0663] 4-苄氧基环己酮

[0664] 通用程序J,用8-苄氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(0.81mmol)得到粗制标题 化合物(0.81mmol),为澄清油状物。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.44-7.29(m, 5H),4.63(s,2H),3.88-3.82(m,1H),2.71-2.60(m,2H),2.35-2.25(m,2H),2.24-2.12(m,2H),2.05-1.94(m,2H)。

[0665] N-[(4-苄氧基亚环己基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0666] 按照通用程序E,用4-苄氧基环己酮(0.81mmol)得到标题化合物 (0.81mmol),为

澄清油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.74分钟,m/z 319.2 [M+H]$^+$。

[0667] 5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲腈

[0668] 按照通用程序O,将N-[(4-苄氧基亚环己基)氨基]氨基甲酸叔丁酯 (0.81mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.68mmol)得到标题化 合物(0.68mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性,顺式/反式混合物): 2.18分钟和2.20分钟,m/z 453.1[M+2]$^+$。

[0669] 5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲酰胺

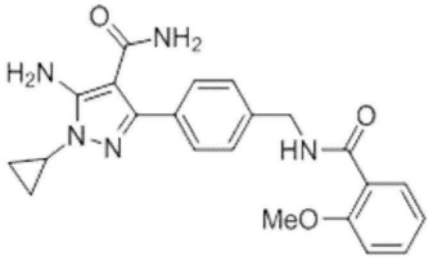
[0670] 通用程序L,用5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲腈(0.13mmol)得到标题化合物(0.13mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性,顺式/反式混合物):1.91分钟,m/z 471.0[M+2]$^+$。

[0671] 5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0672] 按照通用程序K,用5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-(4-溴苯基)吡唑-4-甲酰胺(0.13mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.15mmol)得到 标题化合物,为非对映异构体混合物(0.12mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.73分钟,m/z 554.5[M+H]$^+$,1.77分钟,m/z 554.2[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):4.02分钟,m/z 554.3[M+H]$^+$,4.11分钟,m/z 554.3[M+H]$^+$。

[0673] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=5.9Hz,1H),7.76(dd,J=7.6, 1.6Hz,1H),7.53-7.31(m,9H),7.31-7.23(m,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H), 7.08-7.01(m,1H),6.34(s,1H),6.32(s,1H),4.59-4.46(m,4H),4.20-4.06(m,1H),3.90(s,3H),3.69-3.62(m,0.5),3.46-3.35(m,0.5H),2.20-1.94(m,3H),1.93-1.73 (m,2H),1.68-1.46(m,2H),1.46-1.25(m,1H)。

[0674] 实施例29:5-氨基-1-环丙基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0675] 

[0676] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环丙基-吡唑-4-甲腈

[0677] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM 溶液洗脱后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.46mmol)和环丙基肼 盐酸盐(0.55mmol)得到标题化合物(0.34mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.73分钟,m/z 303.0[M]$^+$。

[0678] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环丙基吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

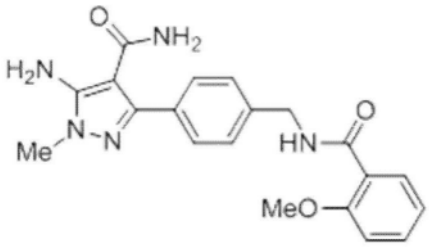
[0679] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环丙基-吡唑-4-甲腈(0.32mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.45mmol)得到标题化合物(0.34mmol), 为粗棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.51分钟,m/z 388.2[M+H]$^+$。

[0680] 5-氨基-1-环丙基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0681] 通用程序L,通过用硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10％MeOH的DCM 溶液洗脱后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环丙基吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基- 苯甲酰胺(0.32mmol)得到标题化合物(0.15mmol),为白色固体。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):1.32分钟,m/z 406.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.95 分钟,m/z 406.3[M+H]$^+$。

[0682] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.75(t,J＝6.0Hz,1H),7.76(dd,J＝7.7, 1.3Hz,1H),7.53-7.34(m,5H),7.16(d,J＝8.3Hz,1H),7.06-7.03(m,1H),6.33(s,2H),4.55(d,J＝6.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.32-3.24(m,1H),1.04-0.92(m,4H)。

[0683] 实施例30:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺

[0684] 

[0685] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-甲基吡唑-4-甲腈

[0686] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10％MeOH的DCM 溶液洗脱后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.14mmol)和甲基肼 (1.37mmol)得到标题化合物(0.47mmol)的区域异构体的不可分离混合物, 为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.57分钟和1.67分钟,m/z 277.0[M]$^+$。

[0687] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-甲基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

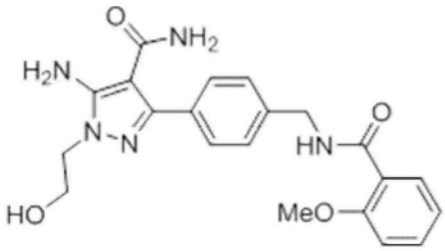
[0688] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用10-100％EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-甲基-吡唑-4-甲腈和3-氨基-5-(4-溴苯基)-1- 甲基-吡唑-4-甲腈(0.43mmol)的混合物和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基] 硼烷钾(1.37mmol)得到标题化合物(0.11mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.54分钟,m/z 362.2[M+H]$^+$。

[0689] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺

[0690] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10％MeOH的DCM溶 液洗脱后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-甲基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲 酰胺(0.09mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.24分钟,m/z 380.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.76分钟, m/z 380.2[M+H]$^+$。

[0691] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.75(t,J＝6.2Hz,1H),7.76(dd,J＝7.8, 1.7Hz,1H),7.51-7.39(m,5H),7.16(dd,J＝8.4,0.9Hz,1H),7.07-7.03(m,1H), 6.28(s,2H),4.55(d,J＝6.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.56(s,3H)。

[0692] 实施例31:5-氨基-1-(2-羟乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0693] 

[0694] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-羟乙基)吡唑-4-甲腈

[0695] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用10-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.14mmol)和2-羟乙基肼(1.37mmol)得到标题化合物(0.40mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.60 分钟,m/z 307.0$[M]^+$。

[0696] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-羟乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

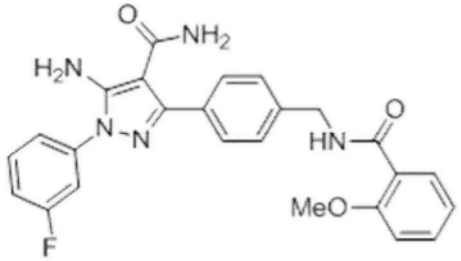
[0697] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-羟乙基)吡唑-4-甲腈(0.35mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.49mmol)得到标题化合物 (0.22mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.36分钟,m/z 392.1 $[M+H]^+$。

[0698] 5-氨基-1-(2-羟乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0699] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-羟乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基- 苯甲酰胺(0.21mmol)得到标题化合物(0.09mmol),为白色固体。UPLC-MS (ES^+,短酸性):1.20分钟,m/z 410.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.66 分钟,m/z 410.2$[M+H]^+$。

[0700] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.2Hz,1H),7.76(dd,J=7.8, 1.7Hz,1H),7.52-7.39(m,5H),7.16(m,1H),7.05(m,1H),6.21(s,2H),5.00-4.94(m,1H),4.56(d,J=6.2Hz,2H),3.98(t,J=5.9Hz,2H),3.90(s,3H),3.71(q,J= 5.71Hz,2H)。

[0701] 实施例32:5-氨基-1-(3-氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0702] 

[0703] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氟苯基)吡唑-4-甲腈

[0704] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使(3-氟苯基)氯化肼(0.68mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙 二腈(0.57mmol)得到标题化合物(0.22mmol,38%收率),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.97分钟,m/z 357.1$[M]^+$。

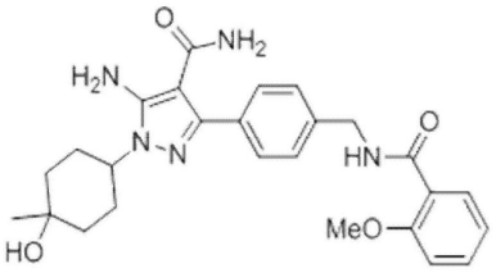
[0705] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0706] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100％EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.22mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.30mmol)得到标题化合物 (0.05mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.71分钟,m/z 442.2 $[M+H]^+$。

[0707] 5-氨基-1-(3-氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0708] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10％MeOH的DCM溶 液洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基- 苯甲酰胺(0.05mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS (ES^+,短酸性):1.54分钟,m/z 460.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.52 分钟,m/z 460.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J＝6.1Hz,1H), 7.76(dd,J＝7.5,1.6Hz,1H),7.62-7.55(m,3H),7.52-7.45(m,5H),7.26(t,J＝8.6 Hz,1H),7.16(d,J＝8.2Hz,1H),7.05(t,J＝7.58Hz,1H),6.62(s,2H),4.57(d,J＝ 6.1Hz,2H),3.91(s,3H)。

[0709] 实施例33:5-氨基-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0710] 

[0711] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲酰胺

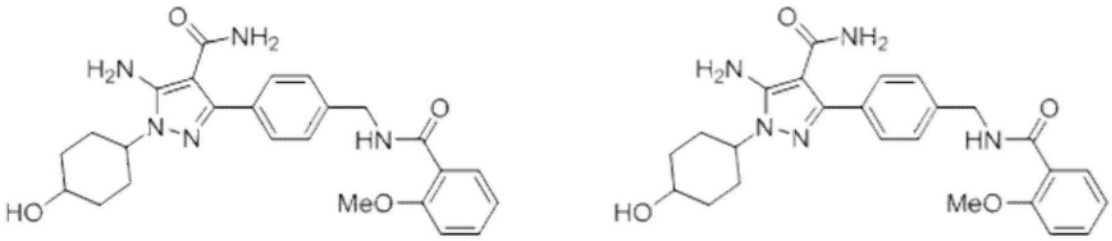
[0712] 按照通用程序L,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲腈(异构体2)(0.09mmol)得到粗制标题化合物(0.09mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.38分钟,m/z 395.1$[M+2]^+$。

[0713] 5-氨基-1-(4-羟基-4-甲基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0714] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基-4-甲基-环己基)吡唑-4-甲酰胺(0.09mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.09mmol)得 到标题化合物(0.04mmol),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.30 分钟,m/z 478.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.94分钟,m/z 478.3$[M+H]^+$。

[0715] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J＝6.0Hz,1H),7.76(dd,J＝7.6, 1.7Hz,1H),7.52-7.37(m,5H),7.16(d,J＝8.3Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),6.33(s,2H),4.55(d,J＝6.0Hz,2H),4.42(s,1H),4.18-4.05(m,1H),3.90(s,3H),1.92-1.71 (m,4H),1.70-1.60(m,2H),1.60-1.48(m,2H),1.17(s,3H)。

[0716] 实施例34a(异构体1)和34b(异构体2):5-氨基-1-(4-羟基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0717] 

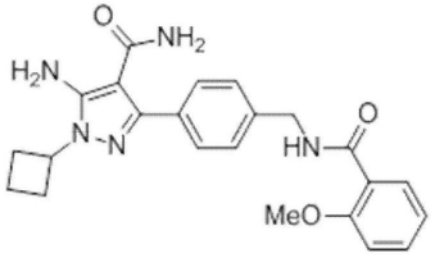
[0718] 5-氨基-1-(4-羟基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0719] 向5-氨基-1-(4-苄氧基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡 唑-4-甲酰胺(0.13mmol)的MeOH(1.3mL)和甲酸铵(0.40mmol溶液中加入 钯(10重量%在碳粉末上,干燥)。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,然后加 入甲酸铵(1.34mmol),并将混合物在60℃下搅拌1小时。加入乙酸(0.5mL),并将反应混合物在60℃下再搅拌14小时,冷却至室温,并通过Celite®塞过滤。 塞用DCM洗涤并减压浓缩滤液。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用DCM (×3)萃取。合并的有机萃取物经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱,得到白色固体的标题化 合物(异构体1,0.02mmol)和棕色固体的标题化合物(异构体2,0.09mmol)。

[0720] UPLC-MS(ES^+,短酸性;异构体1):1.27分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性;异构体1):2.84分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ)(异构体1):8.74(t,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.7Hz,1H), 7.52-7.37(m,5H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),6.30(s,2H),4.55(d, J=6.0Hz,2H),4.40(d,J=2.6Hz,1H),4.13-4.02(m,1H),3.90(s,3H),3.86(brs,1H),2.23-2.07(m,2H),1.84-1.72(m,2H),1.61-1.47(m,4H)。

[0721] UPLC-MS(ES^+,短酸性;异构体2):1.26分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性;异构体2):2.82分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ)(异构体2):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.7Hz,1H), 7.52-7.37(m,5H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),6.33(s,2H),4.63(d, J=4.5Hz,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.13-4.01(m,1H),3.90(s,3H),3.51-3.39(m,1H),1.96-1.86(m,2H),1.86-1.74(m,4H),1.39-1.25(m,2H)。

[0722] 实施例35:5-氨基-1-环丁基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0723] 

[0724] N-(环亚丁基氨基)氨基甲酸叔丁酯

[0725] 向环丁酮(2.0mmol)的庚烷(2mL)溶液中加入肼基甲酸叔丁酯(2.2mmol), 并将反应加热至回流并搅拌2小时。减压除去挥发物,得到标题化合物(2.0mmol, 100%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.61分钟,m/z 185.0$[M+H]^+$。

[0726] 环丁基肼盐酸盐

[0727] 将N-(环亚丁基氨基)氨基甲酸叔丁酯(0.27mmol)溶于THF(5mL)中并 加入二甲基硫化物硼烷(0.46mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。当TLC显 示起始材料消耗时,真空除去溶剂。将残余物溶于氯化氢-甲醇溶液(7.6mL) 中,将反应物加热回流并搅拌过夜。蒸发溶剂,得到标题化合物(0.27mmol), 为淡黄色胶状物,其未经任何进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6, δ):3.66-3.54(m,1H),2.16-1.97(m,4H),1.83-1.64(m,2H)。

[0728] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环丁基-吡唑-4-甲腈

[0729] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用20-80%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使环丁基肼盐酸盐(0.25mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.21mmol)得到标题化合物(0.14mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):1.95分钟,m/z 317.0[M]$^+$。

[0730] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环丁基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

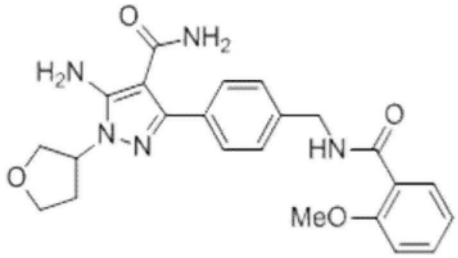
[0731] 按照通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环丁基-吡唑-4-甲腈(0.14mmol) 和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.19mmol)得到标题化合物 (0.13mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.67分钟,m/z 402.2 [M+H]$^+$。

[0732] 5-氨基-1-环丁基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0733] 通用程序L,用N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环丁基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.05mmol)得到标题化合物,为白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):1.46分钟,m/z 420.3[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.29分钟, m/z 420.2[M+H]$^+$。

[0734] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.2Hz,1H),7.76(dd,J=7.9, 2.2Hz,1H),7.50-7.41(m,5H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.04(t,J=7.5Hz,1H), 6.30(s,2H),4.81-4.73(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.91(s,3H),2.33-2.26(m, 4H),1.78-1.69(m,2H)。

[0735] 实施例36:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3- 基-吡唑-4-甲酰胺

[0736] 

[0737] N-四氢呋喃-3-亚基氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0738] 向二氢(3(2H)-呋喃酮(1.95mmol)的乙醇(2mL)溶液中加入肼基甲酸叔 丁酯(2.35mmol),加热回流反应物并搅拌过夜,减压下除去挥发物,以得到标 题化合物(1.95mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ,异构体混合 物):7.25(s,0.75H),7.12(s,0.25H),4.34(t,J=1.2Hz,1.5H),4.24(t,J=1.2Hz, 0.5H),4.12(t,J=6.9Hz,1.5H),4.02(t,J=6.9Hz,0.5H),2.78(td,J=6.9,1.2Hz, 0.5H),2.48(td,J=6.9,1.2Hz,1.5H),1.54(s,7.5H),1.53(s,1.5H)。

[0739] 四氢呋喃-3-基肼盐酸盐

[0740] 将N-[四氢呋喃-3-亚基氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.25mmol)溶于THF(5mL) 中并加入二甲基硫化物硼烷(0.42mmol)。将反应在室温下搅拌1小时直至TLC 显示起始材料完全

消耗。真空除去溶剂。将残余物用氯化氢的MeOH溶液 (1.25M,6.99mL)溶解,并将反应物加热至回流并搅拌过夜。蒸发溶剂,得到标题化合物(0.25mmol),为淡黄色胶状物,其未经任何进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.86-3.59(m,6H),2.11-1.96(m,1H),1.95-1.84(m, 1H)。

[0741] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[0742] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用20-80%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使四氢呋喃-3-基肼(0.23mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈得 到标题化合物(0.09mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.71 分钟,m/z 333.1[M]$^+$。

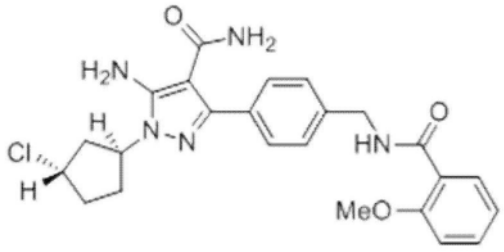
[0743] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0744] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.10mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.14mmol)得到 标题化合物(0.06mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.51分钟, 418.2m/z[M+H]$^+$。

[0745] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[0746] 通用程序L,用N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.06mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.32分钟,m/z 458.2[M+Na]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$, 长酸性):2.95分钟,m/z 436.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t, J=5.8Hz,1H),7.75(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.16(d,J=7.7Hz, 1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.40(s,2H),4.97-4.90(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.00-3.94(m,2H),3.90(s,3H),3.83-3.78(m,2H),2.28-2.24(m,2H)。

[0747] 实施例37:5-氨基-1-[(1S*,3S*)-3-氯环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0748] 

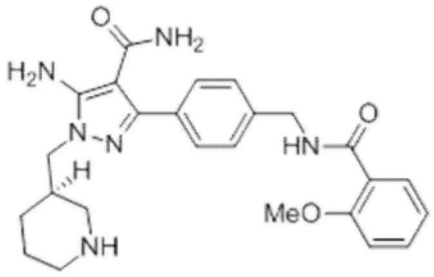
[0749] 5-氨基-1-[(1S*,3S*)-3-氯环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0750] 将亚硫酰氯(0.67mmol)加入到5-氨基-1-[(1S*,3R*)-3-羟基环戊基]-3-[4-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(0.22mmol)的DCM(3mL) 溶液中,冷却至0℃。使反应升至室温并在此温度下搅拌48小时。然后浓缩混合物,然后通过反相色谱纯化所得残余物,用30-80%MeCN的含0.1%甲酸添加 剂的水溶液洗脱,得到标题化合物(0.07mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.58分钟,m/z 468.1[M]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$, 长酸性):3.62分钟, m/z 468.1[M]$^+$。

[0751] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):8.29-8.20(m,2H),7.56-7.42(m,5H),7.15-7.11 (m,

1H),6.99(d,J＝8.2Hz,1H),5.46(br.s,2H),5.15(br.s,2H)4.80-4.70(m,3H),4.68-4.63(m,1H),3.95(s,3H),2.77-2.67(m,1H),2.55-2.37(m,3H),2.23-2.11(m, 1H),2.11-2.01(m,1H)。

[0752] 实施例38:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[[(3R)-3-哌 啶基]甲基]吡唑-4-甲酰胺

[0753] 

[0754] (3R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0755] 在RT下,向(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-羧酸(0.87mmol)的无水THF (10mL)搅拌溶液中滴加硼烷-四氢呋喃(1:1,2.62mmol)。将该反应搅拌4小 时,用饱和NH_4Cl溶液(2mL)淬灭并分层。水相用EtOAc萃取。将合并的有 机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步 纯化,用0-100％EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(0.84mmol),为白 色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):4.52-4.46(m,1H),4.01-3.86(m,1H), 3.83-3.75(m,1H),3.30-3.26(m,1H),3.22-3.16(m,1H),2.75-2.63(m,1H),1.70-1.62(m,1H),1.61-1.53(m,1H),1.50-1.40(m,1H),1.38(s,9H),1.36-1.21(m, 2H),1.13-1.01(m,1H)。

[0756] (3R)-3-(甲基磺酰氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0757] 通用程序I,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-50％EtOAc的庚烷溶液洗脱后, 使(3R)-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.84mmol)和甲磺酰氯(0.88mmol)得 到标题化合物(0.58mmol),为无色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.71 分钟,m/z 316.1$[M+Na]^+$。

[0758] (3R)-3-[[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

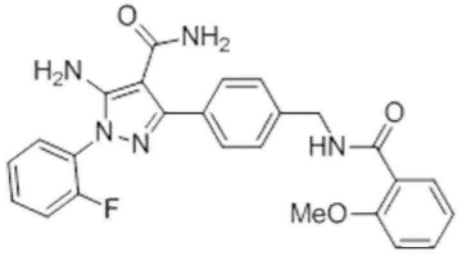
[0759] 通用程序N,通过硅胶快速柱色谱纯化后,使5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲 酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.29mmol)和(3R)-3-(甲基磺酰氧基甲 基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.58mmol)得到标题化合物(0.19mmol)和(3R)-3-[[5- 氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-2-基]甲基] 哌啶-1-甲酸叔丁酯,为区域异构体混合物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.58和 1.60分钟,m/z 563.3$[M+H]^+$。

[0760] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[[(3R)-3-哌啶基]甲基]吡唑-4-甲酰胺

[0761] 将(3R)-3-[[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基] 吡唑-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.19mmol)和(3R)-3-[[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 的区域异构体混合物溶于DCM(5mL)中并加入三氟乙酸(4.7mmol)。将反应 在RT搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物用MeOH溶解并通过SPESCX柱, 用0-100％1N氨的MeOH溶液洗脱。通过质量指导的半制备型HPLC进一步纯 化,得到标题化合物(0.02mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸

性):1.10分钟,m/z 463.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.41分钟,m/z 463.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.0Hz,1H),8.38(s,2H),7.76(dd,J=7.4,1.5 Hz,1H),7.51-7.40(m,5H),7.16(d,J=8.6Hz,1H),7.04(t,J=7.5Hz,1H),6.37(s, 2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),3.83(d,J=7.1Hz,2H),2.95-2.88(m, 2H),2.43-2.38(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.70-1.64(m,2H),1.46-1.36(m,1H),1.24-1.15(m,1H)。

[0762] 实施例39:5-氨基-1-(2-氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0763] 

[0764] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氟苯基)吡唑-4-甲腈

[0765] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使(2-氟苯基)肼盐酸盐(0.68mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.57mmol)得到标题化合物(0.29mmol),为棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):1.88分钟,m/z 357.1[M]$^+$。

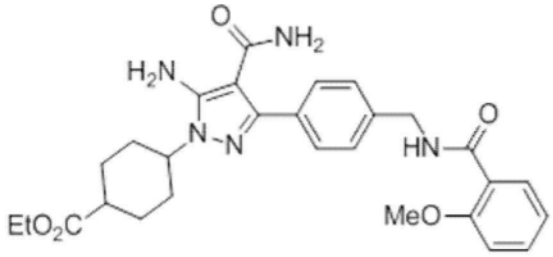
[0766] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0767] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.29mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.40mmol)得到标题化合物 (0.23mmol),为红色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.62分钟,m/z 442.1 [M+H]$^+$。

[0768] 5-氨基-1-(2-氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0769] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基- 苯甲酰胺(0.23mmol)得到标题化合物(0.02mmol),为灰白色固体。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):1.46分钟,m/z 460.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.32 分钟,m/z 460.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):8.76(t,J=6.0Hz,1H), 7.76(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.60-7.53(m,4H),7.50-7.43(m,4H),7.38(t,J=7.75 Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.05(t,J=7.4Hz,1H),6.42(s,2H),4.57(d,J= 6.0Hz,2H),3.91(s,3H)。

[0770] 实施例40:4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯

[0771] 

[0772] 4-(叔丁氧基羰基亚肼基)环己烷甲酸乙酯

[0773] 通用程序E,用4-氧代环己烷羧酸乙酯(3.14mmol)得到标题化合物 (2.96mmol),为澄清油状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.52分钟,m/z 285.1 [M+H]+。

[0774] 4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯

[0775] 通用程序O,用4-(叔丁氧基羰基亚肼基)环己烷甲酸乙酯(1.93mmol)和 2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.63mmol)得到标题化合物(1.56mmol, 顺式/反式异构体混合物),为白色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.00分钟, m/z 419.1[M+2]+,2.06分钟,m/z 419.1[M+2]+。

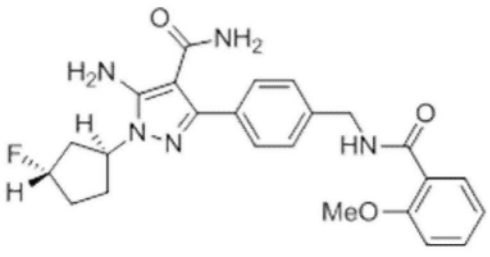
[0776] 4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氨基甲酰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯

[0777] 通用程序L,用4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(0.91mmol)得到标题化合物(0.91mmol,顺式/反式异构体混合物),为灰白 色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.70分钟,m/z 437.1[M+2]+,1.72分钟, m/z 437.1[M+2]+。

[0778] 4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯

[0779] 通用程序K,用三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1.00mmol) 和4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氨基甲酰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(0.91mmol) 得到标题化合物(0.68mmol,顺式/反式异构体混合物),为白色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.57分钟,m/z 520.3[M+H]+,1.59分钟,m/z 520.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.63分钟,m/z 520.3[M+H]+,3.67分钟,m/z 520.3 [M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ)8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.79-7.73(m, 1H),7.52-7.38(m,5H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),6.35(s,0.8H),6.33(s,1.2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.18-4.03(m,3H),3.90(s,3H),2.73-2.29(m, 1H),2.22-2.11(m,1H),2.06-1.95(m,1H),1.92-1.42(m,6H),1.23-1.15(m,3H)。

[0780] 实施例41:5-氨基-1-[(1S*,3S*)-3-氟环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0781] 

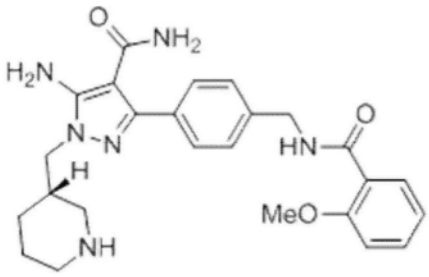
[0782] 5-氨基-1-[(1S*,3S*)-3-氟环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0783] 将(二乙基氨基)三氟化硫(0.96mmol)滴加到5-氨基-1-[(1S*,3R*)-3-羟 基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(0.24mmol) 的DCM

(2mL)溶液中,冷却至-20℃。使反应混合物回到室温,然后再搅拌2 小时。用DCM稀释混合物,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液猝灭。用DCM萃取水 层。将有机层合并,经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。所得残余物通过硅胶快速 柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱。通过反相色谱进一步纯化,用 30-80%MeCN的含0.1%甲酸添加剂的溶液洗脱,得到标题化合物(0.02mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.49分钟,m/z 452.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.39分钟,m/z 452.3$[M+H]^+$。

[0784] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.72(t,J=6.1Hz,1H),7.74(dd,J=1.8, 7.7,1H),7.50-7.37(m,5H),7.14(d,J=8Hz,1H),7.03(td,J=1.0,7.5Hz,1H), 6.39(brs,2H),5.32(d,J=53.6Hz,1H),4.94-4.83(m,1H),4.53(d,J=6.1Hz,2H), 3.89(s,3H),2.31-1.79(m,6H)。

[0785] 实施例42:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[[(3S)-3-哌 啶基]甲基]吡唑-4-甲酰胺

[0786] 

[0787] (3S)-3-(甲基磺酰氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0788] 通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-50%EtOAc的庚烷溶液洗脱后,使(3S)-3-(羟 甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.82mmol)和甲磺酰氯(0.86mmol)得到标题化合物 (0.72mmol),无色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.71分钟,m/z 316.1 $[M+Na]^+$。

[0789] (3S)-3-[[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0790] 通用程序N,通过硅胶快速柱色谱纯化后,使5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲 酰基)氨基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.23mmol)和(3S)-3-(甲基磺酰氧基甲 基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.47mmol)得到标题化合物和(3S)-3-[[5-氨基-4-氨基甲 酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-2-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔 丁酯(0.13mmol),为区域异构体的米色固体混合物。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.59和1.60分钟,m/z 563.3$[M+H]^+$。

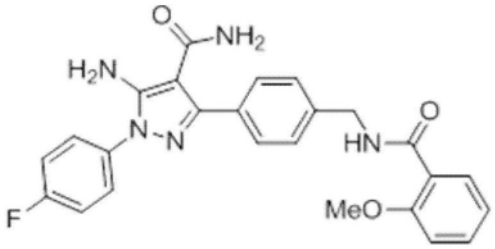
[0791] 3-氨基-5-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[[(3S)-3-哌啶基]甲基]吡唑-4-甲酰胺和5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[[(3S)-3-哌啶基]甲基]吡唑-4-甲酰胺

[0792] 将(3S)-3-[[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基] 吡唑-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3S)-3-[[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲 氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-2-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.13mmol) 溶于DCM(5mL)中并加入三氟乙酸(3.3mmol)。将反应在RT搅拌过夜。减 压除去溶剂。将残余物用MeOH溶解并通过SPESCX柱,用0-100%1M的氨的 MeOH溶液洗脱。然后通过质量指导的半制备型HPLC纯化区域异构体混合物,得到5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]

苯基]-1-[[(3S)-3-哌啶基]甲基]吡唑-4-甲酰胺(0.01mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.09分钟,m/z 463.2 [M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):2.41分钟,m/z 463.3[M+H]+。

[0793] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.74(t,J=5.8Hz,1H),8.42(s,2H),7.75 (dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.06-7.03(m, 1H),6.36(s,2H),4.55(d,J=5.8Hz,2H),3.90(s,3H),3.82(d,J=7.1Hz,2H), 2.91-2.86(m,2H),2.40-2.38(m,2H),2.03-1.99(m,1H),1.69-1.62(m,2H),1.40-1.34(m,1H),1.21-1.15(m,1H)。

[0794] 实施例43:5-氨基-1-(4-氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0795] 

[0796] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-氟苯基)吡唑-4-甲腈

[0797] 通用程序H,通过快速硅胶柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使4-(氟苯基)肼盐酸盐(0.68mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈得到标题化合物(0.41mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.94 分钟,m/z 359.0[M+2]+。

[0798] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4-氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

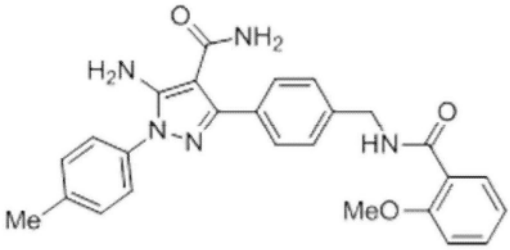
[0799] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.41mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.57mmol)得到标题化合物(0.38mmol), 为棕色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.69分钟,m/z 442.2[M+H]+。

[0800] 5-氨基-1-(4-氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0801] 通用程序M,通过质量指导的半制备HPLC进一步纯化后,使N-[[4-[5-氨 基-4-氰基-1-(4-氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.33mmol)得 到标题化合物(0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.52分 钟,m/z 460.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.45分钟,m/z 460.3[M+H]+。

[0802] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.76(t,J=6.1Hz,1H),7.77(dd,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.66-7.63(m,2H),7.56-7.54(m,2H),7.51-7.44(m,3H),7.41(m,2H), 7.16(d,J=8.1Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.47(s,2H),4.57(d,J=6.1Hz,2H), 3.91(s,3H)。

[0803] 实施例44:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(对甲苯基)吡唑-4-甲酰胺

[0804] 

[0805] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(对甲苯基)吡唑-4-甲腈

[0806] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使对甲苯基肼盐酸盐(0.34mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈得到标题化合物(0.29mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 2.00分钟,m/z 353.0$[M]^+$。

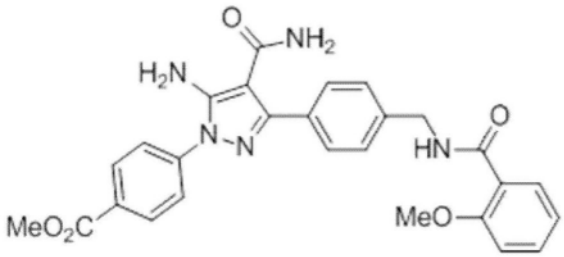
[0807] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(对甲苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0808] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.30mmol)和5-氨 基-3-(4-溴苯基)-1-(对甲苯基)吡唑-4-甲腈(0.21mmol)得到标题化合物 (0.09mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.75分钟,m/z 438.3 $[M+H]^+$。

[0809] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(对甲苯基)吡唑-4-甲酰胺

[0810] 通用程序M,通过制备型HPLC进一步纯化,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(对 甲苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.09mmol)得到标题化合物 (0.01mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.57分钟,m/z 456.3 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.59分钟,m/z 456.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.76(t,J=5.9Hz,1H),7.77(dd,J=7.7,1.8Hz,1H), 7.55-7.53(m,2H),7.51-7.44(m,5H),7.34-7.33(m,2H),7.16(d,J=8.6Hz,1H), 7.07-7.03(m,1H),6.41(s,2H),4.56(d,J=6.2Hz,2H),3.91(s,3H),2.38(s,3H)。

[0811] 实施例45:4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]苯甲酸甲酯

[0812] 

[0813] 4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯

[0814] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚 烷溶液洗脱后,使4-氯苯甲酸甲酯(0.55mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈(0.46mmol)得到标题化合物(0.27mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.96分钟,m/z 397.1$[M]^+$。

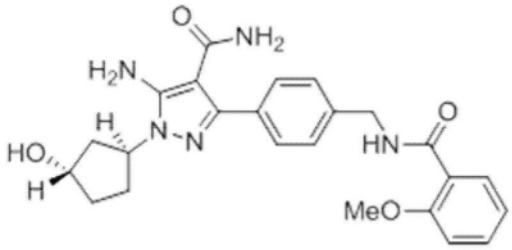
[0815] 4-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]苯甲酸甲酯

[0816] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100％EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯(0.27mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]得到标题化合物(0.20mmol),为白色固 体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.70分钟,482.3m/z$[M+H]^+$。

[0817] 4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]苯甲酸甲酯

[0818] 通用程序M,通过质量指导的制备型HPLC进一步纯化,使4-[5-氨基-4- 氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]苯甲酸甲酯 (0.20mmol)得到标题化合物(0.01mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.53分钟,m/z 500.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.52分钟, m/z 500.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.76(t,J＝6.3Hz,1H),8.10 (d,J＝8.5Hz,2H),7.83(d,J＝8.5Hz,2H),7.76(dd,J＝7.7,1.7Hz,1H),7.57(d,J ＝8.4Hz,2H),7.50-7.45(m,3H),7.16(d,J＝8.4Hz,1H),7.04(t,J＝7.4Hz,1H), 6.7(s,2H),4.58(d,J＝6.0Hz,2H),3.90(s,3H),3.89(s,3H)。

[0819] 实施例46:5-氨基-1-[(1S*,3S*)-3-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0820] 

[0821] [(1S*)-3-[(1S*)-5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环戊基]2,2-二甲基丙酸酯

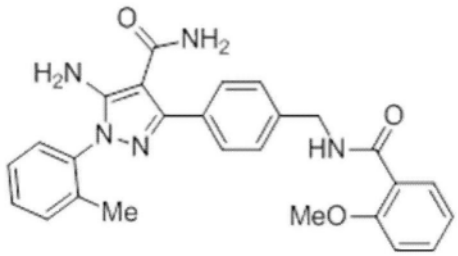
[0822] 向5-氨基-1-[(1S*,3R*)-3-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基] 苯基]吡唑-4-甲酰胺(160mg,0.36mmol)的THF(1.8mL)溶液中加入三苯基 膦(0.71mmol)和三甲基乙酸(0.53mmol)并冷却至0℃。然后加入偶氮二甲酸 二异丙酯(0.71mmol),并将混合物在此温度下搅拌15分钟,然后升至室温并 在此温度下搅拌48小时。将反应浓缩,然后通过硅胶快速柱色谱纯化,用 0-100％EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(0.18mmol)。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.73分钟,534.3m/z$[M+H]^+$。

[0823] 5-氨基-1-[(1S*,3S*)-3-羟基环戊基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0824] 向[(1S*,3S*)-3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环戊基]2,2-丙酸二甲酯(0.22mmol)的THF(1mL)溶液中加入 氢氧化锂(1.79mmol)。然后将反应混合物加热至80℃达4天,冷却并用DCM 稀释并用水分层。使混合物通过相分离器并将水层用DCM萃取数次。将有机层 合并并浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化所得残余物,用0-10％MeOH的DCM溶 液洗脱,得到标题化合物(0.05mmol,23％收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.28分钟,m/z 450.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.86分钟, m/z 450.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.72(t,J＝6.1Hz,1H),7.74(dd,J＝1.8,7.6Hz,1H),7.50-7.45(m,1H),7.43(d,J＝8.3Hz,2H),7.39(d,J＝8.3 Hz,

2H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),7.03(td,J=1.0,7.5Hz,1H),6.33(br.s,2H),4.82 (五重峰,J=8.1,15.3Hz,1H),4.62(d,J=3.4Hz,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H), 4.35-4.28(m,1H),3.89(s,3H),2.21-2.06(m,2H),2.04-1.86(m,2H),1.85-1.74(m,1H),1.58-1.48(m,1H)。

[0825] 实施例47:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(邻甲苯基)吡唑-4-甲酰胺

[0826] 

[0827] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(邻甲苯基)吡唑-4-甲腈

[0828] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚 烷溶液洗脱后,使邻甲苯基肼盐酸盐(0.68mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲 基]丙二腈得到标题化合物(0.53mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.94分钟,m/z 355.0[M+2]+。

[0829] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(邻甲苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

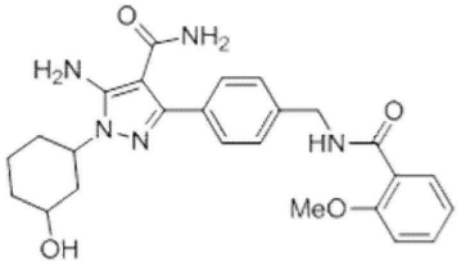
[0830] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶 液洗脱后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.30mmol)和5-氨 基-3-(4-溴苯基)-1-(邻甲苯基)吡唑-4-甲腈(0.21mmol)得到标题化合物 (0.19mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.69分钟,m/z 438.3 [M+H]+。

[0831] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(邻甲苯基)吡唑-4-甲酰胺

[0832] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-10%MeOH的DCM溶 液洗脱后,N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(邻甲苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯 甲酰胺(0.19mmol)得到标题化合物(0.06mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.50分钟,m/z 456.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.42分钟, m/z 456.3[M+H]+。

[0833] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.81(t,J=6.0Hz,1H),7.82(dd,J=7.4, 1.7Hz,1H),7.60-7.58(m,2H),7.56-7.49(m,5H),7.45-7.40(m,2H),7.21(d,J= 8.2Hz,1H),7.10(t,J=7.3Hz,1H),6.21(s,2H),4.62(d,J=6.0Hz,2H),3.96(s, 3H),2.19(s,3H)。

[0834] 实施例48:5-氨基-1-(3-羟基环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

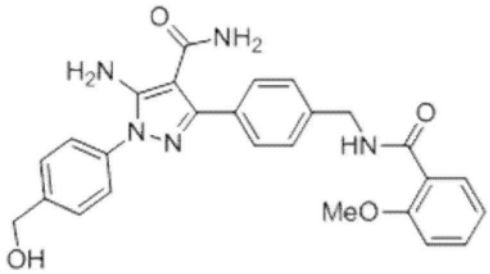
[0835] 

[0836] 将硼氢化钠(836mg,22.10mmol)加入到5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨

基]甲基]苯基]-1-(3-氧代环己基)吡唑-4-甲酰胺(0.44mmol)的MeOH(15mL) 溶液中,冷却至0℃。使反应恢复到室温,一旦气体逸出停止,然后加热到60℃ 达14小时。将反应冷却回0℃并加入更多的硼氢化钠(22.1mmol)并将反应再 次加热至60℃。然后冷却混合物并用氯化铵猝灭,然后用EtOAc萃取。将合并 的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得残余物通过反相色谱纯化,以得到标题化合物(0.09mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.30分钟, m/z 464.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.90分钟,m/z 464.3$[M+H]^+$。

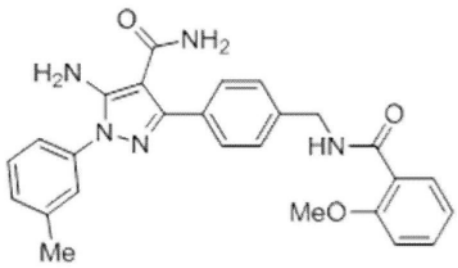
[0837] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.5, 1.8Hz,1H),7.51-7.37(m,5H),7.17-7.13(m,1H),7.04(td,J=7.6,0.9Hz,1H),6.32(s,2H),4.70(d,J=4.9Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.17-4.06(m,1H), 3.90(s,3H),3.56-3.45(m,1H),2.05-1.96(m,1H),1.88-1.80(m,1H),1.79-1.71(m, 2H),1.71-1.61(m,1H),1.61-1.51(m,1H),1.39-1.21(m,1H),1.15-1.01(m,1H)。

[0838] 实施例49:5-氨基-1-[4-(羟基甲基)苯基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0839] 

[0840] 向4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]苯甲酸(0.05mmol)的THF(3mL)溶液中加入硼烷-二甲基硫醚(0.24mmol)。将反应混合物在RT搅拌5h,通过加入饱和氯化铵溶液(1mL)淬灭并分层。用 EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,减压浓缩。所得残余物 通过质量指导的半制备型HPLC纯化,以得到标题化合物(0.01mmol),为白色 固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.31分钟,m/z 472.3$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+, 长酸性):2.95分钟,m/z 472.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.75(t, J=6.0Hz,1H),7.78-7.72(m,1H),7.59-7.51(m,4H),7.51-7.41(m,5H),7.18-7.13 (m,1H),7.06-7.01(m,1H),6.44(s,2H),5.35-5.27(m,1H),4.60-4.52(m,4H),3.90(s,3H)。

[0841] 实施例50:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(间甲苯基)吡唑-4-甲酰胺

[0842] 

[0843] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(间甲苯基)吡唑-4-甲腈

[0844] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-80%EtOAc的庚烷溶液洗脱, 使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.29mmol)和间甲苯基肼(0.34mmol) 得到标题化合

物(0.21mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.02 分钟,m/z 353.0[M]+。

[0845] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(间甲苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

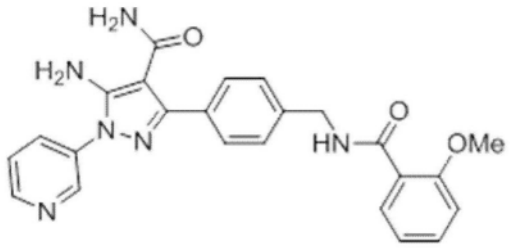
[0846] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用10-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.39mmol)和5-氨基-3-(4- 溴苯基)-1-(间甲苯基)吡唑-4-甲腈得到标题化合物(0.19mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.76分钟,m/z 438.3[M+H]+。

[0847] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(间甲苯基)吡唑-4-甲酰胺

[0848] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(间甲苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰 胺(0.19mmol)得到标题化合物(0.02mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.57 分钟,m/z 456.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.59分钟,m/z 456.3[M+H]+。

[0849] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.75(t,J=6.2Hz,1H),7.75(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.57-7.52(m,2H),7.51-7.37(m,6H),7.24-7.19(m,1H),7.18-7.13(m,1H),7.07-7.01(m,1H),6.46(s,2H),4.56(d,J=6.2Hz,2H),3.90(s,3H),2.39(s, 3H)。

[0850] 实施例51:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[0851] 

[0852] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲腈

[0853] 通用程序H,无需三乙胺,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.42mmol)和3-吡啶基肼(0.46mmol)得到标题化合物(0.42mmol),为白色 固体。LC-MS(ES+,短酸性):5.21分钟,m/z 339.9[M]+。

[0854] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

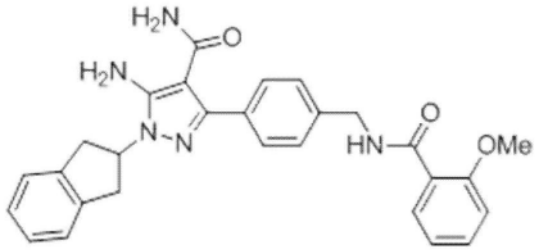
[0855] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲腈(0.42mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.46mmol)得到标题化合物(0.30mmol), 为灰白色固体。LC-MS(ES+,短酸性):4.44分钟,m/z 425.1[M+H]+。

[0856] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[0857] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰 胺(0.14mmol)得到标题化合物(0.10mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.29分钟,m/z 443.4[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):2.86分钟, m/z 443.1[M+H]+。

[0858] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.86(d,J＝2.5Hz,1H),8.76(t,J＝6.2Hz, 1H),8.60(dd,J＝4.9,1.6Hz,1H),8.06-8.03(m,1H),7.75(dd,J＝7.7,1.8Hz,1H), 7.60-7.54(m,3H),7.50-7.44(m,3H),7.17-7.14(m,1H)7.03(td,J＝7.7,1.1Hz, 1H),6.63(brs,2H),4.56(d,J＝6.1Hz,2H),3.90(s,3H)。

[0859] 实施例52:5-氨基-1-茚满-2-基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0860] 

[0861] N-(茚满-2-亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯

[0862] 通用程序E,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-80％EtOAc的庚烷溶液洗脱后,使2-茚酮(1.14mmol)和肼基甲酸叔丁酯(1.36mmol)得到标题化合物 (0.89mmol),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):9.54(s,1H), 7.31-7.26(m,2H),7.23-7.20(m,2H),3.72(s,2H),3.69(s,2H),1.47(s,9H)。

[0863] 茚满-2-基肼盐酸盐

[0864] 将N-(茚满-2-亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯(0.89mmol)溶于THF(5mL)中 并加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M在THF中,1.52mmol)。将反应在室温下 搅拌2小时直至TLC显示起始材料完全消耗。反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并 分离各层。将水层用DCM萃取,合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并减压浓缩。 将残余物用氯化氢溶液(1.25M在MeOH中,9.04mmol)溶解,并将反应在室 温下搅拌16小时。将反应减压浓缩,得到粗制茚满-2-基肼盐酸盐(0.89mmol)。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):0.83分钟,m/z 149.0[M-HCl+H]$^+$。

[0865] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-茚满-2-基-吡唑-4-甲腈

[0866] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-80％EtOAc的庚烷溶液洗脱后, 使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.68mmol)和茚满-2-基肼盐酸盐 (0.82mmol)得到标题化合物(0.45mol),为橙色固体。UPLC-MS:(ES^+,短 酸性):2.09分钟,m/z 381.1[M+2]$^+$。

[0867] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-茚满-2-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

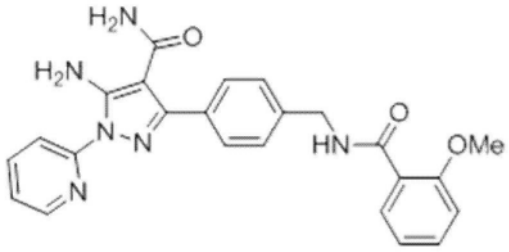
[0868] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100％EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-茚满-2-基-吡唑-4-甲腈(0.45mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.63mmol)得到标题化合物苯甲酰胺 (0.34mol),为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):8.27(dd,J＝7.8,1.8 Hz,1H),8.24-8.19(m,1H),7.91-7.89(m,2H),7.50-7.47(m,1H),7.44-7.41(m,2H), 7.28-7.25(m,4H),7.14-7.10(m,1H),7.01-6.99(m,1H),5.09-5.01(m,1H),4.73(d,J＝5.6Hz,2H),4.27(s,2H),3.95(s,3H),3.61(dd,J＝16.1,7.1Hz,2H),3.45(dd,J ＝16.4,8.7Hz,2H)。

