



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110003214 B

(45) 授权公告日 2021.12.21

(21) 申请号 201811635133.0

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

(22) 申请日 2010.07.09

72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110003214 A

代理人 王颖煜 彭昶

(43) 申请公布日 2019.07.12

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 487/04 (2006.01)

61/224,196 2009.07.09 US

A61K 31/519 (2006.01)

61/346,767 2010.05.20 US

A61K 31/5377 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 29/00 (2006.01)

201080040095.X 2010.07.09

A61P 31/00 (2006.01)

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

A61P 25/28 (2006.01)

地址 美国科罗拉多州

A61P 35/00 (2006.01)

(72) 发明人 S.艾伦 S.S.安德鲁斯

(56) 对比文件

K.R.康德罗斯基 J.哈斯 L.黄

WO 2004087707 A1, 2004.10.14

降于桐 T.克彻 徐钟裱

CN 101321756 A, 2008.12.10

审查员 陈曦

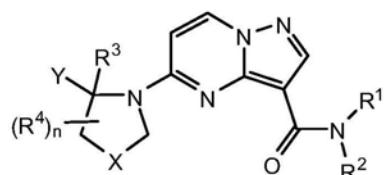
权利要求书5页 说明书149页

## (54) 发明名称

作为TRK激酶抑制剂的被取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

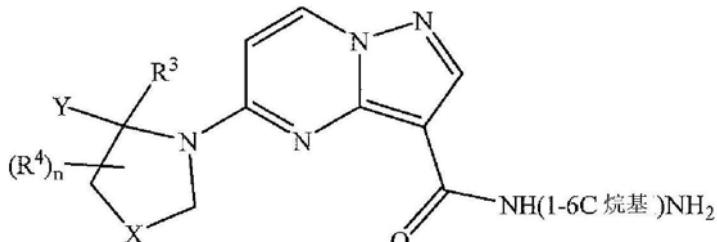
## (57) 摘要

本申请提供了式I的化合物和其盐，其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y和n具有本说明书给定的含义，为Trk激酶的抑制剂并用于治疗疾病，该疾病可用Trk激酶抑制剂治疗，如疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病和特定的感染疾病。



I

## 1. 式IV化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

Y为(i)未被取代的或被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、( $C_{1-4}$ )烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})hetCyc^3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})hetCyc^3$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})O(C_{1-3}\text{烷基})$ 和 $-O(C_{3-6}\text{二羟烷基})$ ,或(ii)具有一个环氮原子的5-6元杂芳环,其中所述杂芳环为未被取代的或被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、( $C_{1-4}$ )烷基和 $NH_2$ ,或(iii)未被取代的或被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环,所述取代基独立地选自卤素和( $C_{1-4}$ )烷基;

$hetCyc^3$ 为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N和O,并且为未被取代的或被( $C_{1-6}$ )烷基取代;

X为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ;

$R^3$ 为H或 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ ;

每个 $R^4$ 独立地选自卤素、 $-(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷氧基})$ 和 $-CH_2OH$ ;和

n为0、1或2。

2. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 $-CH_2-$ 。

3. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为未被取代的或被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、 $-(C_{1-4}\text{烷氧基})$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})hetCyc^3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})hetCyc^3$ 和 $-O(C_{1-4}\text{烷基})O(C_{1-3}\text{烷基})$ 。

4. 权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为2,5-二氟苯基。

5. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为具有一个环氮原子的5-6元杂芳环,其中所述环被一个或多个独立地选自卤素和( $C_{1-4}$ )烷基的取代基取代。

6. 权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为5-氟吡啶-3-基。

7. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

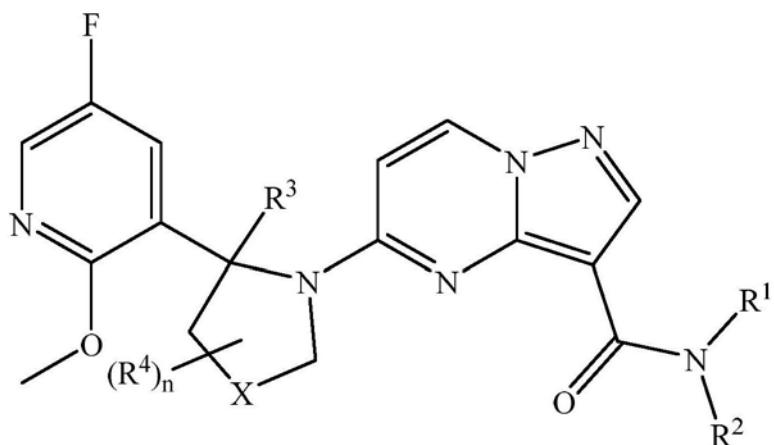
X为 $CH_2$ ;和

Y为(i)氟苯基,其为未被取代的或被选自以下的取代基取代: $-O(C_{1-4}\text{烷基})hetCyc^3$ 、 $-(C_{1-4}\text{烷基})hetCyc^3$ 、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})O(C_{1-3}\text{烷基})$ 和 $-O(C_{3-6}\text{二羟烷基})$ , (ii)吡啶基,其被一个或多个独立选自以下的取代基取代:F、甲基和乙基,或(iii)5-氟吡啶-2(1H)-酮,其为未取代的或被( $C_{1-4}$ )烷基取代。

8. 权利要求1、2和7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 为H。

9. 权利要求1、2和7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0。

## 10. 式VIII化合物

**VIII**

或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为H或(C<sub>1-6</sub>烷基);

R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)二氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)三氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氯烷基、-(C<sub>2-6</sub>)氯氟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二氟氯烷基、-(C<sub>2-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)烷基-CN、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NHC(=O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、任选地被卤素、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基取代的-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、Cyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、-(C<sub>1-6</sub>羟烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、任选地被(C<sub>1-6</sub>)羟烷基取代的桥接的7元环烷基环或具有1个环氮原子的桥接的8元杂环;

或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、OH、CO<sub>2</sub>H、(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)和(C<sub>1-6</sub>)羟烷基;

hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N和O,其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化、OH、卤素或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代;

hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环,所述杂原子独立地选自N和O,其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)或卤素取代;

hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环,所述杂原子独立地选自N和O,并且任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代;

hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环,并任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>3-6</sub>)环烷基、卤素和OH;

Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3-6元环烷基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>;

X为-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>烷基);

每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基和-CH<sub>2</sub>OH;和

n为0、1或2。

11. 权利要求10所述的化合物,其中:

R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>烷基);

$R^2$ 为H、 $-(C_{1-6})$ 烷基、 $-(C_{1-6})$ 氟烷基、 $-(C_{1-6})$ 羟烷基、 $-(C_{2-6})$ 二羟烷基、 $-(C_{1-6})$ 烷基CN、 $-(C_{1-6})$ 烷基 $SO_2NH_2$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基 $NHSO_2(C_{1-3})$ 烷基、 $-(C_{1-6})$ 烷基 $NH_2$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基 $NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-(C_{1-6})$ 烷基 $N(C_{1-4})$ 烷基 $_2$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基hetCyc $^1$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基hetAr $^1$ 、hetAr $^2$ 、hetCyc $^2$ 、 $-O(C_{1-6})$ 烷基)、 $-O(C_{3-6})$ 环烷基)或Cyc $^1$ ；

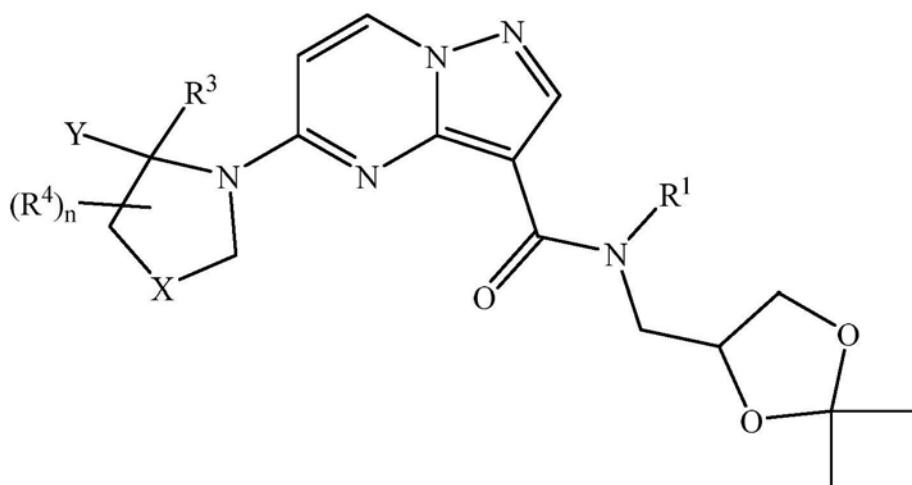
或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环，所述取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H；

Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环，所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH；和

X为CH<sub>3</sub>。

12. 权利要求10或11所述的化合物，其中R<sup>3</sup>为H。

### 13. 式IX化合物,



IX

或其药学上可接受的盐，其中：

R<sup>1</sup>为H或- (C<sub>1-6</sub>烷基)；

Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基),或(ii)具有一个环氮原子的5-6元杂芳环,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)、(C<sub>1-4</sub>)烷基和NH<sub>2</sub>、或(iii)任选地被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环,所述取代基独立地选自卤素和(C<sub>1-4</sub>)烷基;

<sup>1-4</sup> hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N和O,并任选地被(C<sub>1-6</sub>)烷基取代;

X为-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

$R^3$ 为H或- $(C_1$ 烷基)：

每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、- (C<sub>1</sub>-) 烷基、-OH、- (C<sub>1</sub>-) 烷氧基和-CH<sub>2</sub>OH；和

n为0、1或2。

14. 权利要求13所述的化合物，其中：

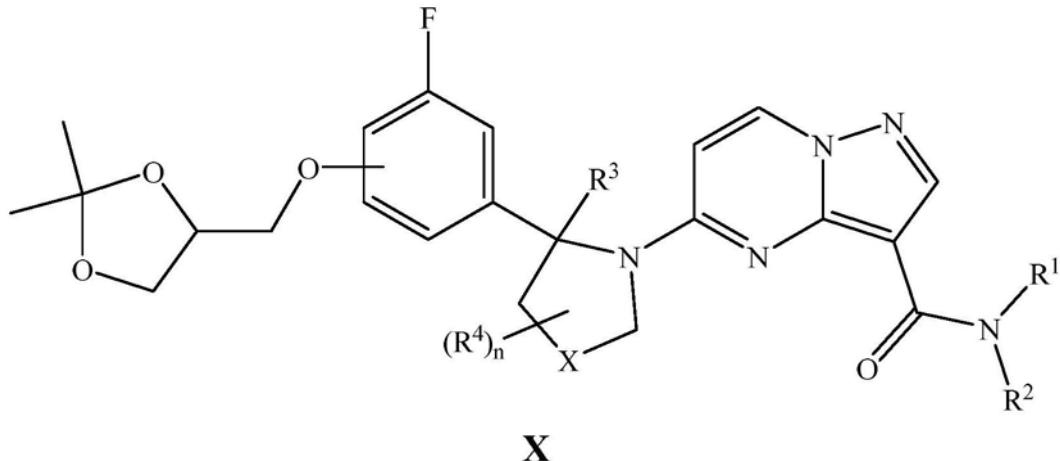
R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>烷基)；