[0869] 5-氨基-1-茚满-2-基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0870] 通用程序L,通过快速柱色谱纯化,用0-10％MeOH的DCM溶液洗脱后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-茚满-2-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺 (0.11mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.65分钟,m/z 482.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.85分钟, m/z 482.1$[M+H]^+$。

[0871] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.72(t,J＝6.0Hz,1H),7.74(dd,J＝6.2, 1.7Hz,1H),7.50-7.38(m,5H),7.25-7.23(m,2H),7.19-7.14(m,3H),7.05-7.01(m, 1H),6.45(s,2H),5.23-5.15(m,1H),4.53(d,J＝6.0Hz,2H),3.89(s,3H),3.39-3.28(m,4H)。

[0872] 实施例53:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[0873] 

[0874] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-吡啶基)吡唑-4-甲腈

[0875] 通用程序H,无需三乙胺,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (1.24mmol)和2-肼基吡啶(1.36mmol)得到粗制标题化合物(1.24mmol,假 定定量),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.03分钟,m/z 340.1$[M]^+$。

[0876] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

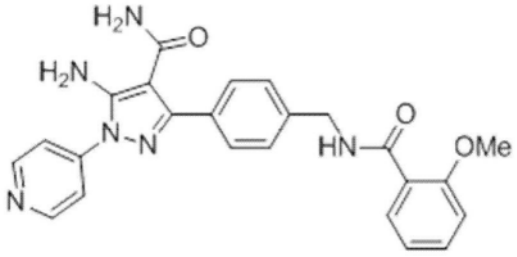
[0877] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10％MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-吡啶基)吡唑-4-甲腈(0.44mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.48mmol)得到标题化合物(0.31mmol,70％收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.77分钟,m/z 425.1 $[M+H]^+$。

[0878] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[0879] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱,用0-10％MeOH的DCM溶液洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.31mmol)得到标题化合物(0.10mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.60分钟,m/z 443.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.67分钟, m/z 443.1$[M+H]^+$。

[0880] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J＝6.3Hz,1H),8.49-8.47(m,1H), 8.01-7.96(m,1H),7.88-7.86(m,1H),7.76(dd,J＝7.7,1.9Hz,1H),7.69(brs,2H), 7.59-7.56(m,2H),7.51-7.46(m,3H),7.34-7.31(m,1H),7.17-7.15(m,1H),7.04(td, J＝7.6,0.8Hz,1H),4.58(d,J＝6.0Hz,2H),3.91(s,3H)。

[0881] 实施例54:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(4-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[0882] 

[0883] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-吡啶基)吡唑-4-甲腈

[0884] 按照通用程序H,无需三乙胺,将4-吡啶基肼(1.44mmol)和2-[(4-溴苯基)- 甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.31mmol)得到粗制标题化合物(1.31mmol),为白色 固体。LC-MS(ES^+,短酸性):4.66分钟,m/z 341.9$[M+2]^+$。

[0885] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

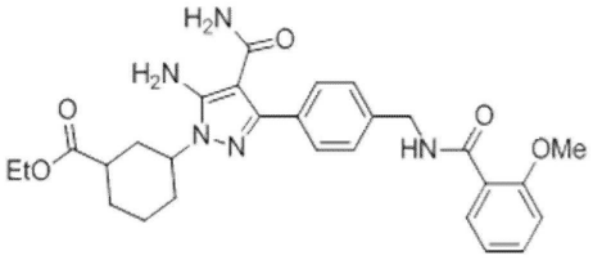
[0886] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-吡啶基)吡唑-4-甲腈(0.44mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.48mmol)得到标题化合物(0.36mmol), 为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.37分钟,m/z 425.1$[M+H]^+$。

[0887] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(4-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[0888] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰 胺(0.36mmol)得到标题化合物(0.13mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.19分钟,m/z 443.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.67分钟, m/z 443.1$[M+H]^+$。

[0889] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.76(t,J=6.2Hz,1H),8.69-8.67(m,2H), 7.75(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.73-7.71(m,2H),7.58-7.55(m,2H),7.50-7.45(m, 3H),7.17-7.14(m,1H),7.03(td,J=7.6,1.0Hz,1H),6.81(brs,2H),4.57(d,J=6.0 Hz,2H),3.90(s,3H)。

[0890] 实施例55:3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体1)

[0891] 

[0892] 3-(叔丁氧基羰基亚肼基)环己烷甲酸乙酯

[0893] 通用程序E,3-氧代环己烷羧酸乙酯(5.04mmol)和肼基甲酸叔丁酯 (5.30mmol)在室温下搅拌3小时。反应混合物用MeOH淬灭,然后减压浓缩。将残余物用DCM稀释并用饱和NH_4Cl水溶液洗涤。将有机层通过分相器并减 压浓缩,粗制得到标题化合物(3.77mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.55 分钟,m/z 285.1$[M+H]^+$。

[0894] 3-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯

[0895] 通用程序O,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使3-

(叔丁氧基羰基亚肼基)环己烷甲酸乙酯(3.77mmol)和2-[(4-溴苯基)- 甲氧基-亚甲基]丙二腈得到标题化合物(异构体1,1.47mmol)和标题化合物(异 构体2,1.21mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性,异构体1):2.05分钟,m/z 419.1 $[M+2]^+$。UPLC-MS(ES^+,短酸性,异构体2):2.11分钟,m/z 419.1$[M+2]^+$。

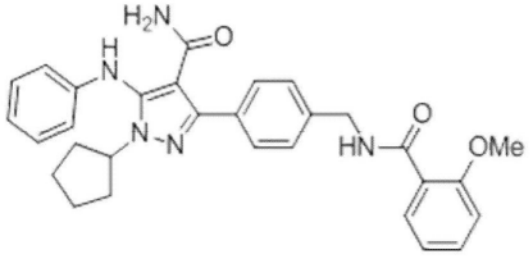
[0896] 3-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体1)

[0897] 通用程序K,将三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1.11mmol) 和3-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸甲酯(异构体1, 0.72mmol)在80℃下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®垫过滤并用DCM 洗涤。该溶液用水稀释并用DCM(×3)萃取。将合并的有机层通过分相器并 减压浓缩,得到粗制标题化合物(异构体1,0.72mmol)。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.83分钟,m/z 502.3$[M+H]^+$。

[0898] 3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体1)

[0899] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使3-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环 己烷羧酸乙酯(异构体1,0.30mmol)得到标题化合物(异构体1,0.03mmol, 10%)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.63分钟,m/z 520.4$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+, 长酸性):3.76分钟,m/z 520.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t, J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.51-7.39(m,5H),7.17-7.15(m,1H), 7.04(td,J=7.6,1.0Hz,1H),6.27(brs,2H),4.55(d,J=6.2Hz,2H),4.34-4.25(m, 1H),4.15-4.09(m,2H),3.90(s,3H),3.01-2.94(m,1H),2.11-2.04(m,2H),1.93-1.43(m,6H),1.22(t,J=6.9Hz,3H)。

[0900] 实施例56:5-苯胺基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0901] 

[0902] 5-苯胺基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[0903] 向5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.15mmol)、苯基硼酸(0.30mmol)和乙酸铜(II)(0.15mmol)的DCM(1mL)溶液中加入三乙胺 (0.30mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后减压浓缩。通过硅胶 快速柱色谱纯化,用20-60%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物 (0.10mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.30分钟,m/z 407.0$[M]^+$。

[0904] N-[[4-(5-苯胺基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0905] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用20-80%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使5-苯胺基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.10mmol)得到标题化合 物(0.09mmol),

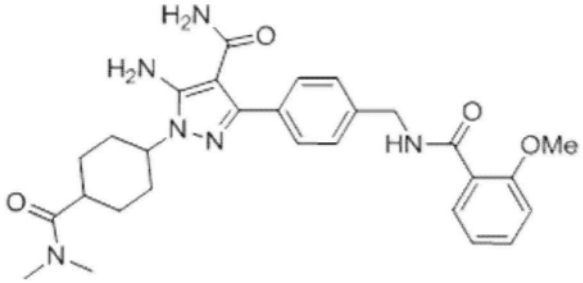
为白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.04分钟,m/z 492.1 [M+H]$^+$。

[0906] 5-苯胺基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0907] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-3%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-(5-苯胺基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰 胺(0.09mmol)得到标题化合物(0.07mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.88分钟,m/z 510.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):4.47分钟, m/z 510.2[M+H]$^+$。

[0908] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.0Hz,1H),7.83(s,1H),7.76 (dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.67(d,J=8.2Hz,2H),7.52-7.44(m,1H),7.35(d,J=8.2 Hz,2H),7.22-7.09(m,4H),7.08-6.95(m,2H),6.80-6.72(m,1H),6.61(d,J=7.7 Hz,2H),4.67-4.57(m,1H),4.53(d,J=6.0Hz,2H),3.91(s,3H),2.01-1.76(m,6H),1.63-1.48(m,2H)。

[0909] 实施例57:5-氨基-1-[4-(二甲基氨基甲酰基)环己基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1,实施例57a,和异构体2,实施例 57b)

[0910] 

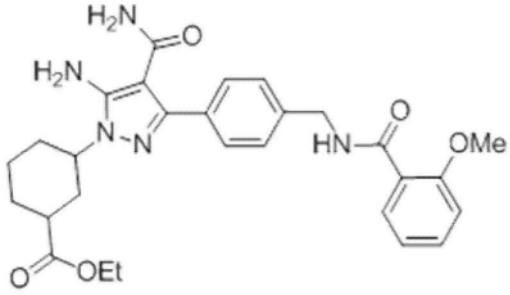
[0911] 5-氨基-1-[4-(二甲基氨基甲酰基)环己基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲 基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0912] 将丙基膦酸酐溶液(50重量%在EtOAc中,0.14mmol)加入到二甲基胺(2M 在THF中,0.92mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.27mmol)和4-[5-氨基-4-氨基甲 酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷甲酸 (0.09mmol)的THF(0.50mL)溶液中。将反应混合物加热至40℃并搅拌16 小时。依次加入另外的二甲基胺(2M在THF中,0.92mmol)、N,N-二异丙基乙 胺(0.27mmol)和丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中,0.14mmol)溶液,并将 反应混合物在40℃持续48小时,然后冷却至室温。将反应混合物在水和DCM 之间分层。将水层用DCM(×3)萃取。合并的有机提取物经疏水玻璃料过滤,减压除去所有挥发物。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-8%MeOH的DCM 溶液洗脱,得到标题化合物(异构体1:0.04mmol,42%收率)和标题化合物(异 构体2:0.02mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性;异构体1):1.40 分钟,m/z 519.3[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性;异构体1):3.71分钟,m/z 519.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ,异构体1):8.73(t,J=6.0Hz,1H), 7.76(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.08-7.01 (m,1H),6.30(s,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.21-4.10(m,1H),3.91(s,3H),3.00(s,3H),2.90-2.82(m,1H),2.80(s,3H),2.22-2.08(m,2H),2.03-1.90(m,2H), 1.74-1.64(m,2H),1.64-1.53(m,2H)。

[0913] UPLC-MS(ES$^+$,短酸性;异构体2):1.37分钟,m/z 519.2[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性;异构体2):3.67分钟,m/z 519.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ,异构体2):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.52-7.37(m, 5H),7.16(d,J=9.0Hz,1H),7.08-7.01

(m,1H),6.35(s,2H),4.55(d,J＝6.0Hz,2H),4.20-4.06(m,1H),3.90(s,3H),3.03(s,3H),2.81(s,3H),2.73-2.61(m,1H), 1.96-1.82(m,4H),1.82-1.73(m,2H),1.62-1.44(m,2H)。

[0914] 实施例58:3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体2)

[0915] 

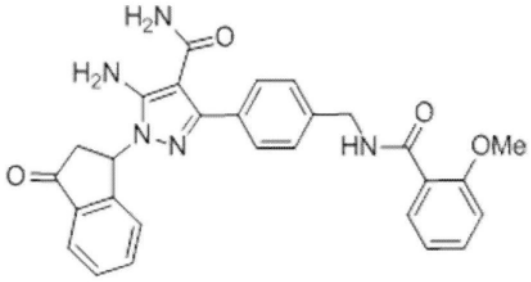
[0916] 3-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体2)

[0917] 通用程序K,用3-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体2,0.72mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (1.11mmol)得到粗制标题化合物(异构体2,0.72mmol,假定定量收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.78分钟,m/z 502.3[M+H]$^+$。

[0918] 3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸乙酯(异构体2)

[0919] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10％MeOH的DCM溶液洗脱 后,使3-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环 己烷羧酸乙酯(异构体2,0.30mmol)得到标题化合物(异构体2,0.02mmol, 6％收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.78分钟,m/z 520.2[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):4.23分钟,m/z 520.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.74(t,J＝6.1Hz,1H),7.75(dd,J＝7.7,1.8Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.17-7.15 (m,1H),7.04(td,J＝7.5,0.7Hz,1H),6.35(brs,2H),4.55(d,J＝6.1Hz,2H), 4.23-4.12(m,1H),4.11-4.02(m,2H),3.90(s,3H),2.49-2.43(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.94-1.66(m,5H),1.51-1.36(m,1H),1.35-1.21(m,1H),1.17(t,J＝7.0Hz,3H)。

[0920] 实施例59:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-氧代茚满-1-基)吡唑-4-甲酰胺

[0921] 

[0922] N-[(3-氧代茚满-1-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0923] 通用程序E,通过硅胶快速柱色谱纯化,用10-50％EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使1,3-茚满二酮(1.37mmol)和肼基甲酸叔丁酯(1.44mmol)得到标题化 合物(0.86mmol,62％收

率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):10.19 (s,1H),7.90-7.88(m,1H),7.81-7.76(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.63-7.59(m,1H), 3.41(s,2H),1.50(s,9H)。

[0924] N-[(3-氧代茚满-1-基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0925] 通用程序F,用N-[(3-氧代茚满-1-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.75mmol)得到粗制标题化合物(0.57mmol),为无色油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 1.41分钟,m/z 285.1[M+Na]$^+$。

[0926] [(3-氧代茚满-1-基)氨基]铵;2,2,2-三氟乙酸盐

[0927] 向N-[(3-氧代茚满-1-基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.57mmol)的DCM(5mL)溶液中加入TFA(60mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,减压浓缩,得 到粗制标题化合物(0.57mmol)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):7.89-7.35(m, 4H),5.21-5.10(m,1H),3.19-3.05(m,1H),2.88-2.75(m,1H)。

[0928] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氧代茚满-1-基)吡唑-4-甲腈

[0929] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-80%EtOAc的庚烷溶液洗 脱后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.46mmol)和[(3-氧代茚满-1- 基)氨基]铵;2,2,2-三氟乙酸盐(0.10mmol)得到标题化合物(0.10mmol),为橙 色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.84分钟,m/z 394.9[M+2]$^+$。

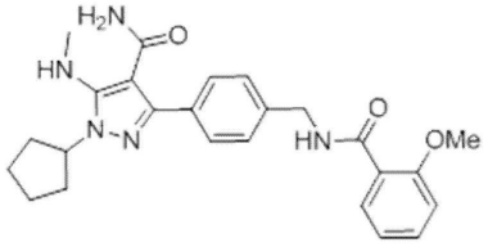
[0930] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氧代茚满-1-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0931] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氧代茚满-1-基)吡唑-4-甲腈(0.1mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.13mmol)得到标题化合物 (0.03mmol),为棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.63分钟,m/z 478.1 [M+H]$^+$。

[0932] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-氧代茚满-1-基)吡唑-4-甲酰胺

[0933] 通用程序L,通过质量指导的半制备型HPLC纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4- 氰基-1-(3-氧代茚满-1-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.03mmol) 得到标题化合物(0.02mmol),为米色固体。UPLC-CMS(ES$^+$,短酸性):1.47 分钟,m/z 496.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.74分钟,m/z 496.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.69(t,J=6.0Hz,1H),7.75-7.71(m,3H),7.56 (t,J=7.8Hz,1H),7.49-7.47(m,2H),7.34(s,4H),7.14(d,J=6.0Hz,1H), 7.05-7.00(m,1H),6.72(s,2H),6.20(dd,J=7.7,3.5Hz,1H),4.50(d,J=6.1Hz,2H),3.87(s,3H),3.25(dd,J=18.5,7.6Hz,1H),3.03(dd,J=18.6,3.4Hz,1H)。

[0934] 实施例60:1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲酰胺

[0935] 

[0936] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(亚甲基氨基)吡唑-4-甲腈

[0937] 向5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.30mmol)的MeOH(3mL) 溶液中加入低聚甲醛(0.91mmol)和甲醇钠(25重量%在MeOH中,1.81mmol)。将反应混合物加热回流16小时。将反应混合物冷却至室温,然后在DCM和水之间分层。将水层用DCM(×3)萃取,并将合并的有机层通过疏水玻璃料并 减压浓缩,得到粗制标题化合物(0.30mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.09 分钟,m/z 377.0[M+MeOH+2]$^+$。

[0938] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲腈

[0939] 在0℃下,向3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(亚甲基氨基)吡唑-4-甲腈(0.30mmol)的MeOH(3mL)溶液中加入硼氢化钠(3.02mmol)。将反应混合物在室温下搅 拌72小时。然后小心地用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。然后用DCM(×3)萃取水 层,并将合并的有机层通过疏水玻璃料并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化, 用20-60%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到标题化合物(0.20mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.14分钟,m/z 347.0[M+2]$^+$。

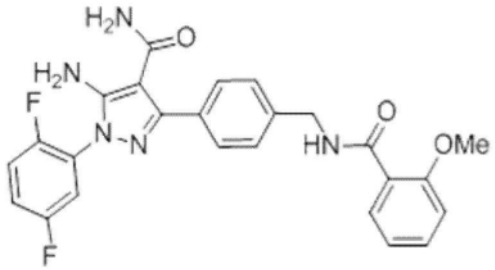
[0940] N-[[4-[4-氰基-1-环戊基-5-(甲基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0941] 通用程序K,通过硅胶柱色谱纯化,用20-60%EtOAc的庚烷溶液洗脱后, 使3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲腈(0.20mmol)和三氟-[[(2-甲 氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.22mmol)得到标题化合物(0.11mmol),为 白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.85分钟,m/z 430.1[M+H]$^+$。

[0942] 1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲酰胺

[0943] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-4%MeOH的DCM溶液洗脱, 以及通过反相柱色谱纯化,用20-70%MeCN的含1%甲酸的水溶液洗脱后,使 N-[[4-[4-氰基-1-环戊基-5-(甲基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺 (0.11mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):1.67分钟,m/z 448.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):4.30分钟, m/z 448.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.1Hz,1H),7.76 (dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.54-7.46(m,3H),7.37-7.34(m,2H),7.17-7.15(m,1H), 7.07-7.02(m,1H),5.85-5.81(m,1H),4.73-4.64(m,1H),4.52(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),2.83(d,J=5.6Hz,3H),2.06-1.89(m,4H),1.89-1.76(m,2H),1.69-1.54(m,2H)。

[0944] 实施例61:5-氨基-1-(2,5-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0945] 

[0946] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,5-二氟苯基)吡唑-4-甲腈

[0947] 按照通用程序H,在RT下,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-60%EtOAc的 庚烷溶液洗脱后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)和(2,5- 二氟苯基)肼(0.76mmol)得到标题化合物(0.24mmol),为米色固体。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):1.92分钟,m/z 375.0[M]$^+$。

[0948] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,5-二氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

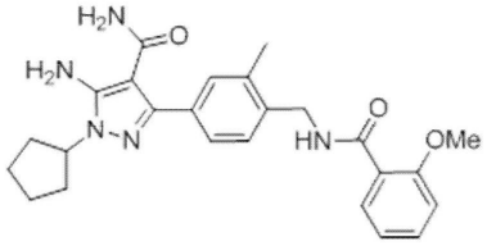
[0949] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,5-二氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.24mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.26mmol)得到标题化合物(0.24mmol), 为深黄色胶状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.68分钟,m/z 460.2[M+H]$^+$。

[0950] 5-氨基-1-(2,5-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0951] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱 后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,5-二氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯 甲酰胺(0.26mmol)得到标题化合物(0.03mmol,10%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.50分钟,m/z 478.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长 酸性):3.42分钟,m/z 478.3[M+H]$^+$。

[0952] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=1.8,7.7 Hz,1H),7.57-7.41(m,8H),7.17-7.15(m,1H),7.07-7.01(m,1H),6.54(s,2H),4.57 (d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H)。

[0953] 实施例62:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-3-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0954] 

[0955] N-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0956] 在0℃下,向4-溴-2-甲基-苯甲腈(5.10mmol)的THF(30mL)溶液中加 入硼烷四氢呋喃复合物溶液(1M在THF中,15.30mmol)。将溶液在0℃下搅拌30分钟,然后升温至室温并搅拌18小时。滴加MeOH使反应猝灭。将挥发物 减压浓缩并将残余物用NaOH(1M)和EtOAc的水溶液分层。有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗制(4-溴-2-甲基-苯基)甲胺,然后将

其溶于THF(20mL) 中,并加入N,N-二异丙基乙胺(15.29mmol)。将溶液冷却至0℃,然后加入2- 甲氧基苯甲酰氯(5.61mmol)。然后将其在0℃下搅拌20分钟,然后将反应温热 至室温并搅拌16小时。反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,处理并纯化(柱色谱, 0-30%EtOAc的庚烷溶液),得到标题化合物(2.49mmol)。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.85分钟,m/z 336.1$[M+2]^+$。

[0957] 2-甲氧基-N-[[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]苯甲酰胺

[0958] 通用程序R,用N-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺得到粗制标 题化合物(2.49mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.95分钟,m/z 382.2$[M+H]^+$。

[0959] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0960] 通用程序D,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使2-甲氧基-N-[[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]苯甲酰胺(2.04mmol)得到标题化合物(0.48mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.40分钟,m/z 362.3$[M+H]^+$。

[0961] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

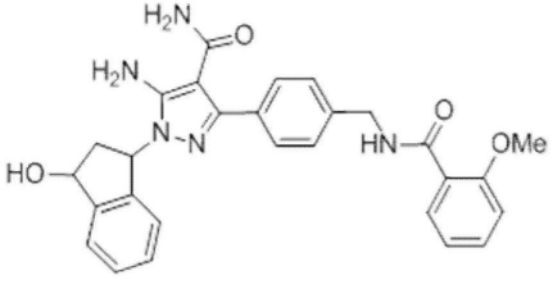
[0962] 将碳酸铯(0.63mmol)加入到N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基- 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.48mmol)和溴代环戊烷(0.53mmol)的DMF (5mL)溶液中。将反应物加热至80℃达16小时。在处理并通过快速柱色谱纯 化,用0-1%MeOH的DCM溶液洗脱后,得到标题化合物(0.15mmol)。UPLC-MS (ES^+,短酸性):1.81分钟,m/z 430.1$[M+H]^+$。

[0963] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-3-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0964] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用25-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-甲基-苯基]甲基]-2-甲氧基- 苯甲酰胺(0.15mmol)得到标题化合物(0.04mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.70分钟,m/z 448.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.04分钟,m/z 448.1 $[M+H]^+$。

[0965] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.61(t,J=5.8Hz,1H),7.73(dd,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.23(m,2H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.32(s,2H),4.64-4.56(m,1H),4.50(d,J=5.8 Hz,2H),3.89(s,3H),2.36(s,3H),2.03-1.84(m,4H),1.84-1.73(m,2H),1.63-1.54 (m,2H)。

[0966] 实施例63:5-氨基-1-(3-羟基茚满-1-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0967] 

[0968] N-[(3-羟基茚满-1-基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0969] 将叔丁基N-[(3-氧代茚满-1-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.58mmol)溶于THF(5mL)中并加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M在THF中,3.45mmol)。将反应在RT下搅拌14小时。加入饱和NH_4Cl水溶液,处理并浓缩后,得到粗 制标题化合物(0.57mmol),为浅橙色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.57 分钟,m/z 287.0$[M+Na]^+$。

[0970] [(3-羟基茚满-1-基)氨基]铵;2,2,2-三氟乙酸盐

[0971] 向N-[(3-羟基茚满-1-基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.57mmol)的DCM(5mL)溶液中加入三氟乙酸(57mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将挥发 物减压浓缩,以得到粗制[(3-羟基茚满-1-基)氨基]铵;2,2,2-三氟乙酸盐 (0.57mmol)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):7.57-7.31(m,4H),5.04-4.99(m, 1H),2.83-2.78(m,1H),2.09-1.98(m,1H)。

[0972] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基茚满-1-基)吡唑-4-甲腈

[0973] 通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-80%EtOAc的庚烷溶液洗脱后, 使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.46mmol)和[(3-羟基茚满-1-基)氨基] 铵;2,2,2-三氟乙酸盐(0.55mmol)得到标题化合物(0.28mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.87分钟,396.9$[M+2]^+$。

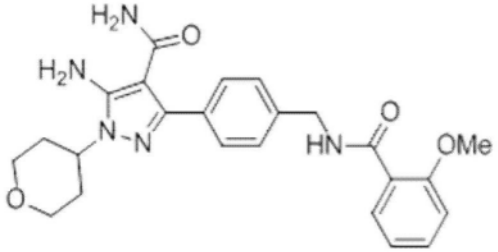
[0974] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-羟基茚满-1-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[0975] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-羟基茚满-1-基)吡唑-4-甲腈(0.28mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.39mmol)得到标题化合物 (0.25mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.75分钟,m/z 480.1 $[M+H]^+$。

[0976] 5-氨基-1-(3-羟基茚满-1-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0977] 通用程序L,通过质量指导的半制备HPLC纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰 基-1-(3-羟基茚满-1-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.10mmol)得 到标题化合物(0.05mmol),为米色固体。UPL-CMS(ES^+,短酸性):1.60分 钟,m/z 498.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.68分钟,m/z 498.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.0Hz,1H),7.74(dd,J=7.7,1.7Hz, 1H),7.50-7.36(m,6H),7.34-7.30(m,1H),7.27-7.24(m,1H),7.14(d,J=8.3Hz, 1H),7.05-7.00(m,2H),6.58(s,2H),5.76-5.71(m,1H),5.68(d,J=7.4Hz,1H), 5.06-5.01(m,1H),4.52(d,J=6.0Hz,2H),3.88(s,3H),2.89-2.82(m,1H),2.41-2.36(m,1H)。

[0978] 实施例64:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4- 基-吡唑-4-甲酰胺

[0979] 

[0980] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯

甲酰胺

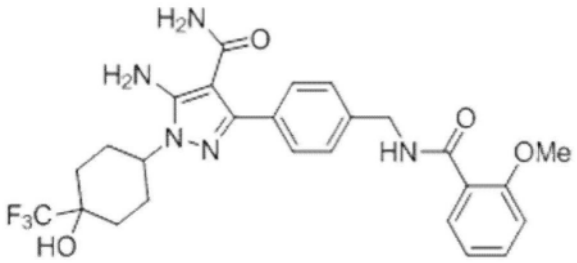
[0981] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10％MeOH的DCM溶液洗脱 后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.27mmol)和三氟-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.30mmol)得到标题化合物(0.19mmol, 72％收率),为深黄色胶状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.51分钟,m/z 432.3 [M+H]$^+$。

[0982] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[0983] 通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10％MeOH的DCM溶液洗脱, 然后用SPESCX柱纯化,用MeOH洗脱,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4- 基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.33mmol)得到标题化合物 (0.15mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.56分钟,m/z 450.1 [M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.57分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。

[0984] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J＝6.1Hz,1H),7.76(dd,J＝7.7, 1.8Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.17-7.15(m,1H),7.06-7.02(m,1H),6.38(s,2H), 4.55(d,J＝6.0Hz,2H),4.40-4.32(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.90(s,3H),3.46-3.40(m,2H),2.03-1.94(m,2H),1.79-1.76(m,2H)。

[0985] 实施例65:5-氨基-1-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0986] 

[0987] 8-(三氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇

[0988] 在氮气氛下,在0℃下,向1,4-环己烷二酮单乙烯缩醛(6.40mmol)的无水 THF(20mL)溶液中加入三甲基(三氟甲基)硅烷(12.8mmol),然后加入四丁 基氟化铵(1.0M在THF中,13.4mmol)。然后将反应混合物温热至25℃并搅拌 2小时。然后加入饱和氯化铵水溶液(10mL)。将反应混合物搅拌10分钟,然 后减压浓缩。处理并纯化,得到标题化合物(5.83mmol),为浅黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.00-3.92(m,4H),1.97-1.88(m,4H),1.83-1.79(m, 2H),1.69-1.67(m,2H)。

[0989] 4-羟基-4-(三氟甲基)环己酮

[0990] 向8-(三氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(5.84mmol)的丙酮(29mL)溶液中加入盐酸(4M,8.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,处理 并纯化后,得到标题化合物(5.12mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):6.26(brs,1H),2.62-2.52(m,2H),2.19-2.15(m,2H),2.04-1.92(m, 2H),1.79-1.62(m,2H)。

[0991] N-[[4-羟基-4-(三氟甲基)亚环己基]氨基]氨基甲酸叔丁酯

[0992] 通用程序E,用4-羟基-4-(三氟甲基)环己酮(5.12mmol)得到标题化合物(2.29mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):9.60(brs,1H),6.02 (brs,1H),

2.83-2.79(m,1H),2.42-2.37(m,2H),2.24-2.20(m,1H),1.85-1.79(m,2H),1.70-1.55(m,2H),1.43(s,9H)。

[0993] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]吡唑-4-甲腈

[0994] 通用程序O,使N-[[4-羟基-4-(三氟甲基)亚环己基]氨基]氨基甲酸叔丁基酯(2.29mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.89mmol)得到标题化 合物(0.12mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.94分钟,m/z 430.9 $[M+2]^+$。

[0995] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

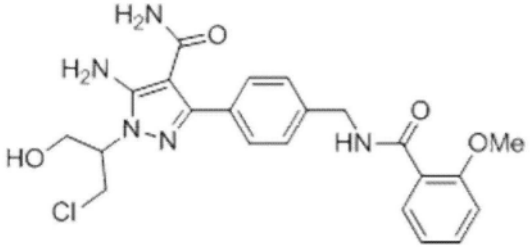
[0996] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]吡唑-4-甲腈(0.42mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.46mmol) 得到标题化合物(0.24mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.82 分钟,m/z 514.1$[M+H]^+$。

[0997] 5-氨基-1-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[0998] 通用程序L,用N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[4-羟基-4-(三氟甲基)环己基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.24mmol)得到标题化合物(0.095mmol), 为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.68分钟,m/z 532.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.91分钟,m/z 532.1$[M+H]^+$。

[0999] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.6Hz,1H),7.75(dd,J=7.7, 1.8Hz,1H),7.50-7.39(m,5H),7.16-7.14(m,1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.34(brs,2H),5.86(brs,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.18-4.11(m,1H),3.90(s, 3H),2.18-2.07(m,2H),1.85-1.83(m,2H),1.73-1.63(m,4H)。

[1000] 实施例66:5-氨基-1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨 基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1001] 

[1002] N-(氧杂环丁烷-3-亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯

[1003] 按照通用程序E,用庚烷洗涤粗制品后,使3-氧杂环丁酮(6.94mmol)和 肼基甲酸叔丁酯(7.29mmol)得到标题化合物(4.51mmol),为白色固体。^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):10.25(s,1H),5.19-5.15(m,4H),1.43(s,9H)。

[1004] N-(氧杂环丁烷-3-基氨基)氨基甲酸叔丁酯

[1005] 按照通用程序F,2天后,使N-(氧杂环丁烷-3-亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯(4.40mmol)得到标题化合物(3.84mmol),为无色油状物。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.38(s,1H),4.96-4.94(m,1H),4.51(t,J=6.8Hz,2H),4.37(t,J= 6.2Hz,2H),4.07-3.99(m,1H),1.40(s,9H)。

[1006] 氧杂环丁烷-3-基肼盐酸盐

[1007] 按照通用方案G,用N-(氧杂环丁烷-3-基氨基)氨基甲酸叔丁酯(3.84mmol) 得到标题化合物(2.88mmol),为棕色油状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 3.81-3.71(m,2H),3.61-3.53(m,2H),3.25-3.19(m,1H)。

[1008] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]吡唑-4-甲腈

[1009] 按照通用程序H,在85℃下2小时,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(0.38mmol)和氧杂环丁烷-3-基肼盐酸盐(0.46mmol)得到标题化合物,为 白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.76分钟,m/z 357.1[M+2]$^+$。

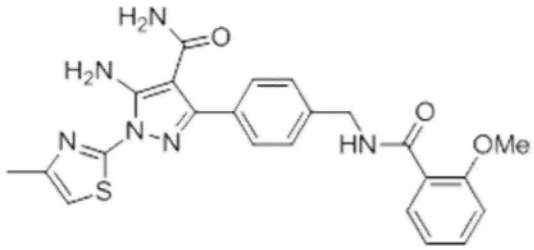
[1010] N-[[4-[5-氨基-1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]-4-氰基-吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1011] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]吡唑-4-甲腈(0.20mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.28mmol)得到 标题化合物(0.13mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.50分钟, m/z 440.2[M]$^+$。

[1012] 5-氨基-1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1013] 通用程序L,用N-[[4-[5-氨基-1-[1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]-4-氰基-吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.11mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为白 色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.33分钟,m/z 458.2[M]$^+$。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.51-7.41(m, 5H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.42(s,2H),5.11(t,J=5.4Hz, 1H),4.59-4.52(m,3H),4.02-3.93(m,2H),3.91(s,3H),3.78-3.67(m,2H)。

[1014] 实施例67:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(4-甲基噻唑-2-基)吡唑-4-甲酰胺

[1015] 

[1016] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)吡唑-4-甲腈

[1017] 按照通用程序H,在85℃下2小时,在纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基- 亚甲基]丙二腈(0.76mmol)和(4-甲基噻唑-2-基)肼(0.91mmol)得到标题化合物(0.32mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.78分钟,m/z 362.0 [M+2]$^+$。

[1018] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4-甲基噻唑-2-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1019] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)吡唑 -4-甲腈(86mg,0.24mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (100mg,0.37mmol)得到标题化合物(0.08mmol),为橙色固体。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):1.64分钟,m/z 445.2[M+H]$^+$。

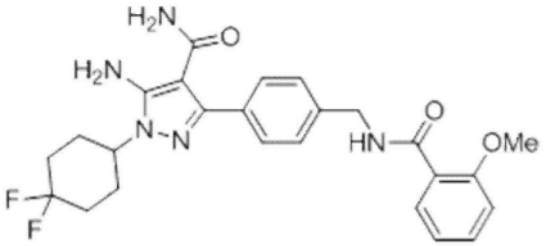
[1020] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(4-甲基噻唑-2-基)吡

唑-4-甲酰胺

[1021] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4-甲基噻唑-2-基)吡 唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.05mmol)得到标题化合物(0.02mmol), 为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.34分钟,m/z 463.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.01分钟,m/z 463.1$[M+H]^+$。

[1022] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.80-8.72(m,1H),7.77(dd,J=7.8,1.9Hz, 1H),7.52-7.47(m,1H),7.44-7.35(m,4H),7.30-7.29(m,1H),7.17-7.15(m,1H),6.38-6.35(m,1H),5.97(s,2H),4.59(d,J=6.9Hz,2H),3.91(s,3H),2.14(d,J= 1.2Hz,3H)。

[1023] 实施例68:5-氨基-1-(4,4-二氟环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1024] 

[1025] (4,4-二氟环己基)肼盐酸盐

[1026] 向4,4-二氟环己醇(5.40mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入三苯基膦 (8.10mmol)和偶氮二甲酸二叔丁酯(6.48mmol),并将反应混合物在室温和氮 气下搅拌16h。将反应混合物浓缩。加入MeOH(30mL),然后加入氯化氢溶液 (4M在1,4-二噁烷中,10.8mL,43.19mmol),并将混合物在室温下搅拌14小 时。过滤后,浓缩滤液并加入EtOAc,得到标题化合物(3.52mmol),为白色固 体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.11-3.05(m,1H),2.11-1.78(m,6H), 1.63-1.53(m,2H)。

[1027] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-甲腈

[1028] 按照通用程序H,在85℃下2小时,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲 基]丙二腈(133mg,0.51mmol)和盐酸(4,4-二氟环己基)肼(113mg,0.61mmol) 得到标题化合物(114mg,0.30mmol,59%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):2.01分钟,m/z 383.0$[M+2]^+$。

[1029] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

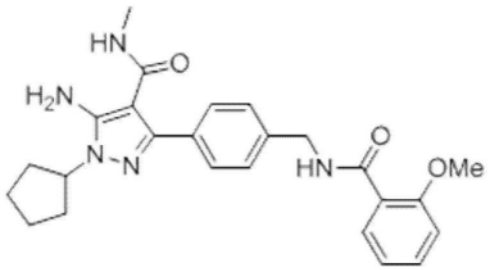
[1030] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟环己基)吡唑 -4-甲腈(0.30mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.45mmol) 得到标题化合物(0.26mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.79 分钟,m/z 466.1$[M+H]^+$。

[1031] 5-氨基-1-(4,4-二氟环己基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1032] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟环己基)吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(160mg,0.34mmol)得到标题化合物 (0.11mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.71分钟,m/z 484.2 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.09分钟,m/z 484.1$[M+H]^+$。

[1033] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J＝6.1Hz,1H),7.75(dd,J＝7.7, 1.8Hz,1H),7.50-7.39(m,5H),7.16-7.14(m,1H),7.05-7.01(m,1H),6.36(s,2H), 4.54(d,J＝6.1Hz,2H),4.34-4.26(m,1H),3.89(s,3H),2.20-1.89(m,8H)。

[1034] 实施例69:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-N-甲基-吡唑-4-甲酰胺

[1035] 

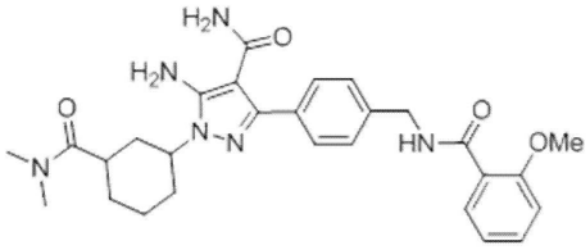
[1036] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-羧酸

[1037] 将5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-羧酸乙酯(0.22mmol)、氢氧化钠(5M在水中,1mL,5.00mmol)和MeOH(3mL) 在THF(5mL)中的混合物在80℃搅拌48小时。然后冷却混合物并减压除去 MeOH。在0℃用盐酸(6M)中和残余物直至观察到沉淀。然后萃取水层,浓缩后,得到粗制标题化合物(0.20mmol),为浅棕色固体。LC-MS(ES$^+$,短酸性): 4.87分钟,m/z 435.2[M+H]$^+$。

[1038] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-N-甲基吡唑-4-甲酰胺

[1039] 在氮气下,将5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-羧酸(30mg,0.07mmol)溶于DMF(3mL)。在RT下加入HATU(34mg,0.09mmol)和N,N-二异丙基乙胺(36μL,0.21mmol)。将该混合物搅拌45分钟。然后加入甲胺(2M在THF中,104μL,0.21mmol)并将混合物搅拌48小时。处理并纯化后,得到标题化合物(0.04mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.80分钟,m/z 448.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):4.21分钟,m/z 448.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.72(t,J＝6.1Hz,1H),7.76 (dd,J＝7.7,1.8Hz,1H),7.51-7.45(m,3H),7.39-7.37(m,2H),7.17-7.15(m,1H), 7.07-7.03(m,1H),6.18-6.11(m,1H),6.11(s,2H),4.64-4.57(m,1H),4.54(d,J＝6.1Hz,2H),3.91(s,3H),2.59(d,J＝4.7Hz,3H),2.03-1.76(m,6H),1.64-1.56(m, 2H)。

[1040] 实施例70:5-氨基-1-[3-(二甲基氨基甲酰基)环己基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1)

[1041] 

[1042] 锂-3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷羧酸酯(异构体1)

[1043] 将氢氧化锂(9mg,0.39mmol)在3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基 苯

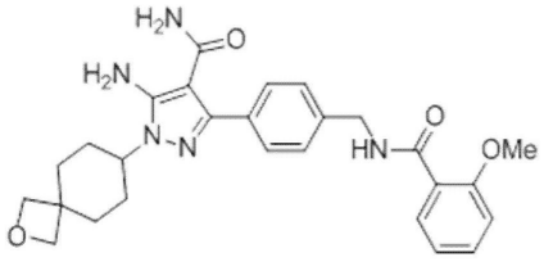
甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-羧酸乙酯(异构体1,0.19mmol)的THF(1.5mL)和水(0.4mL)溶液中的悬浮液加热至60℃达16小时。将反应浓缩,得到粗制 标题化合物(异构体1,0.19mmol),其立即用于下一步。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.60分钟,m/z 492.1$[M+H]^+$。

[1044] 5-氨基-1-[3-(二甲基氨基甲酰基)环己基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1)

[1045] 将锂-3-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡 唑-1-基]环己烷羧酸甲酯(异构体1,95mg,0.19mmol)的THF(2mL)溶液与二 甲基胺溶液(2M在THF中,0.05mL,0.96mmol)和丙基膦酸酐溶液(50重量% 在EtOAc中,0.34mL,0.57mmol)在室温搅拌48小时。处理并纯化后,得到 标题化合物(异构体1,0.03mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.67分钟, m/z 519.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.87分钟,m/z 519.2$[M+H]^+$。

[1046] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.51-7.38(m,5H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),6.24(br s,2H),4.70-4.60(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.54-3.42(m,1H), 2.98(s,3H),2.81(s,3H),2.04-1.95(m,1H),1.89-1.51(m,7H)。

[1047] 实施例71:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)吡唑-4-甲酰胺

[1048] 

[1049] N-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯

[1050] 按照通用程序E,用2-氧杂螺[3.5]壬-7-酮(120mg,0.86mmol)和肼基甲酸叔丁酯(136mg,1.03mmol)得到粗制N-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基亚基氨基)氨基甲 酸叔丁酯(0.86mmol),为白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):9.58(s,1H), 4.33(s,4H),2.28-2.25(m,2H),2.16-2.13(m,2H),1.88-1.85(m,2H),1.81-1.78(m,2H),1.43(s,9H)。

[1051] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)吡唑-4-甲腈

[1052] 将N-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基亚基氨基)氨基甲酸叔丁酯(0.85mmol)溶于THF(10mL)中,并加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M在THF中,0.73mL, 1.45mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。浓缩挥发物并将残余物溶于DCM (5mL)中,然后加入TFA(0.88mL,4.27mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌 1小时,然后在室温下搅拌1小时。减压除去挥发物,将残余物溶于EtOH(10mL) 中。然后加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.65mmol)和三乙胺 (3.23mmol)。将反应混合物加热至80℃达3小时,然后冷却至室温并浓缩。纯 化,得到标题化合物(0.30mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.96分钟,m/z 386.9$[M]^+$。

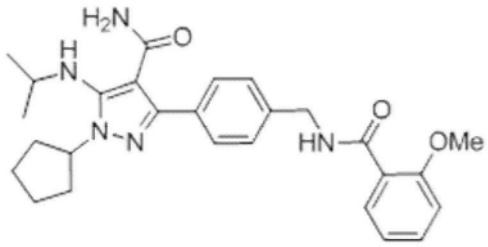
[1053] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1054] 按照通用程序K,将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)吡唑-4-甲腈(0.22mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.31mmol)，纯化后得到标题化合物(0.21mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性)：1.78分钟,472.2m/z[M+H]$^+$。

[1055] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)吡唑-4-甲酰胺

[1056] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.24mmol)得到标题化合物(0.06mmol)，为米色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.65分钟,m/z 490.2[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.89分钟,m/z 490.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ)：8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.44-7.39 (m,4H),7.18-7.13(m,1H),7.06-7.02(m,1H),6.34(s,2H),4.54(d,J=6.7Hz,2H),4.36(s,2H),4.26(s,2H),4.11-4.00(m,1H),3.90(s,3H),2.21-2.11(m,2H)， 1.79-1.62(m,4H),1.61-1.49(m,2H)。

[1057] 实施例72:1-环戊基-5-(异丙基氨基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1058] 

[1059] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(异丙基氨基)吡唑-4-甲腈

[1060] 将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.30mmol)、碳酸铯(0.91mmol)和2-溴丙烷(0.72mmol)在DMF(10mL)中的混合物加热至50℃ 达16小时。处理并纯化后,得到标题化合物(0.13mmol),为棕色固体。UPLC-MS：(ES^+,短酸性):2.45分钟,m/z 375.0[M+2]$^+$。

[1061] N-[[4-[4-氰基-1-环戊基-5-(异丙基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

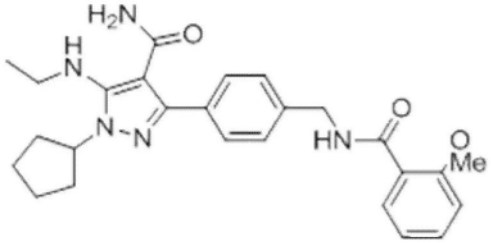
[1062] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(异丙基氨基)吡唑-4-甲腈(0.13mol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.18mmol)得到标 题化合物(0.12mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):2.18分钟, m/z 458.2[M+H]+。

[1063] 1-环戊基-5-(异丙基氨基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1064] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[4-氰基-1-环戊基-5-(异丙基氨基)吡唑-3-基] 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.12mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为白 色固体。UPLC-MS:(ES^+,长酸性):4.99分钟,m/z 476.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.4Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.54(d,J =8.4Hz,2H),7.51-7.46(m,1H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),7.17-7.15(m,1H)， 7.07-7.01(m,1H),5.29(d,J=9.2Hz,1H),4.78-4.70(m,1H),4.53(d,J=6.0Hz, 2H),3.90(s,3H),3.48-3.36(m,1H),2.06-1.79(m,6H),1.69-1.59(m,2H),1.11(d,J =6.4Hz,6H)。

[1065] 实施例73:1-环戊基-5-(乙基氨基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯

基]吡唑-4-甲酰胺

[1066] 

[1067] 3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(乙基氨基)吡唑-4-甲腈

[1068] 将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.30mmol)和碳酸铯(295mg,0.91mmol)和碘乙烷(0.36mmol)在DMF(5mL)中的混合物在RT下搅拌14 小时。处理并纯化后,得到标题化合物(0.15mmol),为灰白色固体。UPLC-MS: (ES^+,短酸性):2.33分钟,m/z 361.0$[M+2]^+$。

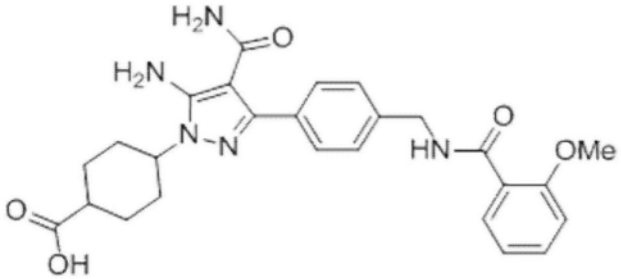
[1069] N-[[4-[4-氰基-1-环戊基-5-(乙基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1070] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-1-环戊基-5-(乙基氨基)吡唑-4-甲腈(0.15mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.22mmol)得到 标题化合物(0.14mmol),灰白色固体。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):2.11分钟, m/z 444.2$[M+H]^+$。

[1071] 1-环戊基-5-(乙基氨基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1072] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[4-氰基-1-环戊基-5-(乙基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.14mmol)得到标题化合物(0.06mmol),为白色 固体。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.84分钟,m/z 462.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.3Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.53(d,J =8.3Hz,2H),7.51-7.46(m,1H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),7.17-7.15(m,1H), 7.06-7.00(m,1H),5.63(t,J=6.4Hz,1H),4.74-4.68(m,1H),4.53(d,J=6.1Hz, 2H),3.90(s,3H),3.18-3.11(m,2H),2.04-1.78(m,6H),1.66-1.57(m,2H),1.12(t,J =7.1Hz,3H)。

[1073] 实施例74:实施例78:4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环已烷甲酸

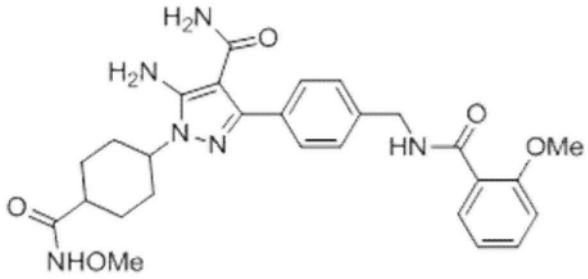
[1074] 

[1075] 4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环已烷羧酸

[1076] 将氢氧化锂(6.16mmol)加入到4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环已烷羧酸乙酯(0.62mmol)的THF(3mL) 和水(1mL)溶液中。将反应混合物在50℃搅拌16小时,然后冷却至室温。用 盐酸(1M)将反应混合物酸

化至~pH2。处理并纯化,得到顺式和反式标题化合 物(0.39mmol)的不可分离混合物,为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.32分钟,m/z 492.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.67分钟,m/z 492.2 [M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ,顺式/反式混合物):12.1(brs,1H),8.73 (t,J=5.9Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),6.40-6.25(m,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.17-4.04 (m,1H),3.90(s,3H),2.64-2.10(m,1H),2.07-1.94(m,2H),1.93-1.39(m,6H)。

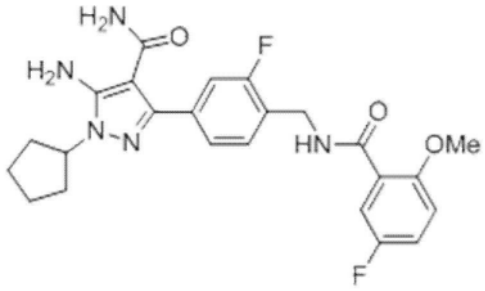
[1077] 实施例75:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[4-(甲氧基氨基甲酰基)环己基]吡唑-4-甲酰胺

[1078] 

[1079] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[4-(甲氧基氨基甲酰基)环己基]吡唑-4-甲酰胺

[1080] 将丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中,0.27mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.92mmol)、甲氧基胺盐酸盐(0.22mmol)和4-[5-氨基-4-氨基甲酰基-3-[4-[[(2- 甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]环己烷甲酸(0.18mmol)的THF (1mL)溶液在80℃搅拌16小时,冷却至室温。处理并纯化,得到标题化合物 (0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.53分钟,m/z 521.2 [M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.58分钟,m/z 521.2[M+H]+。

[1081] 实施例76:5-氨基-1-环戊基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1082] 

[1083] (4-溴-2-氟-苯基)甲胺

[1084] 将4-溴-2-氟苯甲腈(5.00mmol)的THF(30mL)溶液冷却至0℃。滴加硼 烷四氢呋喃复合物溶液(1M在THF中,15.0mL)。将溶液在0℃下搅拌20分钟, 然后升至室温并搅拌16小时。滴加MeOH(30mL)并将溶液减压浓缩。将残余 物在NaOH水溶液(1M)和EtOAc之间分层。处理有机层,以得到标题化合物 (5.00mmol),为黄色油状物。1H NMR(400MHz,CDCl3,δ):7.42-7.27(m,1H), 7.25-7.16(m,2H),3.65(t,J=6.6Hz,2H)。

[1085] N-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1086] (4-溴-2-氟-苯基)甲胺(5.00mmol)的THF(8mL)溶液滴加到5-氟-2-甲氧 基苯甲酸(1.03g,6.04mmol)、N,N-二异丙基乙胺(5.22mL,30.0mmol)和丙 基膦酸酐溶液(50重

量%在EtOAc中,4.46mL,7.50mmol)在THF(17mL) 中的混合物中。反应在80℃加热4小时。处理并浓缩,得到标题化合物 (3.18mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.98分钟,m/z 357.9[M+2]+。

[1087] 5-氟-N-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1088] 通用程序R,纯化后,使N-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(3.34mmol)得到标题化合物(3.30mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.14 分钟,m/z 404.0[M+H]+。

[1089] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1090] 通用程序D,纯化后,使5-氟-N-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 -2-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(1.65mmol)和5-氨基-3-溴-1H-吡唑-4-甲 腈(1.34mmol)得到标题化合物(0.78mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.67 分钟,m/z 384.0[M+H]+。

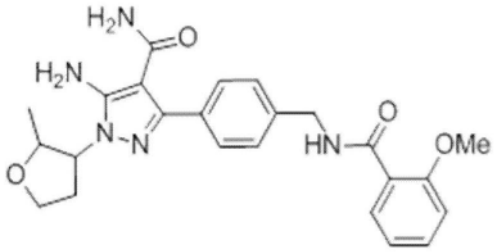
[1091] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1092] 将碳酸铯(1.64mmol)、N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(1.27mmol)和溴代环戊烷(1.39mmol)的DMF (10mL)溶液加热至80℃达18小时。处理并纯化,得到标题化合物(0.21mmol)。 UPLC-MS(ES+,短酸性):2.04分钟,m/z 452.1[M+H]+。

[1093] 5-氨基-1-环戊基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1094] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.11mmol)得到标题化合物(0.07mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.93分钟,m/z 470.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长 酸性):5.12分钟,m/z 470.1[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.81(t,J =5.9Hz,1H),7.51(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),7.38-7.25(m,3H), 7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.25(s,2H),4.67-4.58(m,1H),4.56(d,J=5.9Hz, 2H),3.90(s,3H),2.03-1.84(m,4H),1.84-1.74(m,2H),1.65-1.54(m,2H)。

[1095] 实施例77:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1)

[1096] 

[1097] N-[(2-甲基四氢呋喃-3-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1098] 将肼基甲酸叔丁酯(11.99mmol)和2-甲基四氢-3-呋喃酮(9.99mmol)的 EtOH

(25mL)溶液加热回流16小时,冷却并减压浓缩。将残余物用DCM溶 解,依次用水和饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题 化合物(9.99mmol),为白色固体。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.22(s,1H), 4.39-4.31(m,1H),4.27-4.19(m,1H),3.97-3.88(m,1H),2.53-2.46(m,2H),1.54(s, 9H),1.44(d,J=6.4Hz,3H)。

[1099] (2-甲基四氢呋喃-3-基)肼

[1100] 通用程序T和U,通过SPESCX柱纯化,用1MNH$_3$的MeOH溶液洗脱后, 使N-[(2-甲基四氢呋喃-3-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(9.99mmol)得到(2-甲基四氢呋喃-3-基)肼(9.33mmol)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.03-3.66(m,3H), 3.31-3.24(m,1H),2.18-2.05(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.30-1.22(m,3H)。

[1101] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲腈

[1102] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.90mmol) 和(2-甲基四氢呋喃-3-基)肼(2.28mmol)得到标题化合物(600mg,1.73mmol, 91%收率),为不可分离非对映异构体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性,非对映异构 体混合物):2.02分钟,m/z 349.0[M+2]$^+$和2.07分钟,m/z 349.0[M+2]$^+$。

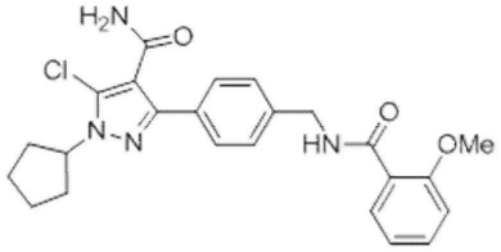
[1103] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1104] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-甲基四氢呋喃-3-基)吡唑 -4-甲腈(0.86mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾得到标题化 合物(异构体1,0.17mmol)和(异构体2,0.32mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性,异构体1):1.98分钟,m/z 432.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性,异 构体2):1.96分钟,m/z 432.1[M+H]$^+$。

[1105] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1)

[1106] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(异构体1,0.17mmol)得到标题化合 物(异构体1,0.09mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.03分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):4.49分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.3Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.51-7.38(m, 5H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),6.43(brs,2H),4.55(d,J=5.9Hz, 2H),4.51-4.44(m,1H),4.08-4.02(m,1H),3.95-3.90(m,2H),3.90(s,3H),2.38-2.18 (m,2H),1.21(d,J=6.2Hz,3H)。

[1107] 实施例78:5-氯-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4- 甲酰胺

[1108] 

[1109] 3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-醇

[1110] 将3-(4-溴苯基)-3-氧代丙酸乙酯(12.2mmol)在EtOH(20mL)和水合肼溶 液(55-

60％在水中,12.2mmol)中的溶液在RT下搅拌40分钟。然后将反应混 合物加热回流1小时,然后冷却至RT并减压浓缩,得到粗制标题化合物 (12.2mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.57分钟,m/z 240.6 [M+2]$^+$。

[1111] 3-(4-溴苯基)-5-氯-1H-吡唑-4-甲醛

[1112] 在氮气下,在0℃下,向三氯氧化磷(29.3mmol)中缓慢加入无水DMF (1.0mL)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌5分钟,然后在0℃向反应混合 物中加入3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-醇(4.18mmol)。加完后,将反应混合物在85℃ 加热24小时。将反应混合物冷却至室温,用饱和碳酸钾溶液(20mL)淬灭,并 用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。 纯化,得到标题化合物(2.31mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 1.99分钟,m/z 286.8[M+H]$^+$。

[1113] 3-(4-溴苯基)-5-氯-1-环戊基-吡唑-4-甲醛

[1114] 通用程序N,纯化后,使3-(4-溴苯基)-5-氯-1H-吡唑-4-甲醛(2.31mmol)、碳酸铯(4.62mmol)和溴代环戊烷(3.47mmol)得到标题化合物(1.35mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.49分钟,m/z 354.9[M+H]$^+$。

[1115] 3-(4-溴苯基)-5-氯-1-环戊基-吡唑-4-羧酸

[1116] 在RT下,向3-(4-溴苯基)-5-氯-1-环戊基-吡唑-4-甲醛(0.46mmol)的水(5mL) 悬浮液中加入高锰酸钾(0.91mmol)。将反应混合物在100℃加热18小时,然后 冷却至RT,通过Celite®过滤并用水和EtOAc洗涤。分离两层,用1MHCl溶液 将水层酸化至pH1。然后用EtOAc(3×20mL)萃取水层。用硫酸钠干燥合并 的有机层,并减压浓缩,以得到标题化合物和3-(4-溴苯基)-5-氯-1H-吡唑-4-羧酸 (1:2比例)(0.86mmol),其以原样用于下一步。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 2.31分钟,m/z 370.9[M+H]$^+$。

[1117] 3-(4-溴苯基)-5-氯-1-环戊基-吡唑-4-甲酰胺

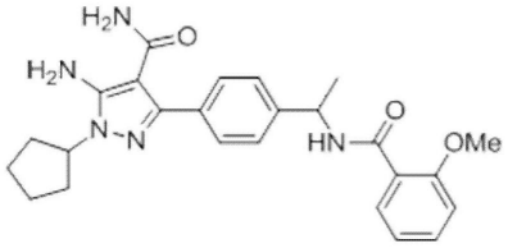
[1118] 将3-(4-溴苯基)-5-氯-1-环戊基-吡唑-4-羧酸和3-(4-溴苯基)-5-氯-1H-吡唑-4- 羧酸(1:2比例)在亚硫酰氯(4.30mmol)中的混合物(0.86mmol)在80℃加 热1小时。减压除去过量的亚硫酰氯,得到棕色油状物,将其在冰浴0℃下在氮 气下溶解于无水DCM(1.9mL)中。将氢氧化铵(30重量％在水中,8.58mmol) 逐滴加入到冷却的反应混合物中,然后将其搅拌至室温16h。然后将反应混合物 在DCM中稀释并用水洗涤。将水层用DCM(×3)萃取,合并的有机层经硫酸 钠干燥,过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(0.10mmol),为白色固体。 UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.24分钟,m/z 369.9[M+H]$^+$。

[1119] 5-氯-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1120] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-5-氯-1-环戊基-吡唑-4-甲酰胺(0.10mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(29mg,0.11mmol) 得到标题化合物(0.03mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.23 分钟,m/z 453.0[M]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):6.07分钟,m/z 453.1[M]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.0Hz,1H),7.74(dd,J=7.6,1.8Hz, 1H),7.67(brs,1H),7.63(d,J=8.5Hz,2H),7.53(brs,1H),7.50-7.44(m,1H),7.36 (d,J=8.4Hz,2H),7.14(d,J=7.8Hz,1H),7.06-7.00(m,1H),4.90-4.83(m,1H),4.51(d,J=6.2Hz,2H),3.89(s,3H),2.13-2.05(m,2H),2.03-1.94(m,2H), 1.91-1.81(m,2H),1.72-1.64(m,2H)。

[1121] 实施例79:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[1-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]苯基]

吡唑-4-甲酰胺

[1122] 

[1123] N-[1-(4-溴苯基)乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1124] 然后使0℃的4-溴-α-甲基苄胺(6.57mmol)和N,N-二异丙基乙胺(9.85mmol) 的无水THF(30mL)和2-甲氧基苯甲酰氯(7.22mmol)溶液回到RT并搅拌15 小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(40mL)淬灭,用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×30mL)、饱和盐水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠 干燥,过滤并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(6.19mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.96分钟,m/z 336.1[M+2]$^+$。

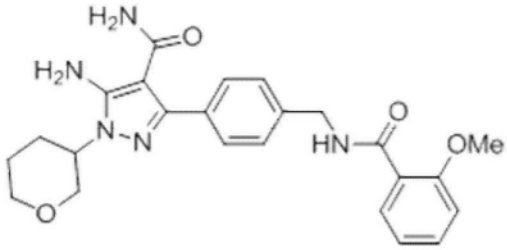
[1125] 2-甲氧基-N-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙基]苯甲酰胺

[1126] 通用程序J,纯化后,使N-[1-(4-溴苯基)乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.90mmol)得到标题化合物(0.87mmol),为橙色油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.12 分钟,m/z 382.1[M+H]$^+$。

[1127] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[1-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1128] 通用程序D,纯化后,使5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲酰胺(0.26mmol) 和2-甲氧基-N-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙基]苯甲酰胺(0.26mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):2.47分钟,m/z 448.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):5.82分钟, m/z 448.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.52(d,J=8.0Hz,1H),7.63 (dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.50-7.42(m,5H),7.14(d,J=7.8Hz,1H),7.05-6.98(m, 1H),6.30(brs,2H),5.22-5.12(m,1H),4.65-4.55(m,1H),3.90(s,3H),2.02-1.84(m,4H),1.84-1.70(m,2H),1.64-1.51(m,2H),1.48(d,J=7.0Hz,3H)。

[1129] 实施例80:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3- 基-吡唑-4-甲酰胺

[1130] 

[1131] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1132] 改进的通用程序H,在RT下,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈(0.49mmol)和四氢吡喃-3-基肼盐酸盐(0.49mmol)得到标题化合物 (0.24mmol),为米色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.17分钟,m/z 346.9[M]$^+$。

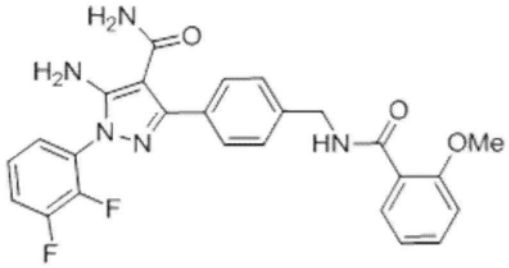
[1133] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1134] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.24mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.27mmol)得到 标题化合物(0.24mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.99分 钟,m/z 432.1$[M+H]^+$。

[1135] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1136] 通用程序M,纯化后,N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.21mmol)得到标题化合物(0.04mmol),为灰白 色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.91分钟,m/z 450.2$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):5.07分钟,m/z 450.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.16(d,J= 8.2Hz,1H),7.05(m,1H),6.42(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.30-4.21(m,1H),3.93-3.81(m,5H),3.59-3.49(m,1H),3.37-3.27(m,1H),2.05-1.96(m,2H), 1.80-1.64(m,2H)。

[1137] 实施例81:5-氨基-1-(2,3-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1138] 

[1139] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,3-二氟苯基)吡唑-4-甲腈

[1140] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.38mmol)和(2,3-二氟苯基)肼(0.46mmol)得到标题化合物,为橙色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.08分钟,m/z 376.9$[M+2]^+$。

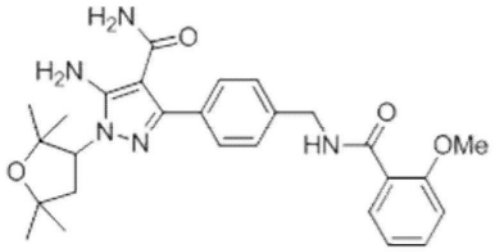
[1141] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,3-二氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1142] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,3-二氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.29mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.41mmol)得到 标题化合物(0.14mmol),为灰色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.89分钟, m/z 460.1$[M+H]^+$。

[1143] 5-氨基-1-(2,3-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1144] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,3-二氟苯基)吡唑-3-基] 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.14mmol)得到标题化合物(0.03mmol,22% 收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.77分钟,m/z 478.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.21分钟,m/z 478.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.76(t,J=6.0Hz,1H),7.77(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.66-7.34(m, 8H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.58(s,2H),4.56(d,J=6.4Hz, 2H),3.90(s,3H)。

[1145] 实施例82:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,5,5-四 甲基四氢呋喃-3-基)甲酰胺

[1146] 

[1147] N-[(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1148] 通用程序E,使二氢-2,2,5,5-四甲基-3(2H)-呋喃酮(1.63mmol)和肼基甲酸 叔丁酯(258mg,1.95mmol)得到粗制标题化合物(1.62mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.11(s,1H),2.47(s,2H),1.51(s,9H),1.42(s,6H), 1.34(s,6H)。

[1149] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲腈

[1150] 将N-[(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.62mmol)溶于THF(10mL)中,并将硼烷二甲基硫醚复合物溶液(2M在THF中, 2.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时直至TLC显示原料完全消耗。减 压下除去挥发物。用DCM(5mL)溶解残余物并加入TFA(8.10mmol),并将 混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物减压浓缩。将残余物溶于EtOH (10mL)中并加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.65mmol)和三乙胺(3.23mmol)。将反应混合物加热至80℃达24小时。减压除去溶剂,将残余物 纯化,以得到标题化合物(0.23mmol),为固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 2.33分钟,m/z 389.0$[M]^+$。

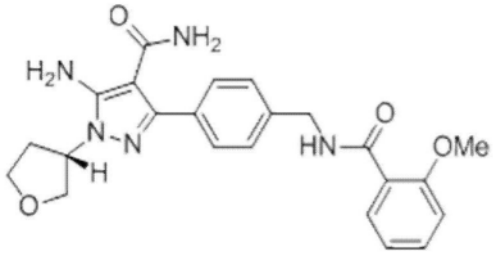
[1151] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1152] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲腈(0.23mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.32mmol)得到标题化合物(0.19mmol),为黄色固体。UPLC-MS:(ES^+, 短酸性):2.09分钟,m/z 474.2$[M+H]^+$。

[1153] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲酰胺

[1154] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,5,5-四甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.19mmol)得到标题化合物 (0.10mmol),为固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.02分钟,m/z 492.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.79分钟,m/z 492.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.2Hz,1H),7.75(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),7.49-7.40(m, 5H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.05-7.01(m,1H),6.43(s,2H),4.92-4.87(m,1H), 4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),2.81-2.73(m,1H),2.13-2.09(m,1H),1.30(s,6H),1.26(s,3H),0.90(s,3H)。

[1155] 实施例83a:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3S)-四氢 呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1156] 

[1157] [(3S)-四氢呋喃-3-基]肼盐酸盐

[1158] 将(3R)-四氢呋喃-3-醇(11.35mmol)的甲苯(20mL)溶液、三苯基膦 (17.0mmol)和偶氮二甲酸二叔丁酯(13.6mmol)在氮气下在室温搅拌48h,然 后减压浓缩并将残余物重新溶解于MeOH(50mL)中。加入氯化氢溶液(4M 在二噁烷中,90.79mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。过滤反应混 合物并减压浓缩滤液。将残余物在EtOAc和MeOH中重结晶,以得到标题化合 物(7.32mmol),为米色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.81-3.72(m,3H),3.69-3.62(m,2H),2.07-1.98(m,1H),1.96-1.88(m,1H)。

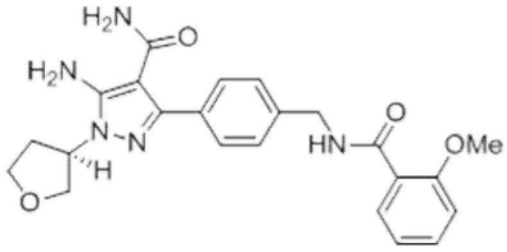
[1159] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1160] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈(0.39mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.59mmol) 得到标题化合物(0.35mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.94 分钟,m/z 418.1[M+H]$^+$。

[1161] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1162] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺得到标题化合物(0.08mmol),为浅黄色固 体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.32分钟,m/z 436.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$, 长酸性):2.96分钟,m/z 436.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t, J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.15(d,J=7.7Hz, 1H),7.06-7.02(m,1H),6.39(s,2H),4.93-4.90(m,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.00-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.83-3.79(m,2H),2.30-2.20(m,2H)。

[1163] 实施例83b:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3R)-四氢 呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1164] 

[1165] [(3R)-四氢呋喃-3-基]肼盐酸盐

[1166] 在0℃下,将(S)-(-)-3-羟基四氢呋喃(11.4mmol)的甲苯(20mL)溶液、三 苯基膦(17.0mmol)和二-叔丁基偶氮二羧酸酯(13.6mmol)在氮气下在RT搅 拌48小时。减压下除去挥发物。然后加入MeOH(50mL)和氯化氢溶液(4M 在二噁烷中,90.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后过滤。将 滤液减压浓缩。将残余物用EtOAc研磨,得到标题化合物

(5.4mmol),为白色 固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.82-3.62(m,5H),2.08-1.99(m,1H), 1.94-1.87(m,1H)。

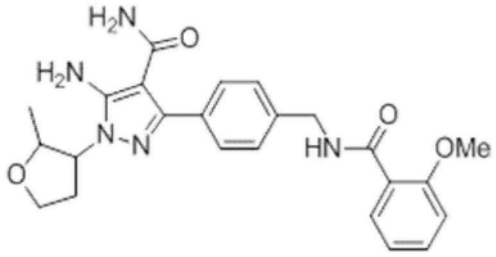
[1167] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1168] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈(0.27mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.41mmol) 得到标题化合物(0.27mmol),为米色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.50 分钟,m/z 418.1[M+H]$^+$。

[1169] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1170] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.30mmol)得到标题化合物(0.11mmol), 为白色固体。LC-MS(ES$^+$,短酸性):3.94分钟,m/z 436.1[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):2.96分钟,m/z 436.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.50-7.39(m,5H),7.16-7.14 (m,1H),7.06-7.01(m,1H),6.39(s,2H),4.96-4.90(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),4.01-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.82-3.77(m,2H),2.28-2.23(m,2H)。

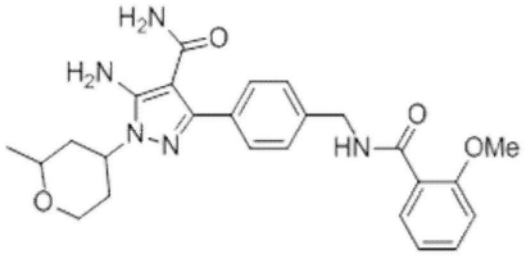
[1171] 实施例84:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺(异构体2)

[1172] 

[1173] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺(异构体2)

[1174] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(异构体2,0.32mmol)得到标题化合物 (异构体2,0.07mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.85分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.02分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.51-7.39(m, 5H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.39(brs,2H),4.88-4.80(m,1H), 4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.14-4.05(m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.90(s,3H),3.64(q,J=8.1Hz,1H),2.54-2.44(m,1H),2.41-2.31(m,1H),0.83(d,J=6.1Hz,3H)。

[1175] 实施例85:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲酰胺

[1176] 

[1177] N-[(2-甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1178] 通用程序E,2-甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(2.03mmol)和肼基甲酸叔丁酯(2.23mmol)得到粗制标题化合物(2.04mmol),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):7.56(s,1H),4.17-4.12(m,1H),3.65-3.59(m,1H),3.53-3.49(m, 1H),2.62-2.55(m,1H),2.52-2.47(m,1H),2.24-2.16(m,1H),1.90-1.84(m,1H),1.54(s,9H),1.33-1.27(m,3H)。

[1179] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈

[1180] 在RT下,将N-[(2-甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯的THF(10mL)溶液和硼烷二甲基硫醚复合物溶液(2M在THF中,3.45mmol)搅拌 直到TLC显示原料完全消耗。减压下除去挥发物。将残余物溶于DCM(10mL) 中并加入TFA(10.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩。 将残余物溶于EtOH(10mL)中。加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.95mmol)和三乙胺(4.75mmol)。将反应混合物加热至80℃达24小时,冷却并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(0.25mmol非对映异构体混合物), 为米色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.85分钟,m/z 362.9[M+2]$^+$。

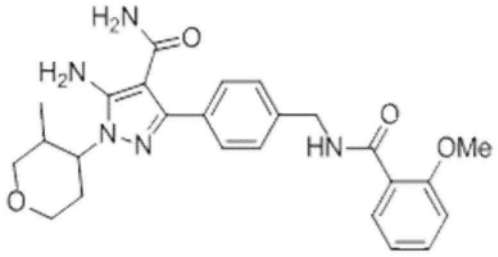
[1181] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1182] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈(0.23mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.33mmol) 得到标题化合物(0.22mmol),为黄色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.58 分钟,m/z 446.1[M+H]$^+$。

[1183] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲酰胺

[1184] 程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(100mg,0.22mmol)得到标题化合物 (0.04mmol),为白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.40和1.43分钟, m/z 464.1[M+H]$^+$。UPLC-MS:(ES$^+$,长酸性):3.12和3.20分钟,m/z 464.1 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ,非对映异构体混合物):8.74(t,J=6.3 Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.51-7.41(m,5H),7.16(d,J=8.2Hz,1H), 7.07-7.03(m,1H),6.38(s,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.42-4.34(m,1H),3.98-3.95(m,1H),3.91(s,3H),3.55-3.44(m,2H),1.92-1.82(m,2H),1.77-1.62(m,2H),1.16-1.12(m,3H)。

[1185] 实施例86:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲酰胺

[1186] 

[1187] N-[(3-甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1188] 通用程序E,用3-甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1.75mmol)和肼基甲酸叔 丁酯(1.93mmol)得到粗制标题化合物(1.69mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):7.52(s,1H),3.94-3.90(m,1H),3.89-3.84(m,1H),3.75-3.69(m, 1H),3.49-3.44(m,1H),2.69-2.61(m,1H),2.52-2.46(m1H),2.31-2.23(m,1H),1.53(s,9H),1.20(d,J=6.9Hz,3H)。

[1189] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈

[1190] 将N-[(3-甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.69mmol)的THF(10mL)溶液和硼烷二甲基硫醚复合物溶液(2M在THF中,2.86mmol)搅拌 2小时,直到TLC显示原料完全消耗。减压除去溶剂。将残余物溶于DCM(7mL) 中并加入TFA(8.43mmol)。将反应混合物在RT搅拌2h,然后减压浓缩。将残 余物溶于EtOH(10mL)中并加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (1.37mmol)和三乙胺(6.84mmol)。将反应混合物加热至80℃达24小时,冷却并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(1.15mmol),为白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.83分钟和1.86分钟,m/z 362.9$[M+2]^+$。

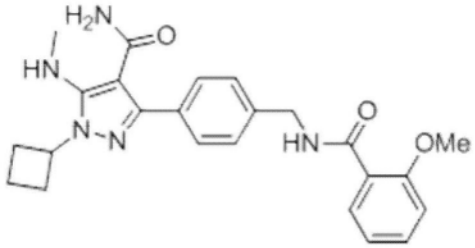
[1191] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1192] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑 -4-甲腈(0.48mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.71mmol) 得到标题化合物(0.48mmol),为白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.59 分钟和1.61分钟,m/z 446.1$[M+H]^+$。

[1193] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲酰胺

[1194] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-甲基四氢吡喃-4-基)吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.14mmol)得到标题化合物(0.09mmol), 为固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.36分钟,1.38分钟,m/z 464.1$[M+H]^+$。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):3.06分钟,3.13分钟,m/z 464.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ,非对映异构体混合物):8.74(t,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J =7.6,2.0Hz,1H),7.51-7.41(m,5H),7.15(d,J=8.2Hz,1H),7.07-7.03(m,1H), 6.40(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.52-4.47(m,1H),4.06-4.01(m,1H),3.91(s,3H),3.72(dd,J=11.3,3.5Hz,1H),3.58(dd,J=11.2,2.6Hz,1H),3.51-3.41(m, 1H),2.36-2.29(m,1H),2.17-2.14(m,1H),1.71-1.66(m,1H),0.80(d,J=7.0Hz, 3H)。

[1195] 实施例87:1-环丁基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲酰胺

[1196] 

[1197] 3-(4-溴苯基)-1-环丁基-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲腈

[1198] 将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环丁基-吡唑-4-甲腈(0.28mmol)的MeOH(2.8mL) 溶液、多聚甲醛(0.85mmol)和甲醇钠(25重量%在MeOH中,1.70mmol)在 70℃加热1小时,然后冷却至室温。加入硼氢化钠(2.84mmol)并将反应混合 物在室温再搅拌16小时。然后小心地用水淬灭反应混合物。然后用DCM(×3) 萃取水层。将合并的有机层经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(0.23mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.25分 钟,m/z 331.0$[M]^+$。

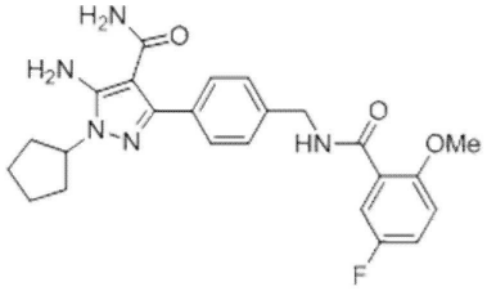
[1199] N-[[4-[4-氰基-1-环丁基-5-(甲基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1200] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-1-环丁基-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲腈(0.23mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.25mmol)得到 标题化合物(0.21mmol),为白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.11分钟, m/z 416.1$[M+H]^+$。

[1201] 1-环丁基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)吡唑-4-甲酰胺

[1202] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[4-氰基-1-环丁基-5-(甲基氨基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.17mmol)得到标题化合物(0.09mmol),为白色 固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.56分钟,m/z 434.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.72(t,J=6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.54(d,J =8.2Hz,2H),7.51-7.44(m,1H),7.37(d,J=8.2Hz,2H),7.15(d,J=8.2Hz,1H), 7.07(brs,1H),7.07-7.00(m,1H),6.36(brs,1H),5.92(q,J=5.6Hz,1H),4.84-4.80(m,1H),4.53(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),2.81(d,J=5.4Hz,3H),2.64-2.44 (m,2H),2.38-2.24(m,2H),1.83-1.70(m,2H)。

[1203] 实施例88:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1204] 

[1205] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

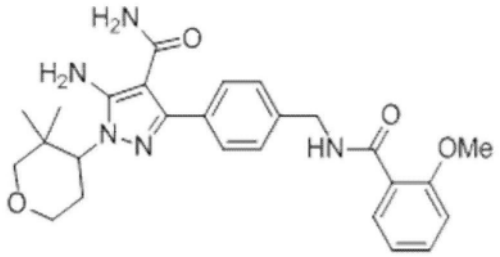
[1206] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.23mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.17mmol)得到标 题化合物

(0.17mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.77分钟, m/z 434.1[M+H]$^+$。

[1207] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1208] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.17mmol)得到标题化合物(0.10mmol),为白 色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.56分钟,m/z 452.1[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):3.62分钟,m/z 452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.83(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.40 (d,J=8.2Hz,2H),7.37-7.30(m,1H),7.18(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.31(s,2H), 4.65-4.66(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,3H),2.02-1.84(m,4H),1.82-1.73(m,2H),1.63-1.52(m,2H)。

[1209] 实施例89:5-氨基-1-(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1210] 

[1211] N-[(3,3-二甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1212] 通用程序E,用3,3-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1.72mmol)和肼基甲酸 叔丁酯(1.89mmol)得到标题化合物(1.70mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$,δ):7.46(s,1H),3.77(t,J=6.1Hz,2H),3.46(s,2H),2.36(t,J=6.0Hz,2H), 1.50(s,9H),1.19(s,6H)。

[1213] [(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)氨基]铵;2,2,2-三氟乙酸盐

[1214] 将N-[(3,3-二甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.69mol)的THF(10mL)溶液和硼烷二甲基硫醚复合物溶液(2M在THF中,2.88mmol)在RT 搅拌2小时,直至TLC显示原料完全消耗。减压下除去挥发物。将残余物溶于 DCM(7mL)中并加入TFA(8.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。 然后在减压下除去挥发物,得到粗制标题化合物(1.70mmol)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):3.93-3.89(m,1H),3.33(d,J=11.2Hz,1H),3.29-3.22(m,1H),3.01 (d,J=11.5Hz,1H),2.71-2.67(m,1H),1.88-1.84(m,1H),1.53-1.43(m,1H),0.88 (d,J=11.2Hz,6H)。

[1215] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈

[1216] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol) 和[(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)氨基]铵;2,2,2-三氟乙酸盐(0.91mmol)得到标题 化合物(0.72mmol),为白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.91分钟,m/z 376.9[M+2]$^+$。

[1217] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

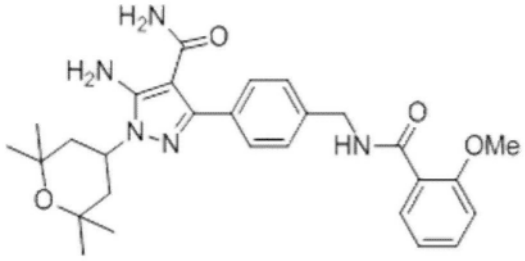
[1218] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基) 吡唑-4-甲腈(0.27mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.40mmol)得到

标题化合物(0.21mmol),为黄色固体。UPLC-MS:(ES^+, 短酸性):1.64分钟,m/z 460.1$[M+H]^+$。

[1219] 5-氨基-1-(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1220] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3-二甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.21mmol)得到标题化合物 (0.13mmol),为固体。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.44分钟,m/z 478.1$[M+H]^+$。UPLC-MS:(ES^+,长酸性):3.30分钟,m/z 478.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.50-7.40(m, 5H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.05-7.02(m,1H),6.40(s,2H),4.54(d,J=6.5Hz, 2H),4.21(dd,J=11.1,4.0Hz,1H),4.04-3.90(m,4H),3.51-3.39(m,2H),3.20(d,J =11.1Hz,1H),2.39-2.29(m,1H),1.58-1.54(m,1H),1.01(s,3H),0.81(s,3H)。

[1221] 实施例90:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,6,6-四 甲基四氢吡喃-4-基)甲酰胺

[1222] 

[1223] N-[(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1224] 通用程序E,纯化后,使2,2,6,6-四甲基环烷-4-酮(1.60mmol)和肼基甲酸 叔丁酯(2.44mmol)得到标题化合物(1.44mmol),为灰白色固体。^1H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):7.47(s,1H),2.52(s,2H),2.25(s,2H),1.51(s,9H),1.29(s,6H), 1.23(s,6H)。

[1225] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈

[1226] 在0℃下,将叔丁基N-[(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.47mmol)溶于THF(15mL)中,并加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M 在THF中,4.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。减压下除去挥发 物。将残余物溶于DCM(5mL)中并加入TFA(36.10mmol)。将反应混合物在 室温下搅拌1小时,然后减压浓缩。将残余物溶于EtOH(10mL)中并加入2-[(4- 溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)和三乙胺(3.80mmol)。将反应混 合物加热至80℃达16小时,冷却并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物 (0.19mmol),为棕色固体。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):2.09分钟,m/z 405.0 $[M+2]^+$。

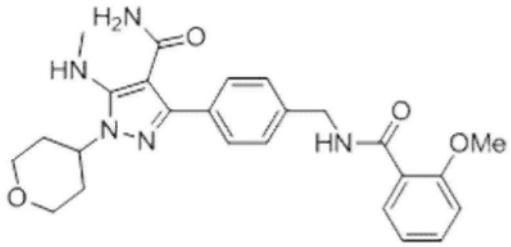
[1227] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1228] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈(0.19mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.27mmol)得到黄色固体标题化合物(0.08mmol)。UPLC-MS:(ES^+,短酸 性):1.78分钟,m/z 488.1$[M+H]^+$。

[1229] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲酰胺

[1230] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,6,6-四甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.08mmol)得到标题化合物 (0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.57分钟,m/z 506.2 $[M+H]^+$。UPLC-MS:(ES^+,长酸性):3.63分钟,m/z 506.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.50-7.39 (m,5H),7.15(d,J=7.9Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.48(s,2H),4.75-4.67(m,1H), 4.54(d,J=6.2Hz,2H),3.90(s,3H),1.74(d,J=7.8Hz,4H),1.34(s,6H),1.15(s, 6H)。

[1231] 实施例91:3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1232] 

[1233] 3-(4-溴苯基)-5-(甲基氨基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1234] 将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.86mmol)的MeOH(8mL)溶液、多聚甲醛(2.57mmol)和甲醇钠(25重量%在MeOH中,5.15mmol) 在70℃加热1h,然后冷却至RT。加入硼氢化钠(8.58mmol)并将反应在室温 下搅拌16小时,然后小心地用水淬灭。将水层用DCM(3×20mL)萃取,并将 合并的有机层经疏水玻璃料过滤,并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(0.65mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.80分钟,m/z 362.9 $[M+2]^+$。

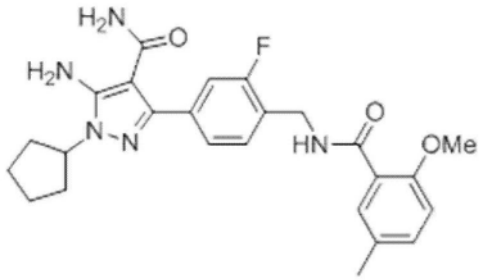
[1235] N-[[4-[4-氰基-5-(甲基氨基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1236] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-5-(甲基氨基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.65mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.71mmol) 得到标题化合物(0.44mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.57 分钟,m/z 446.1$[M+H]^+$。

[1237] 3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1238] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[4-氰基-5-(甲基氨基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.44mmol)得到标题化合物(0.04mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.36分钟,m/z 464.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.08分钟,m/z 464.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.71(t,J=6.6Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.54(d,J=8.1Hz,2H),7.48 (td,J=8.4,1.8Hz,1H),7.35(d,J=8.2Hz,2H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.04(td,J =8.1,0.7Hz,1H),6.7(brs,1H),5.80(q,J=5.2Hz,1H),4.53(d,J=6.0Hz,2H), 4.42-4.34(m,1H),3.97(dd,J=11.2,3.8Hz,2H),3.90(s,3H),3.53-3.40(m,2H),2.84(d,J=5.6Hz,3H),2.12-2.00(m,2H),1.80-1.77(m,2H)。

[1239] 实施例92:5-氨基-1-环戊基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1240] 

[1241] N-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺

[1242] 将(4-溴-2-氟-苯基)甲胺(5.00mmol)的THF(4mL)溶液、丙基膦酸酐溶 液(50重量%在EtOAc中,7.50mmol)的THF(6mL)溶液、2-甲氧基-5-甲基 苯甲酸(6.04mmol)和N,N-二异丙基乙胺(8.88mmol)在80℃下搅拌18小时。将反应物冷却至室温,并在EtOAc和饱和NH_4Cl水溶液之间分层。有机层用盐 水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物纯化,以得到标题化合物 (3.51mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.05分钟,m/z 353.9$[M+2]^+$。

[1243] N-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺

[1244] 通用程序R,纯化后,使N-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰 胺(3.51mmol)得到标题化合物(3.51mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.18 分钟,m/z 400.1$[M+H]^+$。

[1245] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺

[1246] 通用程序D,纯化后,使N-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺(3.51mmol)得到标题化合物(1.03mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.86分钟,m/z 380.0$[M+H]^+$。

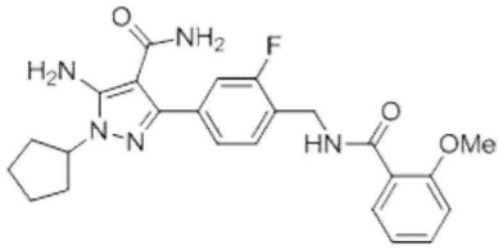
[1247] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺

[1248] 将碳酸铯(1.34mmol)、N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1H-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺(1.03mmol)和溴代环戊烷(1.13mmol)的DMF (10mL)溶液在80℃下搅拌3.5小时,然后冷却至室温,并在水和EtOAc之间 分层。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。进一步纯化,得 到标题化合物(0.07mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.21分钟,m/z 448.1 $[M+H]^+$。

[1249] 5-氨基-1-环戊基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基-5-甲基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1250] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-5-甲基-苯甲酰胺(0.07mmol)得到标题化合物(0.02mmol, 24%收率)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.10分钟,m/z 466.2$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.88分钟,m/z 466.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.68(t,J=6.0Hz,1H),7.57(d,J=2.3Hz,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),7.34-7.30 (dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.30-7.28(m,1H),7.28-7.25(m,1H),7.05(d,J=8.5Hz, 1H),6.25(s,2H),4.65-4.60(m,1H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),3.87(s,3H),2.27(s, 3H),2.03-1.85(m,4H),1.83-1.72(m,2H),1.65-1.52(m,2H)。

[1251] 实施例93:5-氨基-1-环戊基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基] 吡唑-4-甲酰胺

[1252] 

[1253] 2-[(4-溴-3-氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[1254] 通用程序W,4-溴-3-氟苯甲酰氯(5.29mmol)和丙二腈(0.37mL,5.81mmol) 得到标题化合物(5.15mmol),为淡褐色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.32 分钟,m/z 266.9$[M]^+$。

[1255] 2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[1256] 通用程序X,纯化后,使2-[(4-溴-3-氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(5.11mmol)和硫酸二甲酯(15.3mmol)得到标题化合物,为白色固体。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.06-8.02(m,1H),7.86(dd,J=9.1,1.9Hz,1H),7.54-7.52(m,1H), 3.92(s,3H)。

[1257] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[1258] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(200mg,0.71mmol)和环戊基肼盐酸盐(117mg,0.85mmol)得到标题化合物(0.48mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.06分钟,m/z 348.9$[M]^+$。

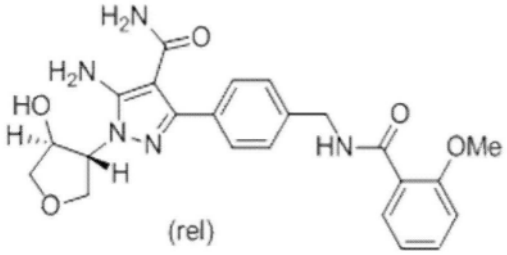
[1259] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1260] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.46mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.69mmol)得到 标题化合物(0.19mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.80分 钟,m/z 434.1$[M+H]^+$。

[1261] 5-氨基-1-环戊基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1262] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2-氟- 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.18mmol)得到标题化合物(0.07mmol),为浅 棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.58分钟,m/z 452.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.66分钟,m/z 452.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.71(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.43(t,J= 7.7Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.26(s, 2H),4.68-4.60(m,1H),4.57(d,J=6.0Hz,2H),3.91(s,3H),2.01-1.88(m,4H), 1.84-1.76(m,2H),1.63-1.55(m,2H)。

[1263] 实施例94:5-氨基-1-[反式-4-羟基四氢呋喃-3-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1264] 

[1265] 反式-4-肼基四氢呋喃-3-醇

[1266] 向冷却至0℃的3,6-二氧杂双环[3.1.0]己烷(11.62mmol)的EtOH(39mL) 溶液中滴加水合肼(55-60％在水中,29.04mmol)。将反应在室温搅拌10分钟, 然后在60℃加热16小时。将反应减压浓缩,以得到粗制标题化合物 (11.61mmol)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):4.06-4.02(m,1H),3.80-3.71(m, 2H),3.52-3.43(m,2H),3.07-3.02(m,1H)。

[1267] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[反式-4-羟基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈

[1268] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(5.7mmol) 和反式-4-肼基四氢呋喃-3-醇(6.97mmol)得到标题化合物(5.09mmol)。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):7.77-7.64(m,4H),6.85(m,2H),5.52(d,J＝4.1Hz,1H), 4.71-4.66(m,1H),4.61-4.55(m,1H),4.17-4.11(m,1H),4.09-4.04(m,1H),3.82-3.77(m,1H),3.67-3.61(m,1H)。

[1269] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[反式-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈

[1270] 向5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[反式-4-羟基四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈(1.43mmol)的DMF(7.2mL)溶液中加入咪唑(3.44mmol)和叔丁基氯二甲 基硅烷(3.15mmol)。将反应在50℃加热16小时,冷却,然后在水和EtOAc之间分层。将有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,然后减压浓缩。进一步纯 化,得到标题化合物(0.54mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.27分钟,m/z 465.0[M+2]$^+$。

[1271] N-[[4-[5-氨基-1-[反式-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基四氢呋喃-3-基]-4-氰基吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

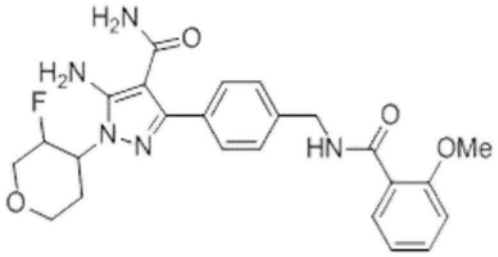
[1272] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.76mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[反式-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基四 氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈(0.54mmol)得到标题化合物(0.39mmol,72％收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.00分钟,m/z 548.2[M]$^+$。

[1273] 5-氨基-1-[反式-4-羟基四氢呋喃-3-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1274] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-1-[反式-4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基四氢呋喃-3-基]-4-氰基吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.23mmol)得到标题化合物(0.04mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.74分钟,m/z 452.1 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J＝6.1Hz,1H),7.75(dd,J＝7.7, 1.8Hz,1H),7.51-7.39(m,5H),7.15(d,J＝8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.40(br s,2H),5.46(d,J＝4.2Hz,1H),4.69-4.62(m,1H),4.57-4.51(m,3H),4.15(dd,J＝ 9.0,6.9Hz,1H),4.00(dd,J＝9.3,5.3Hz,1H),3.90(s,3H),3.81(dd,J＝9.2,4.6Hz, 1H),3.62(dd,J＝9.1,2.2Hz,1H)。

[1275] 实施例95:5-氨基-1-[3-氟四氢吡喃-4-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]

甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1)

[1276] 

[1277] N-[(3-氟四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1278] 通用程序E,使3-氟二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1.48mmol)和肼基甲酸叔丁 酯(2.22mmol)得到粗制标题化合物(1.48mmol)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ): 7.79(s,1H),5.00(d,J=47.8Hz,1H),4.33(d,J=13.7Hz,1H),4.20-4.13(m,1H),3.79-3.63(m,1H),3.54-3.45(m,1H),2.68-2.57(m,1H),2.53-2.45(m,1H),1.54(s, 9H)。

[1279] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈

[1280] 通用程序O,纯化后,使N-[(3-氟四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯的THF(4.9mL)溶液和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.99mmol)得到标题化合物(异构体1,0.50mmol)和标题化合物(异构体2,0.22mmol)。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性异构体1):1.66分钟,m/z 366.9[M+2]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,短酸 性,异构体2):1.77分钟,m/z 366.9[M+2]$^+$。

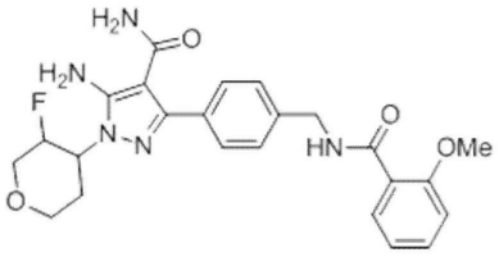
[1281] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(异构体1)

[1282] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.70mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈(异构体 1,0.50mmol)得到标题化合物(异构体1,0.40mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸 性):1.47分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。

[1283] 5-氨基-1-[3-氟四氢吡喃-4-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体1)

[1284] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(异构体1,0.40mmol)得到标题化合物(异构体1,0.31mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.92分钟,m/z 468.1 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.2Hz,1H),7.75(dd,J= 7.6,1.7Hz,1H),7.51-7.39(m,5H),7.15(d,J=8.1Hz,1H),7.05-7.03(m,1H),6.45 (brs,2H),4.94-4.74(m,1H),4.62-4.48(m,3H),4.09-3.98(m,2H),3.90(s,3H),3.72-3.44(m,2H),2.63(dd,J=13.0,4.9Hz,1H),1.81-1.71(m,1H)。