X为CH<sub>2</sub>;和

Y为(i)氟苯基,其任选地被选自以下的取代基取代:-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基), (ii)吡啶基,其被一个或多个独立选自以下的取代基取代:F、甲基和乙基,或(iii)5-氟吡啶-2(1H)-酮,其任选被(C<sub>1-4</sub>烷基取代。

15. 权利要求13或14所述的化合物,其中R<sup>3</sup>为H。

16. 式X化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>烷基);

R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)二氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)三氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氯烷基、-(C<sub>2-6</sub>)氯氟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二氟氯烷基、-(C<sub>2-6</sub>)氯羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHC(=O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、任选地被卤素、OH或(C<sub>1-4</sub>烷基)烷氧基取代的-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、Cyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、-(C<sub>1-6</sub>羟烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、任选地被(C<sub>1-6</sub>)羟烷基取代的桥接的7元环烷基环或具有1个环氮原子的桥接的8元杂环;

或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、OH、CO<sub>2</sub>H、(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)和(C<sub>1-6</sub>)羟烷基;

hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N和O,其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化、OH、卤素或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代;

hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环,所述杂原子独立地选自N和O,其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)或卤素取代;

hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环,所述杂原子独立地选自N和O,并且任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代;

hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环,并任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>3-6</sub>)环烷基、卤素和OH;

Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3-6元环烷基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>;

X为-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

R<sup>3</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>烷基)；

每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基和-CH<sub>2</sub>OH；和

n为0、1或2。

17. 权利要求16所述的化合物，其中：

R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>烷基)；

R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)或Cyc<sup>1</sup>，

或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环，所述取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H；

Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环，所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH；和

X为CH<sub>2</sub>。

18. 权利要求16或17所述的化合物，其中R<sup>3</sup>为H。

## 作为TRK激酶抑制剂的被取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2010年7月9日;申请号:201610388362.1;发明名称:作为TRK激酶抑制剂的被取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物)的分案申请。

[0002] 本发明涉及新颖化合物、包含所述化合物的药物组合物、制造所述化合物的方法和所述化合物在治疗上的用途。更具体地,其涉及特定的被取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物,所述化合物表现Trk家族蛋白质酪氨酸激酶抑制作用,并且所述化合物用于治疗疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病与特定感染疾病。

[0003] 当前针对疼痛病情的治疗法利用多种化合物。阿片样物质(例如吗啡)具有多个缺点,包括催吐、致便秘与负面呼吸效应,也有成瘾的可能性。非甾体抗炎止痛药(NSAID,例如COX-1或COX-2型)也具有缺点,包括治疗严重疼痛的效果不足。此外,COX-1抑制剂可能造成粘膜的溃疡。因此,一直需要用于舒缓疼痛(尤其是慢性疼痛)的新颖并更有效的治疗。

[0004] Trk's是由一群称作神经营养因子(NT)的可溶生长因子所活化的高亲和力受体酪氨酸激酶。Trk受体家族具有三个成员:TrkB与TrkC。在该神经营养因子中存在(i)活化TrkB的脑源性神经营养因子(BDNF)与NT-4/5与(ii)活化TrkC的NT3。Trk's广泛地表达在神经组织中,并且涉及神经细胞的维持、信号传导与存活(Patapoutian,A.等人,Current Opinion in Neurobiology,2001,11,272-280)。

[0005] 已经证实Trk/神经营养因子途径的抑制剂在许多疼痛的临床前动物模式中是有效的。例如,拮抗NGF与TrkB抗体,例如RN-624在炎性疼痛与神经性疼痛的动物模式中(Woolf,C.J.等人(1994)Neuroscience 62,327-331;Zahn,P.K.等人(2004)J.Pain 5,157-163;McMahon,S.B.等人,(1995)Nat.Med.1,774-780;Ma,Q.P.与Woolf,C.J.(1997)Neuroreport 8,807-810;Shelton,D.L.等人(2005)Pain 116,8-16;Delafoy,L.等人(2003)Pain 105,489-497;Lamb,K.等人(2003)Neurogastroenterol.Motil.15,355-361;Jaggar,S.I.等人(1999)Br.J.Anaesth.83,442-448)与在神经性疼痛动物模式中(Ramer,M.S.与Bisby,M.A.(1999)Eur.J.Neurosci.11,837-846;Ro,L.S.等人(1999);Pain 79,265-274;Herzberg,U.等人(1997)Neuroreport 8,1613-1618;Theodosiou,M.等人(1999)Pain 81,245-255;Li,L.等人(2003)Mol.Cell.Neurosci.23,232-250;Gwak,Y.S.等人(2003)Neurosci.Lett.336,117-120)显示为有效的。此外,目前文献指出,在发炎后,背根神经节中的BDNF水平和TrkB信号传导增加(Cho,L.等人Brain Research 1997,749,358)并且多项研究显示通过BDNF/TrkB途径减少信号传导的抗体抑制神经过敏作用与相关疼痛(Chang-Qi,L.等人Molecular Pain 2008,4:27)。

[0006] 同时显示肿瘤细胞与肿瘤侵入巨噬细胞所分泌的NGF直接刺激位于末梢疼痛纤维的TrkB。采用小鼠与大鼠两者中的多种肿瘤模式,证实用单克隆抗体中和NGF抑制癌症相关的疼痛,其抑制程度类似于或优于吗啡的最高耐受剂量。此外,在多项研究中指出BDNF/TrkB途径的活化是多种疼痛的调节子,包括炎性疼痛(Matayoshi,S.,J.Physiol.2005,569:685-95)、神经性疼痛(Thompson,S.W.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1999,96:7714-18)与手术疼痛(Li,C.-Q.等人,Molecular Pain,2008,4(28),1-11)。因为TrkB与TrkC激酶可用作NGF所驱动的生物反应的介质,所以TrkB和/或其它Trk激酶的抑制剂可提供慢性疼痛

状态的有效治疗。

[0007] 目前文献也显示Trk激酶的过度表达、活化、放大和/或突变与许多癌症相关,包括成神经细胞瘤(Brodeur,G.M.,Nat.Rev.Cancer 2003,3,203-216)、卵巢癌(Davidson.B.等人,Clin.Cancer Res.2003,9,2248-2259)与结肠直肠癌(Bardelli,A.,Science 2003,300,949)。在癌症的临床前模式中,Trk A、B与C的非选择性小分子抑制剂有效抑制肿瘤生长与阻止肿瘤转移(Nakagawara,A.(2001)Cancer Letters 169:107-114;Meyer,J.等人(2007)Leukemia,1-10;Pierottia,M.A.与Greco A.,(2006)Cancer Letters 232:90-98;Eric Adriaenssens,E.等人Cancer Res (2008) 68: (2) 346-351)。

[0008] 此外,已显示抑制神经营养因子/Trk途径在使用NGF抗体或TrkB与C的非选择性小分子抑制剂的炎性疾病中的临床前模式的治疗中有效。例如,神经营养因子/Trk途径的抑制涉及下列疾病的临床前模式:炎性肺部疾病,包括哮喘(Freund-Michel,V;Frossard,N.;Pharmacology&Therapeutics (2008),117 (1),52-76);间质性膀胱炎(Hu Vivian Y;等人The Journal of Urology (2005),173 (3),1016-21);炎性肠病,包括溃疡性结肠炎与克罗恩氏症(Di Mola,F.F等人,Gut (2000),46 (5),670-678)和炎性皮肤病,例如特应性皮肤炎(Dou,Y.-C.;等人Archives of Dermatological Research (2006),298 (1),31-37)、湿疹与牛皮癣(Raychaudhuri,S.P.等人,J.Investigative Dermatology (2004),122 (3),812-819)。

[0009] 神经营养因子/Trk途径,特别是BDNF/TrkB,已牵涉包括多发性硬化症、帕金森氏症及阿兹海默症等神经退行性疾病的病因(Sohrabji,Farida;Lewis,Danielle K.,Frontiers in Neuroendocrinology (2006),27 (4),404-414)。

[0010] TrkA受体也被认为对于在人类宿主中克氏锥虫(南美锥虫病)的寄生虫感染的感染疾病进程至关重要(de Melo-Jorge,M.等人Cell Host&Microbe (2007),1 (4),251-261)。

[0011] 发现Trk抑制剂也可用于治疗与骨重建的调节失衡相关联的疾病,例如骨质疏松症、类风湿性关节炎和骨转移。骨转移为常见的癌症并发症,发生于高达70%的晚期乳腺癌或前列腺癌病人中,并且发生于约15-30%肝脏、结肠、胃、膀胱、子宫、直肠、甲状腺或肾脏等癌症的病人中。溶骨性转移可造成严重疼痛、病理性骨折、危及生命的高血钙、脊髓压迫和其它神经压迫症状。因为这些原因,所以骨转移是严重且花费高昂的癌症并发症。因此,可诱发增殖成骨细胞凋亡的药剂将是高度有益的。在小鼠骨折模式中,观察到TrkA与TrkC受体在骨生成区域中的表达(K.Asaumi等人,Bone (2000) 26 (6) 625-633)。此外,在几乎所有的骨生成细胞中观察到NGF的局部化(K.Asaumi,等人)。目前,pan-Trk抑制剂被证实在人类hFOB骨细胞中,抑制结合至所有三种Trk受体的神经营养因子所活化的酪氨酸信号传导(J.Pinski等人,(2002) 62,986-989)。这些资料支持了使用Trk抑制剂治疗骨重建疾病的合理性,例如癌症病人的骨转移。

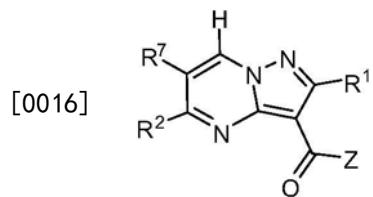
[0012] 已知据称用于治疗疼痛或癌症的多种Trk激酶小分子抑制剂(Expert Opin.Ther.Patents (2009) 19 (3),305-319)。

[0013] 已知吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物。例如,国际专利申请公布W02004/089415公开用于组合疗法的在5-位具有苯基、噻吩基或呋喃基的特定吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺化合物,其据称为11-β-羟类固醇去氢酶1型抑制剂。