[1285] 实施例96:5-氨基-1-[3-氟四氢吡喃-4-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体2)

[1286] 

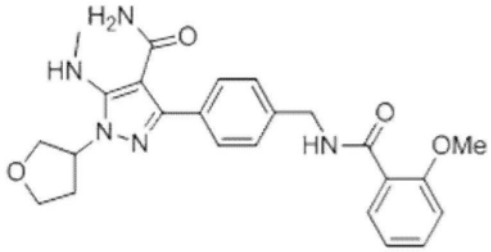
[1287] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(异构体2)

[1288] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.31mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈(异构体 2,0.22mmol)得到标题化合物(异构体2,0.16mmol,72%收率)。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):1.54分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。

[1289] 5-氨基-1-[3-氟四氢吡喃-4-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体2)

[1290] 通用程序L,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液洗脱, 进一步从DCM重结晶后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3-氟四氢吡喃-4-基)吡唑-3- 基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(异构体2,0.16mmol)得到5-氨基-1-[3-氟四氢吡喃-4-基]-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(异构体2,0.02mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.09分钟,m/z 468.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.6Hz,1H), 7.52-7.40(m,5H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.04(t,J=7.7Hz,1H),6.45(brs,2H), 5.03-4.82(m,1H),4.65-4.52(m,3H),4.18(dd,J=10.6,5.4Hz,1H),3.97-3.91(m, 1H),3.91(s,3H),3.49-3.38(m,1H),3.33(m,1H),2.09-1.91(m,2H)。

[1291] 实施例97:3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1292] 

[1293] 3-(4-溴苯基)-5-(甲基氨基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1294] 按照通用程序W,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4- 甲腈(100mg,0.30mmol)得到标题化合物(64mg,0.18mmol,61%收率),为 白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.80分钟,m/z 348.9[M+2]$^+$。

[1295] N-[[4-[4-氰基-5-(甲基氨基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

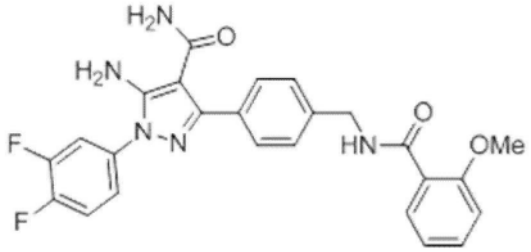
[1296] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-5-(甲基氨基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.18mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.27mmol) 得到标题化合物(0.18mmol),为黄色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.58 分钟,m/z 432.1[M+H]$^+$。

[1297] 3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1298] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-[4-氰基-5-(甲基氨基)-1-四氢呋喃-3-基- 吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.13mmol)得到标题化合物 (0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.36分钟,m/z 450.1 [M+H]$^+$。UPLC-MS:(ES$^+$,长酸性):

3.08分钟,m/z 450.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.54(d,J =8.2Hz,2H),7.51-7.44(m,1H),7.36(d,J=8.2Hz,2H),7.15(d,J=8.3Hz,1H), 7.06-7.02(m,1H),5.92(q,J=5.4Hz,1H),5.04-4.95(m,1H),4.53(d,J=5.9Hz, 2H),4.07-3.95(m,2H),3.90(s,3H),3.88-3.79(m,2H),2.85(d,J=5.5Hz,3H), 2.33-2.24(m,2H)。

[1299] 实施例98:5-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1300] 

[1301] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,4-二氟苯基)吡唑-4-甲腈

[1302] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.57mmol) 和氯化(3,4-二氟苯基)肼(0.68mmol)得到标题化合物(0.30mmol,53%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.96分钟,m/z 376.9[M+2]$^+$。

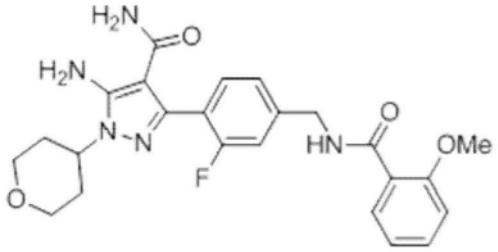
[1303] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,4-二氟苯基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1304] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,4-二氟苯基)吡唑-4-甲腈(0.30mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.46mmol)得到 标题化合物(0.08mmol),为米色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.71分钟, m/z 460.1[M+H]$^+$。

[1305] 5-氨基-1-(3,4-二氟苯基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1306] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,4-二氟苯基)吡唑-3-基] 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.08mmol)得到标题化合物(0.02mmol),为灰 白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.55分钟,m/z 478.1[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):3.60分钟,m/z 478.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.76(t,J=6.1Hz,1H),7.77-7.70(m,2H),7.66-7.44(m,7H),7.17-7.15(m,1H), 7.07-7.02(m,1H),6.59(s,2H),4.57(d,J=6.0Hz,2H),3.91(s,3H)。

[1307] 实施例99:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1308] 

[1309] 2-[(4-溴-2-氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈

[1310] 通用程序W,用4-溴-2-氟苯甲酰氯(14.1mmol)和丙二腈(15.5mmol)得 到粗制标

题化合物(14.1mmol)。UPLC-MS(ES⁻,短酸性):1.21分钟,m/z 266.7 [M]⁻。

[1311] 2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈

[1312] 通用程序X,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-羟基-亚甲基]丙二腈(14.6mmol)得到标题化合物(10.52mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.68 分钟,m/z 280.8 [M]⁺。

[1313] 5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1314] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.92mmol)和四氢吡喃-4-基肼盐酸盐(1.11mmol)得到标题化合物(0.82mmol), 为无色膜。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.65分钟,m/z 366.9[M+2]⁺。

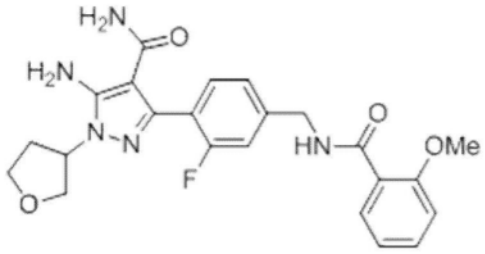
[1315] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1316] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.74mmol)和5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈 (0.49mmol)得到标题化合物(0.28mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性):1.48分钟,m/z 450.1 [M+H]⁺。

[1317] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1318] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.28mmol)得到标题化合物 (0.09mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.31分钟,m/z 468.1 [M+H]⁺。UPLC-MS(ES⁺,长酸性):2.96分钟,m/z 468.1[M+H]⁺。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.79(t,J=6.1Hz,1H),7.73(dd,J=7.7,1.8Hz,1H), 7.51-7.47(m,1H),7.40(dd,J=8.2,7.5Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.16(dd,J=8.3, 0.6Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.34(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.41-4.31(m, 1H),3.99-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.46-3.38(m,2H),2.02-1.89(m,2H),1.82-1.73 (m,2H)。

[1319] 实施例100:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1320] 

[1321] 5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1322] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.77mmol)和四氢呋喃-3-基肼盐酸盐(0.92mmol)得到标题化合物(0.69mmol), 为无色膜。UPLC-MS(ES⁺,短酸性):1.63分钟,m/z 352.9[M+2]⁺。

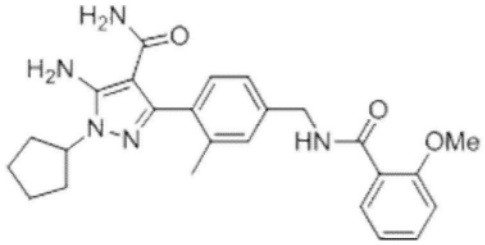
[1323] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1324] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.48mmol)和5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈 (0.37mmol)得到标题化合物(0.23mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.47分钟,m/z 436.0 $[M+H]^+$。

[1325] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1326] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(98mg,0.23mmol)得到标题化合物(42mg,0.09mmol,41%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.31 分钟,m/z 454.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.96分钟,m/z 454.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.78(t,J=6.0Hz,1H),7.73(dd,J=7.7,1.8Hz, 1H),7.51-7.47(m,1H),7.40(dd,J=8.1,7.6Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.18-7.13 (m,1H),7.06-7.04(m,1H),6.36(s,2H),4.98-4.90(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.01-3.91(m,2H),3.90(s,3H),3.82-3.75(m,2H),2.29-2.20(m,2H)。

[1327] 实施例101:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-2-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1328] 

[1329] (4-溴-3-甲基-苯基)甲胺

[1330] 将4-溴-3-甲基苯甲腈(5.10mmol)的THF(30mL)溶液和硼烷二甲基硫醚 复合物溶液(2M在THF中,15.30mmol)在0℃下搅拌30分钟,然后升温至 RT并搅拌18小时。反应用MeOH(30mL)淬灭并减压浓缩。将残余物在EtOAc 和1MNaOH水溶液之间分层。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压 浓缩,得到粗制标题化合物(5.10mmol)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.43-7.50 (m,1H),7.21-7.15(m,1H),6.95-7.03(m,1H),3.80(s,2H),2.39(s,3H)。

[1331] N-[(4-溴-3-甲基-苯基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1332] 将(4-溴-3-甲基-苯基)甲胺(5.10mmol)的THF(20mL)溶液和N,N-二异丙 基乙胺(15.29mmol)冷却至0℃,然后加入2-甲氧基苯甲酰氯(5.61mmol), 并然后在0℃下搅拌20分钟。将反应温热至室温并搅拌66小时。反应用饱和 NH_4Cl水溶液淬灭并减压浓缩。将残余物用EtOAc萃取并用盐水洗涤。有机层 用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(5.10mmol)。UPLC-MS (ES^+,短酸性):2.01分钟,m/z 335.9$[M+2]^+$。

[1333] 2-甲氧基-N-[[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]苯甲酰胺

[1334] 通用程序R,纯化后,使N-[(4-溴-3-甲基-苯基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(5.1mmol)得到标题化合物(3.82mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.15分 钟,m/z 382.1$[M+H]^+$。

[1335] 3-氨基-5-溴-1H-吡唑-4-甲腈

[1336] 将0℃的3-氨基-4-氰基吡唑(46.25mmol)的MeCN(180mL)溶液和N- 溴代琥珀酰亚胺(60.1mmol)加热至RT并搅拌16小时。将反应减压浓缩并将 残余物纯化,以得到标题化合物(22.4mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):0.98 分钟,m/z 188.8[M+2]+。

[1337] 5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[1338] 将碳酸铯(33.6mmol)、3-氨基-5-溴-1H-吡唑-4-甲腈(22.4mmol)和溴代环 戊烷(2.64mL,24.6mmol)的MeCN(170mL)溶液在80℃搅拌19h,然后冷却至室温,并在水和EtOAc之间分层。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过 滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(1.00g,3.92mmol,18%收率)。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.58分钟,m/z 256.9[M+2]+。

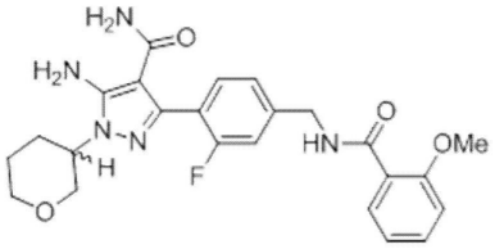
[1339] 5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲酰胺

[1340] 通用程序M,纯化后,使5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(3.92mmol) 得到标题化合物(2.87mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.32分钟,m/z 274.8 [M+2]+。

[1341] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-2-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1342] 将碳酸钾(2.40mmol)、2-甲氧基-N-[[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]苯甲酰胺(0.60mmol)和5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲 酰胺(0.57mmol)的EtOH(3mL)和水(0.6mL)溶液净化并用氮气脱气。加 入[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.12mmol)。将溶液密封并在微 波中加热至120℃达1h。然后将反应物通过Celite®垫过滤并用DCM洗涤,然后 减压浓缩。纯化,得到标题化合物(0.06mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.55分钟,m/z 448.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.59分钟,m/z 448.2 [M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=6.1Hz,1H),7.74(dd,J=7.5,1.9Hz,1H),7.50-7.45(m,1H),7.29(s,1H),7.27-7.19(m,2H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.03(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.37(s,2H),4.66-4.58(m,1H),4.52(d,J= 6.1Hz,2H),3.89(s,3H),2.13(s,3H),2.01-1.92(m,2H),1.92-1.82(m,2H), 1.81-1.71(m,2H),1.63-1.52(m,2H)。

[1343] 实施例102:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1344] 

[1345] 5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1346] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.82mmol)和四氢吡喃-3-基肼盐酸盐(0.99mmol)得到标题化合物(0.42mmol), 为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.54分钟,m/z 366.9[M+2]+。

[1347] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

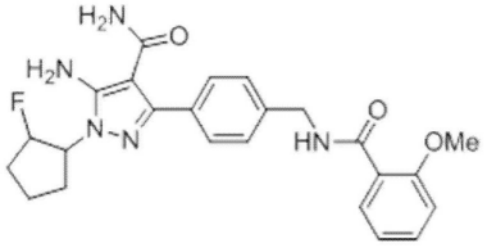
[1348] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾

(0.63mmol)和5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈 (0.42mmol)得到标题化合物(0.16mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.54分钟,m/z 450.0 $[M+H]^+$。

[1349] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1350] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.28mmol)得到标题化合物(0.03mmol,11% 收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.37分钟,m/z 468.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.12分钟,m/z 468.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.78(t,J=6.1Hz,1H),7.73(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.51-7.46(m, 1H),7.40(dd,J=8.2,7.5Hz,1H),7.27-7.21(m,2H),7.16(dd,J=8.3,0.6Hz,1H), 7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.37(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.32-4.22(m, 1H),3.90(s,3H),3.89-3.80(m,2H),3.52(dd,J=10.5Hz,1H),3.35-3.25(m,1H),2.02-1.94(m,2H),1.77-1.61(m,2H)。

[1351] 实施例103:5-氨基-1-(2-氟环戊基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1352] 

[1353] N-[(2-氟环亚戊基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1354] 将N-氟苯磺酰亚胺(1.85mmol)和1-(三甲基甲硅烷氧基)环戊烯(1.69mmol) 的THF(8mL)溶液在室温下搅拌5小时,然后加入肼基甲酸叔丁酯(1.69mmol)。将反应物在室温再搅拌16小时,然后减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物 (1.20mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.41分钟,m/z 217 $[M+H]^+$。

[1355] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氟环戊基)吡唑-4-甲腈

[1356] 通用程序O,在RT下,纯化后,使N-[(2-氟环亚戊基)氨基]氨基甲酸叔丁 酯(1.20mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.80mmol)得到标题 化合物(0.24mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.89分钟, m/z 350.9$[M+2]^+$。

[1357] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氟环戊基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

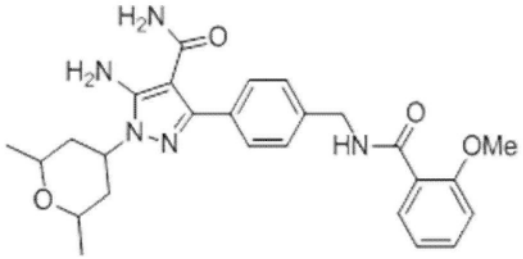
[1358] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-氟环戊基)吡唑-4-甲腈(0.24mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.28mmol)得到 标题化合物(0.24mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.65分钟, m/z 434.0$[M+H]^+$。

[1359] 5-氨基-1-(2-氟环戊基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1360] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-氟环戊基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.24mmol)得到标题化合物(0.09mmol),为白色 固体。

UPLC-MS(ES+,短酸性):1.44分钟,m/z 452.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+, 长酸性):3.38分钟,m/z 452.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.74(t, J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.16(d,J=8.3Hz, 1H),7.08-7.01(m,1H),6.39(s,2H),5.27-5.07(m,1H),4.60-4.45(m,3H),3.90(s,3H),2.65-2.41(m,1H),2.09-1.83(m,4H),1.76-1.55(m,1H)。

[1361] 实施例104:5-氨基-1-(2,6-二甲基四氢吡喃-4-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1362] 

[1363] N-[(2,6-二甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1364] 按照通用程序E,纯化后,使2,6-二甲基氧-4-酮(200mg,1.56mmol)和肼 基甲酸叔丁酯(217mg,1.64mmol)得到标题化合物(0.88mmol),为灰白色固 体。1H NMR(400MHz,CDCl3,δ):7.52(s,1H),3.69-3.61(m,1H),3.59-3.51(m, 1H),2.59-2.50(m,2H),2.13-2.07(m,1H),1.82-1.75(m,1H),1.53(s,9H),1.33(d,J =6.0Hz,3H),1.28(d,J=5.9Hz,3H)。

[1365] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,6-二甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-4-甲腈

[1366] 通用程序O,纯化后,使N-[(2,6-二甲基四氢吡喃-4-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.88mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)得到标 题化合物(0.29mmol),为棕色固体。UPLC-MS:(ES+,短酸性):1.91分钟, m/z 376.9[M+2]+。

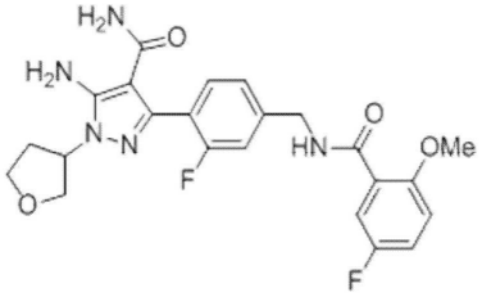
[1367] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,6-二甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1368] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,6-二甲基四氢吡喃-4-基) 吡唑-4-甲腈(0.29mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.61mmol)得到标题化合物(0.25mmol),为棕色固体。UPLC-MS:(ES+, 短酸性):1.63分钟,m/z 460.1[M+H]+。

[1369] 5-氨基-1-(2,6-二甲基四氢吡喃-4-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1370] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,6-二甲基四氢吡喃-4-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.25mmol)得到标题化合物 (0.02mmol),为灰白色固体。UPLC-MS:(ES+,短酸性):1.42分钟,m/z 478.2 [M+H]+。UPLC-MS:(ES+,短酸性):3.26分钟,m/z 478.2[M+H]+。1H NMR(400 MHz,DMSO-d6,δ):8.73(t,J=6.2Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.7Hz,1H), 7.50-7.39(m,5H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.36(s,2H),4.54(d, J=6.1Hz,2H),4.43-4.35(m,1H),3.90(s,3H),3.59-3.52(m,2H),1.83-1.79(m,2H),1.62-1.53(m,2H),1.14(d,J=6.1Hz,6H)。

[1371] 实施例105:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1- 四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1372] 

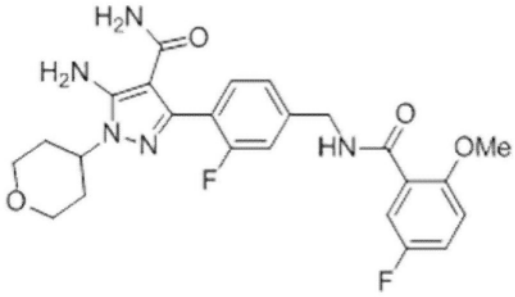
[1373] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1374] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.31mmol)和三氟-[[(5-氟-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.34mmol)得到 标题化合物(0.33mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.52分 钟,m/z 454.1$[M+H]^+$。

[1375] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1376] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.33mmol)得到标题化合物(0.06mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.36分钟,m/z 472.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.08分钟,m/z 472.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.89(t,J=6.1Hz,1H),7.50(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.43-7.32(m,2H),7.26-7.18 (m,3H),6.37(s,2H),4.98-4.91(m,1H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),4.01-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.82-3.77(m,2H),2.30-2.21(m,2H)。

[1377] 实施例106:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1- 四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1378] 

[1379] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

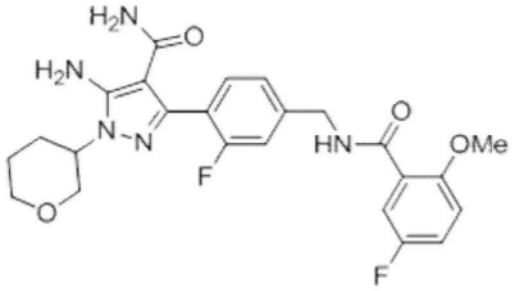
[1380] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.30mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.33mmol)得到标题化合物(0.31mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.53分钟,m/z 468.1$[M+H]^+$。

[1381] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲酰胺

[1382] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.31mmol)得到标题化合物(0.10mmol), 为白

色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.36分钟,m/z 486.1[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.08分钟,m/z 486.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ): 8.89(t,J=6.1Hz,1H),7.50(dd,J=9.2,3.3Hz 1H),7.43-7.32(m,2H),7.26-7.18 (m,3H),6.35(s,2H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),4.41-4.34(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.91(s,3H),3..48-3.36(m,2H),2.01-1.91(m,2H),1.80-1.70(m,2H)。

[1383] 实施例107:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1- 四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1384] 

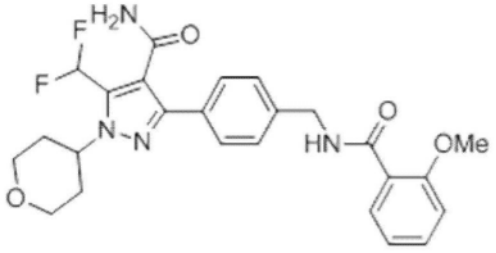
[1385] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1386] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.19mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲基-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.28mmol)得到标题化合物(0.21mmol,假定定量收率),为黄色油状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.59分钟,m/z 468.1[M+H]+。

[1387] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1388] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.21mmol)得到标题化合物(0.06mmol), 为黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.42分钟,m/z 486.1[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.24分钟,m/z 486.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ): 8.89(t,J=6.1Hz,1H),7.50(dd,J=9.1,3.3Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),7.26-7.18 (m,3H),6.38(s,2H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),4.32-4.24(m,1H),3.91(s,3H), 3.87-3.83(m,2H),3.31(m,2H),2.02-1.96(m,2H),1.76-1.66(m,2H)。

[1389] 实施例108:5-(二氟甲基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1390] 

[1391] 4,4-二氟-2-(甲氧基亚甲基)-3-氧代-丁酸乙酯

[1392] 将无水原甲酸三甲酯(15.3mmol)和4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯(7.64mmol) 的乙酸酐(3mL)溶液在Dean-Stark条件下于90℃加热16h,冷却并减压浓缩, 以得到粗制标题化

合物(7.30mmol),为棕色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$, δ,异构体混合物):7.81(s,0.5H),7.79(s,0.5H),6.58-6.22(m,1H),4.39-4.25(m, 2H),4.15(s,1.5H),4.12(s,1.5H),1.38-1.31(m,3H)。

[1393] 5-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[1394] 将4,4-二氟-2-(甲氧基亚甲基)-3-氧代-丁酸乙酯(2.40mmol)的MeOH(8mL) 溶液和水合肼(55-60%在水中,2.40mmol)在室温下搅拌16小时。然后减压除 去所有挥发物。将残余物用EtOAc稀释。将各层分层,有机层依次用水(×2) 和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到标题化合物(1.81mmol, 75%收率),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.25分钟,m/z 190.9 $[M+H]^+$。

[1395] 3-溴-5-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[1396] 将N-溴代琥珀酰亚胺(2.36mmol)分批加入到5-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧 酸乙酯(1.81mmol)的MeCN(6mL)溶液中。然后将所得混合物在80℃下搅 拌72小时。然后减压除去溶剂。将粗制品纯化,以得到标题化合物(1.38mmol), 为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.43分钟,m/z 268.8$[M]^+$。

[1397] 3-溴-5-(二氟甲基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-羧酸乙酯

[1398] 将4-溴四氢-2H-吡喃(0.17mL,1.51mmol)加入到碳酸钾(1.51mmol)和 3-溴-5-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.38mmol)的MeCN(2.7mL)悬浮液 中。将反应混合物在90℃加热16小时,然后在水和DCM之间分层。将水层用 DCM(×3)萃取,将合并的有机相经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。进一步纯化,得到含有痕量其它区域异构体的标题化合物(0.50mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.67分钟,m/z 354.9$[M+2]^+$和1.78分钟,m/z 352.9 $[M]^+$。

[1399] 3-溴-5-(二氟甲基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-羧酸

[1400] 将NaOH(1M,0.85mmol)的水溶液加入到3-溴-5-(二氟甲基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-羧酸乙酯(0.28mmol)的THF(1.3mL)溶液中。将反应混合物在50℃加热16小时,冷却至RT,用盐酸(1M)酸化至~pH1,然后用DCM(×3) 萃取。将合并的有机层经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物 (0.10mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.37分钟,m/z 326.9 $[M+2]^+$。

[1401] 3-溴-5-(二氟甲基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

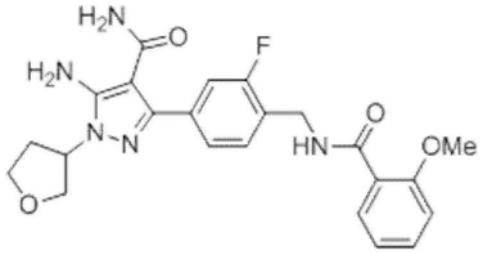
[1402] 将一滴DMF加入到草酰氯(0.02mL,0.25mmol)和3-溴-5-(二氟甲基)-1- 四氢吡喃-4-基-吡唑-4-羧酸(0.10mmol)的DCM(1mL)中。将反应混合物在 室温下搅拌1小时,然后冷却至0℃,小心加入氢氧化铵(28重量%在水中, 1.01mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟,然后在水和DCM之间分层。将 水层用DCM(×3)萃取,并将合并的有机层经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(0.08mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.25分钟,m/z 325.9$[M+2]^+$。

[1403] 5-(二氟甲基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1404] 通用程序C,纯化后,使[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]硼酸钾(0.12mmol)和3-溴-5-(二氟甲基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺(0.08mmol) 得到标题化合物(0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.49 分钟,m/z 485.1$[M+H]^+$。

UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.42分钟,m/z 485.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz, 1H),7.70-7.61(m,3H),7.58(brs,1H),7.52-7.45(m,1H),7.40(d,J=8.4Hz,2H), 7.34(t,J=52.3Hz,1H),7.16(d,J=7.9Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),4.67-4.56(m, 1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),4.05-3.96(m,2H),3.91(s,3H),3.55-3.45(m,2H), 2.26-2.10(m,2H),1.95-1.82(m,2H)。

[1405] 实施例109:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1406] 

[1407] N-[四氢呋喃-3-亚基氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1408] 通用程序E,用二氢(3(2H)-呋喃酮(0.15mL,1.95mmol)和肼基甲酸叔丁 酯(2.35mmol)得到粗制标题化合物(2.02mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$,δ):7.23(s,1H),4.35-4.34(m,2H),4.09(t,J=6.9Hz,2H),2.50-2.46(m, 2H),1.52(s,9H)。

[1409] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1410] 向N-[四氢呋喃-3-亚基氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.25mmol)的THF(5mL) 溶液中加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M在THF中,0.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩。向残余物中加入氯化氢的MeOH溶液 (1.25M,8.74mmol),将反应混合物加热回流16小时。将该混合物冷却至室温, 并减压浓缩。用EtOH(10mL)溶解残余物并加入2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基- 亚甲基]丙二腈(0.71mmol)和三乙胺(0.50mL,3.56mmol)。将反应混合物回 流加热3小时,冷却并过滤。该固体用EtOH和EtOAc洗涤。将滤液蒸发至干, 并将所得固体用EtOAc洗涤。合并固体,得到标题化合物(0.71mmol),为灰白 色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.72分钟,m/z 352.9[M+2]$^+$。

[1411] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

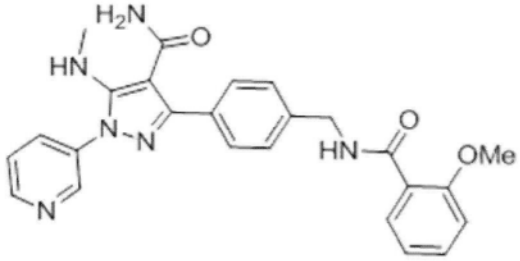
[1412] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.68mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.96mmol) 得到标题化合物(0.47mmol),为黄色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性):1.54 分钟,m/z 436.1[M+H]$^+$。

[1413] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1414] 改进的通用程序L,96小时,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃 -3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.23mmol)得到标题化合 物(80mg,0.18mmol,77%收率),为白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性): 1.35分钟,m/z 454.1[M+H]$^+$。UPLC-MS:(ES$^+$,长酸性):3.07分钟,m/z 454.0 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.17(t,J=5.9Hz,1H),7.75(d,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.34-7.28(m,2H),7.16(d,J=8.3Hz,1H), 7.06-7.02(m,1H),6.34(s,2H),4.96-4.91(m,1H),4.57(d,J=

5.9Hz,2H), 4.00-3.93(m,2H),3.90(s,3H),3.83-3.78(m,2H),2.28-2.23(m,2H)。

[1415] 实施例110:3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[1416] 

[1417] 3-(4-溴苯基)-5-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲腈

[1418] 将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲腈(0.53mmol)的MeOH(8mL) 溶液、多聚甲醛(1.59mmol)和甲醇钠(3.17mmol)在70℃加热1小时。然后, 将其冷却回到室温。加入硼氢化钠(5.29mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后小心地用水淬灭,并将水层用氯仿(3×20mL)萃取。将合并的 有机层经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(0.56mmol),为 灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.71分钟,m/z 355.9$[M+2]^+$。

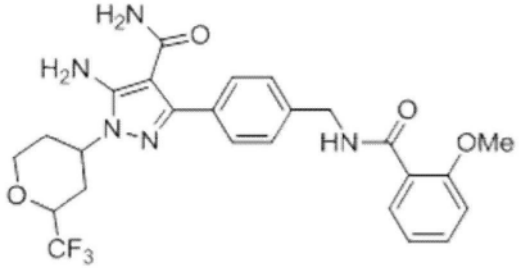
[1419] N-[[4-[4-氰基-5-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1420] 通用程序K,纯化后,使3-(4-溴苯基)-5-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲 腈(0.56mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.62mmol)得 到标题化合物(0.08mmol),灰白色固体。LC-MS(ES^+,短酸性):4.71分钟, m/z 439.2$[M+H]^+$。

[1421] 3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-5-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)吡唑-4-甲酰胺

[1422] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[4-氰基-5-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.11mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为灰 白色固体。UPLC-MS(ES^-,短酸性):1.32分钟,m/z 455.0$[M-H]^-$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):2.98分钟,m/z 457.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.84-8.83(m,1H),8.75(t,J=6.2Hz,1H),8.63(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.05-8.02 (m,1H),7.76(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.62-7.56(m,3H),7.51-7.46(m,1H),7.42(d,J=8.4Hz,2H),7.1(d,J=7.8Hz,1H),7.04(td,J=7.5,1.7Hz,1H),6.60(brs,1H), 4.56(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),2.58(s,3H)。

[1423] 实施例111:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-(三氟甲 基)四氢吡喃-4-基]吡唑-4-甲酰胺

[1424] 

[1425] N-[[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-亚基]氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1426] 将2-(三氟甲基)氧杂环己烷-4-酮(1.51mmol)的MeOH(15mL)溶液和肼 基甲酸叔丁酯(1.59mmol)在RT搅拌14h。然后将反应混合物用饱和NH_4Cl 水溶液淬灭并用DCM(×3)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并减 压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(1.29mmol),为黄色固体。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.50分钟,m/z 283.0[M+H]+。

[1427] N-[[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1428] 在0℃下,向N-[[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-亚基]氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.25mmol)的THF(6mL)溶液中加入硼烷四氢呋喃复合物溶液(1.0M在THF 中,2.5mmol)。之后,将反应混合物在RT下搅拌14小时。随后,反应混合物 用MeOH(2mL)淬灭。然后加入水并将水相用DCM(×3)萃取。将合并的 有机相用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到标题化合物(1.17mmol),为黄 色油状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.50分钟,m/z 301.0[M+H]+。

[1429] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-4-甲腈

[1430] 将氯化氢溶液(4M在二噁烷中,14.5mmol)加入到N-[[2-(三氟甲基)四氢 吡喃-4-基]氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.45mmol)中。之后,将混合物在室温下搅拌 15小时。形成沉淀并收集。将滤液减压浓缩,得到粗制[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4- 基]肼盐酸盐(250mg,1.13mmol,79%),为深橙色胶状物。然后按照通用程序H,在85℃下,纯化后,使[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]肼盐酸盐(1.13mmol) 和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.57mmol)得到标题化合物 (0.19mmol),为橙色胶状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.99分钟,m/z 416.9 [M+2]+。

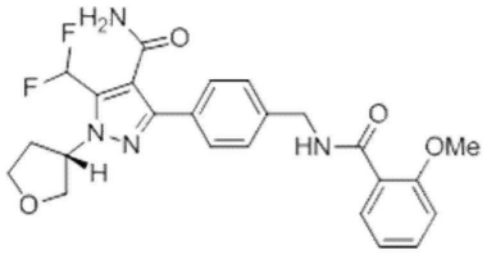
[1431] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1432] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4- 基]吡唑-4-甲腈(0.18mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.27mmol)得到标题化合物(0.09mmol),为橙色胶状物。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.72分钟,m/z 500.1[M+H]+。

[1433] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-4-甲酰胺

[1434] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(58mg,0.12mmol)得到标题化合 物(0.02mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.55分钟,m/z 518.1 [M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.60分钟,m/z 518.0[M+H]+。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.74(t,J=6.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.7,1.8Hz,1H), 7.51-7.41(m,5H),7.17-7.15(m,1H),7.06-7.04(m,1H),6.41(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.54-4.48(m,1H),4.18-4.13(m,2H),3.91(s,3H),3.67-3.60(m,1H), 2.08-1.85(m,4H)。

[1435] 实施例112:5-(二氟甲基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1436] 

[1437] 3-溴-5-(二氟甲基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-羧酸乙酯

[1438] 向(R)-(-)-3-羟基四氢呋喃(1.12mmol)、三苯基膦(1.12mmol)和3-溴-5-(二 氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(0.74mmol)的THF(3.5mL)溶液中加入偶氮二 羧酸二异丙酯(1.12mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后减压浓缩。进 一步纯化,得到(异构体2)。UPLC-MS(ES+,短酸性:异构体1):1.73分钟, m/z 340.9[M+2]+。UPLC-MS(ES+,短酸性:异构体2):1.63分钟,m/z 340.9 [M+2]+。

[1439] 3-溴-5-(二氟甲基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-羧酸

[1440] 将氢氧化钠(1M在水中,0.95mmol)加入到3-溴-5-(二氟甲基)-1-[(3S)-四 氢呋喃-3-基]吡唑-4-羧酸乙酯(0.32mmol)的THF(1.3mL)溶液中。然后将混 合物加热至50℃达16小时,冷却至室温,用HCl(1M水溶液)酸化至~pH1。 将各层分层。将水层用DCM(×3)萃取。将合并的有机萃取物经疏水玻璃料 过滤并减压浓缩,得到粗制标题化合物(0.32mmol),为灰白色固体,将其直接用于下一步。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.31分钟,m/z 312.8[M+2]+。

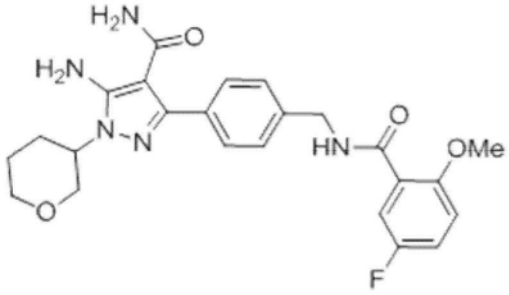
[1441] 3-溴-5-(二氟甲基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1442] 将一滴DMF加入到草酰氯(0.48mmol)和3-溴-5-(二氟甲基)-1-[(3S)-四氢 呋喃-3-基]吡唑-4-羧酸(0.32mmol)的DCM(3mL)溶液中。将混合物在室温 下搅拌1小时,冷却至0℃,然后小心加入氢氧化铵(28重量%在水中,1.90mmol)。 将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将混合物用水和DCM稀释并分层。将水 层用DCM(×3)萃取,合并的有机萃取物经疏水玻璃料过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(0.27mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.18分钟,m/z 311.8[M+2]+。

[1443] 5-(二氟甲基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1444] 通用程序C,纯化后,使[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]硼酸(0.15mmol)和3-溴-5-(二氟甲基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺 (0.10mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短 酸性):1.47分钟,m/z 471.0[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.36分钟, m/z 471.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75 (dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.68-7.61(m,3H),7.60(brs,1H),7.52-7.45(m,1H),7.40 (d,J=8.4Hz,2H),7.33(t,J=53.6Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.08-7.01(m, 1H),5.28-5.19(m,1H),4.53(d,J=6.1Hz,2H),4.14-4.03(m,2H),3.94-3.83(m,5H), 2.48-2.31(m,2H)。

[1445] 实施例113:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢 吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1446] 

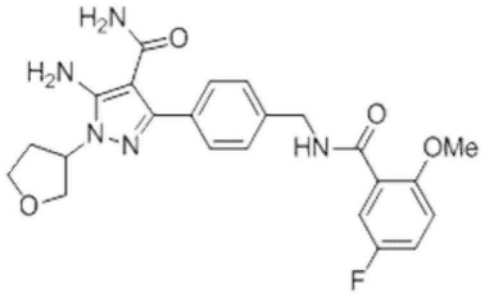
[1447] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1448] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.19mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.14mmol) 得到标题化合物(0.06mmol),为褐色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.60 分钟,m/z 450[M+H]$^+$。

[1449] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1450] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基) 苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.06mmol)得到标题化合物(0.03mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.41分钟,m/z 468.1[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):3.22分钟,m/z 468.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.83(t,J=6.2Hz,1H),7.51(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,2H),7.41 (d,J=8.4Hz,2H),7.34(m,1H),7.19(m,1H),6.42(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H), 4.30-4.19(m,1H),3.90(s,3H),3.88-3.80(m,2H),3.54(t,J=10.5Hz,1H), 3.36-3.26(m,1H),2.06-1.95(m,2H),1.79-1.59(m,2H)。

[1451] 实施例114:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢 呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1452] 

[1453] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1454] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.57mmol) 和四氢呋喃-3-基肼盐酸盐(0.68mmol)得到标题化合物(0.40mmol),为白色固 体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.68分钟,m/z 334.9[M+2]$^+$。

[1455] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

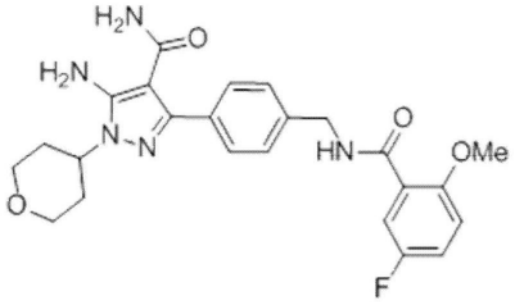
[1456] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.23mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.18mmol) 得到标题化合物(0.09mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.53 分钟,m/z 436[M+H]$^+$。

[1457] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-

基-吡唑-4-甲酰胺

[1458] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基) 苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.09mmol)得到标题化合物(0.07mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.35分钟,m/z 454.1$[M+H]^+$。^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.0Hz,1H),7.52(dd,J=9.2,3.3Hz,1H), 7.46(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.3Hz,2H),7.38-7.30(m,1H),7.19(dd,J= 9.1,4.3Hz,1H),6.40(s,2H),4.99-4.89(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.03-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.85-3.76(m,2H),2.30-2.21(m,2H)。

[1459] 实施例115:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢 吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1460] 

[1461] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1462] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.39g,5.29mmol)和四氢吡喃-4-基肼盐酸盐(1.00g,6.35mmol)得到标题化合物 (4.78mmol),为灰白色固体。LC-MS(ES^+,短酸性):5.64分钟,m/z 347.0$[M]^+$。

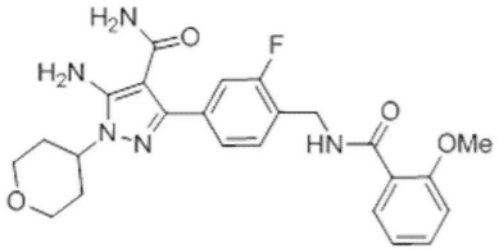
[1463] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1464] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(4.78mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(9.56mmol) 得到标题化合物(1.98mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.60 分钟,m/z 450.1$[M+H]^+$。

[1465] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲酰胺

[1466] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基) 苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(1.98mmol)得到标题化合物甲酰胺 (1.46mmol),为米色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.40分钟,m/z 468.1 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.14分钟,m/z 468.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.52(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.46(d,J =8.3Hz,2H),7.41(d,J=8.4Hz,2H),7.38-7.30(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz, 1H),6.38(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.42-4.27(m,1H),4.01-3.93(m,2H),3.90(s,3H),3.48-3.37(m,2H),2.05-1.91(m,2H),1.82-1.72(m,2H)。

[1467] 实施例116:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1468] 

[1469] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1470] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.88mmol)和四氢吡喃-4-基肼盐酸盐(1.05mmol)得到标题化合物(0.60mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.76分钟,m/z 366.9$[M+2]^+$。

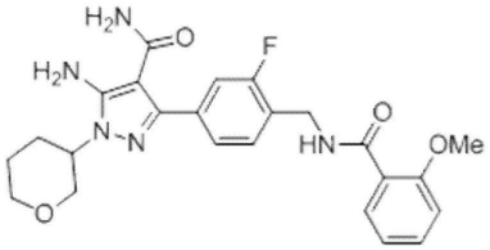
[1471] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1472] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.60mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1.27mmol) 得到标题化合物(0.49mmol),为棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.56 分钟,m/z 450.1$[M+H]^+$。

[1473] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1474] 通用M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.26mol)得到标题化合物(0.10mmol),为灰 白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.35分钟,m/z 468.0$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.08分钟,m/z 468.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.72(t,J=5.9Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),7.34-7.23 (m,2H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.32(s,2H),4.57(d,J=6.1Hz, 2H),4.40-4.33(m,1H),3.99-3.95(m,2H),3.91(s,3H),3.46-3.39(m,2H),2.03-1.93 (m,2H),1.79-1.75(m,2H)。

[1475] 实施例117:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1476] 

[1477] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

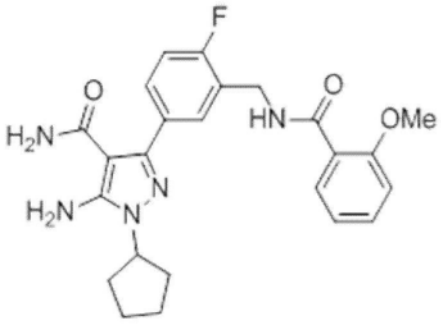
[1478] 通用K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲 腈(0.20mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.43mmol)得 到标题化合物(0.16mmol),为褐色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.62分 钟,m/z 450.0$[M+H]^+$。

[1479] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1480] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2-

氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.16mmol)得到标题化合物(0.09mmol)，为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.42分钟,m/z 468.0$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.24分钟,m/z 468.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.72(t,J=5.9Hz,1H),7.75(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.33-7.26 (m,2H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.35(s,2H),4.57(d,J=6.0Hz, 2H),4.30-4.22(m,1H),3.91(s,3H),3.89-3.83(m,2H),3.54(t,J=10.5Hz,1H), 3.39-3.26(m,1H),2.03-1.98(m,2H),1.77-1.65(m,2H)。

[1481] 实例118:5-氨基-1-环戊基-3-[4-氟-3-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1482] 

[1483] N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1484] 向冷却至0℃的5-溴-2-氟苯甲腈(2.50mmol)的THF(15mL)溶液中滴加 硼烷四氢呋喃复合物溶液(1M在THF中,7.5mL,7.50mmol)。将反应在0℃ 下搅拌20分钟,然后在室温下搅拌16小时。逐滴用MeOH(15mL)淬灭反应 混合物并将溶液减压浓缩。然后将油状物在NaOH(1M)水溶液和EtOAc之间 分层。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗制(5-溴 -2-氟-苯基)甲胺(629mg),为无色油状物。将油状物用THF(10mL)溶解并冷 却至0℃。然后依次加入2-甲氧基苯甲酰氯(2.75mmol)和N,N-二异丙基乙胺(7.50mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在室温下搅拌16小时。混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,减压除去有机物。然后将残余物用EtOAc萃 取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。然后将残余物纯化, 得到标题化合物(1.30mmol),为无色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.75 分钟,m/z 339.9$[M+2]^+$。

[1485] N-[[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

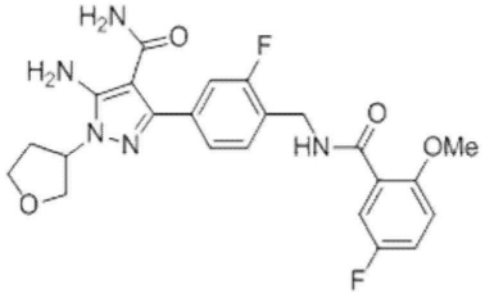
[1486] 通用程序R,纯化后,使N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(1.30mmol)得到标题化合物(1.26mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.92分钟,m/z 386.0$[M+H]^+$。

[1487] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-氟-3-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1488] 通用程序D,纯化后,使N-[[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.65mmol)和5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4- 甲酰胺(0.62mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.56分钟,m/z 452.1.0$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.59分 钟,m/z 452.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.71(t,J=5.9Hz,1H), 7.69(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.52(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),7.46-7.44(m,1H), 7.42-7.36(m,1H),7.26(dd,J=10.0,8.5Hz,1H),7.15-

7.11(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.31(s,2H),4.64-4.54(m,3H),3.84(s,3H),1.98-1.90(m,2H),1.90-1.81(m, 2H),1.81-1.69(m,2H),1.61-1.50(m,2H)。

[1489] 实施例119:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1- 四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1490] 

[1491] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1492] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(150mg,0.53mmol)和四氢呋喃-3-基肼盐酸盐(0.64mmol)得到标题化合物(0.53mmol), 为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.72分钟,m/z 352.8$[M+2]^+$。

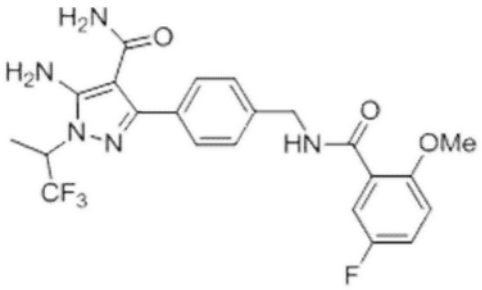
[1493] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1494] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.23mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.32mmol)得到标题化合物(0.20mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.59分钟,m/z 454.0$[M+H]^+$。

[1495] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1496] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.20mmol)得到标题化合物(0.16mmol), 为米色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.40分钟,m/z 494.0$[M+Na]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.20分钟,m/z 472.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.82(t,J=6.1Hz,1H),7.50(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.43(t,J=8.0Hz,1H), 7.37-7.28(m,3H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.34(s,2H),4.97-4.91(m,1H),4.56(d,J=5.9Hz,2H),4.01-3.93(m,2H),3.90(s,3H),3.83-3.78(m,2H), 2.28-2.23(m,2H)。

[1497] 实施例120:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1498] 

[1499] N-[(2,2,2-三氟-1-甲基-亚乙基)氨基]苯甲酰胺

[1500] 通用程序S,洗涤后,使苯甲酰肼(49.9mmol)和1,1,1-三氟丙酮(74.9mmol) 得到标题化合物,为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.45分钟,m/z 230.9 $[M+H]^+$。

[1501] N'-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)苯甲酰肼

[1502] 向冷却至0℃的N-[(2,2,2-三氟-1-甲基-亚乙基)氨基]苯甲酰胺(21.7mmol) 的THF(50mL)溶液中滴加硼烷四氢呋喃复合物溶液(1M在THF中, 43.44mmol)。使反应回到室温并搅拌14小时。将反应冷却至0℃,用MeOH(20mL)淬灭,然后使其回到室温。将混合物蒸发并加入DCM(75mL)。过滤 浆液以去除不溶物质。有机层用饱和氯化铵(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过 滤并减压浓缩。将石油醚(50mL)加入到黄色油状物中,导致固体舍去。溶剂 减少50%,浆液在冰浴中冷却并过滤。将固体用石油醚(25mL)洗涤,得到标题化合物,为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.41分钟,m/z 232.9$[M+H]^+$。

[1503] (2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼盐酸盐

[1504] 按照通用程序U,N'-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)苯甲酰肼(4.0g,17.2mmol) 得到(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼盐酸盐(1.7g,10.3mmol,60%收率),为白色固 体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):9.65(brs,2H),5.97(brs,1H),3.87-3.80(m, 1H),1.28(d,J=6.8Hz,3H)。

[1505] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[1506] 向2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(7.98mmol)的EtOH(50mL)溶液中加入三乙胺(31.9mmol)。搅拌10分钟后,加入(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼 盐酸盐(12.0mmol)。将反应混合物加热至80℃达14小时,冷却并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(7.24mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.91分钟,m/z 360.9$[M+2]^+$。

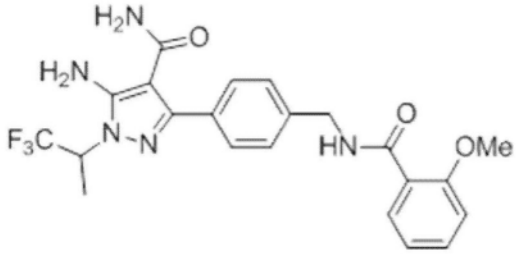
[1507] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1508] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(4.26mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(2.51mmol)得到标题化合物(2.17mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.71分钟,462.0$[M+H]^+$。

[1509] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1510] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基) 吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.83mmol)得到标题化合物 (0.42mmol),白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.55分钟,m/z 480.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.57分钟,m/z 480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.52(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.48-7.41(m, 4H),7.37-7.32(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.67(s,2H),5.35-5.24(m, 1H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),1.62(d,J=6.9Hz,3H)。

[1511] 实施例121:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)甲酰胺

[1512] 

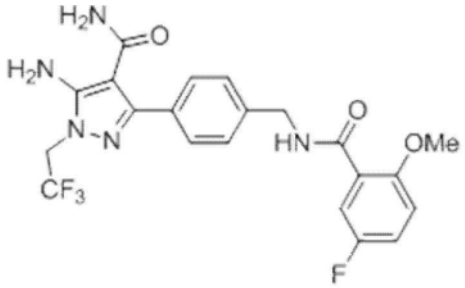
[1513] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1514] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(0.92mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (1.39mmol)得到标题化合物(0.41mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.66分钟,m/z 444.0[M+H]+。

[1515] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1516] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基- 乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.40mmol)得到标题化合物(0.182mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.48分钟,m/z 462.0 [M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.42分钟,m/z 461.9[M+H]+。1H NMR(400 MHz,DMSO-d6,δ):8.74(t,J=6.2Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.8Hz,1H), 7.51-7.42(m,5H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.04(td,J=7.5,1.0Hz,1H),6.67(brs, 2H),5.33-5.26(m,1H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),1.62(d,J=6.8Hz, 3H)。

[1517] 实施例122:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺

[1518] 

[1519] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈

[1520] 将三乙胺(380.13mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(25.0g,95.03mmol)的EtOH(600mL)溶液搅拌10分钟,然后加入2,2,2-三氟乙基肼(70重量%在水中,142.54mmol),以几乎立即得到澄清的橙色溶液,在2-3分 钟内从22-29℃放热。然后将所得混合物加热回流5小时。一旦反应完成,将反 应混合物减压浓缩,以得到橙色固体。进一步纯化,得到标题化合物(25.3g, 73.31mmol,77%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.78分钟, m/z 346.8[M+2]+。

[1521] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

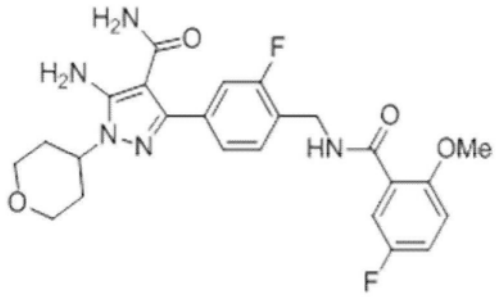
[1522] 将5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈(29.0mmol)、三氟 -

[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(58.03mmol)、碳酸铯(86.92mmol)、2-双环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(2.03mmol)、THF(120mL) 和水(60mL)的混合物在RT在真空下脱气并用氮气冲洗三次。然后加入乙酸 钯(II)(1.01mmol)并将混合物再次脱气。将反应混合物加热回流2h,冷却并 用水(100mL)和EtOAc(200mL)稀释,经Celite®过滤并分离。将水层用EtOAc (100mL)萃取,将合并的有机萃取物用水洗涤,然后用硫酸镁干燥。进一步纯 化,得到固体,使用在热THF和EtOAc(100mL,1:1)中形成浆液进一步纯 化并用石油醚沉淀,并搅拌至冷。将产物过滤并用石油醚洗涤,以得到标题化合物(24.7mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.61分钟,m/z 448.0[M+H]+。

[1523] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1524] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(30.40mmol)加入硫酸(304mmol)和TFA(912mmol)的溶液, 以得到浅棕色溶液。将反应混合物加热至58℃达5小时,冷却并缓慢倒入冰冷 却的碳酸氢钠(153.2g,1824mmol)的水(750mL)溶液中,然后用EtOAc(3 ×250ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压 浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(28.4mmol)。UPLC-MS(ES-,短酸性): 1.44分钟,m/z 463.7[M-H]-。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.31分钟,m/z 465.9 [M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.85(t,J=6.0Hz,1H),7.52(dd,J= 9.2,3.3Hz,1H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),7.38-7.32(m,1H), 7.19(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.68(s,2H),4.94(q,J=9.0Hz,2H),4.56(d,J=6.1 Hz,2H),3.90(s,3H)。

[1525] 实施例123:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1- 四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1526] 

[1527] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

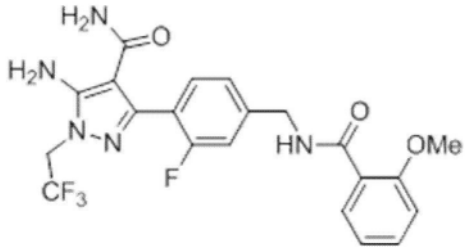
[1528] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.22mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲基-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.31mmol)得到标题化合物(0.22mmol,假定定量收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.61分钟,m/z 468.0[M+H]+。

[1529] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲酰胺

[1530] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.22mmol)得到标题化合物(0.15mmol), 为米

色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.40分钟,m/z 507.9[M+Na]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.20分钟,m/z 486.1[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ): 8.81(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.3,3.4Hz,1H),7.46-7.39(m,1H),7.37-7.27 (m,3H),7.19(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.32(s,2H),4.57(d,J=5.9Hz,2H), 4.40-4.32(m,1H),3.96(dd,J=11.5,3.4Hz,2H),3.90(s,3H),3.47-3.37(m,2H),2.03-1.96(m,2H),1.79-1.75(m,2H)。

[1531] 实施例124:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1532] 

[1533] 5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈

[1534] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.73mmol)和2,2,2-三氟乙基肼(70重量%在水中,0.87mmol)得到标题化合 物(0.47mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.72分钟,m/z 362.8 [M]+。

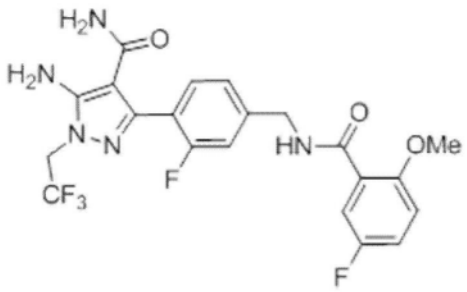
[1535] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1536] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 -4-甲腈(0.23mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.34mmol), 得到标题化合物(0.21mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.56 分钟,m/z 448.0[M+H]+。

[1537] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1538] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 -3-基]-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.21mmol)得到标题化合物 (0.15mmol),为米色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.41分钟,m/z 488.0 [M+Na]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.22分钟,m/z 466.0[M+H]+。1H NMR(400 MHz,DMSO-d6,δ):8.79(t,J=6.1Hz,1H),7.73(dd,J=7.5,1.8Hz,1H), 7.50-7.46(m,1H),7.45-7.38(m,1H),7.27-7.24(m,2H),7.16(d,J=8.1Hz,1H), 7.06-7.02(m,1H),6.64(s,2H),4.99-4.93(m,2H),4.56(d,J=5.9Hz,2H),3.91(s, 3H)。

[1539] 实施例125:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1540] 

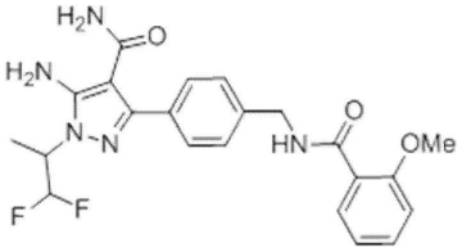
[1541] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1542] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈(0.23mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.33mmol)得到标题化合物(0.20mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.61分钟,m/z 466.1[M+H]$^+$。

[1543] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1544] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.20mmol)得到标题化合物(0.12mmol),为米色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.46分钟,m/z 506.0 [M+Na]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.34分钟,m/z 484.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.89(t,J=6.1Hz,1H),7.50(dd,J=9.2,3.5Hz,1H), 7.45-7.38(m,1H),7.37-7.32(m,1H),7.25(d,J=9.2Hz,2H),7.19(dd,J=9.1,4.2 Hz,1H),6.64(s,2H),4.99-4.93(m,2H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H)。

[1545] 实施例126:5-氨基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1546] 

[1547] N-[(2,2-二氟-1-甲基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1548] 改进的通用程序E,在60℃,用肼基甲酸叔丁酯(1.51mmol)和1,1-二氟- 丙-2-酮(1.82mmol)得到粗制标题化合物(1.51mmol),为白色固体。UPLC-MS (ES$^-$,短酸性):1.45分钟,m/z 206.8[M-H]$^-$。

[1549] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[1550] 通用程序O,在室温下,纯化后,使N-[(2,2-二氟-1-甲基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.58mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.46mmol) 得到标题化合物(0.43mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.83 分钟,m/z 340.6[M]$^+$。

[1551] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

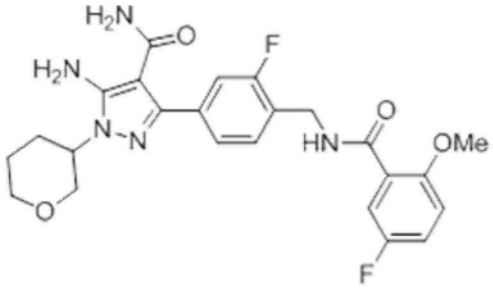
[1552] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(0.15mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.22mmol), 得到标题化合物(0.08mmol),白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.60分 钟,m/z 426.0[M+H]$^+$。

[1553] 5-氨基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1554] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡

唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.08mmol)得到标题化合物(0.04mmol)，为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.43分钟,m/z 444.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.25分钟,m/z 444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.74(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.51-7.38(m,5H),7.15(d,J =8.3Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.53(s,2H),6.21(dt,J=55.7,5.3Hz,1H), 4.85-4.70(m,1H),4.54(d,J=6.2Hz,2H),3.89(s,3H),1.44(d,J=6.7Hz,3H)。

[1555] 实施例127:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1- 四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1556] 

[1557] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1558] 通用程序H,纯化后,使四氢吡喃-3-基肼盐酸盐(0.77mmol)和2-[(4-溴-3- 氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.64mmol)得到标题化合物(0.20mmol),为 灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.85分钟,m/z 366.9$[M+2]^+$。

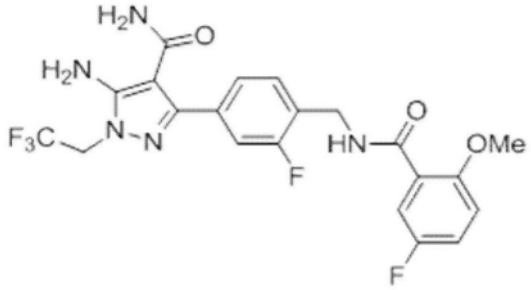
[1559] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1560] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.18mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基氨基]甲基]硼烷钾(106mg,0.37mmol)得到标题化合物(54mg,0.12mmol,66％收率),为棕色固体。UPLC-MS (ES^+,短酸性):1.68分钟,m/z 468.0$[M+H]^+$。

[1561] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1562] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(54mg,0.12mmol)得到标题化合 物(20mg,0.04mmol,36％收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.47分钟,m/z 485.9$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.37分钟,m/z 486.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.81(t,J=6.0Hz,1H),7.50(dd,J= 9.2,3.3Hz,1H),7.44-7.40(m,1H),7.37-7.26(m,3H),7.19(dd,J=9.3,4.3Hz,1H), 6.35(s,2H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),4.30-4.22(m,1H),3.90(s,3H),3.87-3.82(m, 2H),3.58-3.48(m,1H),3.37-3.27(m,1H),2.03-1.98(m,2H),1.77-1.65(m,2H)。

[1563] 实施例128:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1564] 

[1565] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈

[1566] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10％MeOH的DCM溶液 洗脱后,使2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(500mg,1.78mmol)和 2,2,2-三氟乙基肼(70重量％在水中,31μL,2.13mmol)得到5-氨基-3-(4-溴-3- 氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲腈(132mg,0.36mmol,20％收率),为棕 色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.82分钟,m/z 362.7$[M]^+$。

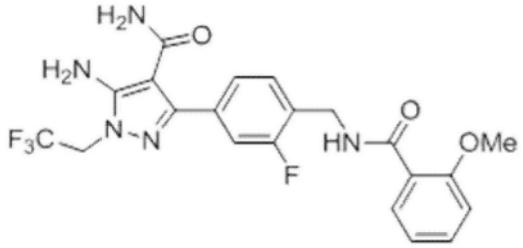
[1567] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1568] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 -4-甲腈(0.18mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.27mmol)得到标题化合物(0.12mmol),为浅橙色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.68分钟,m/z 465.9$[M+H]^+$。

[1569] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1570] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.12mmol)得到标题化合物 (22mg,0.05mmol,39％收率),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.50分钟,m/z 484.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.44分钟,m/z 484.0 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.82(t,J＝5.9Hz,1H),7.51(dd,J＝ 9.7,3.7Hz,1H),7.47-7.40(m,1H),7.37-7.27(m,3H),7.19(dd,J＝9.1,4.3Hz,1H), 6.63(s,2H),4.95(q,J＝9.3Hz,2H),4.57(d,J＝6.5Hz,2H),3.90(s,3H)。

[1571] 实施例129:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1572] 

[1573] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

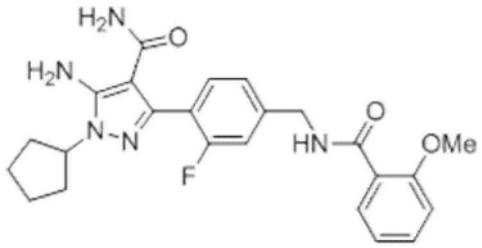
[1574] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑 -4-甲腈(0.18mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.27mmol) 得到标

题化合物(0.07mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.63 分钟,m/z 448.0[M+H]$^+$。

[1575] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1576] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]-2-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(27mg,0.06mmol)得到标题化合物(0.03mmol,54%收率),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.45分钟, m/z 466.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.32分钟,m/z 466.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.8Hz, 1H),7.51-7.42(m,2H),7.35-7.28(m,2H),7.16(d,J=7.7Hz,1H),7.07-7.01(m, 1H),6.61(s,2H),5.00-4.90(m,2H),4.57(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H)。

[1577] 实施例130:5-氨基-1-环戊基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1578] 

[1579] 5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[1580] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.71mmol)和环戊基肼盐酸盐(0.85mmol)得到标题化合物,为黄色胶状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.95分钟,m/z 350.8[M+2]$^+$。

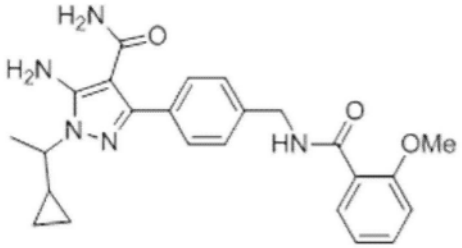
[1581] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1582] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.37mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.41mmol)得到 标题化合物(0.32mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.70分钟, m/z 434.1[M+H]$^+$。

[1583] 5-氨基-1-环戊基-3-[2-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1584] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-3-氟- 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.32mmol)得到标题化合物(0.07mmol),为白 色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.53分钟,m/z 452.1[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):3.52分钟,m/z 452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.79(t,J=6.0Hz,1H),7.74(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.52-7.46(m,1H),7.43-7.37 (m,1H),7.26-7.21(m,2H),7.19-7.14(m,1H),7.04(td,J=11.2,0.9Hz,1H),6.29 (s,2H),4.66-4.59(m,1H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),3.91(s,3H),2.02-1.73(m,6H), 1.64-1.56(m,2H)。

[1585] 实施例131:5-氨基-1-(1-环丙基乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1586] 

[1587] N-[1-环丙基亚乙基氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1588] 按照通用程序E,用环丙基甲基酮(0.60mL,6.06mmol)和肼基甲酸叔丁 酯(880mg,6.66mmol)得到标题化合物(6.06mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):7.35(brs,1H),1.80-1.71(m,1H),1.63(s,3H),1.50(s,9H),0.77 (s,2H),0.75(s,2H)。

[1589] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环丙基乙基)吡唑-4-甲腈

[1590] 向N-[1-环丙基亚乙基氨基]氨基甲酸叔丁酯(6.05mmol)的THF(20mL) 溶液中加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M在THF中,10.3mmol)。将反应在室温搅拌2小时,然后减压除去挥发物。用MeOH(20mL)溶解残余物并加入浓 盐酸(30.3mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌16小时并减压浓缩。用EtOH (10mL)溶解残余物,然后加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(100mg, 0.38mmol)和三乙胺(1.9mmol)。将反应混合物加热回流并搅拌16小时。然后 减压除去所有挥发物,并将残余物纯化,以得到标题化合物(0.33mmol),为灰 白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.95分钟,m/z 332.9$[M+2]^+$。

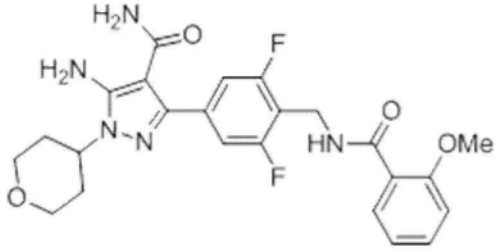
[1591] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环丙基乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1592] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环丙基乙基)吡唑-4-甲腈(0.33mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.48mmol)得到 标题化合物(0.12mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.67分钟, m/z 416.1$[M+H]^+$。

[1593] 5-氨基-1-(1-环丙基乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1594] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环丙基乙基)吡唑-3-基] 苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.12mmol)得到标题化合物(0.06mmol),为固 体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.47分钟,m/z 434.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+, 长酸性):3.35分钟,m/z 434.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t, J=6.4Hz,1H),7.75(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.15(d,J=8.2Hz, 1H),7.06-7.02(m,1H),6.26(s,2H),4.54(d,J=6.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.71-3.64(m,1H),1.41(d,J=6.6Hz,3H),1.33-1.23(m,1H),0.58-0.51(m,1H),0.40-0.34 (m,2H),0.28-0.22(m,1H)。

[1595] 实施例132:5-氨基-3-[3,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1596] 

[1597] 5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1598] 改进的通用程序H,在RT下,用2-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙 二腈(0.98mmol)和四氢吡喃-4-基肼盐酸盐(1.18mmol)得到粗制标题化合物 (0.98mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.82分钟,m/z 339.0$[M]^+$。

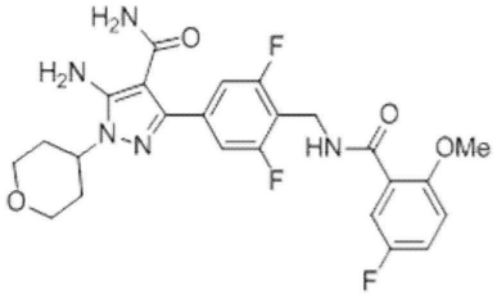
[1599] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1600] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1.09mmol)和5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.49mmol)得到标题化合物(0.13mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.62 分钟,m/z 468.1$[M+H]^+$。

[1601] 5-氨基-3-[3,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1602] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.13mmol)得到标题化合物(0.01mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.40分钟,m/z 486.1 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.18分钟,m/z 486.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.57(t,J=5.5Hz,1H),7.73(dd,J=7.8,1.8Hz,1H), 7.51-7.44(m,1H),7.26-7.19(m,2H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.05-7.01(m,1H), 6.27(brs,2H),4.58(d,J=5.6Hz,2H),4.43-4.32(m,1H),4.00-3.93(m,2H),3.88 (s,3H),3.43(t,J=11.9Hz,2H),2.04-1.94(m,2H),1.79-1.75(m,2H)。

[1603] 实施例133:5-氨基-3-[3,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1604] 

[1605] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

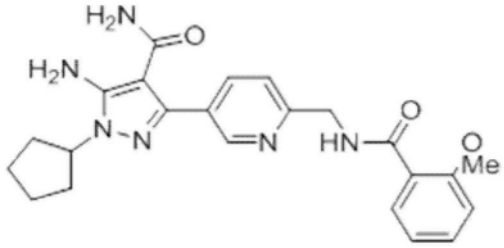
[1606] 通用程序K,用三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.99mmol)和5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(0.49mmol)得到粗制标题化合物(0.49mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.67分钟,m/z 486.0$[M+H]^+$。

[1607] 5-氨基-3-[3,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲酰胺

[1608] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3- 基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.49mmol)得到标题化合物 (0.09mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.45分钟,m/z 504.1 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):

3.31分钟,m/z 504.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.67(t,J＝5.6Hz,1H),7.48(dd,J＝9.0,3.3Hz,1H), 7.36-7.30(m,1H),7.26-7.13(m,3H),6.27(brs,2H),4.58(d,J＝5.5Hz,2H), 4.43-4.33(m,1H),3.99-3.94(m,2H),3.87(s,3H),3.43(t,J＝11.1Hz,2H),2.03-1.93(m,2H),1.79-1.74(m,2H)。

[1609] 实施例134:5-氨基-1-环戊基-3-[6-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺

[1610] 

[1611] N-[(5-溴-2-吡啶基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1612] 在0℃,向(5-溴-2-吡啶基)甲胺(1.60mmol)的DMF(4mL)溶液中加 入N,N-二异丙基乙胺(4.81mmol)。搅拌10分钟后,缓慢加入2-甲氧基苯甲酰 氯(3.21mmol)。将反应混合物温热至RT并在氮气下搅拌18小时。混合物用饱 和碳酸氢钠水溶液淬灭并用EtOAc稀释。将各层分层,水层用EtOAc萃取。将 合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。进一步纯化,得到标题化合物(0.92mmol),为浅黄色油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.53 分钟,m/z 322.8[M+2]$^+$。

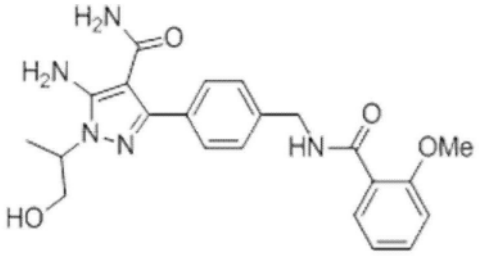
[1613] [6-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-3-吡啶基]硼酸

[1614] 在-78℃,向N-[(5-溴-2-吡啶基)甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(240mg,0.75mmol)的THF(10mL)溶液中缓慢加入硼酸三异丙酯(0.35mL,1.50mmol)。逐滴加 入正丁基锂(2.5M在己烷中,0.90mL,2.24mmol)的溶液,并将该混合物在-78℃ 搅拌1h,然后使其回到-20℃达1.5小时。用盐酸(2M)淬灭反应混合物,用饱 和碳酸氢钠水溶液中和并用EtOAc分层。水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃 取物经疏水玻璃料过滤并减压浓缩,以得到标题化合物(0.86mmol),其以原样 用于下一步。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):0.99分钟,m/z 287.0[M+H]$^+$。

[1615] 5-氨基-1-环戊基-3-[6-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-3-吡啶基]吡唑-4-甲酰胺

[1616] 按照通用程序D,纯化后,使[6-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]-3-吡啶基] 硼酸(0.86mmol)和5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲酰胺得到标题化合物 (0.09mmol),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.36分钟,m/z 435.1 [M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.07分钟,m/z 435.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.99(t,J＝6.1Hz,1H),8.64(m,1H),7.88(dd,J＝8.1,2.2Hz, 1H),7.84(dd,J＝7.7,1.8Hz,1H),7.50-7.47(m,1H),7.42(d,J＝8.5Hz,1H),7.18 (dd,J＝8.6,0.9Hz,1H),7.01(td,J＝7.6,1.2Hz,1H),6.23(s,2H),4.68-4.59(m, 3H),3.95(s,3H),2.02-1.86(m,4H),1.85-1.76(m,2H),1.65-1.55(m,2H)。

[1617] 实施例135:5-氨基-1-(2-羟基-1-甲基-乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1618] 

[1619] N-[(2-羟基-1-甲基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1620] 通用程序E,用肼基甲酸叔丁酯(7.57mmol)和羟基丙酮(9.08mmol)得 到标题化合物(7.57mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.07 分钟,m/z 188.9[M+H]$^+$。

[1621] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[1622] 通用程序O,纯化后,使N-[(2-羟基-1-甲基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(7.39mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)得到标题化合物(0.28mmol),为灰白色固体。UPLC(ES$^+$,短酸性):1.59分钟,322.9m/z [M+2]$^+$。

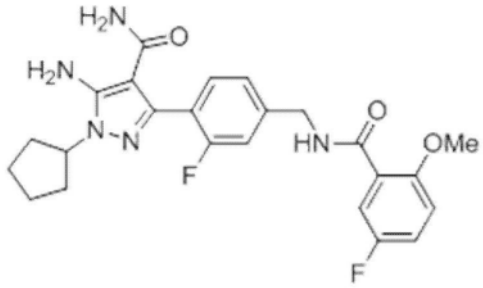
[1623] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1624] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.72mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈 (0.28mmol)得到标题化合物(0.22mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):1.42分钟,406.1m/z[M+H]$^+$。

[1625] 5-氨基-1-(2-羟基-1-甲基-乙基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1626] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-羟基-1-甲基-乙基)吡唑 -3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.22mmol)得到标题化合物(0.07mmol), 为浅棕色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.25分钟,424.1m/z[M+H]$^+$。UPLC-MS (ES$^+$,长酸性):2.78分钟,424.1m/z[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.74(t,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.16(d,J =8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.24(s,2H),4.89(t,J=5.4Hz,1H),4.55(d,J=5.9 Hz,2H),4.36-4.27(m,1H),3.90(s,3H),3.70-3.62(m,2H),1.29(d,J=6.7Hz,3H)。

[1627] 实施例136:5-氨基-1-环戊基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1628] 

[1629] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

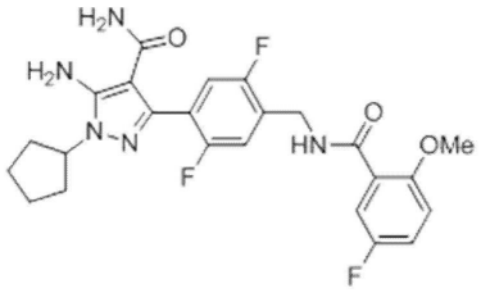
[1630] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

(0.28mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(89mg, 0.31mmol)得到标题化合物(126mg,0.28mmol,99%),为黄色固体。UPLC-MS (ES+,短酸性):1.75分钟,m/z 452.1[M+H]+。

[1631] 5-氨基-1-环戊基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1632] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺得到标题化合物(66mg,0.14mmol,47% 收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.58分钟,m/z 470.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.63分钟,m/z 470.1[M+H]+。1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.88(t,J=6.0Hz,1H),7.50(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.42-7.32(m, 2H),7.25-7.17(m,3H),6.28(s,2H),4.66-4.59(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.91 (s,3H),2.03-1.73(m,6H),1.63-1.53(m,2H)。

[1633] 实施例137:5-氨基-1-环戊基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1634] 

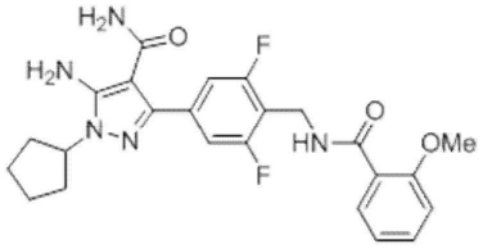
[1635] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1636] 通用程序K,在甲醇中重结晶后,使5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-环戊 基-吡唑-4-甲腈(0.39mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.58mmol)得到标题化合物(0.23mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.83 分钟,m/z 470.1[M+H]+。

[1637] 5-氨基-1-环戊基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1638] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.22mmol)得到标题化合物(0.13mmol), 为浅棕色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.66分钟,m/z 488.2[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.80分钟,m/z 488.2[M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.86(t,J=6.0Hz,1H),7.49(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.37-7.32(m,1H),7.27-7.17 (m,3H),6.23(s,2H),4.66-4.58(m,1H),4.55(d,J=6.9Hz,2H),3.90(s,3H),2.02-1.92(m,2H),1.91-1.83(m,2H),1.82-1.72(m,2H),1.63-1.52(m,2H)。

[1639] 实施例138:5-氨基-1-环戊基-3-[3,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1640] 

[1641] 5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[1642] 通用程序H,在RT下,纯化后,使环戊基肼盐酸盐(0.47mmol)和2-[(4- 氯-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.39mmol)得到标题化合物 (0.31mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.13分钟,m/z 323.0 $[M]^+$。

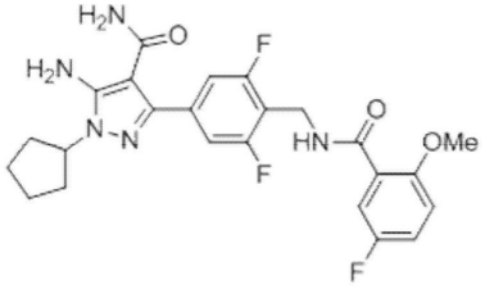
[1643] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1644] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4- 甲腈(0.16mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.31mmol) 得到标题化合物(0.11mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.86 分钟,m/z 452.1$[M+H]^+$。

[1645] 5-氨基-1-环戊基-3-[3,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1646] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.11mmol)得到标题化合物(0.08mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.64分钟,m/z 470.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.80分钟,m/z 470.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.56(t,J=5.5Hz,1H),7.73(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.50-7.43(m,1H),7.25-7.17 (m,2H),7.13(d,J=8.3Hz,1H),7.05-6.99(m,1H),6.20(s,2H),4.68-4.54(m,3H), 3.87(s,3H),2.05-1.73(m,6H),1.65-1.51(m,2H)。

[1647] 实施例139:5-氨基-1-环戊基-3-[3,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1648] 

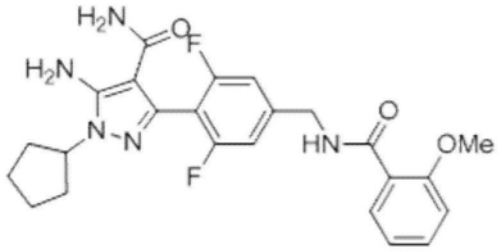
[1649] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1650] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4- 甲腈(0.16mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.39mmol)得到标题化合物(20mg,0.04mmol,27%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.91分钟,m/z 470.1$[M+H]^+$。

[1651] 5-氨基-1-环戊基-3-[3,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1652] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.04mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.69分钟,m/z 488.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.92分钟,m/z 488.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.66(t,J=5.6Hz,1H),7.47(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.37-7.28(m,1H),7.25-7.12 (m,3H),6.20(s,2H),4.67-4.52(m,3H),3.86(s,3H),2.05-1.73(m,6H),1.65-1.52 (m,2H)。

[1653] 实施例140:5-氨基-1-环戊基-3-[2,6-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1654] 

[1655] 5-氨基-3-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1656] 通用程序H,在不存在三乙胺下,用水合肼(55-60%在水中,1.43mmol) 和2-[(4-溴-2,6-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.19mmol)得到粗制标题化 合物(1.17mmol),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.42分钟,m/z 300.8$[M+2]^+$。

[1657] 5-氨基-3-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[1658] 按照通用程序N,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-1H-吡唑-4-甲 腈(350mg,1.17mmol)和溴代环戊烷(1.76mmol)得到5-氨基-3-(4-溴-2,6-二 氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈和标题化合物(3:2比例)(0.80mmol)的混合物, 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.86和1.92分钟,m/z 368.9$[M+2]^+$。

[1659] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-3,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

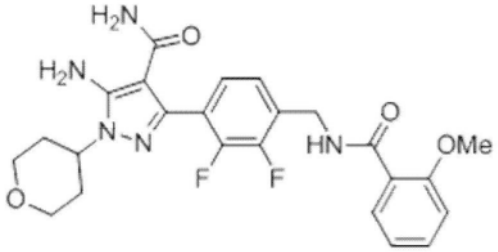
[1660] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4- 甲腈和3-氨基-5-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(0.33mmol)和三氟 -[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.36mmol)得到标题化合物 (0.12mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.72分钟,m/z 452.1 $[M+H]^+$。

[1661] 5-氨基-1-环戊基-3-[2,6-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1662] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-3,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.12mmol)得到标题化合物(0.03mmol),为 白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.56分钟,m/z 470.1$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.60分钟,m/z 470.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.81(t,J=6.2Hz,1H),7.72(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.52-7.45(m,1H),7.17-7.13 (m,3H),7.06-7.00(m,1H),6.28(brs,2H),4.67-4.60(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz, 2H),3.90(s,3H),2.03-1.92(m,2H),1.90-1.72(m,4H),1.62-1.52(m,2H)。

[1663] 实施例141:5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-

四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1664] 

[1665] 5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1666] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-2,3-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(200mg,0.79mmol)和四氢吡喃-4-基肼盐酸盐(144mg,0.94mmol)得到标题化合物(0.65mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.68分钟,m/z 339.0[M]+。

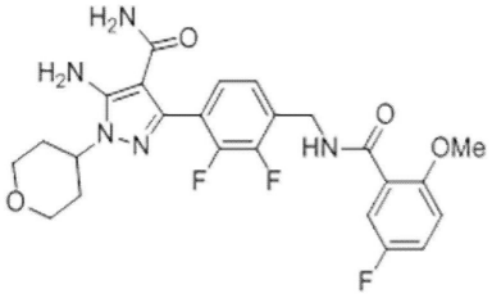
[1667] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1668] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基- 吡唑-4-甲腈(0.32mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.65mmol)得到标题化合物(0.24mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES+,短 酸性):1.55分钟,m/z 468.1[M+H]+。

[1669] 5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1670] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(112mg,0.24mmol)得到标题化合 物(78mg,0.16mmol,67%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.40分钟,m/z 486.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.12分钟,m/z 486.2 [M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J=6.0Hz,1H),7.78-7.72(m, 1H),7.53-7.45(m,1H),7.29-7.19(m,2H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.07-7.01(m,1H),6.31(s,2H),4.60(d,J=6.0Hz,2H),4.43-4.32(m,1H),4.00-3.93(m,2H), 3.91(s,3H),3.45-3.39(m,2H),2.01-1.90(m,2H),1.82-1.73(m,2H)。

[1671] 实施例142:5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1672] 

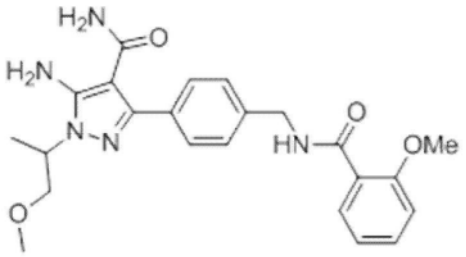
[1673] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1674] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(106mg,0.31mmol)和三氟-[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲 基]硼氢化物(181mg,0.63mmol)得到标题化合物(124mg,0.26mmol,82% 收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.60分钟,m/z 486.1[M+H]+。

[1675] 5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲酰胺

[1676] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3- 基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.25mmol)得到标题化合物 (0.12mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.44分钟,m/z 504.1 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.24分钟,m/z 504.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.87(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2,3.3Hz,1H), 7.38-7.33(m,1H),7.24-7.18(m,3H),6.31(s,2H),4.60(d,J=6.2Hz,2H), 4.42-4.34(m,1H),3.98-3.94(m,2H),3.90(s,3H),3.46-3.39(m,2H),2.00-1.90(m, 2H),1.78-1.76(m,2H)。

[1677] 实施例143:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1678] 

[1679] N-[(2-甲氧基-1-甲基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1680] 通用程序E,用肼基甲酸叔丁酯(3.78mmol)和甲氧基丙酮(2.27mmol) 得到标题化合物(2.27mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.36 分钟,m/z 202.9$[M+H]^+$。

[1681] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[1682] 按照通用程序O,纯化后,将N-[(2-甲氧基-1-甲基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔 丁酯(830mg,4.11mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol) 得到标题化合物(0.18mmol)。UPLC-MS(短酸性):1.82分钟,337m/z$[M+2]^+$。

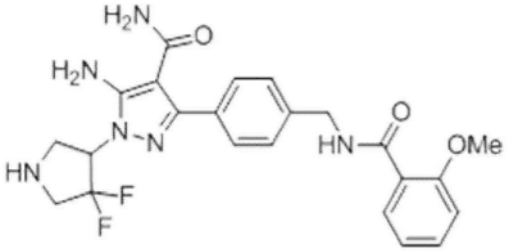
[1683] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1684] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.31mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(0.18mmol)得到标题化合物(0.13mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.57分钟,420.1m/z$[M+H]^+$。

[1685] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1686] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2-甲氧基-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.13mmol)得到标题化合物(0.03mmol), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.38分钟,438.1m/z$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.10分钟,438.1m/z$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ): 8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.51-7.38(m,5H),7.15(d,J =8.2Hz,1H),7.04(t,J=7.4Hz,1H),6.31(s,2H),4.54(d,J=6.0Hz,2H), 4.48-4.51(m,1H),3.90(s,3H),3.69-3.62(m,1H),3.49(dd,J=9.8,5.4Hz,1H), 3.23(s,3H),1.28(d,J=6.6Hz,3H)。

[1687] 实施例144:5-氨基-1-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1688] 

[1689] 2,2-二氟乙烯基4-甲基苯磺酸酯

[1690] 将甲苯磺酸2,2,2-三氟乙酯(33.4mmol)的无水THF(111mL)溶液和正丁 基锂溶液(11M在己烷中,66.9mmol)在-78℃下搅拌20分钟,然后用水(20mL) 和THF(20mL)的混合物猝灭,同时保持内部温度在-60℃,然后温热至RT并 用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用饱和盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过 滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(26.9mmol),为无色油状物。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6,δ):7.86(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.6Hz,2H),6.85(dd, J=15.6,3.9Hz,1H),2.45(s,3H)。

[1691] (1-苄基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)4-甲基苯磺酸酯

[1692] 在氮气下,将2,2-二氟乙烯基4-甲基苯磺酸酯(26.6mmol)和N-(甲氧基甲 基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(106mmol)的混合物在130℃加热5分钟。 滴加三氟乙酸(2.66mmol)并在130℃下搅拌30分钟,冷却至室温,减压浓缩 并加入三乙胺(2.66mmol)。然后将残余物纯化,以得到标题化合物(23.0mmol), 为浅黄色油状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.98分钟,m/z 368.0[M+H]$^+$。

[1693] 1-苄基-4,4-二氟-吡咯烷-3-醇

[1694] 在0℃在氮气下,将镁屑(1.7g,64.6mmol)加入到(1-苄基-4,4-二氟-吡咯 烷-3-基)4-甲基苯磺酸酯(12.9mmol)的MeOH(40mL)溶液中。将反应在室温 下搅拌1小时,缓慢加入水(4mL),然后加入盐酸(5M,20mL)。减压除去挥发物,用KOH水溶液碱化至pH8,并用DCM(×3)萃取。将有机萃取物合并, 经疏水玻璃料干燥,并减压浓缩。将残余物用EtOAc稀释并在室温下搅拌16小 时,过滤并减压浓缩。将所得残余物纯化,以得到标题化合物(9.15mmol),为 黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):7.39-7.23(m,5H),5.69(d,J=5.8 Hz,1H),4.13-4.01(m,1H),3.66-3.53(m,2H),3.15-3.00(m,2H),2.73-2.59(m,1H),2.32-2.26(m,1H)。

[1695] 3,3-二氟-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1696] 在氮气氛下,向1-苄基-4,4-二氟-吡咯烷-3-醇(6.78mmol)的EtOH(60mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯(8.14mmol),接着加入钯氢氧化物(20重量%在碳 上,1.14mmol)。反应用氢气冲洗数次,并在RT下搅拌16小时。然后用Celite®垫过滤反应物,减压浓缩滤液。进一步纯化,得到标题化合物(4.95mmol),为 黄色油状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):6.08(d,J=5.2Hz,1H),4.20(s, 1H),3.66-3.55(m,3H),3.22-3.20(m,1H),1.41(s,9H)。

[1697] 3,3-二氟-4-(三氟甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1698] 在-20℃和氮气下,向3,3-二氟-4-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.04mmol)的 无水DCM(20mL)溶液中滴加三氟甲磺酸酐(1M在DCM中,7.57mmol)。将反应在-20至-10℃搅拌

40分钟,用柠檬酸水溶液(0.5M)淬灭,用饱和碳酸氢钠水溶液碱化以达到约4.5的pH并用DCM萃取。将有机萃取物合并,经疏 水玻璃料干燥并减压浓缩,以得到粗制标题化合物(2.51mmol),为棕色油状物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):5.98-5.93(m,1H),3.97-3.68(m,3H),3.71-3.67 (m,1H),1.43(s,9H)。

[1699] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1700] 通用程序H,无需三乙胺,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)和水合肼(55-60%在水中,1.9mmol)得到标题化合物,为白色固 体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.44分钟,m/z 265.9[M+2]$^+$。

[1701] 4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1702] 将3,3-二氟-4-(三氟甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(578mg, 1.59mmol)、5-氨基-3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(300mg,1.14mmol)和碳酸 铯(743mg,2.28mmol)的DMF(12mL)溶液加热至90℃达2.5小时。将反应物冷却至RT,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(105mg,0.22mmol),为橙色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.06分钟,m/z 468.0[M]$^+$。

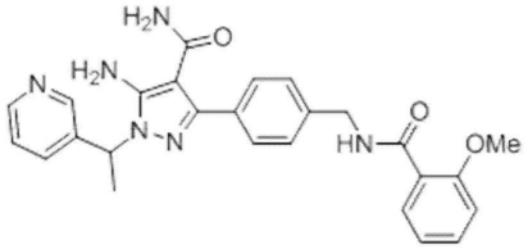
[1703] 4-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1704] 通用程序K,纯化后,使4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.22mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷 钾(0.37mmol)得到标题化合物(0.15mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.82分钟,m/z 553.2[M+H]$^+$。

[1705] 5-氨基-1-(4,4-二氟吡啶-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1706] 通用程序M,纯化后,使4-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.14mmol)得到 标题化合物(20mg,0.04mmol,29%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.14分钟,m/z 471.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.42分钟, m/z 471.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.0Hz,1H),7.74 (dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.50-7.40(m,5H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.05-7.01(m, 1H),6.54(brs,2H),5.04-4.96(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H), 3.54-3.45(m,2H),3.26-3.07(m,2H)。

[1707] 实施例145:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[1-(3-吡啶 基)乙基]吡唑-4-甲酰胺

[1708] 

[1709] 1-(3-吡啶基)乙醇

[1710] 在氮气氛下,将-78℃的溴(甲基)镁(2.7M在乙醚中,0.31mmol)和3- 吡啶甲醛

(1.60mmol)的THF(3.2mL)溶液在RT下搅拌1h,用MeOH淬灭并减压浓缩。纯化,得到标题化合物(1.47mmol),为澄清油状物。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):8.65-8.58(m,1H),8.56-8.50(m,1H),7.80-7.75(m,1H),7.35-7.29 (m,1H),4.99(q,J=6.5Hz,1H),1.56(d,J=6.5Hz,3H)。

[1711] 3-乙酰基吡啶

[1712] 在0℃下,将吡啶(0.04mL,0.49mmol)加入到氯铬酸吡啶鎓(2.20mmol) 和1-(3-吡啶基)乙醇(1.47mmol)的DCM(3mL)溶液中。将反应物在室温下 搅拌2小时,用DCM洗涤,并将获得的黑色残余物用更多DCM(×3)洗涤。 然后使合并的有机物通过Celite®垫并减压除去溶剂,以得到粗制的3-乙酰基吡 啶(0.66mmol),为深色油状物,将其直接用于下一步。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$, δ):9.27-9.15(m,1H),8.88-8.76(m,1H),8.29(d,J=7.8Hz,1H),7.53-7.44(m,1H), 2.68(s,3H)。

[1713] N-[1-(3-吡啶基)亚乙基氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1714] 按照通用程序E,纯化后,使3-乙酰基吡啶(0.66mmol)得到标题化合物 (97mg,0.41mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.05分钟,m/z 236.0$[M+H]^+$。

[1715] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(3-吡啶基)乙基]吡唑-4-甲腈

[1716] 改进的通用程序O,在RT下,纯化后,使N-[1-(3-吡啶基)亚乙基氨基]氨 基甲酸叔丁酯(97mg,0.41mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.34mmol)得到标题化合物(0.33mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.55分钟,m/z 369.9$[M+2]^+$。

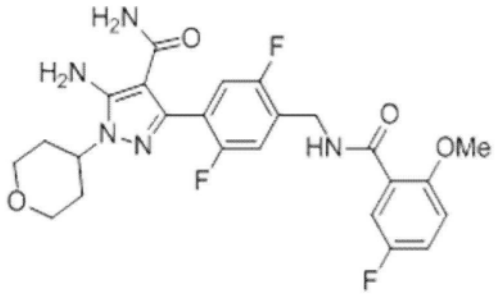
[1717] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(3-吡啶基)乙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1718] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(3-吡啶基)乙基]吡唑-4- 甲腈(0.22mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.54mmol) 得到标题化合物(0.16mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.37 分钟,m/z 453.2$[M+H]^+$。

[1719] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[1-(3-吡啶基)乙基]吡唑-4-甲酰胺

[1720] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(3-吡啶基)乙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.16mmol)得到标题化合物(47mg, 0.10mmol,62%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.20分钟, m/z 471.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.62分钟,m/z 471.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),8.53(d,J=1.6Hz,1H), 8.47(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.72-7.66(m,1H), 7.51-7.34(m,6H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.07-7.00(m,1H),6.47(brs,2H),5.66 (q,J=6.9Hz,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),1.76(d,J=6.9Hz,3H)。

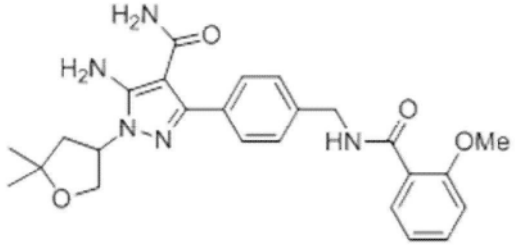
[1721] 实施例146:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1722] 

[1723] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲酰胺

[1724] 通用程序K和M,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4- 基-吡唑-4-甲腈(0.38mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷 钾(0.77mmol)得到标题化合物(43mg,0.09mmol,24%收率)。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.42分钟,m/z 504.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.24分钟, m/z 504.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.86(t,J=6.0Hz,1H),7.49 (dd,J=9.1,3.3Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),7.28-7.22(m,2H),7.20(dd,J=9.1,4.3 Hz,1H),6.28(s,2H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),4.42-4.33(m,1H),3.96(dd,J=11.9, 4.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.42(t,J=12.0Hz,2H),2.01-1.96(m,2H),1.77(d,J= 12.0Hz,2H)。

[1725] 实施例147:5-氨基-1-(5,5-二甲基四氢呋喃-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1726] 

[1727] 2-甲基戊-4-烯-2-醇

[1728] 在0℃下,将无水丙酮(136.19mmol)滴加到烯丙基溴化镁溶液(1M在乙 醚中,272.4mmol)中。在0℃搅拌15分钟后,将反应混合物在室温下搅拌2 小时。加入饱和NH_4Cl溶液以分层。用乙醚萃取水层,用水和饱和盐水溶液洗 涤,用硫酸钠干燥,并在减压下小心除去所有挥发物,得到2-甲基戊-4-烯-2-醇 (49.64mmol),为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):5.98-5.83(m,1H), 5.23-5.09(m,2H),2.26(d,J=7.6Hz,2H),1.29-1.26(m,1H),1.25(s,6H)。