[0014] 欧洲专利申请公布EP 1948633A2描述用于治疗癌症的作为酪蛋白激酶II调节剂

的被5-苯基-7-羟基-取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺化合物。

[0015] PCT公布WO 2010/051549描述具有一般结构的吡唑并嘧啶化合物：



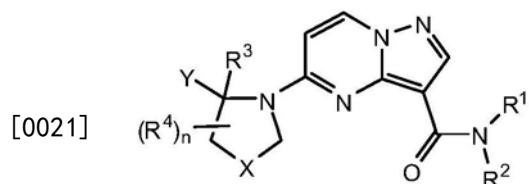
[0017] 据称为Jak激酶的抑制剂。

[0018] 已发现特定的吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物(该化合物在5-位具有被芳基取代或被杂芳基取代的杂环基且在3-位具有式C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>的基团,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如文中定义)为Trk激酶的抑制剂,具体地为TrkA和/或TrkB和/或TrkC的抑制剂,并且用于治疗例如癌症与疼痛等病症与疾病,包括慢性与急性疼痛。为TrkA和/或TrkB抑制剂的特定化合物可用于治疗数种疼痛,包括炎性疼痛、神经性疼痛和癌症、手术与骨折相关的疼痛。此外,本发明化合物可用于治疗癌症、炎症、神经退行性疾病与特定感染疾病。

[0019] 此外,本发明化合物已显示对Trk家族激酶相较于紧密相关的激酶更具选择性。特别地,本发明化合物对于抑制TrkA激酶活性相较于抑制一或多个Jak激酶家族成员(Jak1、Jak2、Jak3与Tyk2)活性更具选择性。抑制Jak家族激酶已被假设或指出造成几种有害的副作用,包括CD8T与NK细胞耗损(其可造成肿瘤监测降低与感染增加)、胆固醇上升、嗜中性白细胞减少症、血小板减少症、网状红血球减少(造成贫血)与骨髓功能抑制(Igaz P.等人,Inflamm.Res.,2001,50:435-441;O'Shea J.J.,Immunity,1997,7:1-11;Ihle J.N.等人,Canc.J.Sci.Am.,1998,4suppl 1S84-91;Gupta P.等人,J.Clin.Pharm.2009;Kremer J.M.等人,Arth.&Rheum.,2009,60:1895-1905与van Gurp E.,等人,Am.J.Transpl.,2008,8:1711-18)。因此,本发明化合物由于它们优先于紧密相关的激酶抑制Trk家族激酶的能力(例如Jak家族激酶),可更适合作为治疗疗法,且因此使用本发明化合物治疗哺乳动物可避免有害的副作用。

## 具体实施方式

[0020] 因此,本发明的一个实施方案提供通式I的化合物:



I

[0022] 或其盐,其中:

[0023] R<sup>1</sup>为H或(C<sub>1-6</sub>烷基);

[0024] R<sup>2</sup>为H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)二氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)三氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氯烷基、-(C<sub>2-6</sub>)氯氟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二氟氯烷基、-(C<sub>2-6</sub>)氯羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHC(=O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷

基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、任选地被卤素、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基取代的-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、Cyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、-(C<sub>1-6</sub>羟烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、任选地被(C<sub>1-6</sub>)羟烷基取代的桥接7元环烷基环、或具有1-2个环氮原子的桥接7-8元杂环；

[0025] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环，该取代基独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、OH、CO<sub>2</sub>H、(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)与(C<sub>1-6</sub>)羟烷基；

[0026] hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，该杂原子独立地选自N与O，其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化、OH、卤素或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

[0027] hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环，该杂原子独立地选自N与O，其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)或卤素取代；

[0028] hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环，该杂原子独立地选自N与O，并且任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代；

[0029] hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环，并且任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>3-6</sub>环烷基)、卤素和OH；

[0030] Cyc<sup>1</sup>为3-6元环烷基环，其任选地被一或多个取代基取代，该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>；

[0031] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)，或(ii)具有选自N与S的环杂原子的5-6元杂芳环，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)、(C<sub>1-4</sub>)烷基和NH<sub>2</sub>，或(iii)任选地被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环，该取代基独立地选自卤素与(C<sub>1-4</sub>)烷基；

[0032] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，该杂原子独立地选自N与O，并且任选地被(C<sub>1-6</sub>)烷基取代；

[0033] X为无、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-或-CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-；

[0034] R<sup>d</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>烷基)；

[0035] R<sup>3</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>烷基)；

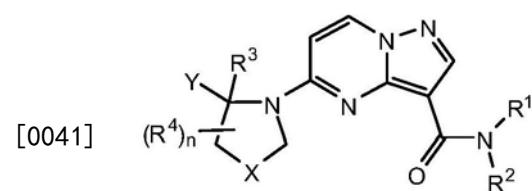
[0036] 每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)和CH<sub>2</sub>OH；且

[0037] n为0、1、2、3、4、5或6。

[0038] 在式I的一个实施方案中，X选自上述值中的任一不为无的值。

[0039] 在式I的一个实施方案中，X为CH<sub>2</sub>。

[0040] 式I的化合物包括通式Ia的化合物：



[0042] 或其盐，其中：

- [0043]  $R^1$ 为H或 $(C_{1-6})$ 烷基；
- [0044]  $R^2$ 为H、 $(C_{1-6})$ 烷基、- $(C_{1-6})$ 氟烷基、- $(C_{1-6})$ 羟烷基、- $(C_{2-6})$ 二羟烷基、- $(C_{1-6})$ 烷基CN、- $(C_{1-6})$ 烷基 $SO_2NH_2$ 、- $(C_{1-6})$ 烷基 $NHSO_2(C_{1-3})$ 烷基)、- $(C_{1-6})$ 烷基 $NH_2$ 、- $(C_{1-6})$ 烷基 $NH(C_{1-4})$ 烷基)、- $(C_{1-6})$ 烷基N $(C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、- $(C_{1-6})$ 烷基hetCyc<sup>1</sup>、- $(C_{1-6})$ 烷基hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、-0 $(C_{1-6})$ 烷基)、-0 $(C_{3-6})$ 环烷基)、Cyc<sup>1</sup>、或桥接的7元环烷基环，
- [0045] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成4-6元氮杂环，该环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自 $(C_{1-6})$ 烷基、OH、CO<sub>2</sub>H和 $(C_{1-3})$ 烷基)CO<sub>2</sub>H；
- [0046] hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，该杂原子独立地选自N与O，其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化取代；
- [0047] hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环，该杂原子独立地选自N与O，其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)取代；
- [0048] hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环，该杂原子独立地选自N与O，并且任选地被 $(C_{1-4})$ 烷基取代；
- [0049] hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环，并且任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自 $(C_{1-4})$ 烷基；
- [0050] Cyc<sup>1</sup>为3-6元环烷基环，其任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自- $(C_{1-4})$ 烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H与- $(C_{1-4})$ 烷基)OH；
- [0051] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、 $(C_{1-4})$ 烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-0 $(C_{1-4})$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-0 $(C_{1-4})$ 烷基)0 $(C_{1-3})$ 烷基)，或(ii)具有选自N与S的环杂原子的5-6元杂芳环，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、-0 $(C_{1-4})$ 烷基)和 $(C_{1-4})$ 烷基；
- [0052] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，该杂原子独立地选自N与O；
- [0053] X为无、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-或-CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-；
- [0054] R<sup>d</sup>为H或- $(C_{1-4})$ 烷基)；
- [0055] R<sup>3</sup>为H或- $(C_{1-4})$ 烷基)；
- [0056] 每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、- $(C_{1-4})$ 烷基、-OH、- $(C_{1-4})$ 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH $(C_{1-4})$ 烷基)和-CH<sub>2</sub>OH；且
- [0057] n为0、1、2、3、4、5或6。
- [0058] 在式Ia的一个实施方案中，X选自上述值中任一不为无的值。
- [0059] 在式Ia的一个实施方案中，X为CH<sub>2</sub>。
- [0060] 在式I的特定实施方案中，R<sup>1</sup>为氢。
- [0061] 在式I的特定实施方案中，R<sup>1</sup>为- $(C_{1-6})$ 烷基。实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基。具体实例为甲基。
- [0062] 在式I的特定实施方案中，R<sup>2</sup>为H或- $(C_{1-6})$ 烷基。
- [0063] 在特定实施方案中，R<sup>2</sup>为氢。在一个实施方案中，R<sup>2</sup>与R<sup>1</sup>两者皆为氢。在一个实施方案中，R<sup>2</sup>为氢并且R<sup>1</sup>为- $(C_{1-6})$ 烷基)。
- [0064] 在特定实施方案中，R<sup>2</sup>选自- $(C_{1-6})$ 烷基、- $(C_{1-6})$ 氟烷基、- $(C_{1-6})$ 二氟烷基、- $(C_{1-6})$ 三氟烷基、- $(C_{1-6})$ 氯烷基、- $(C_{2-6})$ 氯氟烷基、- $(C_{2-6})$ 氯羟烷基、- $(C_{1-6})$ 烷基)CN、- $(C_{1-6})$ 烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>和- $(C_{1-6})$ 烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)。

[0065] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  烷基。在特定实施方案中,  $R^2$  选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。具体实例包括甲基、乙基、异丙基和叔丁基。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0066] 在特定实施方案中,  $R^2$  选自  $-(C_{1-6})$  氟烷基、 $-(C_{1-6})$  二氟烷基、 $-(C_{1-6})$  三氟烷基、 $-(C_{1-6})$  氯烷基、 $-(C_{2-6})$  氯氟烷基、 $-(C_{2-6})$  氯羟烷基、 $-(C_{1-6}$  烷基) CN、 $-(C_{1-6}$  烷基)  $SO_2NH_2$  和  $-(C_{1-6}$  烷基)  $NHSO_2(C_{1-3}$  烷基)。

[0067] 在特定实施方案中,  $R^2$  选自  $-(C_{1-6})$  氟烷基、 $-(C_{1-6}$  烷基) CN、 $-(C_{1-6}$  烷基)  $SO_2NH_2$  和  $-(C_{1-6}$  烷基)  $NHSO_2(C_{1-3}$  烷基)。