[1729] 4-甲基戊烷-1,2,4-三醇

[1730] 将2-甲基戊-4-烯-2-醇(20.0mmol)溶于叔丁醇(88mL)和水(88mL)中 并加入AD-mix-β(16g)。将反应混合物在室温下搅拌72小时。加入EtOAc(25mL) 和亚硫酸钠(12g),将反应物搅拌1小时直至两相明显分离。将水相用EtOAc 萃取,用硫酸钠干燥,减压除去所有挥发物,得到粗制的4-甲基戊烷-1,2,4-三醇 (8.34mmol),为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.19-4.07(m,1H), 3.75-3.60(m,2H),3.55-3.44(m,1H),2.41(brs,1H),2.16-2.00(m,1H),1.78(dd,J =14.5,10.8Hz,1H),1.50(dd,J=14.5,2.3Hz,1H),1.37(s,3H),1.33(s,3H)。

[1731] 5,5-二甲基四氢呋喃-3-醇

[1732] 将4-甲基戊烷-1,2,4-三醇(8.35mmol)溶于DCM(40mL)中,用氮气净化 反应混合物,然后加入对甲苯磺酰氯(12.52mmol)和三乙胺(25.04mmol)。将 反应混合物加热回流并搅拌48小时。加入饱和NH_4Cl溶液以分层,有机层用 DCM萃取,用饱和盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,减压除去所有挥发物。通过 硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱,得到5,5-二甲基四氢 呋喃-3-醇(3.56mmol),为无色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.57-4.46 (m,1H),3.97(dd,J=9.9,4.5Hz,1H),3.82(ddd,J=9.9,2.5,1.2Hz,1H),2.04(dd, J=13.5,6.5Hz,1H),1.82(ddd,J=13.5,2.5,1.2Hz,1H),1.78-1.69(m,1H),1.41(s,3H),1.25(s,3H)。

[1733] 5,5-二甲基四氢呋喃-3-酮

[1734] 在RT在氮气氛下,向5,5-二甲基四氢呋喃-3-醇(1.93mmol)的DCM(10mL) 溶液中加入戴斯马丁氧化剂(2.12mmol),然后搅拌72小时。用饱和硫代硫酸 钠溶液和然后饱和$NaHCO_3$溶液淬灭混合物。分离各相并将有机相用硫酸钠干 燥并过滤。减压浓缩溶剂,得到粗制标题化合物(1.93mmol),其立即用于下一 步。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.06(s,2H),2.38(s,2H),1.42(s,6H)。

[1735] N-[(5,5-二甲基四氢呋喃-3-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1736] 通用程序E,用肼基甲酸叔丁酯(1.97mmol)和5,5-二甲基四氢呋喃-3-酮(1.93mmol)得到粗制标题化合物(异构体混合物,1.93mmol),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ,异构体1和异构体2):异构体1:5.94(s,1H), 4.49-4.45(m,2H),2.36-2.30(m,2H),1.48(s,9H),1.36(s,6H)和异构体2:5.94(s, 1H),4.38-4.32(m,2H),2.64-2.58(m,2H),1.48(s,9H),1.33(s,6H)。

[1737] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(5,5-二甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲腈

[1738] 向N-[(5,5-二甲基四氢呋喃-3-亚基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(1.93mmol)的THF(10mL)溶液中加入硼烷二甲硫醚复合物溶液(2M在THF中,3.43mmol)。将反应在室温下搅拌1小时,并减压浓缩。用MeOH(10mL)和盐酸(12M, 20.15mmol)溶解残余物,然后加热回流14h,冷却并减压浓缩。用EtOH(10mL) 溶解残余物,然后加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.38mmol)和三 乙胺(1.9mmol),加热回流16小时。减压蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱色谱纯 化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱,以得到标题化合物(0.12mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^-,短酸性):1.86分钟,m/z 360.9$[M]^+$。

[1739] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(5,5-二甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

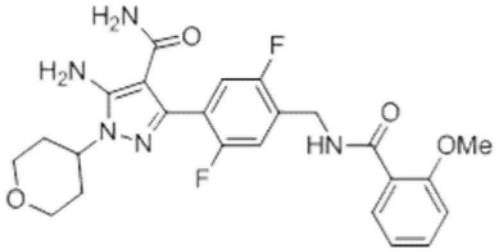
[1740] 通用程序K,通过硅胶快速柱色谱法纯化,用20-100%EtOAc的庚烷溶液洗 脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(5,5-二甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲腈 (0.14mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.19mmol)得到 标题化合物(0.1mmol),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.62分钟, m/z 446.0$[M+H]^+$。

[1741] 5-氨基-1-(5,5-二甲基四氢呋喃-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1742] 通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(5,5-二甲基四氢呋喃-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.10mmol)得到标题化合物 (0.03mmol),为

米色固体。UPL-CMS(ES$^+$,短酸性):1.44分钟,m/z 464.1 [M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.32分钟,m/z 464.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6):8.66(t,J=6.0Hz,1H),7.68(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.42-7.33 (m,5H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.96(t,J=7.1Hz,1H),6.34(s,2H),4.99-4.92(m, 1H),4.45(d,J=6.1Hz,2H),3.98(t,J=8.1Hz,1H),3.82(s,3H),3.80-3.78(m,1H),2.10(dd,J=3.5,2.6Hz,2H),1.24(s,3H),1.16(s,3H)。

[1743] 实施例148:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1744] 

[1745] 5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈

[1746] 通用程序H,通过硅胶快速色谱纯化,用15-75%EtOAc的庚烷溶液洗脱后,使2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(1.57mmol)得到标题化合物(0.77mmol),为固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.68分钟,m/z 339.0[M]$^+$。

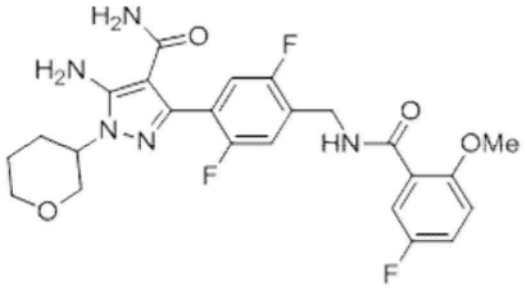
[1747] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1748] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲腈(130mg,0.38mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(208mg, 0.77mmol)得到标题化合物(136mg,0.29mmol,76%收率),为固体,其未经 进一步纯化即使用。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.56分钟,m/z 468.1[M+H]$^+$。

[1749] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-甲酰胺

[1750] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-4-基吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(136mg,0.29mmol)得到标题化合 物(0.04mmol),为固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.37分钟,m/z 486.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.12分钟,m/z 486.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):8.77(t,J=6.0Hz,1H),7.72(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.51-7-47(m, 1H),7.28-7.22(m,2H),7.18-7.15(m,1H),7.04(td,J=7.6,0.9Hz,1H),6.28(s,2H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),4.42-4.34(m,1H),3.96(dd,J=11.5,4.1Hz,2H),3.91 (s,3H),3.45-3.39(m,2H),2.01-1.91(m,2H),1.80-1.75(m,2H)。

[1751] 实施例149:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1752] 

[1753] 5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1754] 通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.79mmol)和四氢吡喃-3-基肼盐酸盐(240mg,1.57mmol)得到标题化合物 (0.34mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.78分钟,m/z 339.0$[M]^+$。

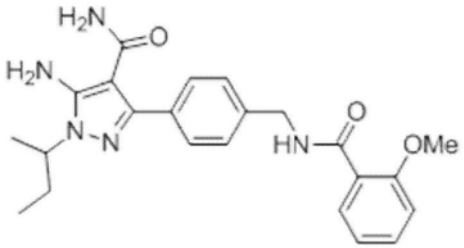
[1755] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1756] 通用程序K,用5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.16mmol)和三氟-[[(5-氯-(4-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (0.32mmol)得到标题化合物(0.16mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.68分钟,m/z 486.1$[M+H]^+$。

[1757] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1758] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3- 基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.16mmol)得到标题化合物(0.05mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.50分钟,m/z 504.1 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.43分钟,m/z 504.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400 MHz,DMSO-d_6,δ):8.86(t,J=6.0Hz,1H),7.48(dd,J=9.1,3.3Hz,1H), 7.39-7.31(m,1H),7.28-7.16(m,3H),6.31(s,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H), 4.33-4.21(m,1H),3.92-3.73(m,5H),3.52(t,J=10.5Hz,1H),3.35-3.26(m,1H), 2.03-1.94(m,2H),1.79-1.58(m,2H)。

[1759] 实施例150:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-仲丁基-吡唑-4-甲酰胺

[1760] 

[1761] N-[1-甲基亚丙基氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1762] 按照通用程序E,用肼基甲酸叔丁酯(7.57mmol)和2-丁酮(9.08mmol) 得到标题化合物(7.57mmol),为黄色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.36 分钟,m/z 186.9$[M+H]^+$。

[1763] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-仲丁基吡唑-4-甲腈

[1764] 通用程序O,纯化后,使N-[1-甲基亚丙基氨基]氨基甲酸叔丁酯(7.39mmol) 和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.76mmol)得到标题化合物 (0.38mmol),为灰白色

固体。UPLC(ES$^+$,短酸性):1.95分钟,321.0m/z[M+2]$^+$。

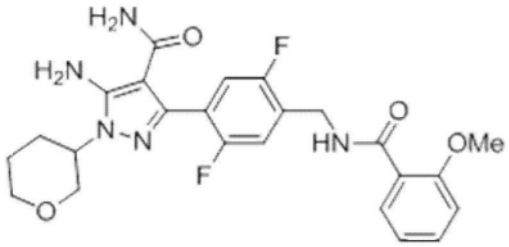
[1765] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-仲丁基吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1766] 通用程序K,纯化后,使三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.69mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-仲丁基吡唑-4-甲腈(0.40mmol)得到标 题化合物(0.26mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.66分钟, 404.1m/z[M+H]$^+$。

[1767] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-仲丁基吡唑-4-甲酰胺

[1768] 通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-仲丁基吡唑-3-基)苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(0.06mmol)得到标题化合物(0.04mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.49分钟,422.2m/z[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长 酸性):3.34分钟,422.2m/z[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J =6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.51-7.45(m,5H),7.15(d,J=8.3Hz, 1H),7.04(t,J=7.5Hz,1H),6.31(s,2H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.28-4.16(m,1H),3.90(s,3H),1.88-1.72(m,1H),1.72-1.56(m,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H), 0.76(t,J=7.3Hz,3H)。

[1769] 实施例151:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1770] 

[1771] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

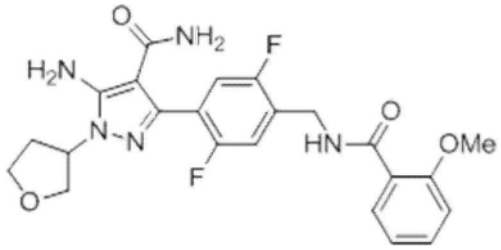
[1772] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.16mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.32mmol)得到标题化合物(0.15mmol,93%收率),为黄色固体。UPLC-MS: (ES$^+$,短酸性):1.63分钟,m/z 468.1[M+H]$^+$。

[1773] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1774] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(65mg,0.14mmol)得到标题化合 物(10mg,0.02mmol,15%收率),为灰白色固体。UPLC-MS:(ES$^+$,短酸性): 1.49分钟,m/z 486.1[M+H]$^+$。UPLC-MS:(ES$^+$,长酸性):3.32分钟,m/z 468.1 [M+H]$^+$。

[1775] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J=5.9Hz,1H),7.71(dd,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.26-7.22(m,2H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.32(s,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.31-4.24(m,1H), 3.91-3.81(m,5H),3.55-3.50(m,1H),3.37-3.26(m,1H),2.02-1.96(m,2H),1.76-1.64(m,2H)。

[1776] 实施例152:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1777] 

[1778] 5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1779] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(250mg,0.98mmol)和四氢呋喃-3-基肼盐酸盐(163mg,1.18mmol)得到标题化合物(70mg,0.22mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.66分钟,m/z 325.0 $[M]^+$。

[1780] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

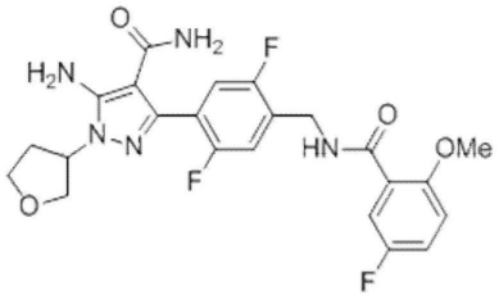
[1781] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(70mg,0.22mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼 烷钾(117mg,0.43mmol)得到标题化合物(0.14mmol,63%收率),为白色固 体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.58分钟,m/z 454.1$[M+H]^+$。

[1782] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1783] 按照通用程序M,纯化后,使将N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡 唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(60mg,0.13mmol)得到标题 化合物(18mg,0.04mmol,29%收率),为固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.46分钟,m/z 472.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.16分钟,m/z 472.1 $[M+H]^+$。

[1784] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J=6.1Hz,1H),7.72(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.29-7.22(m,2H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.30(s,2H),4.98-4.91(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H), 4.01-3.92(m,2H),3.91(s,3H),3.83-3.76(m,2H),2.30-2.20(m,2H)。

[1785] 实施例153:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1786] 

[1787] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1788] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(60mg,0.18mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲 基]硼烷钾(134mg,0.46mmol)得到标题化合物(40mg,0.08mmol,46%收率), 为白色固体。UPLC-MS

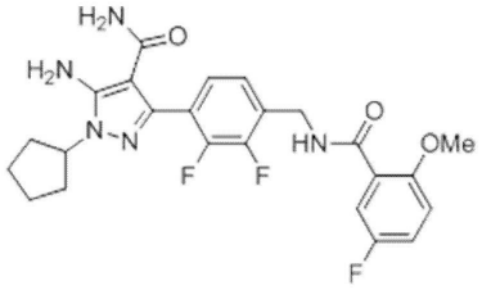
(ES+,短酸性):1.63分钟,m/z 472.1[M+H]+。

[1789] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1790] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(39mg,0.08mmol)得到标题 化合物(18mg,0.04mmol,43%收率)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.51分钟, m/z 490.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.29分钟,m/z 490.1[M+H]+。

[1791] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.86(t,J=6.3Hz,1H),7.49(dd,J=9.1,3.3 Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),7.29-7.17(m,3H),6.30(s,2H),4.98-4.91(m,1H),4.55 (d,J=5.9Hz,2H),4.01-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.84-3.76(m,2H),2.30-2.21(m, 2H)。

[1792] 实施例154:5-氨基-1-环戊基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基] 甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1793] 

[1794] 5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-4-甲腈

[1795] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-2,3-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(250mg,0.98mmol)和环戊基肼盐酸盐(174mg,1.28mmol)得到标题化合 物(173mg,0.54mmol,55%收率),为白色固体。

[1796] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.97分钟,m/z 322.9[M]+。

[1797] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1798] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑 -4-甲腈(79mg,0.25mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷 钾(120mg,0.42mmol)得到标题化合物(91mg,0.19mmol,79%收率),为白 色固体。

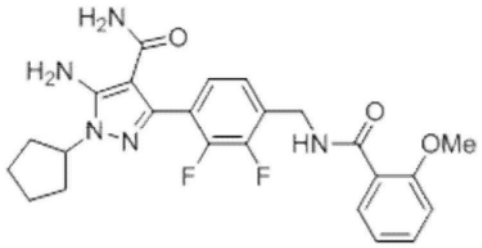
[1799] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.81分钟,m/z 470.1[M+H]+。

[1800] 5-氨基-1-环戊基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1801] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(90mg,0.19mmol)得到标题化合物 (65mg,0.13mmol,70%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.66 分钟,m/z 488.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.86分钟,m/z 488.2[M+H]+。

[1802] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.87(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.38-7.33(m,1H),7.25-7.18(m,3H),6.26(brs,2H),4.67-4.59(m,1H), 4.60(d,J=5.9Hz,2H),3.90(s,3H),2.01-1.94(m,2H),1.92-1.83(m,2H),1.82-1.73(m,2H),1.63-1.56(m,2H)。

[1803] 实施例155:5-氨基-1-环戊基-3-[2,3-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1804] 

[1805] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1806] 按照通用程序K,将5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈(86mg,0.27mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(123mg, 0.45mmol)得到标题化合物(111mg,0.25mmol,92%收率),为白色固体。

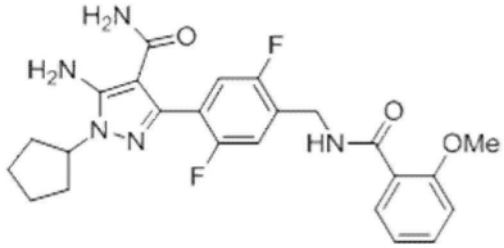
[1807] UPLC-MS(ES$^-$,短酸性):1.77分钟,m/z 450.1[M-H]$^-$。

[1808] 5-氨基-1-环戊基-3-[2,3-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1809] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(110mg,0.24mmol)得到标题化合物 (74mg,0.16mmol,65%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.65 分钟,m/z 470.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.75分钟,m/z 470.2[M+H]$^+$。

[1810] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J=6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.52-7.49(m,1H),7.26-7.20(m,2H),7.17(d,J=8.2Hz,1H),7.06-7.03(m,1H),6.26(brs,2H),4.67-4.60(m,1H),4.60(d,J=6.0Hz,2H),3.91 (s,3H),2.03-1.93(m,2H),1.92-1.83(m,2H),1.82-1.73(m,2H),1.63-1.54(m,2H)。

[1811] 实施例156:5-氨基-1-环戊基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1812] 

[1813] 5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑-4-甲腈

[1814] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(250mg,0.98mmol)和环戊基肼盐酸盐(161mg,1.18mmol)得到标题化合 物(250mg,0.77mmol,79%收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性)1.98分钟,m/z 323.0[M]$^+$。

[1815] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3-基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1816] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-环戊基-吡唑 -4-甲腈(125mg,0.39mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (158mg,

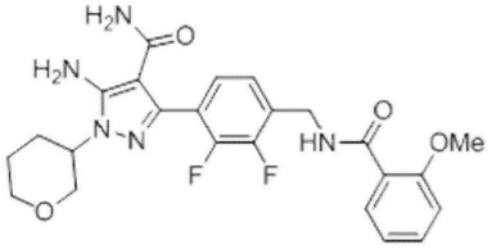
0.58mmol)得到标题化合物(75mg,0.17mmol,43％收率),为白色 固体。UPLC-MS(ES+,短酸性)1.78分钟,m/z 452.1[M+H]+。

[1817] 5-氨基-1-环戊基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1818] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱法纯化,用50-100％EtOAc的庚烷 溶液洗脱,然后通过SCX-SPE柱后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-环戊基-吡唑-3- 基)-2,5-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(135mg,0.30mmol)得到5-氨基 -1-环戊基-3-[2,5-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺 (63mg,0.13mmol,45％收率),为浅棕色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.65分钟,m/z 470.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.78分钟,m/z 470.1 [M+H]+。

[1819] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.77(t,J＝6.0Hz,1H),7.72(dd,J＝7.7, 1.7Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.27-7.22(m,2H),7.17(d,J＝8.3Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.22(s,2H),4.67-4.57(m,1H),,4.55(d,J＝6.0Hz,2H),3.91(s, 3H),2.03-1.83(m,4H),1.79-1.77(m,2H),1.60-1.57(m,2H)。

[1820] 实施例157:5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1821] 

[1822] 四氢吡喃-3-基肼盐酸盐

[1823] 在氮气下,向3-羟基四氢吡喃(1.8mL,19.58mmol)的甲苯(30mL)溶液 中加入三苯基膦(7.7g,29.37mmol)和偶氮二羧酸二叔丁基酯(5.4g,23.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60小时。将反应混合物浓缩,然后悬浮于MeOH (55mL)中,然后加入氯化氢溶液(4M在二噁烷中,39.17mL,156.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,过滤,并将滤液减压浓缩。然后将EtOAc 加入到所得残余物中,然后过滤。收集的固体用EtOAc洗涤,以得到标题化合 物(2.99g,19.58mmol,假定定量收率),为黄色固体。

[1824] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.91-3.82(m,1H),3.76-3.58(m,1H), 3.45-3.29(m,2H),3.04-2.94(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.77-1.65(m,1H),1.62-1.37(m,2H)。

[1825] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

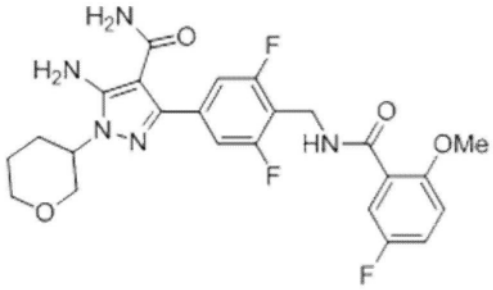
[1826] 按照通用程序K,将5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(50mg,0.15mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(81mg,0.30mmol)得到粗制标题化合物(0.15mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.63分钟,m/z 468.1[M+H]+。

[1827] 5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1828] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-5%MeOH的DCM溶液 洗脱后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲 基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(98mg,0.21mmol)得到标题化合物(13mg,0.02mmol, 12%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.50分钟,m/z 486.1 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.41分钟,m/z 486.1$[M+H]^+$。

[1829] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.78(t,J=6.0Hz,1H),7.75(dd,J=7.6, 1.7Hz,1H),7.52-7.47(m,1H),7.26-7.16(m,3H),7.07-7.03(m,1H),6.35(s,2H), 4.60(d,J=5.9Hz,2H),4.32-4.25(m,1H),3.91-3.83(m,5H),3.52(t,J=10.5Hz, 1H),3.32-3.28(m,1H),2.04-1.93(m,2H),1.77-1.65(m,2H)。

[1830] 实施例158:5-氨基-3-[3,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1831] 

[1832] 5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1833] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-3,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(166mg,0.65mmol)和四氢吡喃-3-基肼盐酸盐(150mg,0.98mmol)得到标题化合物(32mg,0.09mmol,14%收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸 性):1.94分钟,m/z 339.0$[M]^+$。

[1834] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

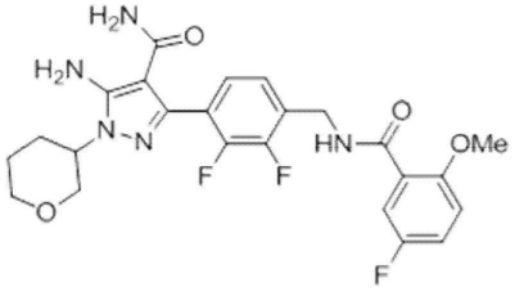
[1835] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.09mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷 钾(0.23mmol)得到标题化合物(0.10mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.78分钟,m/z 486.1$[M+H]^+$。

[1836] 5-氨基-3-[3,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1837] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,6-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(47mg,0.10mmol)得到标题 化合物(22mg,0.04mmol,39%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.58分钟,m/z 504.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.63分钟,m/z 504.1 $[M+H]^+$。

[1838] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.66(t,J=6.0Hz,1H),7.47(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.36-7.31(m,1H),7.22-7.16(m,3H),6.30(s,2H),4.60(d,J=5.5Hz, 2H),4.31-4.24(m,1H),3.87-3.85(m,5H),3.54(t,J=10.5Hz,1H),3.39-3.25(m, 1H),2.04-1.98(m,2H),1.78-1.63(m,2H)。

[1839] 实施例159:5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1840] 

[1841] 5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[1842] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-氯-2,3-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(150mg,0.59mmol)和四氢吡喃-3-基肼盐酸盐(225mg,1.47mmol)得到标题化合物(60mg,0.18mmol,30%收率),为棕色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸 性):1.79分钟,m/z 339.0$[M]^+$。

[1843] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

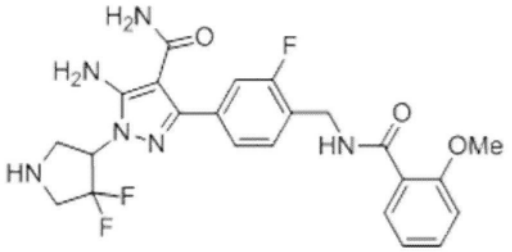
[1844] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲腈(0.18mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷 钾(0.53mmol)得到标题化合物(0.22mmol,假定现定量收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.69分钟,m/z 486.1$[M+H]^+$。

[1845] 5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[1846] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢吡喃-3-基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(108mg,0.22mmol)得到标题 化合物(25mg,0.04mmol,20%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.54分钟,m/z 504.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.54分钟,m/z 504.1 $[M+H]^+$。

[1847] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.87(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),7.26-7.18(m,3H),6.35(s,2H),4.60(d,J=5.9Hz, 2H),4.33-4.26(m,1H),3.90-3.84(m,5H),3.52(t,J=10.5Hz,1H),3.32-3.28(m, 1H),2.00-1.96(m,2H),1.77-1.61(m,2H)。

[1848] 实施例160:5-氨基-1-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]甲酰胺

[1849] 

[1850] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

[1851] 向2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(2.23g,7.94mmol)的EtOH(90mL)溶液中加入水合肼(55-60%在水中,2.71mL,27.8mmol)。将反应混 合物在90℃加热1小时。将反应物冷却至室温,减压除去溶剂,得到粗制标题 化合物(1.88g,6.70mmol,84%收率),为黄色固体。

[1852] UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.57分钟,m/z 282.9[M+2]$^+$。

[1853] 4-[5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1854] 3,3-二氟-4-(三氟甲基磺酰基氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(626mg, 1.73mmol)、5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(370mg,1.32mmol)和 碳酸铯(858mg,2.63mmol)悬浮于DMF(8mL)中并在90℃加热2.5小时。将反应物冷却至RT并用水稀释。处理并纯化,得到标题化合物(0.22mmol,16% 收率),为米色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.11分钟,m/z 488.0[M+2]$^+$。

[1855] 4-[5-氨基-4-氰基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

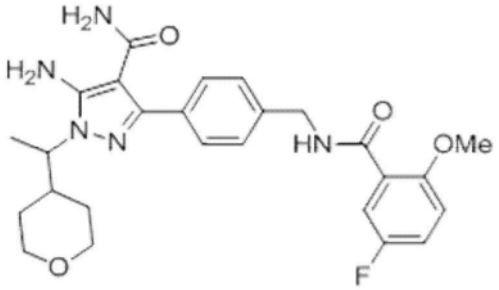
[1856] 按照通用程序K,纯化后,使4-[5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(120mg,0.25mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲 酰基)氨基]甲基]硼烷钾(114mg,0.42mmol)得到标题化合物(102mg,0.17mmol), 为浅黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.91分钟,m/z 571.2[M+H]$^+$。

[1857] 5-氨基-1-(4,4-二氟吡啶-3-基)-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1858] 按照通用程序M,纯化后,使4-[5-氨基-4-氰基-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(96mg,0.17mmol) 得到标题化合物(57mg,0.12mmol,69%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.24分钟,m/z 489.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.56分钟, m/z 489.1[M+H]$^+$。

[1859] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.51-7.43(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.17(d,J=8.3Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.48(brs,2H),5.04-4.97(m,1H),4.58(d,J=6.0Hz,2H),3.91 (s,3H),3.54-3.44(m,2H),3.24-3.08(m,2H)。

[1860] 实施例161:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(1-四氢吡喃-4-基乙基)甲酰胺

[1861] 

[1862] 1-四氢吡喃-4-基乙酮腙

[1863] 向1-四氢-2H-吡喃-4-基乙酮(166mg,1.30mmol)的MeOH(7.5mL)溶液 中加入水合肼(55-60%在水中,0.90mL,17.61mmol)。将反应混合物加热回流 16小时,冷却并减压浓缩,以得到粗制的1-四氢吡喃-4-基乙酮腙(171mg, 1.20mmol,93%收率),为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.92(s,2H), 4.03-3.98(m,2H),3.45-3.40(m,2H),2.38-2.30(m,1H),1.73(s,3H),1.65-1.63(m, 4H)。

[1864] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-四氢吡喃-4-基乙基)吡唑-4-甲腈

[1865] 在0℃下,将硼烷四氢呋喃复合物溶液(1M在THF中,3.00mL,3.00mmol) 加入到1-四氢吡喃-4-基乙酮腙(171mg,1.20mmol)的THF(7mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。用EtOH(10mL)溶解残余物 并加入2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(200mg,0.76mmol)。将反应混合 物加热回流16小时,以得到标题化合物(60mg,0.16mmol,21%收率),为棕 色油状。UPLC-MS:(ES^+,短酸性):1.90分钟,m/z 377.0$[M+2]^+$。

[1866] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-四氢吡喃-4-基乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

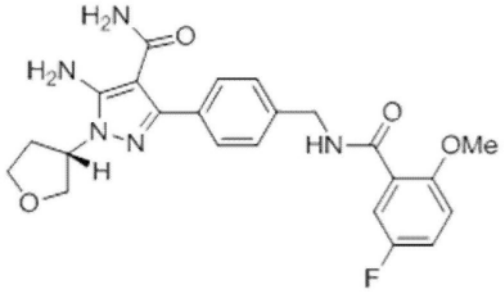
[1867] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-四氢吡喃-4-基乙基) 吡唑-4-甲腈(0.16mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(0.80mmol)得到标题化合物(0.16mmol),为黄色油状物。UPLC-MS:(ES^+, 短酸性):1.67分钟,m/z 478.1$[M+H]^+$。

[1868] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(1-四氢吡喃-4-基乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1869] 按照通用程序L,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-四氢吡喃-4-基乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(76mg,0.16mmol)得到标题化 合物(10mg,0.02mmol,13%收率),为灰白色固体。UPLC-MS:(ES^+,短酸 性):1.51分钟,m/z 496.2$[M+H]^+$。UPLC-MS:(ES^+,长酸性):3.28分钟, m/z 496.2$[M+H]^+$。

[1870] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.82(t,J=6.0Hz,1H),7.50(dd,J=9.2, 3.1Hz,1H),7.45-7.39(m,4H),7.36-7.31(m,1H),7.18(dd,J=9.0,4.3Hz,1H), 6.34(s,2H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.10-4.03(m,1H),3.93-3.83(m,4H), 3.82-3.74(m,1H),3.29-3.22(m,1H),3.19-3.12(m,1H),2.03-1.90(m,1H),1.71-1.65(m,1H),1.37(d,J=6.5Hz,3H),1.28-1.16(m,2H),1.07-1.03(m,1H)。

[1871] 实施例162:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1872] 

[1873] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈

[1874] 改进的通用程序H,在RT下,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (2mmol)和[(3S)-四氢呋喃-3-基]肼盐酸盐(3.65mmol)得到粗制标题化合物 (2mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.75分钟,m/z 335.0$[M+2]^+$。

[1875] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1876] 按照通用程序K,用三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1229mg,4.25mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲 腈

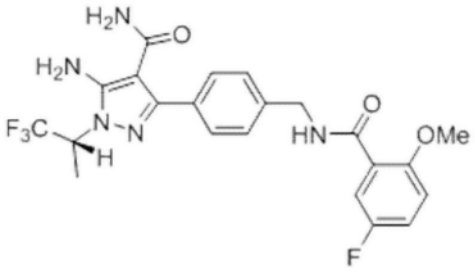
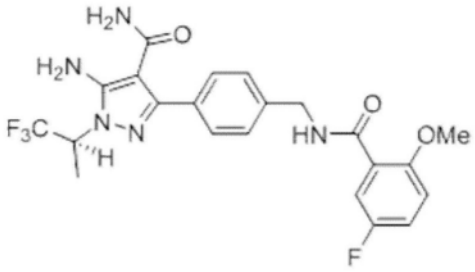
(644mg,1.93mmol)得到粗制标题化合物(840mg,1.93mmol,假定定量收 率)。LC-MS(ES+,短酸性):1.59分钟,m/z 436.1[M+H]+。

[1877] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1878] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基] 吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(840mg,1.93mmol)得到标题化 合物(293mg,0.65mmol,34%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,长酸性): 3.09分钟,m/z 454.1[M+H]+。

[1879] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.2Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.47-7.39(m,4H),7.37.7.31(m,1H),7.22-7.16(m,1H),6.39(brs,2H), 4.97-4.89(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),4.02-3.91(m,2H),3.89(s,3H),3.83-3.77(m,2H),2.31-2.21(m,2H)。

[1880] 实施例163a:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺-异构体1;和实施例163b-异构体2

[1881] 


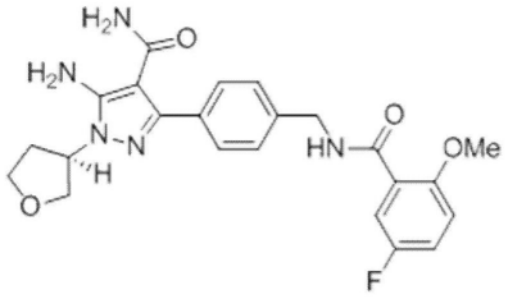
[1882] 通过制备型SFC(SFC-B)纯化5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺(150mg,0.31mmol),以在蒸发并冷冻干燥后得到5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺(异构体1,44mg,0.09mmol,29%收率)和5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1- 甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺(异构体2,48mg,0.10mmol,32%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性,异构体1):1.53分钟,m/z 480.1[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性,异构体1):3.55分钟,m/z 480.1[M+H]+。SFC(SFC-A,异构 体1):1.95分钟。

[1883] 1H NMR(DMSO-d_6,δ,异构体1):8.83(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.3, 3.3Hz,1H),7.48-7.39(m,4H),7.33(ddd,J=9.0,7.9,3.3Hz,1H),7.18(dd,J=9.0, 4.3Hz,1H),6.67(s,2H),5.35-5.22(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,3H), 1.61(d,J=6.7Hz,3H)。

[1884] UPLC-MS(ES+,短酸性,异构体2):1.53分钟,m/z 480.1[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性,异构体2):3.55分钟,m/z 480.1[M+H]+。SFC(SFC-A,异构 体2):2.26分钟。

[1885] 1H NMR(DMSO-d_6,δ,异构体2):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.52(dd,J=9.3, 3.3Hz,1H),7.49-7.40(m,4H),7.38-7.31(m,1H),7.19(dd,J=9.0,4.3Hz,1H),6.68(s,2H),5.34-5.24(m,1H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),1.62(d,J=6.7Hz,3H)。

[1886] 实施例164:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1887] 

[1888] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲腈

[1889] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(300mg,1.14mmol)和[(3R)-四氢呋喃-3-基]肼盐酸盐(190mg,1.37mmol)得到标题化 合物(210mg,0.63mmol,55%收率)。

[1890] UPLC(ES+,短酸性):1.77分钟,m/z 335.0[M+2]+。

[1891] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

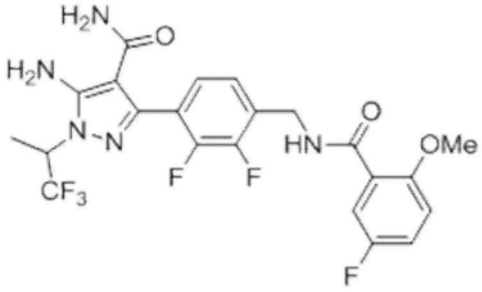
[1892] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(334mg,1.15mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑 -4-甲腈(150mg,0.45mmol)得到标题化合物(48mg,0.11mmol,25%收率), 为浅黄色固体。

[1893] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.63分钟,m/z 436.1[M+H]+。

[1894] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[1895] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基] 吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(48mg,0.11mmol)得到标题化 合物(25mg,0.05mmol,50%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.45分钟,454.1m/z[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.08分钟,454.1m/z [M+H]+。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J= 9.2,3.3Hz,1H),7.46(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.39-7.30(m,1H), 7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.40(s,2H),4.98-4.89(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz, 2H),4.03-3.92(m,2H),3.90(s,3H),3.85-3.76(m,2H),2.30-2.22(m,2H)。

[1896] 实施例165:5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1897] 

[1898] 5-氨基-3-(4-溴-2,3-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[1899] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-2,3-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二 腈(140mg,0.47mmol)和(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼盐酸盐(100mg,0.61mmol)得到标题化合物(129mg,0.33mmol,70%收率),为白色固体。

[1900] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.86分钟,m/z 397.0[M+2]+。

[1901] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1902] 按照通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液 洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴-2,3-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈 (124mg,0.31mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (154mg,0.53mmol)得到N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑 -3-基]-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(120mg,0.24mmol,77%收率),为淡黄色固体。

[1903] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.75分钟,m/z 498.1[M+H]+。

[1904] 5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

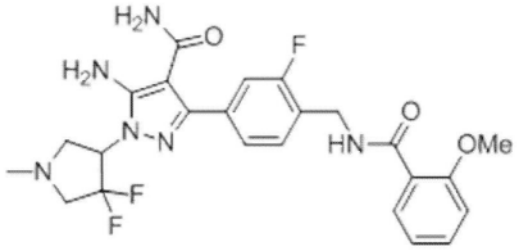
[1905] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-10%MeOH的DCM溶液 洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]-2,3-二氟- 苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(110mg,0.22mmol)得到5-氨基-3-[2,3-二 氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡 唑-4-甲酰胺(73mg,0.14mmol,64%收率),为白色固体。

[1906] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.62分钟,m/z 516.1[M+H]+。

[1907] UPLC-MS(ES+,长酸性):3.80分钟,m/z 516.1[M+H]+。

[1908] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.88(t,J=5.9Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.38-7.33(m,1H),7.28-7.18(m,3H),6.61(s,2H),5.36-5.27(m,1H), 4.61(d,J=5.9Hz,2H),3.90(s,3H),1.61(d,J=6.7Hz,3H)。

[1909] 实施例166:5-氨基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基 苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1910] 

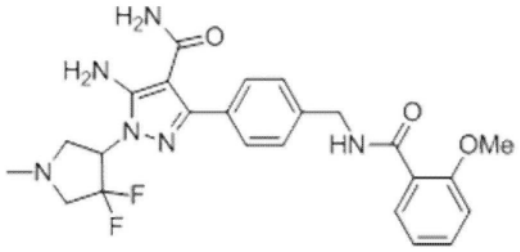
[1911] 5-氨基-1-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-羧酸甲酰胺

[1912] 将5-氨基-1-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-3-[3-氟-4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲 基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(11mg,0.02mmol)和碳酸铯(15mg,0.05mmol)悬浮于DMF(2mL)中。将该混合物冷却至-10℃,用氮气净化,然后加入0.2M碘 甲烷的DMF溶液(0.1mL,0.02mmol)。使反应温热至室温并搅拌16小时。处 理并纯化,得到标题化合物(4mg,0.01mmol,35%收率),为淡黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.25分钟,m/z 503.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长 酸性):2.73分钟,m/z 503.2[M+H]+。

[1913] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.51-7.43(m,2H),7.34-7.27(m,2H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.06-7.02(m,1H),6.51

(s,2H),5.25-5.16(m,1H),4.58(d,J＝6.0Hz,2H),3.91(s, 3H),3.29-3.17(m,3H),2.91-2.70(m,1H),2.36(s,3H)。

[1914] 实施例167:5-氨基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰 基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

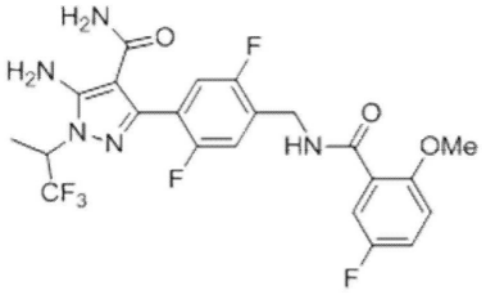
[1915] 

[1916] 5-氨基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1917] 将5-氨基-1-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]吡唑-4-甲酰胺(40mg,0.09mmol)和碳酸铯(55mg,0.17mmol)悬浮于DMF(3mL)中。将混合物冷却至-15℃,用氮气净化,然后滴加碘甲烷溶液(0.9M 在THF中,0.2mL,0.18mmol)。使反应温热至室温并搅拌16小时。处理并纯 化,得到标题化合物(5mg,0.01mmol,12%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.19分钟,m/z 485.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):2.62分钟, m/z 485.2[M+H]$^+$。

[1918] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J＝6.0Hz,1H),7.74(dd,J＝7.6, 1.7Hz,1H),7.49-7.40(m,5H),7.15(d,J＝8.3Hz,1H),7.05-7.01(m,1H),6.56(s,2H),5.22-5.13(m,1H),4.54(d,J＝6.0Hz,2H),3.89(s,3H),3.28-3.15(m,3H), 2.86-2.73(m,1H),2.34(s,3H)。

[1919] 实施例168:5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1920] 

[1921] 5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[1922] 按照通用程序H,用(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼盐酸盐(96mg,0.58mmol) 和2-[(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(114mg,0.45mmol)得到粗制5标题化合物(156mg,0.44mmol,假定定量收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸 性):1.99分钟,m/z 351.0[M]$^+$。

[1923] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1924] 按照通用程序K,用三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(257mg,0.89mmol)和5-氨基-3-(4-氯-2,5-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙 基)吡唑-4-甲腈(156mg,0.44mmol)得到标题化合物(221mg,0.44mmol,98% 收率)。UPLC-MS(ES

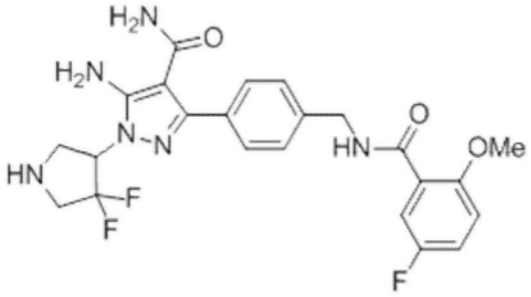
$^{+}$,短酸性):1.76分钟,m/z 498.1[M+H]$^{+}$。

[1925] 5-氨基-3-[2,5-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1926] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基- 乙基)吡唑-3-基]-2,5-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(221mg, 0.44mmol)得到标题化合物(0.10mmol)。UPLC-MS(ES^{+},长酸性):3.77分 钟,m/z 516.1[M+H]$^{+}$。

[1927] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.87(t,J=6.1Hz,1H),7.49(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),7.29-7.22(m,3H),6.57(brs,2H),5.36-5.27(m,1H),4.56(d,J=5.9Hz,2H),3.90(s,3H),1.60(d,J=7.0Hz,3H)。

[1928] 实施例169:5-氨基-1-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1929] 

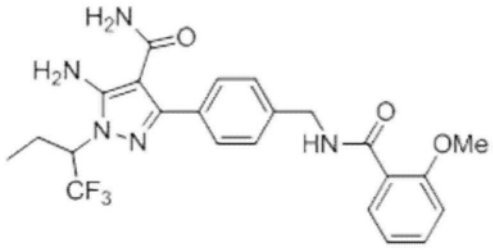
[1930] 4-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1931] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(128mg,0.44mmol)和4-[5-氨基-3-(4-溴苯基)-4-氰基-吡唑-1-基]-3,3- 二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(81mg,0.17mmol)得到标题化合物(50mg,0.09mmol,51%收率),为淡黄色固体。UPLC-MS(ES^{-},短酸性):1.86分钟,569.2m/z[M-H]$^{-}$。

[1932] 5-氨基-1-(4,4-二氟吡啶-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1933] 按照通用程序M,纯化后,使4-[5-氨基-4-氰基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲 酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.09mmol)得到标题化合物(13mg,0.05mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^{+}, 短酸性):1.20分钟,489.1m/z[M+H]$^{+}$。UPLC-MS(ES^{+},长酸性):2.61分钟, 489.2m/z[M+H]$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.0Hz,1H),7.51 (dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.47(d,J=8.3Hz,2H),7.42(d,J=8.3Hz,2H),7.38-7.30 (m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.54(s,2H),5.08-4.94(m,1H),4.55(d,J= 6.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.59-3.43(m,2H),3.26-3.07(m,2H)。

[1934] 实施例170:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[1-(三氟甲 基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[1935] 

[1936] N-[1-(三氟甲基)亚丙基氨基]苯甲酰胺

[1937] 按照通用程序S,用1,1,1-三氟-2-丁酮(0.45mL,3.30mmol)和苯甲酰肼(2.20mmol)得到粗制标题化合物(487mg,2.0mmol,91%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.70分钟,m/z 245.0$[M+H]^+$。

[1938] N'-[1-(三氟甲基)丙基]苯甲酰肼

[1939] 按照通用程序T,用N-[1-(三氟甲基)亚丙基氨基]苯甲酰胺(487mg,2.0mmol)得到粗制标题化合物(487mg,1.98mmol),为白色固体。UPLC-MS (ES^+,短酸性):1.56分钟,m/z 247.0$[M+H]^+$。

[1940] 1-(三氟甲基)丙基肼盐酸盐

[1941] 按照通用程序U,用N'-[1-(三氟甲基)丙基]苯甲酰肼(487mg,1.98mmol)得到粗制标题化合物(1.98mmol,假定定量收率),为白色固体。

[1942] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.64-3.59(m,1H),1.76-1.53(m,2H),1.02 (t,J=7.4Hz,3H)。

[1943] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲腈

[1944] 改进的通用程序H,在RT下,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈(100mg,0.38mmol)和1-(三氟甲基)丙基肼盐酸盐(102mg,0.57mmol)得到标题化合物(135mg,0.36mmol,95%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):2.03分钟,m/z 373.0$[M]^+$。

[1945] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1946] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲腈(135mg,0.36mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (196mg,0.72mmol)得到标题化合物(219mg,0.48mmol),为黄色胶状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.78分钟,m/z 458.1$[M+H]^+$。

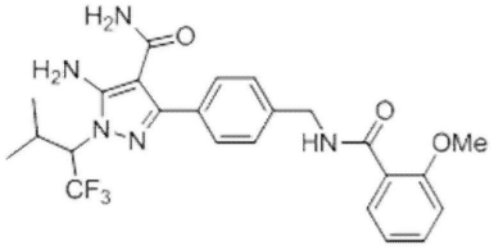
[1947] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[1948] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(三氟甲基)丙基] 吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(219mg,0.48mmol)得到标题化合物 (77mg,0.16mmol,34%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.62 分钟,m/z 476.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.69分钟,m/z 476.1$[M+H]^+$。

[1949] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.73(t,J=6.1Hz,1H),7.74(dd,J=7.7, 1.7Hz,1H),7.49-7.39(m,5H),7.14(d,J=8.2Hz,1H),7.06-7.00(m,1H),6.69(s,2H),5.12-5.00(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,3H),2.27-2.16(m,1H), 1.99-1.88(m,1H),0.79

(t,J＝7.3Hz,3H)。

[1950] 实施例171:5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基 -1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[1951] 

[1952] N-[[2-甲基-1-(三氟甲基)亚丙基]氨基]苯甲酰胺

[1953] 按照通用程序S,用1,1,1-三氟-3-甲基-2-丁酮(3.31mmol)和苯甲酰肼(2.20mmol)得到标题化合物(1.30mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.69分钟,m/z 259.0$[M+H]^+$。

[1954] N'-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]苯甲酰肼

[1955] 按照通用程序T,用N-[[2-甲基-1-(三氟甲基)亚丙基]氨基]苯甲酰胺(335mg,1.30mmol)得到粗制标题化合物(341mg,1.31mmol,定量收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.66分钟,m/z 261.0$[M+H]^+$。

[1956] [2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]肼盐酸盐

[1957] 按照通用程序U,N'-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]苯甲酰肼(341mg,1.31mmol) 得到粗制标题化合物(243mg,1.26mmol),为白色固体。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):3.63-3.52(m,1H),2.14-2.04(m,1H),1.04(d,J＝6.9Hz,3H),0.97(d, J＝6.9Hz,3H)。

[1958] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲腈

[1959] 改进的通用程序H,在RT下,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈(100mg,0.38mmol)和[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]肼盐酸盐(110mg, 0.57得到标题化合物(99mg,0.26mmol,67％收率),为白色固体。UPLC-MS (ES^+,短酸性):2.10分钟,m/z 387.0$[M]^+$。

[1960] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

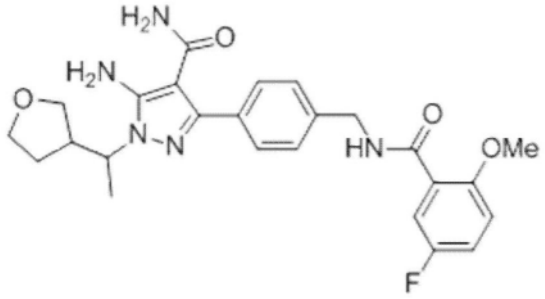
[1961] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2-甲基-1-(三氟甲基) 丙基]吡唑-4-甲腈(99mg,0.26mmol)和三氟-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基] 硼烷钾(139mg,0.51mmol)得到标题化合物(179mg,0.38mmol,假定定量收 率),为黄色胶状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.82分钟,m/z 472.1$[M+H]^+$。