[0068] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氟烷基。具体实例为  $-C(CH_3)_2CH_2F$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氟烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氟烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0069] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  二氟烷基。实例包括  $-CHF_2$  和  $-CH_2CHF_2$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  二氟烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  二氟烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0070] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  三氟烷基。实例包括  $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$  与  $CH(CH_3)CF_3$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  三氟烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  三氟烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0071] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氯烷基。实例包括  $CH_2CH_2Cl$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氯烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氯烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0072] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氯氟烷基。实例包括  $CH_2CHFC_2Cl$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氯氟烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  氯氟烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0073] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  二氟氯烷基。实例包括  $-CH_2CF_2CH_2Cl$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  二氟氯烷基并且  $R^1$  为 H。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  二氟氯烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0074] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{2-6})$  氯羟烷基。实例包括  $-CH_2CH(OH)CH_2Cl$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{2-6})$  氯羟烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{2-6})$  氯羟烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0075] 在特定实施方案中,  $R^2$  选自甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、 $-C(CH_3)_2CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH(CH_3)CF_3$ 、 $CH_2CH_2Cl$ 、 $CH_2CHFC_2Cl$  和  $-CH_2CF_2CH_2Cl$ 。

[0076] 在特定实施方案中,  $R^2$  选自甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-CF_3$  和  $-CH_2CF_3$ 。

[0077] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  羟烷基或  $-(C_{2-6})$  二羟烷基。

[0078] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  羟烷基。实例包括  $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$  和  $-CH(CH_2OH)C(CH_3)_3$ 。具体实例为  $-CH_2CH_2OH$ 。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  羟烷基并且  $R^1$  为氢。在一个实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{1-6})$  羟烷基并且  $R^1$  为  $(C_{1-6}$  烷基)。

[0079] 在特定实施方案中,  $R^2$  为  $-(C_{2-6})$  二羟烷基。实例包括  $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

$(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOHCH}_3)$ 。具体实例包括 $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{2-6})$ 二羟烷基并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{2-6})$ 二羟烷基并且 $\text{R}^1$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基。

[0080] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)CN。具体实例包括 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)CN并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)CN并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

[0081] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。具体实例为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

[0082] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)烷基)。具体实例包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 并且 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)烷基)并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>)烷基)并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

[0083] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 选自 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)和 $-(\text{C}_{1-6})\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)<sub>2</sub>。

[0084] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}_2$ 。实例包括 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。具体实例为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}_2$ 并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(1-6\text{烷基})\text{NH}_2$ 并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

[0085] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)。实例包括具有式 $-(\text{C}_{1-4})$ 烷基)NHCH<sub>3</sub>的基团。具体值为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

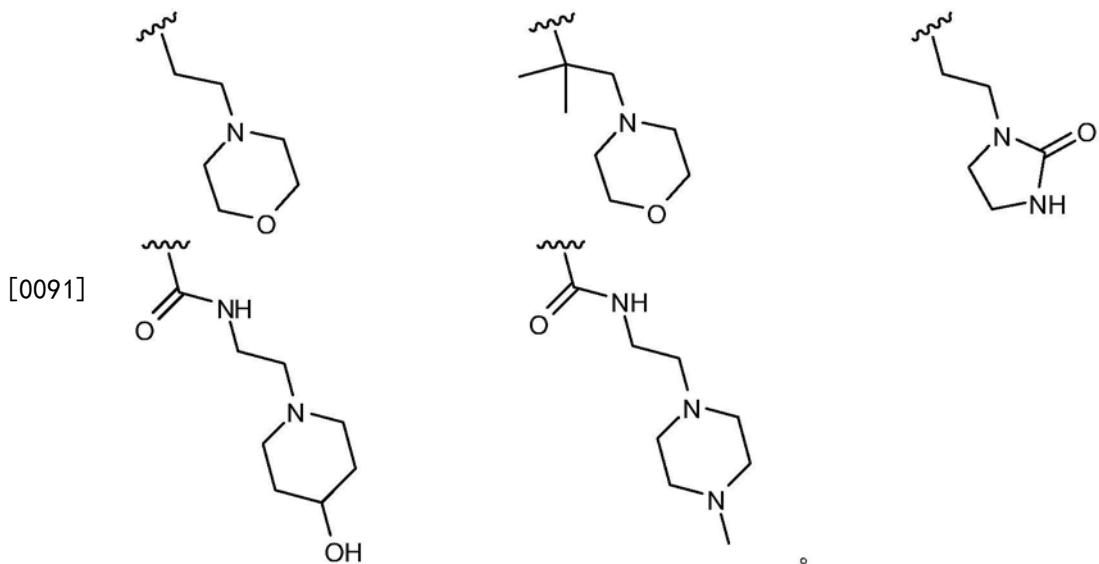
[0086] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)<sub>2</sub>。实例包括具有式 $-(\text{C}_{1-4})$ 烷基)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>的基团。具体值为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NMe}_2$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)<sub>2</sub>并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{N}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)<sub>2</sub>并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

[0087] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NHC}(=0)\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)。实例包括 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=0)\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NHC}(=0)\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)并且 $\text{R}^1$ 为氢。在一个实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})\text{NHC}(=0)\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)并且 $\text{R}^1$ 为 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基)。

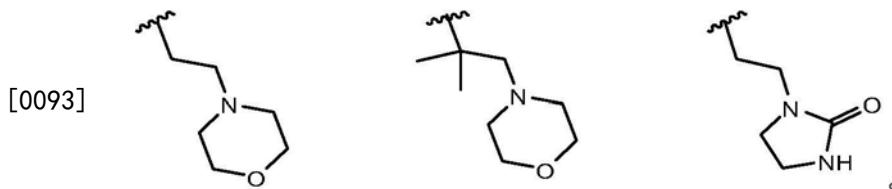
[0088] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 选自 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)hetCyc<sup>1</sup>和 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)hetAr<sup>1</sup>。

[0089] 在特定实施方案中,  $\text{R}^2$ 为 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)hetCyc<sup>1</sup>。hetCyc<sup>1</sup>环的实例包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基和咪唑烷基, 其中每一者任选地被取代基取代, 该取代基选自氧代、OH、卤素和(C<sub>1-6</sub>)烷基。在特定实施方案中, hetCyc<sup>1</sup>为任选地被OH、卤素或(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的吗啉基、哌啶基、哌嗪基或咪唑烷-2-酮。该-(C<sub>1-6</sub>)烷基部分的实例包括亚甲基、亚乙基、二甲基乙烯等。

[0090] 当以 $-(\text{C}_{1-6})$ 烷基)hetCyc<sup>1</sup>表示时,  $\text{R}^2$ 的实例包括下述结构:



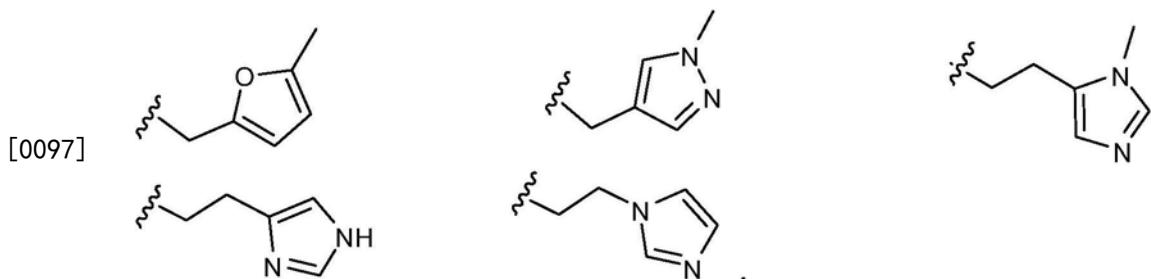
[0092] 在特定实施方案中,当以- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetCyc}^1$ 表示时, $R^2$ 包括下述结构:



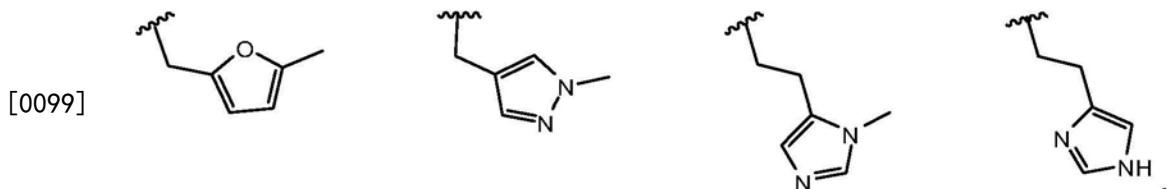
[0094] 在特定实施方案中,hetCyc<sup>1</sup>为吗啉基或咪唑烷-2-酮。

[0095] 在一个实施方案中, $R^2$ 为- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetCyc}^1$ 并且 $R^1$ 为氢。在一个实施方案中, $R^2$ 为- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetCyc}^1$ 并且 $R^1$ 为 $(C_{1-6}\text{烷基})$ 。

[0096] 在特定实施方案中, $R^2$ 为- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetAr}^1$ 。 $\text{hetAr}^1$ 的实例包括呋喃基、吡唑基和咪唑基环,其任选地被- $(C_{1-4}\text{烷基})$ 取代,例如甲基。该- $(C_{1-6}\text{烷基})$ 部分的实例包括亚甲基、亚乙基、二甲基亚甲基等。当以- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetAr}^1$ 表示时, $R^2$ 的实例包括下述结构:



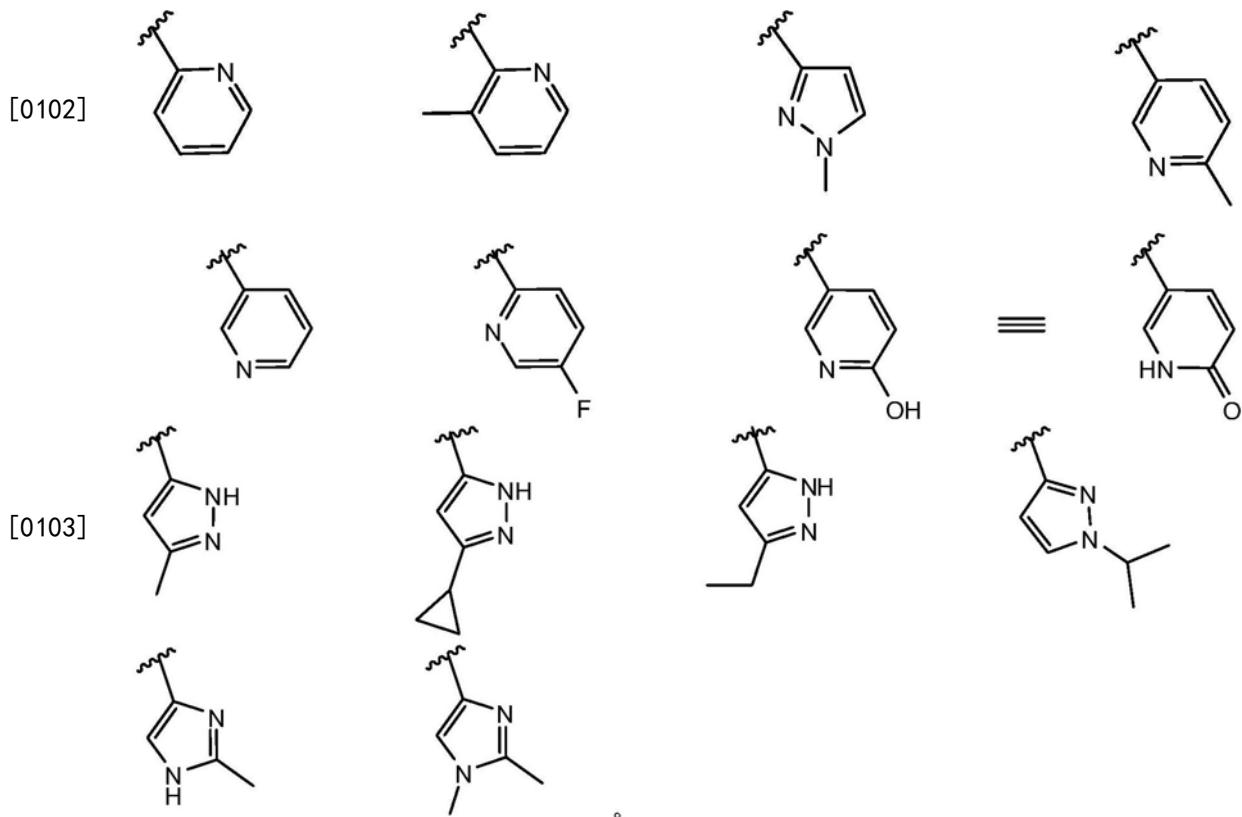
[0098] 当以- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetAr}^1$ 表示时,针对 $R^2$ 的特定值包括下述结构:



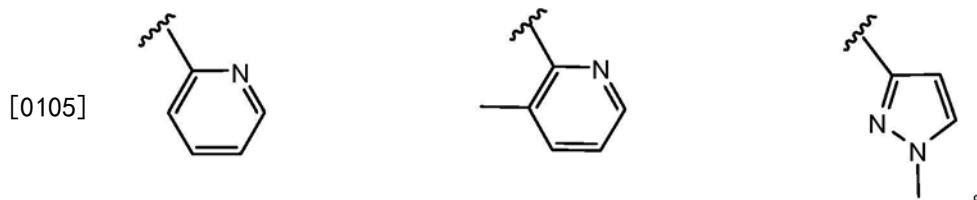
[0100] 在一个实施方案中, $R^2$ 为- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetAr}^1$ 并且 $R^1$ 为氢。在一个实施方案中, $R^2$ 为- $(C_{1-6}\text{烷基})\text{hetAr}^1$ 并且 $R^1$ 为 $(C_{1-6}\text{烷基})$ 。

[0101] 在特定实施方案中, $R^2$ 为 $\text{hetAr}^2$ 。 $\text{hetAr}^2$ 的实例包括吡啶基、吡唑基和咪唑基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自- $(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $(C_{3-6}\text{环烷基})$ 、卤素和

OH.hetAr<sup>2</sup>取代基的具体实例包括甲基、乙基、异丙基、环丙基、氟和羟基。hetAr<sup>2</sup>的具体实例包括下述结构：

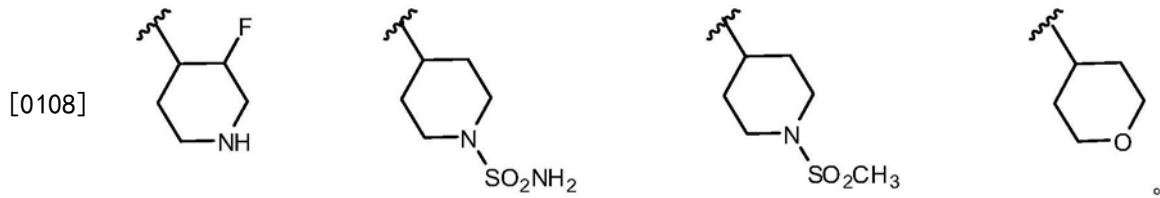


[0104] 在特定实施方案中,hetAr<sup>2</sup>为吡啶基或吡唑基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>)烷基,例如一个或多个甲基的基团,例如1或2个甲基。hetAr<sup>2</sup>的具体实例包括下述结构:



[0106] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为hetAr<sup>2</sup>并且R<sup>1</sup>为氢。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为hetAr<sup>2</sup>并且R<sup>1</sup>为(C<sub>1-6</sub>)烷基。

[0107] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为hetCyc<sup>2</sup>。hetCyc<sup>2</sup>的实例包括哌啶基和四氢吡喃基环,其任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)取代。当以hetCyc<sup>2</sup>表示时,R<sup>2</sup>的具体实例包括下述结构:



[0109] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为hetCyc<sup>2</sup>并且R<sup>1</sup>为氢。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为hetCyc<sup>2</sup>并且R<sup>1</sup>为(C<sub>1-6</sub>)烷基。

[0110] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基),其任选地被卤素、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基取代。

实例包括-OMe、-OEt、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基),其任选地被卤素、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基取代,并且R<sup>1</sup>为氢。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基),其任选地被卤素、OH或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基取代,并且R<sup>1</sup>为(C<sub>1-6</sub>烷基)。

[0111] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基)。具体实例包括Ome和OEt。

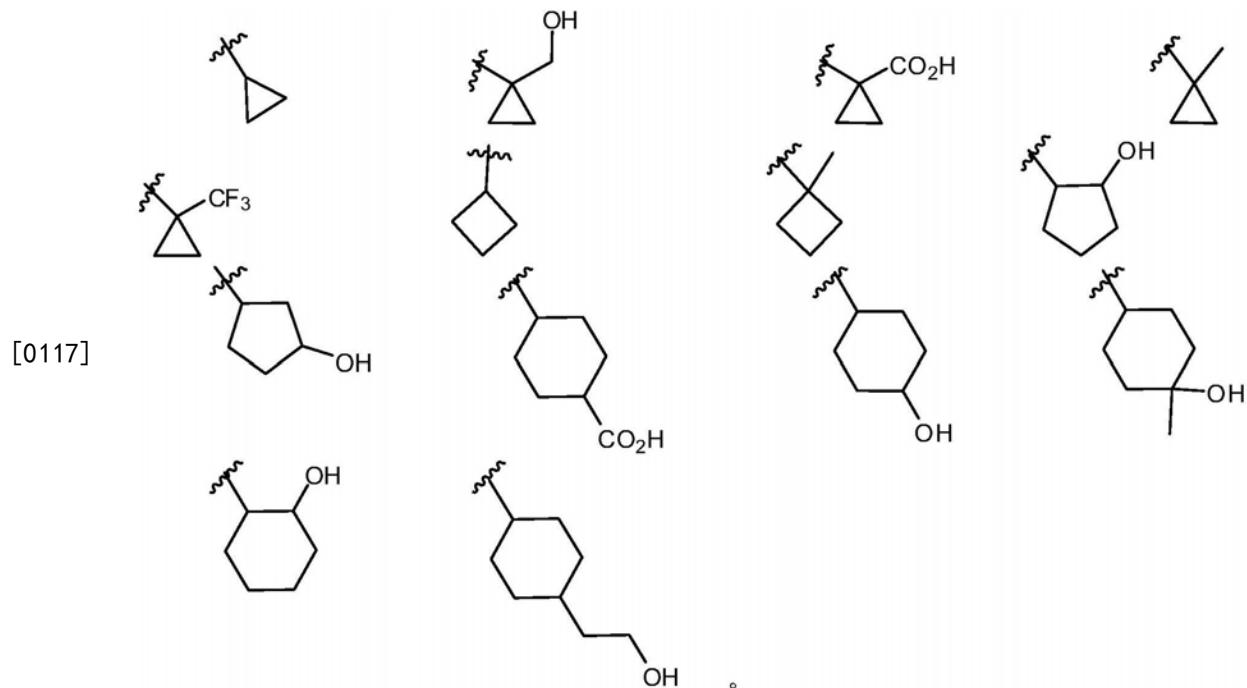
[0112] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)。具体实例为环丙氧基。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)并且R<sup>1</sup>为氢。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)并且R<sup>1</sup>为(C<sub>1-6</sub>烷基)。

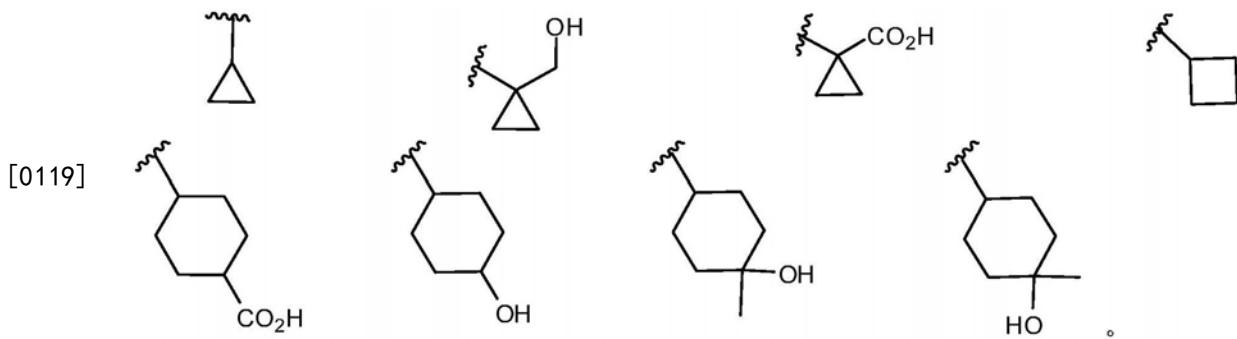
[0113] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基)或-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)。

[0114] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>或桥接的7元环烷基环。

[0115] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>,其中Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3-6元环烷基环,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。在一个实施方案中,Cyc<sup>1</sup>任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自甲基、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和CF<sub>3</sub>。在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>,其中该环烷基环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH,例如一个或多个独立地选自甲基、-OH、-CH<sub>2</sub>OH和-CO<sub>2</sub>H的取代基。在一个实施方案中,Cyc<sup>1</sup>任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自甲基、-OH、-CH<sub>2</sub>OH和-CO<sub>2</sub>H。在一个实施方案中,Cyc<sup>1</sup>任选地被一个或多个的所述取代基取代。

[0116] 当以Cyc<sup>1</sup>表示时,R<sup>2</sup>的具体实例包括下述结构:



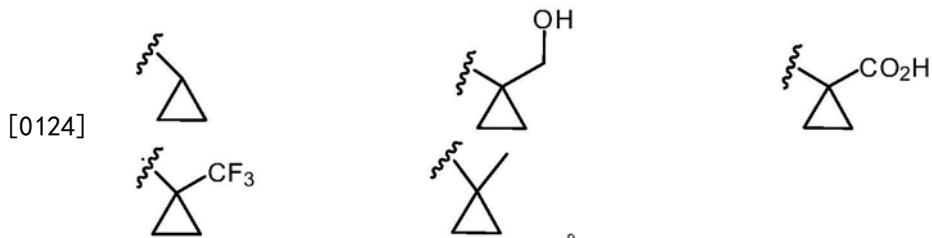


[0120] 在式I的一个实施方案中,Cyc<sup>1</sup>为3、4或5元环烷基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。

[0121] 在式I的一个实施方案中,Cyc<sup>1</sup>为3、4或5元环烷基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH。

[0122] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为环丙基。

[0123] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>选自下述结构:



[0125] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>并且R<sup>1</sup>为氢。在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>并且R<sup>1</sup>为(C<sub>1-6</sub>烷基)。

[0126] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为3、4或5元环烷基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。

[0127] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为3、4或5元环烷基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH。

[0128] 在一个实施方案中,R<sup>2</sup>为3、4或5元环烷基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自甲基、-CO<sub>2</sub>H和CH<sub>2</sub>OH。

[0129] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环丙基,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。

[0130] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环丙基,该取代基独立地选自甲基、-CO<sub>2</sub>H和CH<sub>2</sub>OH。

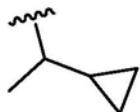
[0131] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环丁基,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环丁基,该取代基独立地选自甲基、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和CF<sub>3</sub>。

[0132] 在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环戊基,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。在特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环戊基,该取代基独立地选自甲基、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和CF<sub>3</sub>。

[0133] 在特定实施方案中, R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环己基, 该取代基独立地选自 - (C<sub>1-4</sub> 烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、- (C<sub>1-4</sub> 烷基) OH、卤素和CF<sub>3</sub>。在特定实施方案中, R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环己基, 该取代基独立地选自甲基、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 和 CF<sub>3</sub>。

[0134] 在特定实施方案中, R<sup>2</sup>为 - (C<sub>1-6</sub> 烷基) (C<sub>3-6</sub> 环烷基)。该 (C<sub>1-6</sub> 烷基) 部分的实例包括甲基、乙基、丙基和丁基。环烷基部分的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中, 该环烷基部分为环丙基。具体实例包括下述结构:

[0135]



。

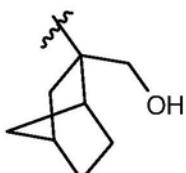
[0136] 在一个实施方案中, R<sup>2</sup>为 - (C<sub>1-6</sub> 烷基) (C<sub>3-6</sub> 环烷基) 并且 R<sup>1</sup> 为氢。在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 烷基) (C<sub>3-6</sub> 环烷基) 并且 R<sup>1</sup> 为 (C<sub>1-6</sub> 烷基)。

[0137] 在特定实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 烷基) (C<sub>1-4</sub> 烷氧基)。实例包括 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 和 CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 烷基) (C<sub>1-4</sub> 烷氧基) 并且 R<sup>1</sup> 为氢。在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 烷基) (C<sub>1-4</sub> 烷氧基) 并且 R<sup>1</sup> 为 (C<sub>1-6</sub> 烷基)。

[0138] 在特定实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 羟烷基) (C<sub>1-4</sub> 烷氧基)。实例包括 -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 羟烷基) (C<sub>1-4</sub> 烷氧基) 并且 R<sup>1</sup> 为氢。在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为 - (C<sub>1-6</sub> 羟烷基) (C<sub>1-4</sub> 烷氧基) 并且 R<sup>1</sup> 为 (C<sub>1-6</sub> 烷基)。

[0139] 在特定实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的7元环烷基环。在特定实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的7元环烷基环, 该环任选地被 (C<sub>1-6</sub>) 羟烷基取代。在特定实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的7元环烷基环, 该环任选地被羟甲基取代。R<sup>2</sup> 的实例包括下述结构:

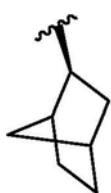
[0140]



。

[0141] R<sup>2</sup> 的具体实例为下述结构:

[0142]

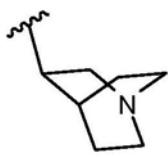


。

[0143] 在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的7元环烷基环, 其任选地被 (C<sub>1-6</sub>) 羟烷基取代并且 R<sup>1</sup> 为氢。在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的7元环烷基环, 并且 R<sup>1</sup> 为 (C<sub>1-6</sub> 烷基)。

[0144] 在特定实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的具有1-2个环氮原子的7-8元杂环。具体实例为下述结构:

[0145]



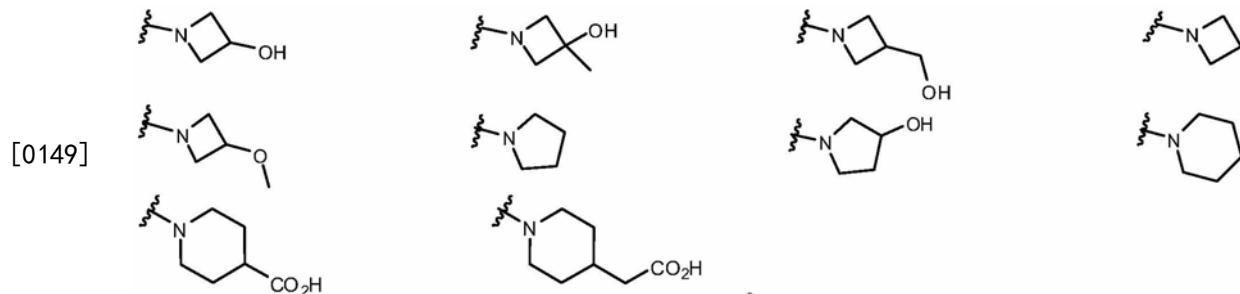
。

[0146] 在一个实施方案中, R<sup>2</sup> 为桥接的具有1-2个环氮原子的7-8元杂环并且 R<sup>1</sup> 为氢。在一

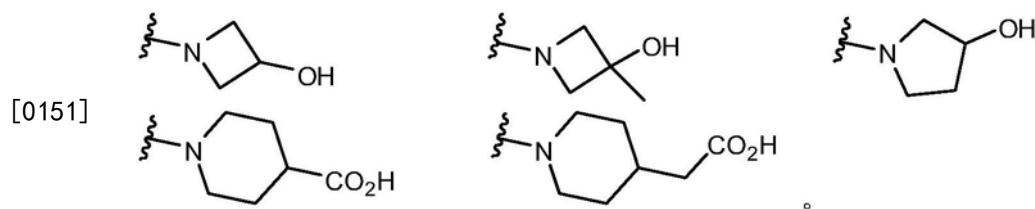
个实施方案中,  $R^2$  为桥接的具有1-2个环氮原子的7-8元杂环并且  $R^1$  为  $(C_{1-6})$  烷基)。

[0147] 在特定实施方案中,  $NR^1R^2$  形成4-6元氮杂环, 其任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $OH$ 、 $CO_2H$ 、 $(C_{1-3})$  烷基  $CO_2H$ 、 $-O(C_{1-6})$  烷基 和  $(C_{1-6})$  羟烷基。实例包括4-6元氮杂环, 其任选地被一个或多个基团取代, 该基团独立地选自甲基、 $OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $Ome$  和  $-CH_2OH$ 。在特定实施方案中, 该氮杂环任选地被一或二个所述的取代基取代。

[0148] 具体实例包括下述结构:



[0150] 在特定实施方案中,  $NR^1R^2$  形成4-6元氮杂环, 该环任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自  $- (C_{1-6})$  烷基、 $- OH$ 、 $- CO_2H$  和  $- (C_{1-3})$  烷基  $CO_2H$ 。实例包括4-6元氮杂环, 其任选地被一或二个基团取代, 该基团独立地选自甲基、 $OH$ 、 $-C(=O)OH$  和  $-CH_2COOH$ 。具体实例包括下述结构:



[0152] 式I的化合物也包括化合物, 其中:

[0153]  $R^1$  为  $H$  或  $- (C_{1-6})$  烷基;

[0154]  $R^2$  为  $H$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基、 $- (C_{1-6})$  氟烷基、 $- (C_{1-6})$  羟烷基、 $- (C_{2-6})$  二羟烷基、 $- (C_{1-6})$  烷基  $CN$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $SO_2NH_2$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $NHSO_2(C_{1-3})$  烷基、 $- (C_{1-6})$  烷基  $NH_2$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $NH(C_{1-4})$  烷基、 $- (C_{1-6})$  烷基  $N(C_{1-4})$  烷基<sub>2</sub>、 $- (C_{1-6})$  烷基  $hetCyc^1$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $- O(C_{1-6})$  烷基、 $- O(C_{3-6})$  环烷基或3、4或5元环烷基环, 该环任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自  $- (C_{1-4})$  烷基、 $- OH$ 、 $OMe$ 、 $- CO_2H$  和  $- (C_{1-4})$  烷基  $OH$ ;

[0155] 或  $NR^1R^2$  形成4-6元氮杂环, 该环任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自  $- (C_{1-6})$  烷基、 $- OH$ 、 $- CO_2H$  和  $- (C_{1-3})$  烷基  $CO_2H$ ;

[0156] 并且  $X$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $n$  如同式I所定义。

[0157] 式I的化合物也包括化合物, 其中:

[0158]  $R^1$  为  $H$  或  $- (C_{1-6})$  烷基;

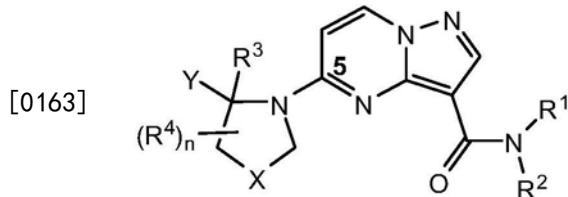
[0159]  $R^2$  为  $H$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基、 $- (C_{1-6})$  氟烷基、 $- (C_{1-6})$  羟烷基、 $- (C_{2-6})$  二羟烷基、 $- (C_{1-6})$  烷基  $CN$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $SO_2NH_2$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $NHSO_2(C_{1-3})$  烷基、 $- (C_{1-6})$  烷基  $NH_2$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $NH(C_{1-4})$  烷基、 $- (C_{1-6})$  烷基  $N(C_{1-4})$  烷基<sub>2</sub>、 $- (C_{1-6})$  烷基  $hetCyc^1$ 、 $- (C_{1-6})$  烷基  $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetCyc^2$ 、 $- O(C_{1-6})$  烷基、 $- O(C_{3-6})$  环烷基、或桥接的7元环烷基环,

[0160] 或  $NR^1R^2$  形成4-6元氮杂环, 其任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选