[1962] 5-氨基-3-[4-[[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[1963] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基-1-(三氟甲基) 丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(179mg,0.38mmol)得到标题化 合物(66mg,0.12mmol,32％收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.69分钟,m/z 490.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.89分钟,m/z 490.2 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.72(t,J＝6.0Hz,1H),7.74(dd,J＝ 7.7,1.7Hz,1H),7.49-7.39(m,5H),7.14(d,J＝

8.2Hz,1H),7.05-7.00(m,1H),6.68 (s,2H),4.90-4.80(m,1H),4.54(d,J＝6.0Hz,2H),3.89(s,3H),2.61-2.50(m,1H),1.09(d,J＝6.4Hz,3H),0.77(d,J＝6.6Hz,3H)。

[1964] 实施例172:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)甲酰胺

[1965] 

[1966] N-甲氧基-N-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺

[1967] 四氢-3-糠酸(0.25mL,2.61mmol)、三乙胺(0.7mL,5.23mmol)、丙基膦 酸酐溶液(50重量％在EtOAc中,2.3mL,3.92mmol)和N,O-二甲基羟基胺盐 酸盐(382mg,3.92mmol)的DCM(10mL)溶液在室温下搅拌16小时,以得 到(处理后)标题化合物(416mg,2.61mmol,假定定量收率),为无色油状物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.10-4.03(m,1H),3.95-3.78(m,3H),3.72(s,3H), 3.50-3.37(m,1H),3.22(s,3H)2.30-2.19(m,1H),2.15-2.03(m,1H)。

[1968] 1-四氢呋喃-3-基乙酮

[1969] 在0℃下,向N-甲氧基-N-甲基-四氢呋喃-3-甲酰胺(276mg,1.73mmol)的 THF(8mL)溶液中加入溴(甲基)镁(3.4M在2-MeTHF中,0.7mL,2.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用HCl(1M水溶液)淬灭, 将残余物用乙醚稀释,用水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗制的1-四 氢呋喃-3-基乙酮(127mg,1.11mmol,收率64％),为澄清油状物。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$,δ):4.00-3.70(m,4H),3.27-3.18(m,1H),2.23(s,3H),2.17-2.09(m, 2H)。

[1970] N-[1-四氢呋喃-3-基亚乙基氨基]氨基甲酸叔丁酯

[1971] 按照通用程序E,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100％EtOAc的庚烷溶液 洗脱后,使1-四氢呋喃-3-基乙酮(127mg,1.11mmol)得到标题化合物 (0.60mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.26分钟,m/z 229.0 $[M+H]^+$。

[1972] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吡唑-4-甲腈

[1973] 按照改进的通用程序O,在RT下,通过反相色谱纯化,用等度30％MeCN 的含0.1％甲酸的水溶液洗脱后,使N-[1-四氢呋喃-3-基亚乙基氨基]氨基甲酸叔丁酯(0.38mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(95mg,0.36mmol) 得到得到标题化合物(33mg,0.09mmol,26％收率),为灰白色粉末。UPLC-MS (ES$^+$,短酸性):1.81分钟,m/z 361.0$[M]^+$。

[1974] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1975] 按照通用程序K,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100％EtOAc的庚烷溶液 洗脱后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吡唑-4-甲腈(33mg, 0.09mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(59mg, 0.20mmol)得到标题化合物(37mg,0.08mmol,87％收率),为灰白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.62分钟,m/z 464.1

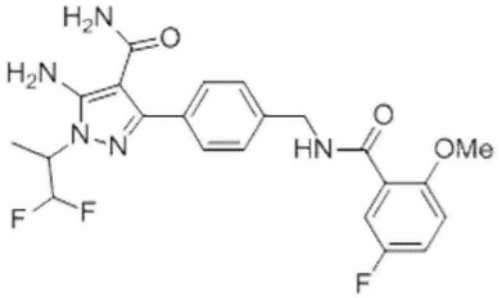
[M+H]$^+$。

[1976] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吡唑-4-甲酰胺

[1977] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用2-5%MeOH的DCM溶液 洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吡唑-3-基]苯基]甲 基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(37mg,0.08mmol)得到5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(1-四氢呋喃-3-基乙基)吡唑-4-甲酰胺(12mg, 0.02mmol,30%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.43分钟, m/z 482.2[M+H]$^+$,3.28分钟,m/z 482.2[M+H]$^+$。

[1978] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ,非对映异构体混合物):8.83(t,J=6.0Hz, 1H),7.51(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.48-7.43(m,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H), 7.37-7.30(m,1H),7.18(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.38(s,1.34H),6.36(s,0.66H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),4.30-4.18(m,1H),3.89(s,3H),3.86-3.40(m,3.67H), 3.28-3.30(m,0.33H),2.82-2.63(m,1H),2.10-1.91(m,0.33H),1.76-1.54(m,1H),1.54-1.40(m,0.67H),1.34(d,J=6.5Hz,1H),1.29(d,J=6.5Hz,2H)。

[1979] 实施例173:5-氨基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰 基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1980] 

[1981] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2- 甲氧基-苯甲酰胺

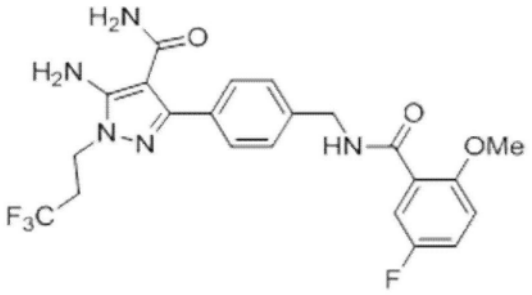
[1982] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(91mg,0.27mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(170mg,0.59mmol)得到标题化合物(119mg,0.27mmol,定量收率), 为灰白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.70分钟,m/z 444.1[M+H]$^+$。

[1983] 5-氨基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[1984] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(119mg,0.27mmol)得到标题化合物(85mg,0.18mmol,69%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 1.53分钟,m/z 462.2[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.49分钟,m/z 462.1 [M+H]$^+$。

[1985] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.46(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.38-7.30(m,1H), 7.18(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.53(s,2H),6.21(dt,J=55.8,5.4Hz,1H),4.85-4.70 (m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.89(s,3H),1.44(d,J=6.7Hz,3H)。

[1986] 实施例174:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(3,3,3-三氟丙基)甲酰胺

[1987] 

[1988] N-[3,3,3-三氟亚丙基氨基]苯甲酰胺

[1989] 按照通用程序S,用3,3,3-三氟丙醛(0.15mL,1.78mmol)得到N-[3,3,3-三 氟亚丙基氨基]苯甲酰胺(290mg,1.26mmol)的顺式-反式混合物,为灰白色固 体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.32分钟,m/z 230.9[M+H]+。

[1990] N'-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰肼

[1991] 按照通用程序T,用N-[3,3,3-三氟亚丙基氨基]苯甲酰胺(290mg,1.26mmol) 得到粗制的N'-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰肼(201mg,0.87mmol,69%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.37分钟,m/z 233.1[M+H]+。

[1992] 3,3,3-三氟丙基肼盐酸盐

[1993] 按照通用程序U,N'-(3,3,3-三氟丙基)苯酰肼(201mg,0.87mmol)得到粗 制的3,3,3-三氟丙基肼盐酸盐(140mg,0.85mmol,假定定量收率),为白色固 体状。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.07(t,J=14.9Hz,2H),2.58-2.56(m, 2H)。

[1994] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-4-甲腈

[1995] 按照通用程序H,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-80%EtOAc的庚烷溶液洗 脱后,使3,3,3-三氟丙基肼盐酸盐(140mg,0.85mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基 -亚甲基]丙二腈(224mg,0.85mmol)得到标题化合物(227mg,0.63mmol),为 灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.91分钟,m/z 361.0[M+2]+。

[1996] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[1997] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-4-甲腈(227mg,0.63mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾 (909mg,3.15mmol)得到标题化合物(270mg,0.59mmol)。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.74分钟,m/z 462.1[M+H]+。

[1998] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-4-甲酰胺

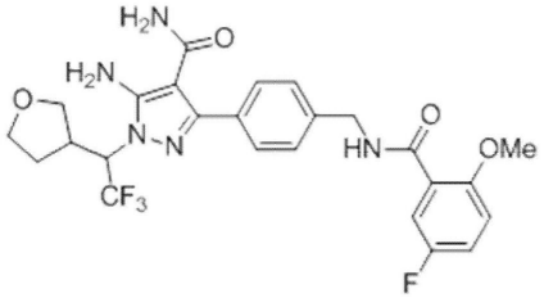
[1999] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液 洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2- 甲氧基-苯甲酰胺(270mg,0.59mmol)得到标题化合物(66mg,0.14mmol,24%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.48分钟,m/z 480.1[M+H]+。

[2000] UPLC-MS(ES+,长酸性):3.42分钟,m/z 480.1[M+H]+。

[2001] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.4Hz,1H),7.50(dd,J=9.2, 3.6Hz,

1H),7.44(d,J＝8.4Hz,2H),7.39(d,J＝8.4Hz,2H),7.36-7.28(m,1H), 7.17(dd,J＝9.2,4.4Hz,1H),6.45(s,2H),4.53(d,J＝6.1Hz,2H),4.18(t,J＝7.2Hz,2H),3.87(s,3H),2.83-2.69(m,2H)。

[2002] 实施例175:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-2-基)-3-基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2003] 

[2004] 四氢呋喃-3-羧酸苄酯

[2005] 将四氢-3-糠酸(0.25mL,2.61mmol)、碳酸钾(433mg,3.14mmol)和苄基 溴(0.3mL,2.74mmol)的MeCN(5.5mL)溶液在室温下搅拌16小时。处理并 纯化,得到标题化合物(398mg,1.93mmol,74%收率),为无色油状物。

[2006] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.43-7.32(m,5H),5.17(s,2H),4.04-3.80(m, 4H),3.21-3.11(m,1H),2.30-2.10(m,2H)。

[2007] N-[(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-3-基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯

[2008] 在0℃下,向四氢呋喃-3-羧酸苄酯(398mg,1.93mmol)的THF(3.8mL) 溶液中加入三甲基(三氟甲基)硅烷(0.34mL,2.32mmol)和四丁基氟化铵(1M 在THF中,0.48mL,0.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后加 入肼基甲酸叔丁酯(255mg,1.93mmol)和乙酸(3.8mL)。将该混合物加热至 90℃达3小时并冷却至室温。处理并纯化,得到标题化合物(409mg,1.45mmol, 75%收率),为澄清油状物。UPLC-MS(ES$^-$,短酸性):1.79分钟,m/z 281.0[M-H]$^-$。

[2009] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-3-基-乙基)吡唑-4-甲腈

[2010] 按照通用程序O,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-55%EtOAc的庚烷溶液洗 脱后,使N-[(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-3-基亚乙基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(409mg, 1.45mmol)和2-[(4-溴苯基)甲氧基-亚甲基]丙二腈(120mg,0.46mmol)得到5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-3-基-乙基)吡唑-4-甲腈(98mg, 0.24mmol,52%收率),为白色粉末。

[2011] UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.89分钟,m/z 414.9[M]$^+$。

[2012] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-3-基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2013] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃 -3-基-乙基)吡唑-4-甲腈(98mg,0.24mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基) 氨基]甲基]硼烷钾(149mg,0.52mmol)得到标题化合物(115mg,0.22mmol), 为灰白色粉末。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.68分钟,m/z 518.1[M+H]$^+$。

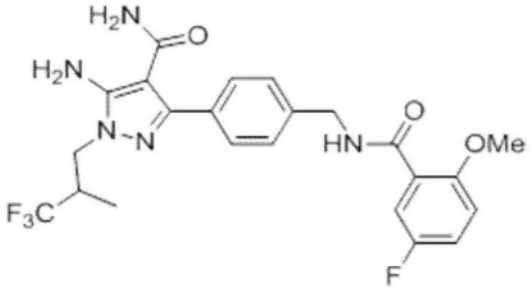
[2014] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-

1-四氢呋喃-3-基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2015] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-四氢呋喃-3-基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(115mg,0.22mmol) 得到标题化合物(15mg,0.03mmol,13%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.51分钟,m/z 536.2$[M+H]^+$,1.53分钟,m/z 536.2$[M+H]^+$。UPLC-MS (ES^+,长酸性):3.51分钟,m/z 536.1$[M+H]^+$,3.56分钟,m/z 536.1$[M+H]^+$。

[2016] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ,非对映异构体混合物):8.82(t,J=5.9Hz, 1H),7.52-7.43(m,3H),7.41(d,J=7.9Hz,2H),7.36-7.28(m,1H),7.17(dd,J=9.1, 4.3Hz,1H),6.73(s,0.66H),6.71(s,1.34),5.26-5.12(m,1H),4.53(d,J=6.0Hz, 2H),3.94-3.82(m,4H),3.76-3.67(m,1H),3.65-3.57(m,1H),3.57-3.50(m,0.33H),3.25-3.03(m,1.67H),2.18-2.04(m,0.67H),1.86-1.71(m,1H),1.54-1.40(m, 0.33H)。

[2017] 实施例176:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)吡唑-4-甲酰胺

[2018] 

[2019] N-[(3,3,3-三氟-2-甲基-亚丙基)氨基]苯甲酰胺

[2020] 按照通用程序S,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液 洗脱后,使3,3,3-三氟-2-甲基丙醛(200mg,1.59mmol)得到N-[(3,3,3-三氟-2- 甲基-亚丙基)氨基]苯甲酰胺(164mg,0.67mmol,42%收率),为非对映异构体混合物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.45分钟,m/z 245.0$[M+H]^+$。

[2021] N'-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)苯甲酰肼

[2022] 按照通用程序T,用N-[(3,3,3-三氟-2-甲基-亚丙基)氨基]苯甲酰胺(164mg,0.67mmol)得到粗制的N'-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)苯甲酰肼(160mg,0.65mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.51分钟,m/z 247.1$[M+H]^+$。

[2023] (3,3,3-三氟-2-甲基丙基)肼盐酸盐

[2024] 按照通用程序U,N'-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)苯甲酰肼(160mg,0.65mmol) 得到(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)肼盐酸盐(0.65mmol),为白色固体。

[2025] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.17-3.14(m,1H),2.82-2.76(m,2H),1.10(d, J=6.5Hz,3H)。

[2026] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)吡唑-4-甲腈

[2027] 通用程序H,(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)肼盐酸盐(0.65mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.65mmol)得到标题化合物(0.34mmol),为灰白色固 体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.01分钟,m/z 375.0$[M+2]^+$。

[2028] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

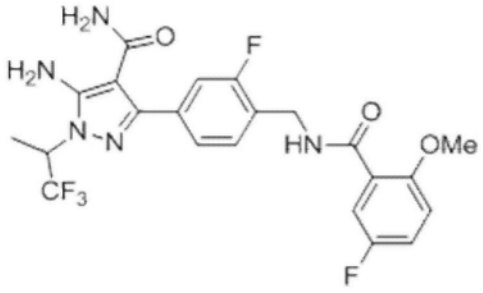
[2029] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)吡唑-4-甲腈(130mg,0.34mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(490mg,1.71mmol)得到标题化合物(0.26mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.81分钟,m/z 476.1[M+H]$^+$。

[2030] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙基)吡唑-4-甲酰胺

[2031] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3,3-三氟-2-甲基- 丙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(127mg,0.27mmol)得到标题化合物(31mg,0.06mmol,23%收率),为淡黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.55分钟,m/z 494.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.61分钟, m/z 494.1[M+H]$^+$。

[2032] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.0Hz,1H),7.49(dd,J=9.2, 3.2Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),7.36-7.28(m,1H), 7.17(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),6.47(s,2H),4.53(d,J=6.0Hz,2H),4.16(dd,J= 14.2,9.6Hz,1H),4.05(dd,J=14.2,8.8Hz,1H),3.87(s,3H),3.06-2.92(m,1H), 1.02(d,J=6.8Hz,3H)。

[2033] 实施例177:5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2034] 

[2035] 5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[2036] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴-3-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(130mg,0.46mmol)和(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼盐酸盐(100mg,0.61mmol)得到标题化合物(153mg,0.41mmol,88%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):2.01分钟,m/z 378.9[M+2]$^+$。

[2037] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

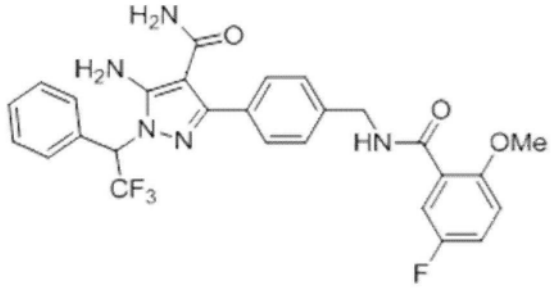
[2038] 按照通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴-3-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(147mg,0.39mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(225mg,0.78mmol)得到粗制标题化合物(0.39mmol),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.86分钟,m/z 480.0[M+H]$^+$。

[2039] 5-氨基-3-[3-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2040] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基- 乙基)吡唑-3-基]-2-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(230mg,0.48mmol) 得到标题化合物(73mg,0.15mmol,31%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.58分钟,m/z 498.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.69分钟, m/z 498.1[M+H]$^+$。

[2041] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.82(t,J=6.0Hz,1H),7.49(dd,J=9.2, 3.2Hz,1H),7.45-7.26(m,4H),7.18(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.60(s,2H),5.34-5.23(m,1H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),3.88(s,3H),1.60(d,J=6.9Hz,3H)。

[2042] 实施例178:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2043] 

[2044] N-[(2,2,2-三氟-1-苯基-亚乙基)氨基]苯甲酰胺

[2045] 按照通用程序S,纯化后,使2,2,2-三氟苯乙酮(33.0mmol)和苯甲酰肼(22.0mmol)得到标题化合物(3.44mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):1.82分钟,m/z 293.0[M+H]$^+$。

[2046] N'-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)苯甲酰肼

[2047] 按照通用程序T,用N-[(2,2,2-三氟-1-苯基-亚乙基)氨基]苯甲酰胺(997mg,3.41mmol)的THF(15mL)溶液得到N'-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)苯甲酰肼(1.01g,3.43mmol),为黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.77分钟,m/z 295.0[M+H]$^+$。

[2048] (2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)肼盐酸盐

[2049] 按照通用程序U,用N'-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)苯甲酰肼(996mg, 3.38mmol)得到标题化合物(628mg,2.77mmol),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):9.67(s,3H),7.53-7.46(m,5H),6.63(d,J=6.4Hz,1H),5.10-5.02(m, 1H)。

[2050] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)吡唑-4-甲腈

[2051] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(200mg,0.76mmol)和(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)肼盐酸盐(621mg,0.96mmol)得到标 题化合物(266mg,0.63mmol,收率83%),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短 酸性):2.06分钟,m/z 422.9[M+2]$^+$。

[2052] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2053] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)吡唑-4-甲腈(261mg,0.62mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(358mg,1.24mmol)得到标题化合物(73mg,0.14mmol,23%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.85分钟,m/z 524.1[M+H]$^+$。

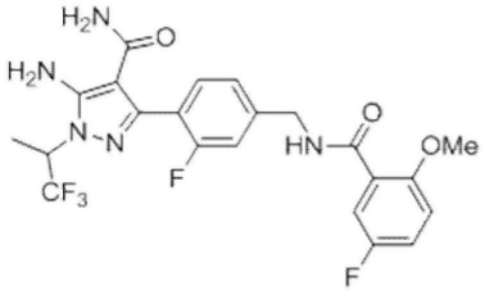
[2054] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2055] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-苯基- 乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(71mg,0.14mmol)得到标题化合物(62mg,0.12mmol,84%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸 性):1.71分钟,m/z 542.1[M

+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):4.06分钟,m/z 542.1[M+H]$^+$。

[2056] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.85(t,J=6.1Hz,1H),7.72-7.70(m,2H), 7.52-7.41(m,8H),7.35-7.30(m,1H),7.19-7.16(m,1H),6.79(s,2H),6.51-6.45(m,1H),4.54(d,J=6.0Hz,2H),3.88(s,3H)。

[2057] 实施例179:5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2058] 

[2059] 5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[2060] 按照通用程序H,在RT下,纯化后,使2-[(4-溴-2-氟-苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈(100mg,0.38mmol)和(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)肼盐酸盐(88mg, 0.53mmol)得到标题化合物(120mg,0.32mmol,84%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.84分钟,m/z 378.9[M+2]$^+$。

[2061] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

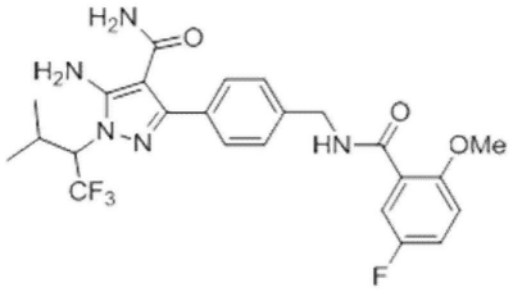
[2062] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴-2-氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(120mg,0.32mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基) 氨基]甲基]硼烷钾(184mg,0.64mmol)得到标题化合物(126mg,0.26mmol,83%收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.69分钟,m/z 480.0[M+H]$^+$。

[2063] 5-氨基-3-[2-氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2064] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基- 乙基)吡唑-3-基]-3-氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(126mg,0.26mmol) 得到标题化合物(97mg,0.17mmol,66%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$, 短酸性):1.54分钟,m/z 498.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.56分钟, m/z 498.1[M+H]$^+$。

[2065] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.88(t,J=6.1Hz,1H),7.48(dd,J=9.1, 3.2Hz,1H),7.41-7.30(m,2H),7.27-7.21(m,2H),7.20-7.16(m,1H),6.62(s,2H), 5.34-5.24(m,1H),4.54(d,J=6.1Hz,2H),3.88(s,3H),1.58(d,J=6.8Hz,3H)。

[2066] 实施例180:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[2067] 

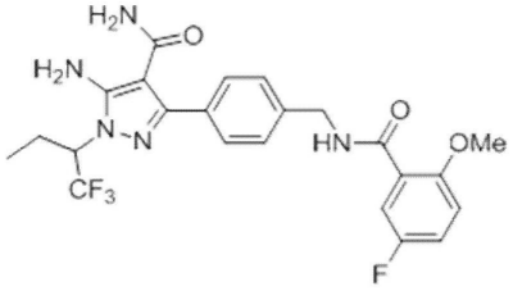
[2068] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2069] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2-甲基-1-(三氟甲基) 丙基]吡唑-4-甲腈(102mg,0.26mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(152mg,0.53mmol)得到标题化合物(69mg,0.14mmol,54%收率),为黄色胶状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.89分钟,m/z 490.1[M+H]+。

[2070] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[2-甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[2071] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2-甲基-1-(三氟甲基) 丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(69mg,0.14mmol)得到标 题化合物(22mg,0.04mmol,31%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸 性):1.66分钟,m/z 508.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.91分钟,m/z 508.1[M+H]+。

[2072] 实施例181:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[2073] 

[2074] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

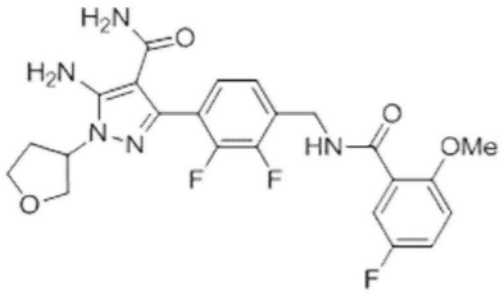
[2075] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲腈(123mg,0.33mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(190mg,0.66mmol)得到标题化合物(101mg,0.21mmol,65%收率), 为黄色胶状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.83分钟,m/z 476.1[M+H]+。

[2076] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲酰胺

[2077] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(三氟甲基)丙基] 吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(101mg,0.21mmol)得到标题化 合物(32mg,0.06mmol,28%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性): 1.59分钟,m/z 494.1[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.71分钟,m/z 494.1 [M+H]+。

[2078] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.82(t,J=6.0Hz,1H),7.53-7.38(m,5H), 7.37-7.27(m,1H),7.20-7.14(m,1H),6.69(s,2H),5.12-5.00(m,1H),4.53(d,J= 6.0Hz,2H),3.88(s,3H),2.28-2.14(m,1H),2.01-1.87(m,1H),0.79(t,J=7.3Hz, 3H)。

[2079] 实施例182:5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[2080] 

[2081] 四氢呋喃-3-基肼盐酸盐

[2082] 在氮气下,向3-羟基四氢呋喃(2.8mL,34.0mmol)的甲苯(40mL)溶液 中加入三苯基膦(13.4g,51.1mmol)和偶氮二甲酸二叔丁酯(9.4g,40.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60小时。将反应混合物浓缩,然后悬浮于MeOH (100mL)中,随后加入氯化氢溶液(4M在二噁烷中,68.1mL,272.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,过滤,并将滤液减压浓缩。然后将EtOAc 加入到残余物中,过滤并用EtOAc洗涤,以得到粗制标题化合物(6.7g,48.1mmol),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.91-3.61(m,5H), 2.12-1.86(m,2H)。

[2083] 5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈

[2084] 改进的通用程序H,在RT下,纯化后,使2-[(4-氯-2,3-二氟-苯基)-甲氧基- 亚甲基]丙二腈(0.59mmol)和四氢呋喃-3-基肼盐酸盐(0.88mmol)得到标题化 合物(0.18mmol),为黄色胶状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.73分钟,m/z 325.0[M]$^+$。

[2085] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2086] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-氯-2,3-二氟-苯基)-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲腈(60mg,0.18mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲 基]硼烷钾(159mg,0.55mmol)得到标题化合物(0.18mmol),为黄色胶状物。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.69分钟,m/z 472.1[M+H]$^+$。

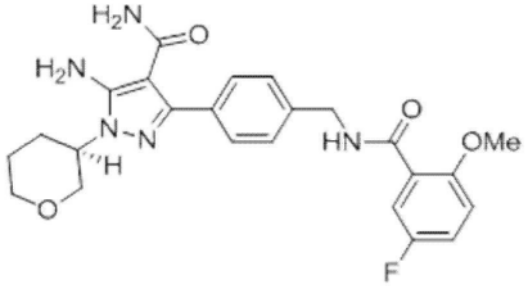
[2087] 5-氨基-3-[2,3-二氟-4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-4-甲酰胺

[2088] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-四氢呋喃-3-基-吡唑-3-基)-2,3-二氟-苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(94mg,0.20mmol)得到标题 化合物(26mg,0.05mmol,24%收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 1.41分钟,m/z 490.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.23分钟,m/z 490.1 [M+H]$^+$。

[2089] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.86(t,J=6.0Hz,1H),7.51-7.47(m,1H), 7.38-7.30(m,1H),7.25-7.15(m,3H),6.32(s,2H),4.97-4.90(m,1H),4.58(d,J= 6.0Hz,2H),4.00-3.86(m,5H),3.81-3.75(m,2H),2.28-2.18(m,2H)。

[2090] 实施例183:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-

[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[2091] 

[2092] [(3R)-四氢吡喃-3-基]肼

[2093] 将三苯基膦(1.93g,7.34mmol)和偶氮二羧酸二叔丁酯(1.35g,5.87mmol) 加入(S)-四氢-2H-吡喃-3-醇(0.46mL,4.9mmol)的甲苯(9mL)中。将反应混 合物在RT在氮气下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并加入MeOH(21mL), 然后加入氯化氢溶液(4M在二噁烷中,9.8mL,39.17mmol)。将反应混合物在 室温下搅拌16小时。然后过滤反应混合物,减压浓缩滤液。然后将得到的残余 物在EtOAc中重结晶,通过SCX柱纯化,用NH_3(7M的MeOH溶液)洗脱, 并减压浓缩,以得到粗制的[(3R)-四氢吡喃-3-基]肼(0.09g,0.77mmol,收率16%),为黄色油状物。

[2094] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.90-3.82(m,1H),3.71-3.61(m,1H), 3.34-3.22(m,1H),3.13-3.04(m,1H),2.65-2.50(m,1H),1.90-1.77(m,1H),1.69-1.55(m,1H),1.51-1.35(m,1H),1.33-1.20(m,1H)。

[2095] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑-4-甲腈

[2096] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(166mg,0.63mmol)和[(3R)-四氢吡喃-3-基]肼(88mg,0.76mmol)得到标题化合物(110mg,0.32mmol,42%收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.76分钟,347.0m/z[M]$^+$。

[2097] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

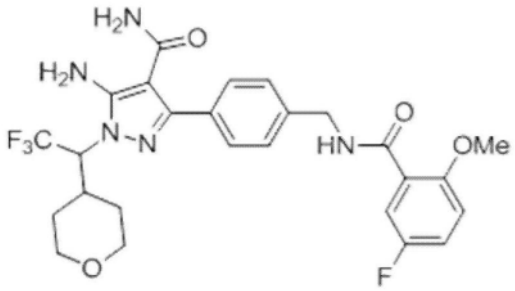
[2098] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(210mg,0.73mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑 -4-甲腈(150mg,0.43mmol)得到标题化合物(0.25mmol),为灰白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):1.60分钟,450.1m/z[M+H]$^+$。

[2099] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[(3R)-四氢吡喃-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[2100] 按照通用操作M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[(3R)-四氢吡喃-3-基] 吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(112mg,0.25mmol)得到标题化 合物(29mg,0.06mmol,25%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 1.39分钟,468.1m/z[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.19分钟,468.1m/z [M+H]$^+$。

[2101] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.52(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.46(d,J=8.1Hz,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.38-7.30(m,1H), 7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.22(s,2H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.22-4.14(m,1H),4.00-3.96(m,2H),3.90(s,3H),3.83-3.76(m,1H),3.67-3.60(m,1H),1.99-1.87 (m,1H),1.87-1.74(m,2H),1.74-1.61(m,1H)。

[2102] 实施例184:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基)-4-基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2103] 

[2104] N-[(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-亚乙基)氨基]苯甲酰胺

[2105] 将镁(1.2g,45.4mmol)和碘(23mg,0.09mmol)的THF(7mL)溶液的 混合物加热至60℃。活化后,将混合物冷却至室温,滴加4-溴四氢-2H-吡喃 (1.02mL,9.09mmol)的THF(2mL)溶液。将混合物加热回流1小时,然后 冷却至室温。然后将预制试剂在0℃下加入到N-甲氧基-N-甲基三氟乙酰胺 (0.82mL,6.82mmol)的THF(2mL)溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌1 小时,用饱和NH_4Cl水溶液猝灭并用乙醚分层。水层用Et_2O萃取。将合并的有 机层用硫酸钠干燥,过滤并减压除去Et_2O,以得到2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基- 乙酮的THF溶液(假定定量收率)。按照通用程序S,48小时后通过硅胶快速 柱色谱进一步纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液洗脱后,使先前制备的苯甲酰肼和2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙酮(0.15mL,9.09mmol)的溶液得到N-[(2,2,2- 三氟-1-四氢吡喃-4-基-亚乙基)氨基]苯甲酰胺(300mg,1.00mmol,11%收率)。

[2106] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.60分钟,m/z 301.0$[M+H]^+$。

[2107] N'-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)苯甲酰肼

[2108] 按照通用程序T,纯化后,使N-[(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-亚乙基)氨基] 苯甲酰胺(403mg,1.34mmol)得到标题化合物(168mg,0.56mmol,收率41%)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.56分钟,m/z 303.0$[M+H]^+$。

[2109] (2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)肼盐酸盐

[2110] 按照程序U,48小时后,使N'-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)苯甲酰肼(168mg,0.56mmol)得到标题化合物(85mg,0.36mmol,65%收率),为白色 固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.91-3.83(m,2H),3.72-3.61(m,1H), 3.35-3.22(m,2H),2.07-1.95(m,1H),1.67-1.52(m,3H),1.50-1.36(m,1H)。

[2111] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)吡唑-4-甲腈

[2112] 按照通用程序H,在RT下,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(80mg,0.30mmol)和(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)肼盐酸盐(85mg,0.36mmol)得到粗制标题化合物(146mg,0.34mmol,假定定量收率)。

[2113] UPLC-MS(ES^+,短酸性)1.93分钟,m/z 428.9$[M]^+$。

[2114] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2115] 按照通用程序K,用5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)吡唑-4-甲腈(130mg,0.30mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基] 甲基]硼烷钾(193mg,0.67mmol)得到粗制标题化合物(160mg,0.30mmol, 定量收率)。

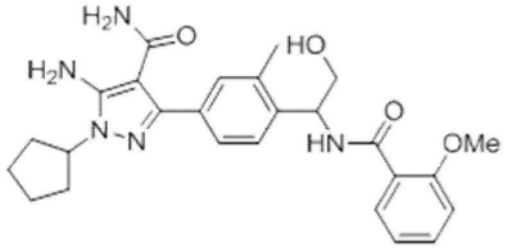
[2116] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.71分钟,m/z 532.2[M+H]+。

[2117] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基)-4-基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2118] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-6%MeOH的DCM溶液 洗脱,并通过质量指导的半制备型HPLC进一步纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰 基-1-(2,2,2-三氟-1-四氢吡喃-4-基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰胺(160mg,0.30mmol)得到标题化合物(0.02mmol)。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.55分钟,m/z 550.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.61分钟, m/z 550.2[M+H]+。

[2119] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.48-7.40(m,4H),7.37-7.30(m,1H),7.19(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.71(brs,2H),5.06-4.98(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,3H),3.89--3.77 (m,2H),3.37-3.22(m,2H),2.68-2.42(m,1H),1.81-1.17(m,1H),1.54-1.43(m,1H),1.34-1.21(m,1H),1.10-1.01(m,1H)。

[2120] 实施例185:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[2-羟基-1-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2121] 

[2122] 2-溴-1-(4-溴-2-甲基-苯基)乙酮

[2123] 向1-(4-溴-2-甲基苯基)乙酮(2.0g,9.39mmol)的MeCN(40mL)溶液中 加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.7g,9.57mmol)和对甲苯磺酸一水合物(1.8g, 9.39mmol)。将反应在50℃下搅拌18小时,浓缩并处理后,得到标题化合物 (9.39mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.91分钟,m/z 292.8[M+H]+。

[2124] 1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-羟基-乙酮

[2125] 向2-溴-1-(4-溴-2-甲基-苯基)乙酮(9.4mmol)的MeOH(30mL)溶液中加 入甲酸铯水合物(28.2mmol)并将该溶液在80℃搅拌4小时。处理后,得到标 题化合物(10.3mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.53分钟,m/z 230.8[M+2]+。

[2126] 1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙酮

[2127] 向1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-羟基-乙酮(2.15g,9.39mmol)的DCM(30mL) 溶液中加入咪唑(959mg,14.1mmol)。将溶液冷却至0℃,然后滴加叔丁基氯 二甲基硅烷(2.00mL,14.1mmol)的DCM(10mL)溶液。然后将溶液在0℃下 搅拌30分钟,然后在室温下搅拌18小时。处理并纯化,得到标题化合物(2.22g, 6.47mmol),为无色油状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.43分钟,m/z 345.0 [M+2]+。

[2128] 1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙醇

[2129] 在0℃下,将硼氢化钠(32.3mmol)加入1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二 甲基)甲硅烷基]氧基-乙酮(6.47mmol)的MeOH(20mL)溶液中。将反应在0℃ 下搅拌1小时,然

后在RT下搅拌3.5小时。处理并纯化,得到标题化合物 (6.26mmol)。

[2130] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):7.40-7.38(m,1H),7.33-7.36(m,1H),7.28-7.29 (m,1H),4.89-4.95(m,1H),3.75-3.68(m,1H),3.50-3.40(m,1H),2.33-2.27(m,3H),0.92(s,9H),0.07(s,6H)。

[2131] 2-[1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-异吲哚啉-1,3-二酮

[2132] 向1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙醇(2.16g,6.26mmol)的THF(10mL)溶液中添加邻苯二甲酰亚胺(1.06g,7.20mmol) 和三苯基膦(1.89g,7.20mmol)。将偶氮二羧酸二异丙酯(1.4mL,7.20mmol) 的THF(10mL)溶液滴加到反应中。将反应在0℃下搅拌30分钟,然后在RT 下搅拌66小时。处理并通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-20%EtOAc的庚烷溶液 洗脱,得到2-[1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-异吲 哚啉-1,3-二酮(1.55g,3.26mmol,52%收率)和2-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(901mg,1.90mmol,30%收 率)。

[2133] 2-[1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-异吲哚啉-1,3-二酮

[2134] UPLC-MS(ES^-,短酸性):2.50分钟,m/z 476.0$[M+2]^+$。

[2135] 2-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-异吲哚啉-1,3-二酮

[2136] UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.48分钟,m/z 476.1$[M+2]^+$。

[2137] 2-[1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-异吲哚啉-1,3-二酮

[2138] 将水合肼(55-60%在水中,0.26mL,5.27mmol)滴加到2-[1-(4-溴-2-甲基- 苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(500mg, 1.05mmol)的EtOH(5mL)溶液中。将反应物加热至80℃达1.5小时,冷却至 室温并过滤。将滤液减压浓缩并通过SCX纯化,用1MNH_3的MeOH溶液洗脱, 得到标题化合物(243mg,0.70mmol,67%收率)。

[2139] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):7.43(d,J=8.1Hz,1H),7.31-7.36(m,2H), 4.11(dd,J=6.9,5.6Hz,1H),3.44-3.56(m,2H),2.29(s,3H),0.81(s,9H),-0.05(s, 3H),-0.06(s,3H)。

[2140] N-[1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2141] 向1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙胺(0.710mmol)的THF(3mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(2.12mmol)。在0℃下将2-甲氧基苯甲酰氯(0.78mmol)加入到反应中。将反应在0℃下搅拌20分钟,然后在 室温下搅拌66小时,并用饱和NH_4Cl水溶液猝灭。处理并纯化,得到标题化合 物(0.38mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.44分钟,m/z 480.1$[M+2]^+$。

[2142] N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2143] 按照通用程序R,纯化后,使N-[1-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲 硅

烷基]氧基-乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(183mg,0.38mmol)得到标题化合物 (146mg,0.28mmol,73%收率)。

[2144] UPLC-MS(ES+,短酸性):2.51分钟,m/z 526.3[M+H]+。

[2145] 5-氨基-3-[4-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲基-苯基]-1-环戊基吡唑-4-甲酰胺

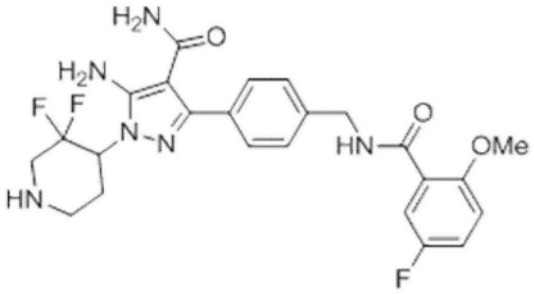
[2146] 按照通用程序D,进一步纯化后,使N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 -1-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙基]-2-甲氧基-苯甲酰 胺(150mg,0.29mmol)和5-氨基-3-溴-1-环戊基-吡唑-4-甲酰胺(74mg,0.27mmol) 得到标题化合物(0.27mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):2.25分钟,m/z 592.3 [M+H]+。

[2147] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[2-羟基-1-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2148] 将四丁基氟化铵溶液(1M在THF中,84μL,0.291mmol)滴加到5-氨基 -3-[4-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲 基-苯基]-1-环戊基吡唑-4-甲酰胺(0.27mmol)的THF(1.5mL)溶液中。将反应 在0℃下搅拌3小时,然后在DCM和水之间分层。有机层用盐水洗涤,用硫酸 钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱进一步纯化,用0-5%MeOH的 DCM溶液洗脱,然后通过质量指导的半制备型HPLC,得到标题化合物 (0.06mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.42分钟,m/z 478.1[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.29分钟,m/z 478.2[M+H]+。

[2149] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.69(d,J=7.6Hz,1H),7.73(dd,J=7.6, 1.9Hz,1H),7.52-7.46(m,1H),7.42-7.39(m,1H),7.30-7.25(m,2H),7.18(d,J= 8.4Hz,1H),7.08-7.01(m,1H),6.33(s,2H),5.32-5.23(m,1H),5.03(t,J=5.5Hz,1H),4.65-4.55(m,1H),3.95(s,3H),3.71-3.58(m,2H),2.45(s,3H),2.01-1.84(m, 4H),1.83-1.72(m,2H),1.63-1.52(m,2H)。

[2150] 实施例186:5-氨基-1-(3,3-二氟-4-哌啶基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基) 氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2151] 

[2152] 3,3-二氟-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2153] 在氮气下,将二碳酸二叔丁酯(1.19g,5.44mmol)加入到1-苄基-3,3-二氟 哌啶-4-酮(995mg,4.42mmol)的EtOH(60mL)溶液中。加入氢氧化钯(钯 20%在碳上,148mg,1.05mmol)并将该体系抽真空并用氢气冲洗数次。将混合 物在RT下在氢气下搅拌20小时。除去残余的氢气,并将混合物经Celite®过滤, 并用EtOH洗涤。纯化,得到标题化合物(810mg,3.44mmol,78%收率),为 白色固体。

[2154] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):3.66-3.52(m,2H),3.39-3.33(m,2H), 1.69-1.64(m,

2H),1.38(s,9H)。

[2155] 4-(苯甲酰基亚肼基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2156] 按照通用程序S,纯化后,使3,3-二氟-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,2.76mmol)的甲苯(2mL)溶液和苯甲酰肼(300mg,2.20mmol)得到标题化合 物(2.00mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.63分钟,m/z 354.1 $[M+H]^+$。

[2157] 4-(2-苯甲酰基肼基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2158] 按照通用程序T,使4-(苯甲酰基亚肼基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg,0.71mmol)得到粗制b标题化合物(265mg,0.75mmol,假定定量收 率),为无色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.62分钟,m/z 356.1$[M+H]^+$。

[2159] (3,3-二氟-4-哌啶基)肼二盐酸盐

[2160] 按照通用程序U,用热EtOAc洗涤后,使4-(2-苯甲酰基肼基)-3,3-二氟-哌 啶-1-甲酸叔丁酯(0.73mmol)得到标题化合物,为淡黄色固体。

[2161] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):5.97(m,1H),3.68-3.45(m,3H),3.23-3.17 (m,1H),3.10-3.01(m,1H),2.27-2.20(m,1H),1.90-1.80(m,1H)。

[2162] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡唑-4-甲腈

[2163] 按照通用程序H,将2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(160mg, 0.61mmol)和(3,3-二氟-4-哌啶基)肼二盐酸盐(170mg,0.76mmol)在85℃ 下搅拌2小时。处理和纯化,得到标题化合物(126mg,0.33mmol,54%收率), 为红色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.29分钟,m/z 383.9$[M+2]^+$。

[2164] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

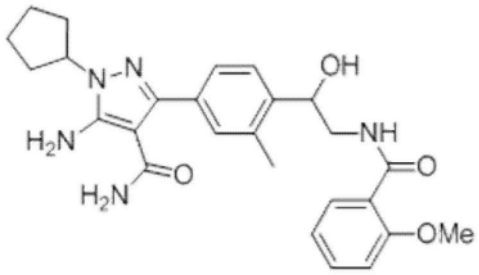
[2165] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡唑-4-甲腈(121mg,0.32mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基] 硼烷钾(158mg,0.55mmol)得到标题化合物(99mg,0.20mmol,65%收率), 为黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.29分钟,m/z 485.1$[M+H]^+$。

[2166] 5-氨基-1-(3,3-二氟-4-哌啶基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2167] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(3,3-二氟-4-哌啶基) 吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(89mg,0.18mmol)得到标题化 合物(64mg,0.13mmol,69%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.16分钟,m/z 503.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.54分钟,m/z 503.1 $[M+H]^+$。

[2168] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.0Hz,1H),7.52(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.48-7.41(m,4H),7.37-7.32(m,1H),7.19(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.42(s,2H),4.86-4.75(m,1H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),3.30-3.21(m, 1H),3.14-3.11(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.69-2.64(m,1H),2.43-2.36(m,1H), 1.95-1.89(m,1H)。

[2169] 实施例187:5-氨基-1-环戊基-3-[4-[1-羟基-2-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2170] 

[2171] 2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙胺

[2172] 将水合肼(55-60%在水中,0.26mL,5.27mmol)加入到2-[2-(4-溴-2-甲基- 苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(500mg, 1.05mmol)的EtOH(5mL)溶液中。将反应物加热至80℃达1.5小时,冷却至 RT,过滤并减压浓缩,以得到粗制标题化合物(324mg,0.94mmol,89%收率)。

[2173] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):7.39-7.33(m,2H),7.28(d,J=8.3Hz,1H), 4.73(dd,J=7.5,3.9Hz,1H),2.59(dd,J=13.0,3.9Hz,1H),2.51-2.40(m,1H), 2.28(s,3H),0.84(s,9H),0.04(s,3H),-0.13(s,3H)。

[2174] N-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2175] 向2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-乙胺(324mg,0.94mmol)的THF(5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.5mL,2.82mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后加入2-甲氧基苯甲酰氯(0.15mL,1.04mmol)。将反应在0℃搅拌20分钟,然后在室温下搅拌66小时。处理并纯化,得到标题 化合物(0.61mmol)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.47分钟,m/z 480.1[M+2]$^+$。

[2176] N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2177] 按照通用程序R,纯化后,使N-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-[叔丁基(二甲基)甲 硅烷基]氧基-乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺(293mg,0.61mmol)得到标题化合物 (286mg,0.54mmol,89%收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性):2.51分钟,m/z 526.3 [M+H]$^+$。

[2178] 5-氨基-3-[4-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲基-苯基]-1-环戊基吡唑-4-甲酰胺

[2179] 按照通用程序D,纯化后,使N-[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙基]-2-甲氧基-苯甲酰胺 (0.54mmol)得到标题化合物(0.43mmol,77%收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸 性):2.24分钟,m/z 592.3[M+H]$^+$。

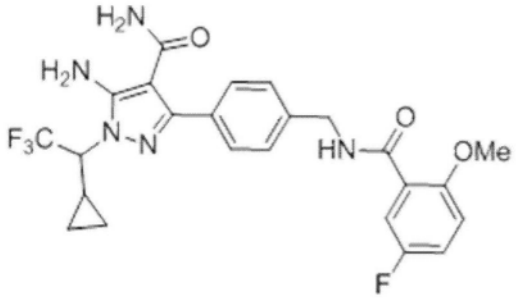
[2180] 5-氨基-1-环戊基-3-[4-[1-羟基-2-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲基-苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2181] 将氟化四丁基铵溶液(1M在THF中,0.14mL,0.480mmol)滴加到5-氨基 -3-[4-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-[(2-甲氧基苯甲酰基)氨基]乙基]-3-甲 基-苯基]-1-环戊基吡唑-4-甲酰胺(256mg,0.43mmol)的THF(2mL)溶液中。将反应物搅拌3小时,然后升温至RT并在DCM和水之间分层。处理并纯化,得到标题化合物(103mg,0.22mmol,50%收率)。UPLC-MS(ES$^+$,短酸性): 1.46分钟,m/z 478.1[M+H]$^+$。UPLC-MS(ES$^+$,长酸性):3.39分钟,m/z

478.2 $[M+H]^+$。

[2182] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.34(t,J=5.7Hz,1H),7.86(dd,J=7.8, 1.7Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.52-7.45(m,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H), 7.25(s,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),7.05(t,J=7.3Hz,1H),6.33(s,2H),5.55(d,J =4.3Hz,1H),5.03-4.96(m,1H),4.65-4.55(m,1H),3.89(s,3H),3.69-3.60(m,1H),3.31-3.23(m,1H),2.38(s,3H),2.02-1.84(m,4H),1.84-1.72(m,2H),1.64-1.52(m, 2H)。

[2183] 实施例188:5-氨基-1-(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2184] 

[2185] N-[2,2,2-三氟亚乙基氨基]苯甲酰胺

[2186] 向2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙醇(0.74mL,7.69mmol)的EtOH(26mL)溶液 中加入苯甲酰肼(1.26g,9.23mmol)和分子筛。将反应混合物加热至80℃达16 小时。通过Celite®过滤并纯化,得到标题化合物(1.16g,5.35mmol,70%收率), 为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.39分钟,m/z 216.9$[M+H]^+$。

[2187] N'-(1-环丙基2,2,2-三氟乙基)苯甲酰肼

[2188] 在0℃下,向N-[2,2,2-三氟亚乙基氨基]苯甲酰胺(2.31mmol)的THF(15mL)溶液中加入环丙基溴化镁溶液(0.5M在THF中,10mL)。将反应在RT下搅拌 16小时。再加入环丙基溴化镁溶液(0.5M在THF中,10mL)并将反应物再搅 拌5小时。反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。处理并纯化,得到 标题化合物(508mg,1.97mmol,85%收率),为黄色油状物。LC-MS(ES^+,短 酸性):5.17分钟,m/z 259.2$[M+H]^+$。

[2189] (1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐

[2190] 向盐酸(12M在水中,5.0mL,60mmol)溶液中加入N'-(1-环丙基2,2,2-三 氟乙基)苯甲酰肼(507mg,1.96mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。 减压除去挥发物,残余物溶于EtOAc中。过滤固体并用EtOAc洗涤,得到粗制 的(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐(149mg,0.78mmol,40%收率),为 棕色固体。

[2191] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):3.09-3.02(m,1H),0.94-0.85(m,1H),0.71-0.59(m,3H),0.47-0.40(m,1H)。

[2192] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-4-甲腈

[2193] 改进的通用程序H,在RT下,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基] 丙二腈(0.57mmol)和(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐(0.78mmol)得到标题化合物(0.21mmol),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.99分 钟,m/z 386.9$[M+2]^+$。

[2194] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2195] 通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-4-甲腈(50mg,0.13mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(83mg,0.29mmol)得到标题化合物(40mg,0.08mmol,63%收率),为米色固体。LC-MS(ES^+,短酸性):5.79分钟,m/z 488.1$[M+H]^+$。

[2196] 5-氨基-1-(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

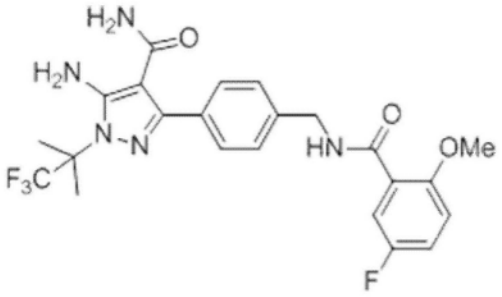
[2197] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-20%MeOH的DCM溶液 洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环丙基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(40mg,0.08mmol)得到5-氨基-1-(1-环丙基-2,2,2- 三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺 (31mg,0.06mmol,76%收率),为米色固体。

[2198] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.61分钟,m/z 528.2$[M+Na]^+$。

[2199] UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.76分钟,m/z 506.1$[M+H]^+$。

[2200] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.0Hz,1H),7.50(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.48(d,J=8.3Hz,2H),7.42(d,J=8.3Hz,2H),7.36-7.31(m,1H), 7.18(dd,J=9.2,4.2Hz,1H),6.57(s,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),4.52-4.46(m,1H),3.89(s,3H),1.70-1.60(m,1H),0.86-0.76(m,1H),0.62-0.52(m,2H),0.41-0.32 (m,1H)。

[2201] 实施例189:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-(2,2,2-三氟-二甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2202] 

[2203] N-(异亚丙基氨基)苯甲酰胺

[2204] 按照通用程序S,无需进一步纯化,使无水丙酮(0.19mL,2.58mmol)得 到N-(异亚丙基氨基)苯甲酰胺(450mg,2.55mmol,99%收率),为灰白色固体。

[2205] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.06分钟,m/z 177.0$[M+H]^+$。

[2206] N'-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯甲酰肼

[2207] 按照通用程序Y,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液 洗脱后,使N-(异亚丙基氨基)苯甲酰胺(450mg,2.55mmol)得到N'-(2,2,2-三 氟-1,1-二甲基-乙基)苯甲酰肼(277mg,1.12mmol,44%收率),为灰白色固体。

[2208] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.50分钟,m/z 247.0$[M+H]^+$。

[2209] (2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)肼盐酸盐

[2210] 按照通用程序U,无需进一步纯化,使N'-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯甲 酰肼(1.12mmol)得到(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)肼盐酸盐(1.43mmol), 为灰白色固体。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4,δ):1.42(s,6H)。

[2211] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-4-甲腈

[2212] 按照通用程序H,用(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)肼盐酸盐(200mg, 1.12mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(295mg,1.12mmol)得到 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-4-甲腈(316mg, 0.85mmol,76%收率),为黄色固体。

[2213] UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.02分钟,m/z 375.0$[M+2]^+$。

[2214] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

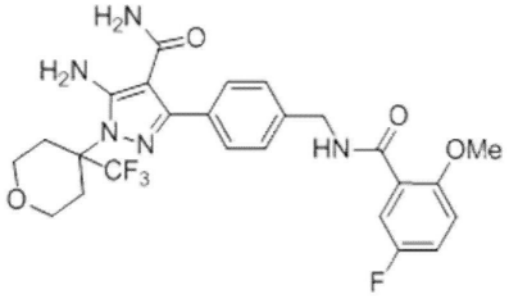
[2215] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基 -乙基)吡唑-4-甲腈(216mg,0.58mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基] 甲基]硼烷钾(833mg,2.88mmol)得到标题化合物(250mg,0.52mmol,91% 收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.80分钟,m/z 476.1$[M+H]^+$。

[2216] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-(2,2,2-三氟-二甲基-乙基)吡唑-4-甲酰胺

[2217] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液 洗脱,然后通过SPESCX柱纯化,用MeOH洗脱后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基 -1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺 (250mg,0.53mmol)得到标题化合物(0.28g,0.28mmol,53%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.64分钟,m/z 494.1$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+, 长酸性):3.85分钟,m/z 494.2$[M+H]^+$。

[2218] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.85(t,J=6.0Hz,1H),7.52(dd,J=9.3,3.4 Hz,1H),7.48-7.41(m,4H),7.38-7.31(m,1H),7.19(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.51 (brs,2H),4.56(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),1.88(s,6H)。

[2219] 实施例190:5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯 基]-1-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-4-甲酰胺

[2220] 

[2221] N-(四氢吡喃-4-亚基氨基)苯甲酰胺

[2222] 将苯甲酰肼(633mg,4.65mmol)加入到四氢-4H-吡喃-4-酮(0.4mL, 4.65mmol)的MeOH(9mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时并减 压浓缩。纯化,得到标题化合物(920mg,4.22mmol,91%收率)为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.05分钟,m/z 218.9$[M+H]^+$。

[2223] N'-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]苯甲酰肼

[2224] 按照通用程序Y,在DCM(9mL)中,纯化后,使N-(四氢吡喃-4-亚基氨 基)苯甲酰胺(250mg,1.15mmol)得到标题化合物(329mg,1.14mmol,定量), 为白色固体。

[2225] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.40分钟,m/z 289.0[M+H]+。

[2226] [4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]肼盐酸盐

[2227] 按照通用程序U,N'-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]苯甲酰肼(329mg, 1.14mmol)得到粗制标题化合物(252mg,1.14mmol,假定定量),为澄清油状 物。1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):3.77-3.68(m,2H),3.66-3.55(m,2H), 1.87-1.72(m,4H)。

[2228] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-4-甲腈

[2229] 按照通用程序H,在80℃下,纯化后,使[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]肼盐 酸盐(252mg,1.14mmol)和2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(250mg,0.95mmol)得到标题化合物(122mg,0.29mmol,31%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.95分钟,m/z 415.0[M]+。

[2230] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

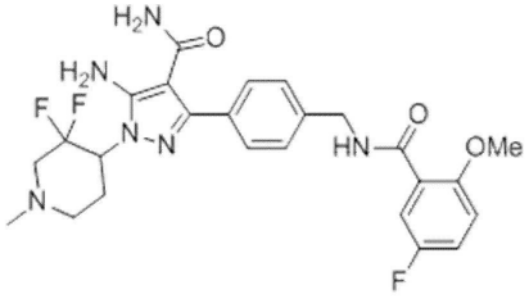
[2231] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[4-(三氟甲基)四氢吡喃 -4-基]吡唑-4-甲腈(50mg,0.12mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基] 甲基]硼烷钾(52mg,0.18mmol)得到标题化合物(62mg,0.12mmol),为灰白 色粉末。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.74分钟,m/z 518.2[M+H]+。

[2232] 5-氨基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]-1-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-4-甲酰胺

[2233] 按照通用程序M,通过反相柱色谱纯化,用0-45%MeCN的含0.1%甲酸添 加剂的水溶液洗脱,以及硅胶快速柱色谱,用0-7%MeOH/DCM洗脱,使N-[[4-[5- 氨基-4-氰基-1-[4-(三氟甲基)四氢吡喃-4-基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基 -苯甲酰胺(62mg,0.12mmol)得到标题化合物(5mg,0.01mmol,8%收率), 为灰白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.59分钟,m/z 536.2[M+H]+。UPLC-MS (ES+,长酸性):3.72分钟,m/z 536.2[M+H]+。

[2234] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.85(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.49-7.41(m,4H),7.38-7.31(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.57(s,2H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.95-3.86(m,5H),3.32-3.24(m,2H), 3.02-2.93(m,2H),2.07-1.95(m,2H)。

[2235] 实施例191:5-氨基-1-(3,3-二氟-1-甲基-4-哌啶基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2236] 

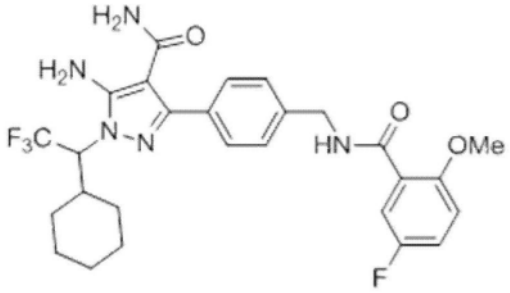
[2237] 5-氨基-1-(3,3-二氟-1-甲基-4-哌啶基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2238] 将5-氨基-1-(3,3-二氟-4-哌啶基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲

基]苯基]吡唑-4-甲酰胺(36mg,0.07mmol)和碳酸铯(47mg,0.14mmol)悬浮于 DMF(2mL)中。将该混合物冷却至0℃,滴加碘甲烷溶液(0.9M在DMF中, 0.1mL,0.09mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。处理并纯化,得到标题化 合物(20mg,0.04mmol,54%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.18分钟,m/z 517.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.56分钟,m/z 517.2 $[M+H]^+$。

[2239] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.0Hz,1H),7.52(dd,J=9.2, 3.4Hz,1H),7.47-7.41(m,4H),7.37-7.32(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.44(s,2H),4.74-4.63(m,1H),4.55(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),3.17-3.10(m, 1H),2.96-2.93(m,1H),2.47-2.38(m,2H),2.29(s,3H),2.22-2.16(m,1H),1.94-1.88 (m,1H)。

[2240] 实施例192:5-氨基-1-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2241] 

[2242] N-[(1-环己基-2,2,2-三氟亚乙基)氨基]苯甲酰胺

[2243] 按照通用程序S,纯化后,使1-环己基-2,2,2-三氟-乙酮(5.55mmol)得到 标题化合物(1.11mmol)。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.92分钟,m/z 299.0$[M+H]^+$。

[2244] N'-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)苯甲酰肼

[2245] 通用程序T,用N-[(1-环己基-2,2,2-三氟亚乙基)氨基]苯甲酰胺(1.11mmol) 得到标题化合物(0.64mmol),无色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.89 分钟,m/z 301.0$[M+H]^+$。

[2246] (1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐

[2247] 按照通用程序U,无需进一步纯化,使N'-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)苯甲 酰肼(0.64mmol)得到标题化合物(0.42mmol),为白色固体。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6,δ):5.97(s,1H),1.79-1.66(m,5H),1.65-1.57(m,1H),1.37-1.04(m, 5H)。

[2248] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-4-甲腈

[2249] 按照通用程序H,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(0.42mmol)和 (1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐(0.42mmol)得到标题化合物(0.42mmol), 为橙色油状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):2.25分钟,m/z 429.0$[M+2]^+$。

[2250] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

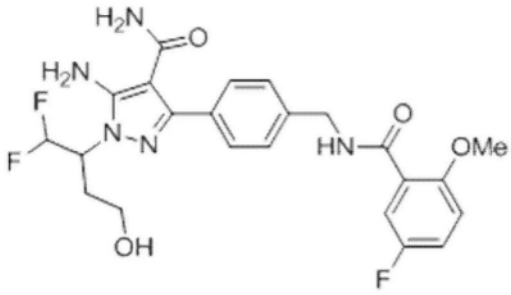
[2251] 按照通用程序K,用三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(365mg,1.26mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑 -4-甲腈(180mg,0.42mmol)得到标题化合物(223mg,0.42mmol)。UPLC-MS (ES^+,短酸性):1.99分钟,m/z 530.2$[M+H]^+$。

[2252] 5-氨基-1-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2253] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环己基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-2-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(223mg,0.42mmol)得到标题化合物(72mg,0.13mmol,31%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.83分钟,m/z 548.3 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.33分钟, m/z 548.3$[M+H]^+$。

[2254] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.83(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.3,3.3 Hz,1H),7.47-7.40(m,4H),7.37-7.30(m,1H),7.18(dd,J=9.1,4.4Hz,1H),6.69(brs,2H),4.99-4.88(m,1H),4.54(d,J=6.2Hz,2H),3.89(s,3H),2.39-2.25(m, 1H),,1.93-1.85(m,1H),1.79-1.71(m,1H),1.66-1.56(m,2H),1.36-1.11(m,5H),1.04-0.93(m,1H)。

[2255] 实施例193:5-氨基-1-[1-(二氟甲基)-3-羟基-丙基]-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2256] 

[2257] 3-(叔丁氧基羰基亚肼基)-4,4-二氟-丁酸乙酯

[2258] 按照通用程序E,在60℃下,纯化后,使肼基甲酸叔丁酯(505mg,3.82mmol) 和4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯(0.5mL,3.82mmol)得到标题化合物(983mg, 3.51mmol,92%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^-,短酸性):1.61分钟, m/z 279.0$[M-H]^-$。

[2259] N-[[1-(二氟甲基)-3-羟基-丙基]氨基]氨基甲酸叔丁酯

[2260] 在0℃下,向3-(叔丁氧基羰基亚肼基)-4,4-二氟-丁酸乙酯(200mg,0.71mmol) 的THF(1.4mL)溶液中加入硼烷四氢呋喃复合物(1M在THF中,3.6mL,3.60mmol)。将反应混合物在RT下搅拌2小时。然后小心加入MeOH(3.6mL), 然后浓缩混合物,以得到粗制标题化合物(171mg,0.71mmol),为棕色油状物。

[2261] UPLC-MS(ES^-,短酸性):1.24分钟,m/z 239.1$[M-H]^-$。

[2262] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(二氟甲基)-3-羟基-丙基]吡唑-4-甲腈

[2263] 将氯化氢溶液(4M在二噁烷中,1.78mL,7.14mmol)加入到N-[[1-(二氟 甲基)-3-羟基-丙基]氨基]氨基甲酸叔丁酯(171mg,0.71mmol)。在RT下搅拌1 小时后,将混合物减压浓缩。用EtOH(2.2mL)吸收残余物,然后加入2-[(4- 溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(150mg,0.57mmol),然后加入三乙胺(0.2mL, 1.43mmol)。将反应混合物加热至80℃达30分钟,冷却至RT并减压浓缩。纯 化,得到标题化合物(143mg,0.39mmol,68%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.67分钟,m/z 373.0$[M+2]^+$。

[2264] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(二氟甲基)-3-羟基-丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2265] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[1-(二氟甲基)-3-羟基- 丙

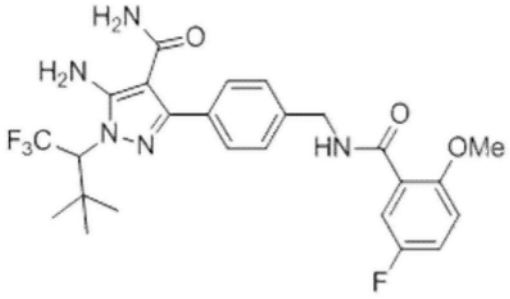
基]吡唑-4-甲腈(50mg,0.13mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(58mg,0.20mmol)得到标题化合物(0.10mmol),灰白色粉末。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.54分钟,m/z 474.2$[M+H]^+$。

[2266] 5-氨基-1-[1-(二氟甲基)-3-羟基-丙基]-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2267] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[1-(二氟甲基)-3-羟基 -丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(46mg,0.10mmol)得到标 题化合物(22mg,0.05mmol,47%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸 性):1.38分钟,m/z 492.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.14分钟,m/z 492.2$[M+H]^+$。

[2268] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=5.9Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.49-7.39(m,4H),7.38-7.30(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.51(s,2H),6.25(dt,J=55.5,4.9Hz,1H),4.84-4.66(m,2H),4.55(d,J=6.1Hz, 2H),3.90(s,3H),3.48-3.36(m,1H),3.28-3.15(m,1H),2.28-2.13(m,1H),2.06-1.87 (m,1H)。

[2269] 实施例194:5-氨基-1-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基- 苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2270] 

[2271] N-(2,2-二甲基亚丙基氨基)苯甲酰胺

[2272] 按照通用程序S,纯化后,使苯甲酰肼(300mg,2.20mmol)和新戊醛(0.40mL,3.31mmol)得到标题化合物(407mg,1.99mmol,90%收率),为白色固体。

[2273] UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.40分钟,m/z 205.0$[M+H]^+$。

[2274] N'-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]苯甲酰肼

[2275] 按照通用程序Y,纯化后,使N-(2,2-二甲基亚丙基氨基)苯甲酰胺(407mg,1.99mmol)得到标题化合物(492mg,1.79mmol,90%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.74分钟,m/z 275.0$[M+H]^+$。

[2276] [2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]肼盐酸盐

[2277] 按照通用程序U,N'-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]苯并酰肼(492mg,1.79mmol)得到粗制标题化合物(371mg,1.79mmol,假定定量收率),为白色 固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):6.09-5.98(m,1H),1.04(s,9H)。

[2278] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲腈

[2279] 按照通用程序H,将2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(100mg, 0.38mmol)和[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]肼盐酸盐(118mg,0.57mmol)得 到粗制标题化合物(152mg,0.38mmol,假定定量收率),为黄色固体。UPLC-MS (ES^+,短酸性):2.16分钟,m/z 403.0$[M+2]^+$。

[2280] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

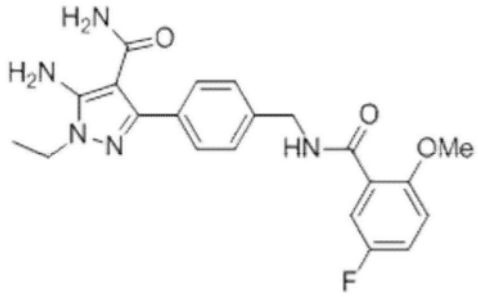
[2281] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-4-甲腈(168mg,0.42mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基) 氨基]甲基]硼烷钾(243mg,0.84mmol)得到标题化合物(208mg,0.41mmol, 98%收率),为黄色胶状物。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.90分钟,m/z 504.1 $[M+H]^+$。

[2282] 5-氨基-1-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2283] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-[2,2-二甲基-1-(三氟甲基)丙基]吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(208mg,0.41mmol)得 到(54mg,0.09mmol,22%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性): 1.77分钟,m/z 522.2$[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):4.19分钟,m/z 522.2 $[M+H]^+$。

[2284] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.5-7.4(m,4H),7.38-7.30(m,1H),7.22-7.16(m,1H),6.76(s,2H),5.03-4.94(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,3H),1.11(s,9H)。

[2285] 实施例195:5-氨基-1-乙基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基] 吡唑-4-甲酰胺

[2286] 

[2287] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-乙基-吡唑-4-甲腈

[2288] 按照通用程序H,用2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈(263mg,1.0mmol) 和草酸乙基肼(150mg,1.0mmol)得到标题化合物(210mg,0.7mmol,72%收 率)黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.69分钟,m/z 292.9$[M+2]^+$。

[2289] N-[[4-(5-氨基-4-氰基-1-乙基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

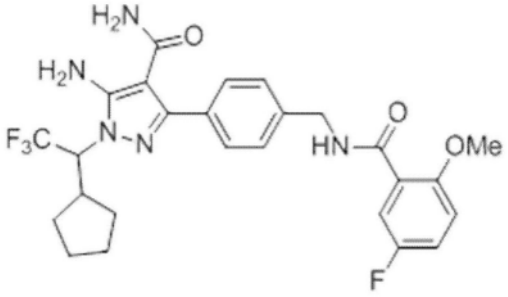
[2290] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-乙基-吡唑-4-甲腈(0.21g,0.72mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(1.04g, 3.59mmol)得到标题化合物(0.28g,0.71mmol,99%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸性):1.53分钟,m/z 394.2$[M+H]^+$。

[2291] 5-氨基-1-乙基-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2292] 按照通用程序M,通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%EtOAc的庚烷溶液 洗脱,随后通过SPESCX柱进一步纯化,用MeOH洗脱后,使N-[[4-(5-氨基-4- 氰基-1-乙基-吡唑-3-基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(207mg,0.53mmol) 得到标题化合物(96mg,

0.23mmol,44%收率),为白色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.34分钟,m/z 412.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):3.04分钟, m/z 412.2[M+H]+。

[2293] 实施例196:5-氨基-1-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯 甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2294] 

[2295] N-[环戊基亚甲基氨基]苯甲酰胺

[2296] 向苯甲酰肼(300mg,2.20mmol)的甲苯(4.40mL)溶液中加入环戊烷甲 醛(0.25mL,3.31mmol)。将反应混合物加热至110℃,保持16小时,冷却至 室温并倒入水(20毫升)中。处理,得到粗制标题化合物(420mg,1.94mmol, 88%收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.42分钟,m/z 217.0[M+H]+。

[2297] N'-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)苯甲酰肼

[2298] 按照通用程序Y,将N-[环戊基亚甲基氨基]苯甲酰胺(420mg,1.94mmol) 和三甲基(三氟甲基)硅烷(0.57mL,3.88mmol)得到N'-(1-环戊基-2,2,2-三氟 -乙基)苯甲酰肼(556mg,1.94mmol)。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.81分钟, m/z 287.0[M+H]+。

[2299] (1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐

[2300] 按照通用程序U,N'-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)苯甲酰肼(1.94mmol)得到 (1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐(1.83mmol)作为灰白色固体。1H NMR (400MHz,$CDCl_3$,δ):3.81-3.69(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.85-1.70(m,2H), 1.64-1.57(m,2H),1.52-1.40(m,4H)。

[2301] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-4-甲腈

[2302] 按照通用程序H,纯化后,使2-[(4-溴苯基)-甲氧基-亚甲基]丙二腈 (0.70mmol)和(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)肼盐酸盐(0.84mmol)得到标题 化合物(0.12mmol),为黄色油状物。UPLC(ES+,短酸性):2.91分钟,m/z 415.0 [M+2]+。

[2303] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2304] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(108mg,0.37mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙 基)吡唑-4-甲腈(91mg,0.22mmol)得到标题化合物(112mg,0.22mmol,98% 收率),为灰白色固体。LC-MS(ES+,短酸性):5.58分钟,m/z 516.1[M+H]+。

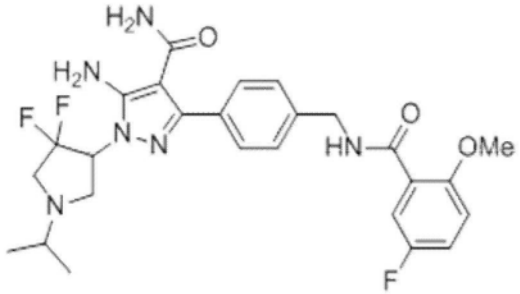
[2305] 5-氨基-1-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2306] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-环戊基-2,2,2-三氟-乙基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(112mg,0.22mmol)得到标题化合

物(18mg,0.03mmol,15%),为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.71分钟,m/z 534.2[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):4.17分钟,m/z 534.2 [M+H]+。

[2307] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6,δ):8.84(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.48-7.39(m,4H),7.38-7.30(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.71(s,2H),5.05-4.93(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),2.79-2.69(m, 1H),1.94-1.81(m,1H),1.80-1.32(m,6H),1.22-1.08(m,1H)。

[2308] 实施例197:5-氨基-1-(4,4-二氟-1-异丙基-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧 基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2309] 

[2310] 4,4-二氟-1-异丙基-吡咯烷-3-醇

[2311] 将4,4-二氟吡咯烷-3-醇(300mg,2.44mmol)、丙酮(0.27mL,3.66mmol) 和冰醋酸(0.21mL,3.66mmol)在THF(9.8mL)中的混合物在RT下搅拌30 分钟。然后加入二乙酰氧基(乙酰基)硼酸钠(716mg,3.66mmol),并将反应 在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释,并且随后处理 并纯化,得到标题化合物(178mg,1.08mmol,44%收率),为黄色油状物。

[2312] 1H NMR(400MHz,CDCl3,δ):4.25-4.18(m,1H),3.10-3.00(m,3H),2.70-2.65 (m,1H),2.59-2.49(m,1H),1.05(d,J=6.4Hz,3H),1.04(d,J=6.4Hz,3H)。

[2313] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟-1-异丙基-吡咯烷-3-基)吡唑-4-甲腈

[2314] 将4,4-二氟-1-异丙基-吡咯烷-3-醇(178mg,1.08mmol)的无水DCM(20mL) 溶液冷却至-20℃并用氮气净化。加入三氟甲磺酸酐(1M在DCM中,2.69mL, 2.69mmol)并将反应混合物搅拌40分钟,然后用水淬灭。处理,得到粗制的(4,4- 二氟-1-异丙基吡咯烷-3-基)三氟甲磺酸酯(31.08mmol),为红色油状物。按照 通用程序N,纯化后,使粗制化合物和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (1.06mmol)得到标题化合物(0.31mmol),为浅黄色油状物。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.61分钟,m/z 412.0[M+2]+。

[2315] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟-1-异丙基-吡咯烷-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2316] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(155mg,0.54mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟-1-异丙基-吡咯 烷-3-基)吡唑-4-甲腈(129mg,0.32mmol)得到标题化合物(88mg,0.17mmol, 54%收率),为黄色油状物。UPLC-MS(ES-,短酸性):1.48分钟,m/z 511.2[M-H]-。

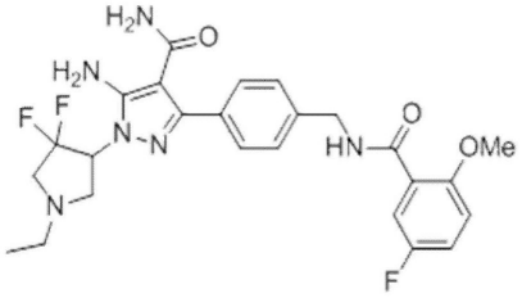
[2317] 5-氨基-1-(4,4-二氟-1-异丙基-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2318] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟-1-异丙基- 吡

咯烷-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(88mg,0.17mmol) 得到标题化合物(35mg,0.07mmol,38%),灰白色固体。UPLC-MS(ES^+,短 酸性):1.30分钟,m/z 531.3 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):2.83分钟, m/z 531.4$[M+H]^+$。

[2319] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6,δ):8.86(t,J=6.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.46-7.41(m,4H),7.37-7.33(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.62(s,2H),5.21-5.14(m,1H),4.55(d,J=6.1,2H),3.90(s,3H),3.26-3.17(m,2H), 2.98-2.89(m,1H),2.62-2.57(m,1H),2.53-2.40(m,1H),1.06-1.03(m,6H)。

[2320] 实施例198:-氨基-1-(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基- 苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2321] 

[2322] 1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-醇

[2323] 将4,4-二氟吡咯烷-3-醇二盐酸盐(1.02mmol)、乙醛(1.53mmol)、冰醋酸(1.53mmol)在THF(6.5mL)中的混合物在RT搅拌1h。然后加入二乙酰氧基 (乙酰基)硼酸钠(1.53mmol),并将反应物搅拌3小时。处理并纯化,得到标 题化合物(94mg,0.62mmol,61%收率),为黄色油状物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$, δ):4.25-4.18(m,1H),3.07-2.91(m,3H),2.64-2.60(m,1H),2.53(q,J=7.2Hz,2H), 1.10(t,J=7.2Hz,3H)。

[2324] (1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)三氟甲磺酸盐

[2325] 将1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-醇(94mg,0.62mmol)的无水DCM(20mL) 溶液冷却至-20℃并用氮气净化。然后加入三氟甲磺酸酐(1M在DCM中, 1.55mL,1.55mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌40分钟。处理,得到粗 制标题化合物(94mg,0.33mmol,53%收率),为红色油状物。

[2326] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):5.08-5.03(m,1H),3.25-3.21(m,1H),3.10-3.04 (m,1H),2.98-2.87(m,1H),2.83-2.78(m,1H),2.52(q,J=7.2Hz,2H),1.04(t,J= 7.2Hz,3H)。

[2327] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)吡唑-4-甲腈

[2328] 按照通用程序N,纯化后,使(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)三氟甲磺酸 酯(93mg,0.33mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(72mg,0.27mmol)得到标题化合物(60mg,0.15mmol,55%收率),为黄色固体。UPLC-MS(ES^+, 短酸性):1.52分钟,m/z 398.0$[M+2]^+$。

[2329] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2330] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(74mg,0.26mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3- 基)吡唑-4-甲腈(60mg,0.15mmol)得到标题化合物(30mg,0.06mmol,39% 收率),为无色油状物。

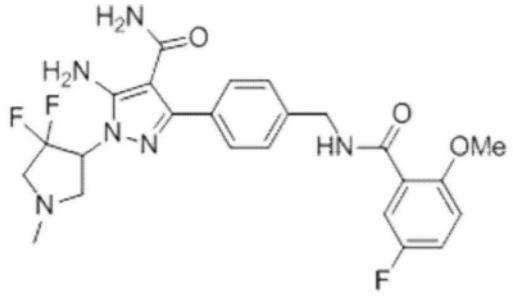
UPLC-MS(ES⁻,短酸性):1.42分钟,497.2m/z[M-H]⁻。

[2331] 5-氨基-1-(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2332] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(1-乙基-4,4-二氟-吡咯烷-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(29mg,0.06mmol)得到 标题化合物(5mg,0.01mmol,16%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES⁺, 短酸性):1.26分钟,m/z 517.2[M+H]⁺。UPLC-MS(ES⁺,长酸性):2.74分钟, m/z 517.2[M+H]⁺。

[2333] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6,δ):8.86(t,J=6.0Hz,1H),7.51(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.46-7.41(m,4H),7.37-7.33(m,1H),7.19(dd,9.1,4.2Hz,1H),6.60(s,2H),5.22-5.15(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,3H),3.30-3.15(m,2H), 2.91-2.77(m,1H),2.69-2.36(m,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H)。

[2334] 实施例199:5-氨基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基- 苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2335] 

[2336] 4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-醇

[2337] 将多聚甲醛(64mg,1.33mmol)和氢氧化钠(53mg,1.33mmol)悬浮于 THF(12mL)中并搅拌20分钟。然后加入4,4-二氟吡咯烷-3-醇二盐酸盐(520mg, 2.65mmol)和甲酸(0.25mL,6.63mmol),并将反应物加热回流2小时。将混合 物冷却至0℃,用NaOH(10N,1mL)稀释并用乙醚(×2)萃取。将合并的有 机层经疏水玻璃料干燥并减压浓缩,得到4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-醇(269mg, 1.96mmol,74%收率),为浅黄色油状物。

[2338] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):4.27-4.17(m,1H),3.05-3.01(m,1H),3.00 -2.91(m,2H),2.63-2.59(m,1H),2.38(s,3H)。

[2339] (4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)三氟甲磺酸酯

[2340] 在三颈烧瓶中将4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-醇(268mg,1.95mmol)溶于无 水DCM(20mL)中。将溶液冷却至-20℃并用氮气(×3)冲洗。缓慢加入三氟 甲磺酸酐(1M于DCM中,4.87mL,4.87mmol)。将混合物在-20--10℃搅拌40 分钟。处理,得到标题化合物(429mg,1.60mmol,81%收率),为红色油状物, 其未经进一步纯化即使用。

[2341] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$,δ):5.07-5.02(m,1H),3.19-3.15(m,1H),3.03-2.88 (m,2H),2.80-2.77(m,1H),2.34(s,3H)。

[2342] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)吡唑-4-甲腈

[2343] 按照通用程序N,纯化后,使(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)三氟甲磺酸 酯(235mg,0.87mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(276mg,1.05mmol)得到标题化合物(177mg,0.46mmol,53%收率),为浅黄色固体。

[2344] UPLC-MS(ES+,短酸性):1.49分钟,m/z 383.8[M+H]+。

[2345] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

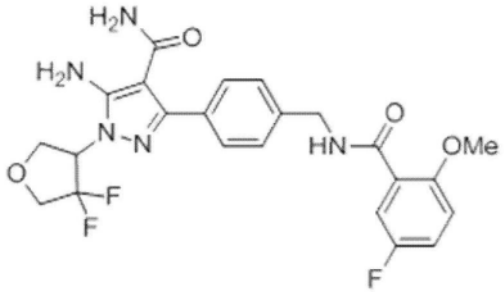
[2346] 按照通用程序K,纯化后,使三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]硼烷钾(228mg,0.79mmol)和5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷 -3-基)吡唑-4-甲腈(177mg,0.46mmol)得到标题化合物(0.06mmol),为黄色 油状物。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.41分钟,m/z 485.2[M+H]+。

[2347] 5-氨基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2348] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(31mg,0.06mmol)得到 标题化合物(6mg,0.01mmol,19%收率),为灰白色固体。UPLC-MS(ES+, 短酸性):1.23分钟,m/z 503.3[M+H]+。UPLC-MS(ES+,长酸性):2.70分钟, m/z 503.2[M+H]+。

[2349] 1H NMR(500MHz,DMSO,d_6,δ):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.52(dd,J=9.2, 3.3Hz,1H),7.46-7.41(m,4H),7.37-7.32(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.58(brs,2H),5.21-5.17(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.34-3.15 (m,2H),2.91-2.73(m,1H),2.61-2.42(m,1H),2.36(s,3H)。

[2350] 实施例200:5-氨基-1-(4,4-二氟四氢呋喃-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰 基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2351] 

[2352] 5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟四氢呋喃-3-基)吡唑-4-甲腈

[2353] 在-15℃在氮气下,向4,4-二氟四氢呋喃-3-醇(215mg,1.73mmol)和吡啶(0.70mL,8.66mmol)的无水DCM(1mL)溶液中滴加三氟甲磺酸酐的DCM (1M,4.30mL,4.30mmol)溶液。反应在-15℃和-5℃之间搅拌60分钟,用水淬灭。处理,得到5-氨基-3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-甲腈。将粗制材料(90mg, 0.34mmol)和碳酸铯(223mg,0.68mmol)的DMF(3mL)溶液加热至90℃达 16小时。处理并纯化,得到标题化合物(63mg,0.14mmol,40%收率),为白 色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.83分钟,m/z 369.0[M]+。

[2354] N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟四氢呋喃-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺

[2355] 按照通用程序K,纯化后,使5-氨基-3-(4-溴苯基)-1-(4,4-二氟四氢呋喃-3- 基)吡唑-4-甲腈(63mg,0.17mmol)和三氟-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲 基]硼烷钾(94mg,0.33mmol)得到标题化合物(66mg,0.12mmol,68%收率), 为白色固体。UPLC-MS(ES+,短酸性):1.67分钟,m/z 471.1[M+H]+。

[2356] 5-氨基-1-(4,4-二氟四氢呋喃-3-基)-3-[4-[[(5-氟-2-甲氧基-苯甲酰基)氨基]甲基]苯基]吡唑-4-甲酰胺

[2357] 按照通用程序M,纯化后,使N-[[4-[5-氨基-4-氰基-1-(4,4-二氟四氢呋喃-3-基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-5-氟-2-甲氧基-苯甲酰胺(62mg,0.13mmol)得到标题化合物(25mg,0.05mmol,39%收率),为浅黄色固体。UPLC-MS(ES^+,短酸 性):1.50分钟,m/z 490.2 $[M+H]^+$。UPLC-MS(ES^+,长酸性):3.39分钟,m/z 490.2$[M+H]^+$。

[2358] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6,δ):8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.52(dd,J=9.2, 3.4Hz,1H),7.48-7.42(m,4H),7.37-7.32(m,1H),7.19(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),6.60(brs,2H),5.37-5.30(m,1H),4.55(d,J=6.1Hz,2H),4.47-4.41(m,2H), 4.16-4.10(m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.90(s,3H)。

[2359] 实施例201:BTK^{WT}结合亲和力

[2360] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)方法测定每种测试化合物的 BTK^{WT}结合亲和力。将2.5nM重组BTK^{WT}激酶,不同浓度的抑制剂,2nM LanthaScreen™Eu抗His抗体和15nM激酶示踪物236在1X LanthaScreen™激 酶缓冲液A中温育5小时。重组BTK激酶和所有LanthaScreen™成分购自 Invitrogen。使用半面积96孔测定板以30μL的反应体积进行测量。在平板阅读 器上读取TR-FRET信号,激发波长为340nm,检测波长为615和665nm。通过在不同浓度的化合物下测量TR-FRET信号并绘制相对荧光单位针对抑制剂浓度 的图来确定每种化合物的结合亲和力,以使用来自Graphpad软件的Graphpad prism中的可变斜率模型评估来自log[抑制剂]与响应的IC_{50}(SanDiego,加利福 尼亚州)。

[2361] 表4显示了BTK^{WT}结合亲和力的结果。

[2362] 表4显示了通过上述测定确定的对于式(I)化合物的BTK^{WT}结合亲和力, 其基于化合物的BTK IC_{50}值分类为“A”,“B”,“C”,“D”和“E”。

[2363] IC_{50}:A≤10nM;10nM<B≤100nM;100nM<C≤1μM;1μM<D≤10μM; E>10μM。

[2364] 实施例202:BTK^{C481S}结合亲和力

[2365] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)方法测定测试的每种化合物 的BTKC481S结合亲和力。将5nM重组BTKWT激酶,不同浓度的抑制剂,2nM LanthaScreen TM Eu抗His抗体和30nM激酶示踪物236在1X LanthaScreen TM 激酶缓冲液A中温育5小时。重组BTKC481S激酶购自SignalChem,并且所有 LanthaScreen TM组分购自Invitrogen。使用半面积96孔测定板以30μL的反应体积进行测量。在平板阅读器上读取TR-FRET信号,激发波长为340nm,检测 波长为615和665nm。通过在不同浓度的化合物下测量TR-FRET信号并绘制相对荧光单位针对抑制剂浓度的图来确定每种化合物的结合亲和力,以使用来自 Graphpad软件的Graphpad prism中的可变斜率模型估计来自log[抑制剂]和响应 的IC_{50}(SanDiego,加利福尼亚州)。

[2366] 表4显示了通过上述测定法确定的对于式(I)化合物的BTK^{C481S}结合亲和 力,其基于化合物的BTKIC_{50}值分类为“A”,“B”,“C”,“D”和“E”。

[2367] IC_{50}:A≤10nM;10nM<B≤100nM;100nM<C≤1μM;1μM<D≤10μM; E>10μM。

[2368] 实施例203:EGFR结合亲和力

[2369] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)方法测定EGFR结合亲和力。将2.5nM重组EGFR,不同浓度的抑制剂,2nM LanthaScreen TM Eu抗GST抗 体和3nM激酶示踪物199

在1X LanthaScreen TM激酶缓冲液A中温育5小时。重组EGFR和所有LanthaScreen TM组分购自Invitrogen。使用半面积96孔测定 板以30μL的反应体积进行测量。在平板阅读器上读取TR-FRET信号,激发波 长为340nm,检测波长为615和665nm。通过在不同浓度的化合物下测量 TR-FRET信号并绘制相对荧光单位针对抑制剂浓度的图,确定每种化合物的结 合亲和力,以使用来自Graphpad软件的Graphpad prism中的可变斜率模型估计来自log[抑制剂]与响应的IC_{50}(SanDiego,加利福尼亚州)。

[2370] 表4显示了通过上述测定确定的对于式(I)化合物的EGFR结合亲和力, 其基于化合物的EGFR IC_{50}值分类为“A”,“B”,“C”,“D”和“E”。

[2371] IC_{50}:A≤10nM;10nM<B≤100nM;100nM<C≤1μM;1μM<D≤10μM; E>10μM。

[2372] 实施例204:OCI-Ly10抗增殖活性

[2373] 测定化合物对取决于NFκB信号传导的OCI-Ly10人类DLBCL细胞的生长 的影响。使OCI-Ly10细胞在T225烧瓶中悬浮生长,离心并重新悬浮于含有2.5%FBS的培养基中。然后将细胞以$7.5x10^3$个细胞/孔铺板在不同浓度的化合物 的96孔板中,并在37℃温育72小时。在没有化合物添加的情况下接种待用作 第0天读数的额外细胞板,将Resazurin加入到每个孔中,温育5小时并且在 590nm下测量荧光。化合物处理72小时后,将Resazurin加入到化合物处理的 平板的每个孔中,温育5小时,并在590nm处测量荧光。然后通过从处理的平 板中的每孔值减去平均第0天值来计算IC_{50},然后以DMSO对照的百分比计算 每种处理,并将百分比针对抑制剂浓度作图,以使用来自Graphpad软件的 Graphpad prism中的可变斜率模型估计来自log[抑制剂]与响应的IC_{50}(SanDiego, 加利福尼亚州)。

[2374] 表4显示了通过上述测定确定的对于式(I)化合物的OCI-Ly 10抗增殖活 性,其基于化合物的OCI-Ly10 IC_{50}值分类为“A”,“B”,“C”,“D”和“E”。

[2375] IC_{50}:A≤10nM;10nM<B≤100nM;100nM<C≤1μM;1μM<D≤10μM; E>10μM。

[2376] 表4

[2377]

实施例	LanthaScreen 结合 BTK^{WT}	LanthaScreen 结合 BTK^{C481S}	LanthaScreen 结合 EGFR	增殖试验 OCI-Ly10 - 20%FBS
200	A	A	D	B
199	A	A	D	B
198	A	A	D	B
197	A	A	D	B
196	B	B	D	C
195	A	A	D	B
194	B	B	D	C
193	B	A	D	C
192	B	B	D	C
191	A	A	D	B
190	C	B	D	D

[2378]

189	A	A	D	B
188	A	A	D	ND
187	C	C	D	C
186	A	A	D	B
185	D	D	D	ND
184	B	A	E	A
183	A	A	D	C
182	B	A	D	C
181	A	A	D	B
180	A	A	D	B
179	A	A	D	B
178	B	A	D	B
177	A	A	D	B
176	A	A	D	B
175	B	B	D	C
174	A	A	D	B
173	A	A	D	B
172	A	A	D	C
171	B	A	D	C
170	B	A	D	C
169	A	A	D	B
168	B	A	D	B
167	A	A	D	B
166	B	A	D	B
165	B	A	D	B
164	A	A	D	B
163b	A	A	D	B

[2379]

163a	A	A	D	A
162	A	A	D	B
161	B	A	E	C
160	B	A	D	C
159	A	A	E	B
158	B	B	E	C
157	A	A	E	B
156	A	A	E	B
155	A	A	D	B
154	A	A	E	B
153	B	A	E	C
152	B	B	E	C
151	A	A	D	C
150	A	A	D	B
149	A	A	E	B
148	B	A	E	C
147	A	A	D	B
146	A	A	E	C
145	B	B	E	C
144	A	A	C	C
143	B	A	E	C
142	A	A	D	C
141	B	A	E	C
140	A	A	E	C
139	B	A	E	C
138	B	B	E	C
137	A	A	D	B

136	A	A	D	B
135	B	A	E	D
134	B	B	E	D
133	C	B	E	ND
132	C	B	E	ND
131	A	A	C	B
130	A	A	D	B
129	A	A	D	C
128	A	A	D	B
127	A	A	D	B
126	B	A	D	C
125	B	A	E	C
124	B	B	D	C

[2380]

123	A	A	D	C
122	A	A	D	B
121	A	A	C	B
120	A	A	D	B
119	A	A	D	B
118	C	B	D	D
117	A	A	D	B
116	B	A	D	C
115	A	A	D	B
114	A	A	D	B
113	A	A	D	B
112	C	C	E	E
111	A	A	C	C
110	B	B	D	D

[2381]

109	A	A	D	C
108	B	B	E	D
107	A	A	E	B
106	A	A	E	C
105	B	A	D	C
104	B	A	D	C
103	A	A	D	B
102	A	A	E	C
101	B	A	E	C
100	B	A	E	C
99	B	A	E	C
98	A	A	D	C
97	B	A	D	D
96	A	A	D	B
95	B	A	D	C
94	B	A	D	D
93	A	A	C	B
92	A	A	E	B
91	B	A	D	C
90	B	A	D	C
89	B	B	D	D
88	A	A	C	A
87	A	A	C	C
86	A	A	C	C
85	A	A	C	B
84	B	A	D	D
83b	A	A	D	B

[2382]

83a	A	A	D	C
82	B	B	D	D
81	A	A	C	B
80	A	A	C	B
79	C	C	D	D
78	B	B	E	D
77	A	A	C	B
76	A	A	C	B
75	A	A	C	C
74	A	A	C	D
73	A	A	C	B
72	B	A	D	C
71	A	A	C	B
70	A	A	C	B
69	E	ND	ND	ND
68	A	A	C	B
67	C	ND	ND	ND
66	B	A	D	D
65	A	A	C	B
64	A	A	C	B
63	A	A	C	B
62	A	A	C	B
61	A	A	C	B
60	A	A	C	B
59	A	A	D	B
58	A	A	D	B
57b	A	A	C	C

[2383]

57a	A	A	C	B
56	C	C	ND	D
55	A	A	C	B
54	B	A	D	C
53	A	A	C	B
52	A	A	C	B
51	A	A	C	B
50	A	A	C	B
49	A	A	C	B
48	A	A	C	C
47	B	A	D	C
46	A	A	C	B
45	A	A	D	B
44	A	A	C	B
43	A	A	C	B
42	E	ND	E	ND
41	A	A	C	B
40	A	A	C	B
39	A	A	C	B
38	E	D	E	E
37	A	A	C	B
36	A	A	D	B
35	A	A	D	B
34b	A	A	D	B
34a	A	A	C	B
33	A	A	C	B
32	A	A	C	B

[2384]

31	B	B	E	D
30	B	B	E	C
29	A	A	D	C
28	A	A	C	B
27	A	A	C	B
26	A	A	B	A
25	B	A	D	E
24	B	B	D	C
23	A	A	C	B
22	A	A	D	B
21	A	A	C	C
20	A	A	C	B
19	A	A	C	B
18	A	A	C	A
18	A	A	C	B
17	A	A	C	B
16	B	A	D	C
15	A	A	D	B
14	B	B	D	C
13	A	A	D	C
12	C	C	E	D
11	B	B	D	D
10	B	B	D	C
9	B	B	D	C
8	C	B	E	C
7	C	B	E	C
6	B	A	E	C

[2385]

5	A	A	C	B
4	A	A	C	A
3	A	A	C	B
2	A	A	ND	C
1	A	A	C	A

[2386] 贯穿本说明书的描述和权利要求,词语“包含”和“含有”及其变体意味 着“包括但不限于”,并且它们不打算(并且不)排除其它部分、添加剂、组件、整体或步骤。贯穿本说明书的描述和权利要求书,除非上下文另有要求,单数 涵盖复数。特别是,在使用不定冠词时,除非上下文另有要求,否则说明书应 被理解为考虑复数和单数。

[2387] 结合本发明的特定方面、实施方式或实施例描述的特征、整体、特性、化 合物、化学部分或基团应被理解为适用于本文所述的任何其它方面、实施方式 或实施例,除非与此不兼容。本说明书(包括任何所附权利要求、摘要)中公 开的所有特征和/或如此公开的任何方法或过程的所有步骤可以以任何组合来组合,除了其中至少一些这样的特征和/或步骤是相互排斥的组合之外。本发明不 限于任何前述实施方式的细节。本发明延伸到本说明书(包括任何所附权利要 求书、摘要)中公开的特征中的任何新型特征或任何新型组合,或如此披露的 任何新方法或工艺的步骤中的任何新型步骤或任何新型组合。

[2388] 读者的注意力是针对与本申请相关的与本说明书同时提交或在本说明书之 前提交的所有文件和文献,并且这些文件和文献可与本说明书公开供公众查阅, 并且所有这些文件和文献的内容并入本文作为参考。