自- $(C_{1-6})$ 烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H和- $(C_{1-3})$ 烷基)CO<sub>2</sub>H;且

[0161] 并且X、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>与n如同式I所定义。

[0162] 现在提及环上位于式I的5-位处的取代基,其中该5-位在下列结构中被识别:

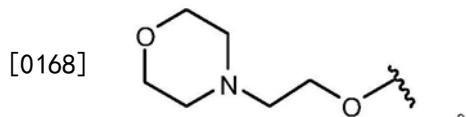


[0164] 在一个实施方案中,Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、 $(C_{1-4})$ 烷氧基、CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)。

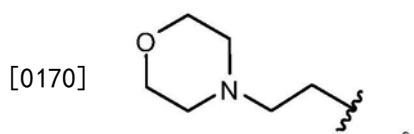
[0165] 在一个实施方案中,Y为任选地被一或二个所述取代基取代的苯基。在一个实施方案中,Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、 $(C_{1-4})$ 烷氧基、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)。在一个实施方案中,Y为任选地被一或二个上述取代基取代的苯基。

[0166] 在一个实施方案中,Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基、吗啉基乙基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、2,3-二羟基丙氧基和2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基。在一个实施方案中,Y为任选地被一或二个所述取代基取代的苯基。

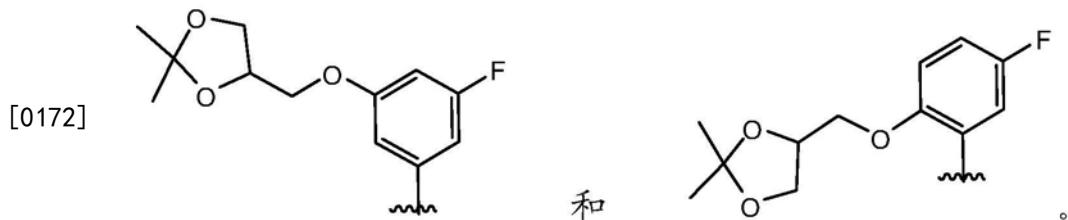
[0167] 如本文中所使用的术语“吗啉基乙氧基”意指氮环原子被乙氧基取代的吗啉基环,并且可以以下述结构表示:



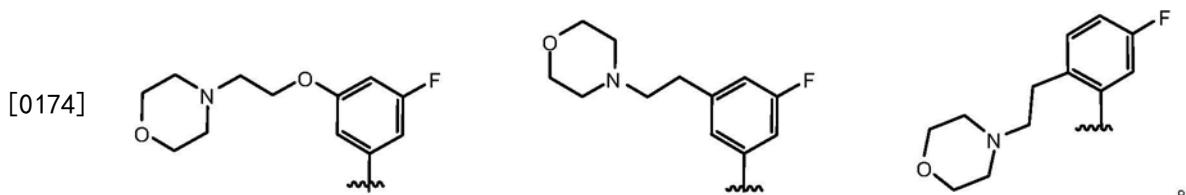
[0169] 如本文中所使用的术语“吗啉基乙基”意指氮环原子被乙基取代的吗啉基环,并且可以以下述结构表示:



[0171] Y实例包括苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟-苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基-乙基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基、5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基、3-氟-5-(2,3-二羟基丙氧基)苯基、2-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基、



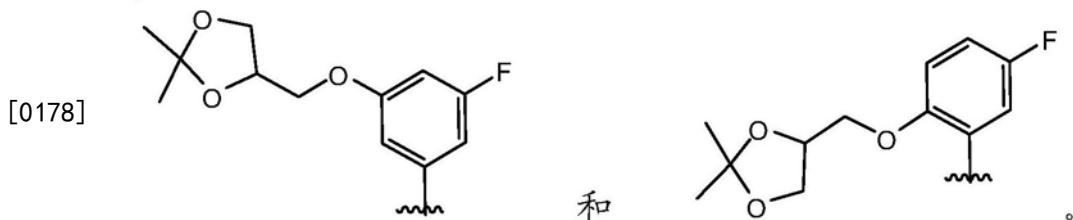
[0173] 该术语“3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基”、“3-氟-5-(2-吗啉基乙基)苯基”和“5-氟-2-(2-吗啉基乙基)苯基”可分别由下述结构表示：



[0175] 在一个实施方案中，Y为任选地被选自-0(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)0(C<sub>1-3</sub>烷基)和-0(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)的取代基取代的氟苯基。

[0176] 在一个实施方案中，Y为任选地被选自吗啉基乙氧基、吗啉基乙基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、2,3-二羟基丙氧基和2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基的取代基取代的氟苯基。

[0177] 在一个实施方案中，Y选自3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉代乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙基)苯基、3-氟-5-(2,3-二羟基丙氧基)苯基、2-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基、



[0179] 在一个实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-0(C<sub>1-4</sub>烷基)0(C<sub>1-3</sub>烷基)。

[0180] 在一个实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe。在特定实施方案中，Y为任选地被一或二个所述取代基取代的苯基。Y的具体值包括苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉代乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基和5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基。

[0181] 在一个实施方案中，Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环，该杂原子选自N与S，其中上述的杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)、(C<sub>1-4</sub>烷基)和NH<sub>2</sub>。实例包括任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基和噻吩基，该取代基独立地选自卤素、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)、(C<sub>1-4</sub>烷基)和NH<sub>2</sub>。

[0182] 在特定实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基，该取代基独立地选自氟、氯、甲氧基、甲基、乙基和氨基。

[0183] 在特定实施方案中，Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基、2-氯-5-氟吡啶-3-基、2-甲基-5-氟吡啶-3-基、2-乙基-5-氟吡啶-3-基或2-氨基-5-氟吡啶-3-基。

[0184] 在特定实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基，该取代基独立地选自卤素、(C<sub>1-4</sub>烷基)和氨基。

[0185] 在特定实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基，该取代基独立地选自卤素和(C<sub>1-4</sub>烷基)。

[0186] 在特定实施方案中,Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自氟、氯、甲基和乙基。

[0187] 在特定实施方案中,Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自F、甲基和乙基。

[0188] 在特定实施方案中,Y为5-氟吡啶-3-基、2-甲基-5-氟吡啶-3-基或2-乙基-5-氟吡啶-3-基。

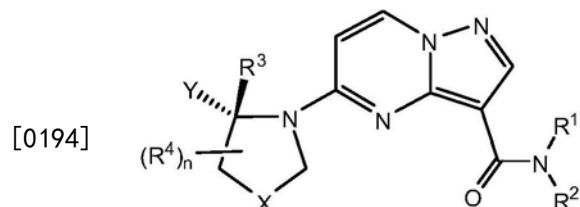
[0189] 在特定实施方案中,Y为5-氟吡啶-3-基。

[0190] 在一个实施方案中,Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)和(C<sub>1-4</sub>)烷基。实例包括任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基与噻吩基,该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)和(C<sub>1-4</sub>)烷基,例如,一个或多个取代基独立地选自氟、甲氧基和甲基。Y的具体值包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基和2-甲基-5-氟吡啶-3-基。

[0191] 在一个实施方案中,Y为吡啶-2-酮-3-基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素和(C<sub>1-4</sub>)烷基。实例包括任选地被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环,该取代基独立地选自氟与甲基。在特定实施方案中,该吡啶-2-酮-3-基环任选地被一或二个所述取代基取代。在一个实施方案中,Y为任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基(例如甲基)取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮。Y的具体值包括下述结构:



[0193] 在一个实施方案中,该Y基团具有图Ia所表示的绝对构形:



**Ia**

[0195] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y和n如本文所定义。

[0196] 关于R<sup>3</sup>取代基,在一个实施方案中R<sup>3</sup>为H。

[0197] 在一个实施方案中,R<sup>3</sup>为-(C<sub>1-4</sub>)烷基,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。在一个实施方案中,R<sup>3</sup>为甲基。

[0198] 关于R<sup>4</sup>取代基,在一个实施方案中,R<sup>4</sup>为卤素。具体实例为氟和氯。

[0199] 在一个实施方案中,R<sup>4</sup>为-(C<sub>1-4</sub>)烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。具体实例为甲基。

[0200] 在一个实施方案中,R<sup>4</sup>为-OH。

[0201] 在一个实施方案中,R<sup>4</sup>为(C<sub>1-4</sub>)烷氧基,例如-Ome和-OEt。

[0202] 在一个实施方案中,R<sup>4</sup>为-NH<sub>2</sub>。

[0203] 在一个实施方案中,  $R^4$  为  $-NH(C_{1-4} \text{烷基})$ , 例如  $-NHMe$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHPr$ 、 $-NHiPr$  或  $-NHBu$ 。具体实例为  $-NHMe$ 。

[0204] 在一个实施方案中,  $R^4$  为  $CH_2OH$ 。

[0205] 在一个实施方案中, 每一  $R^4$  独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CH_2OH$  和  $-NHMe$ 。

[0206] 在一个实施方案中,  $n$  为 0、1、2、3 或 4。在一个实施方案中,  $n$  为 0、1、2 或 3。在一个实施方案中,  $n$  为 0、1 或 2。

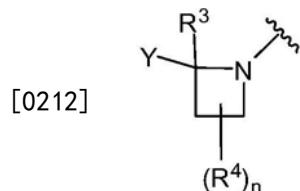
[0207] 在一个实施方案中,  $n$  为 0。

[0208] 在一个实施方案中,  $n$  为 1。

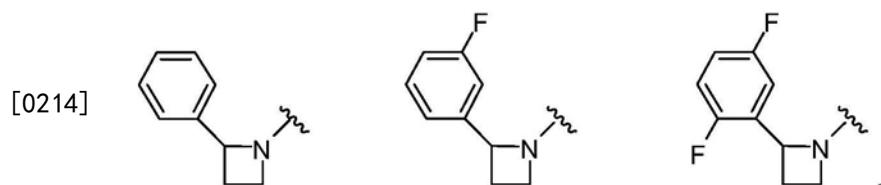
[0209] 在一个实施方案中,  $n$  为 2。

[0210] 关于直接附接至式 I 的 5-位的杂环, 在特定实施方案中,  $X$  为无、 $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ 。

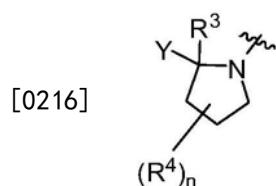
[0211] 在一个实施方案中,  $X$  为无, 使得位于式 I 的 5-位处的杂环具有下述结构:



[0213] 其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y$  和  $n$  如本文中所定义。在一个实施方案中,  $Y$  为任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基独立地选自卤素、 $(C_{1-4} \text{烷基})O$ 、 $-CF_3$  和  $-CHF_2$ 。在一个实施方案中,  $Y$  为苯基、3-氟苯基和2,5-二氟苯基。在一个实施方案中,  $Y$  为具有环杂原子的5-6元杂芳环, 该杂原子选自 N 与 S, 其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自卤素、 $-O(C_{1-4} \text{烷基})$  和  $(C_{1-4} \text{烷基})O$ , 例如一个或多个的卤素原子。在一个实施方案中,  $Y$  为吡啶基。在一个实施方案中,  $R^3$  为氢。在另一个实施方案中,  $R^3$  为甲基。在一个实施方案中,  $n$  为 0。当  $X$  为无时, 位于式 I 的 5-位处的环的具体实例包括下述结构:



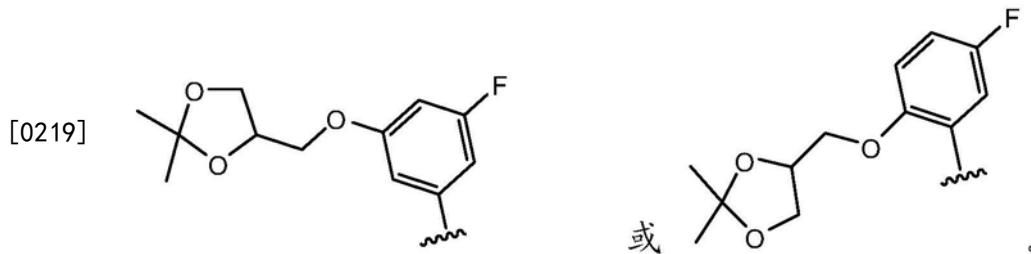
[0215] 在一个实施方案中,  $X$  为  $CH_2$ , 使得位于式 I 的 5-位处的杂环具有下述结构:



[0217] 其中  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y$  和  $n$  如同本文中所定义。在一个实施方案中,  $X$  为  $CH_2$ ,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $n$  如同本文所定义, 并且  $Y$  为任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、吗啉基乙氧基、吗啉基乙基、 $-OCH_2CH_2OMe$ 、2,3-二羟基丙氧基和2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基。

[0218] 在一个实施方案中,  $X$  为  $CH_2$ ,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $n$  如同本文中所定义, 并且  $Y$  为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、

2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基、5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基、3-氟-5-(2,3-二羟基丙氧基)苯基、2-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基、



[0220] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为被取代基取代的氟苯基,该取代基选自吗啉基乙氧基、- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、2,3-二羟基丙氧基和2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基。

[0221] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ ,Y和 $\text{R}^4$ 如同本文中所定义,并且 $\text{R}^3$ 为氢。在另一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ ,Y和 $\text{R}^4$ 如同本文中所定义,并且 $\text{R}^3$ 为甲基。在一个实施方案中,每一 $\text{R}^4$ 独立地选自F、Cl、Me、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe、CH<sub>2</sub>OH、CHF<sub>2</sub>和CF<sub>3</sub>。在一个实施方案中,n为0。在一个实施方案中,n为1。在一个实施方案中,n为2。

[0222] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,且Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、- $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 、( $\text{C}_{1-4}$ )烷基和NH<sub>2</sub>。

[0223] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-氯-5-氟吡啶-3-基、2-甲基-5-氟吡啶-3-基或2-乙基-5-氟吡啶-3-基。在一个实施方案中, $\text{R}^3$ 为氢。在另一个实施方案中, $\text{R}^3$ 为甲基。在一个实施方案中,每一 $\text{R}^4$ 独立地选自F、Cl、Me、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe、CH<sub>2</sub>OH、CHF<sub>2</sub>和CF<sub>3</sub>。在一个实施方案中,n为0。在一个实施方案中,n为1。在一个实施方案中,n为2。

[0224] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自卤素和( $\text{C}_{1-4}$ )烷基。

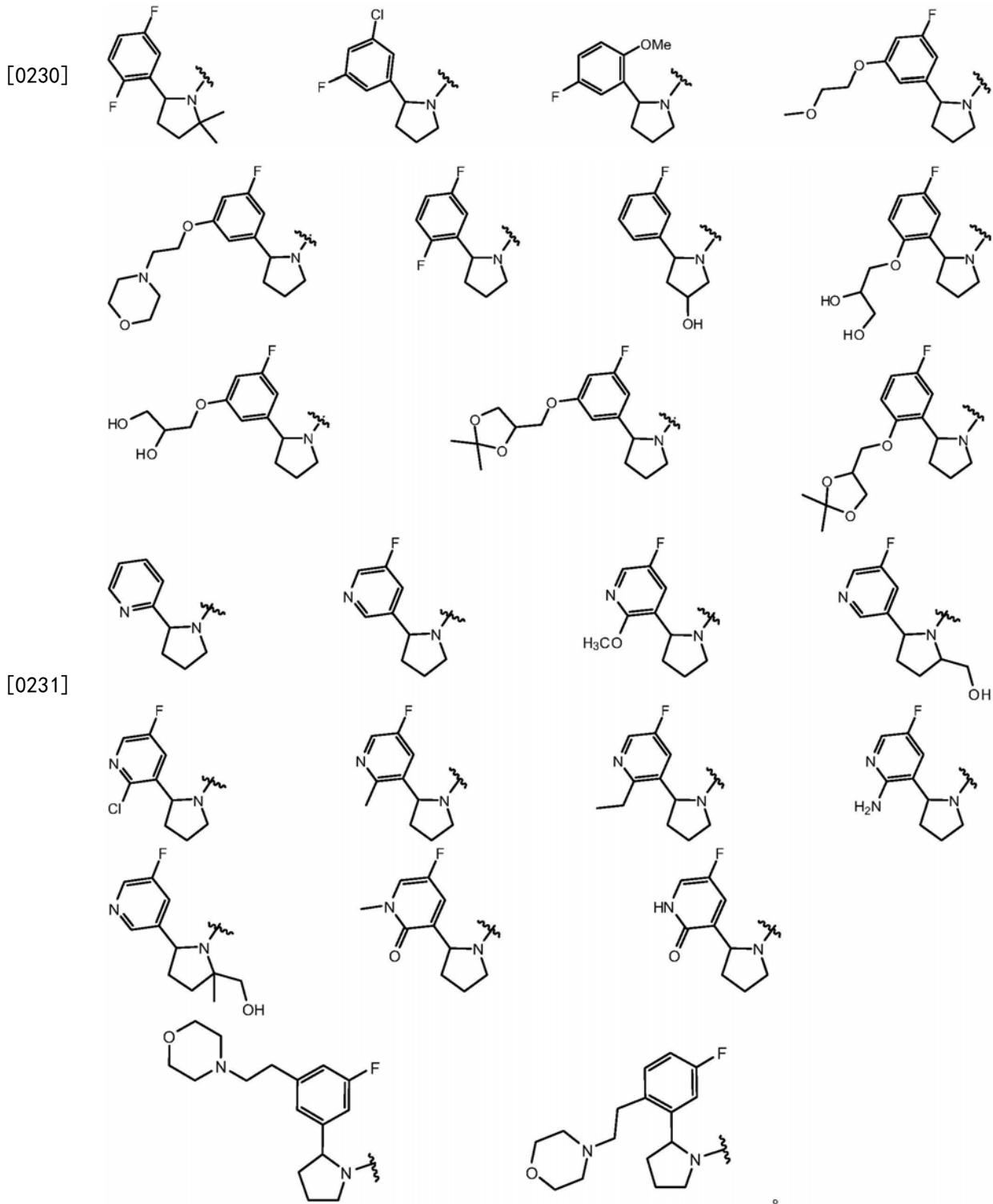
[0225] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自氟、甲基和乙基。

[0226] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为5-氟吡啶-3-基、2-甲基-5-氟吡啶-3-基、或2-乙基-5-氟吡啶-3-基。在一个实施方案中, $\text{R}^3$ 为氢。

[0227] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环,该取代基独立地选自卤素和( $\text{C}_{1-4}$ )烷基。

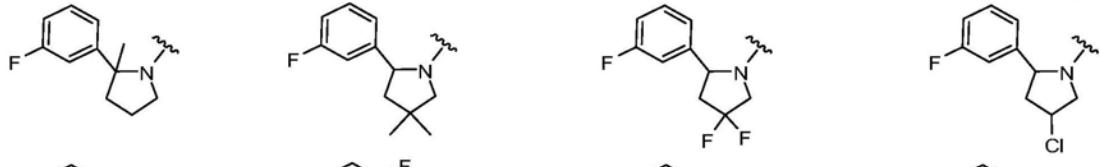
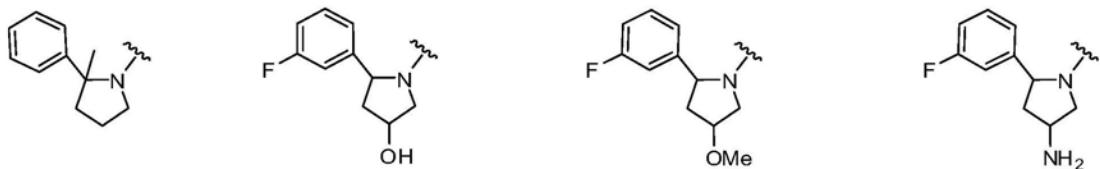
[0228] 在一个实施方案中,X为 $\text{CH}_2$ , $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和n如同本文中所定义,并且Y为任选地被一个或多个基团取代的吡啶-2-酮-3-基环,该基团选自甲基与氟。在一个实施方案中,Y为任选地被甲基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮。在一个实施方案中, $\text{R}^3$ 为氢。在另一个实施方案中, $\text{R}^3$ 为甲基。在一个实施方案中,每一 $\text{R}^4$ 独立地选自F、Cl、Me、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe、CH<sub>2</sub>OH、CHF<sub>2</sub>和CF<sub>3</sub>。在一个实施方案中,n为0。在一个实施方案中,n为1。在一个实施方案中,n为2。

[0229] 在一个实施方案中,当X为 $\text{CH}_2$ 时,位于式I的5-位处的环包括下述结构:

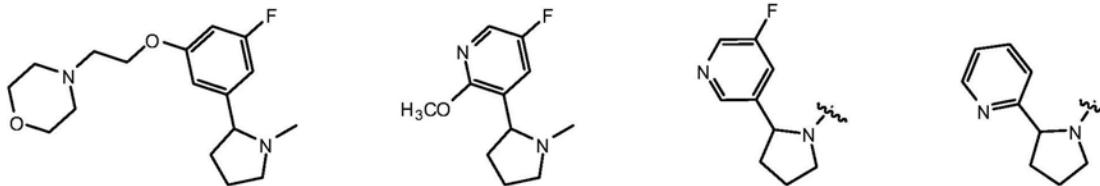
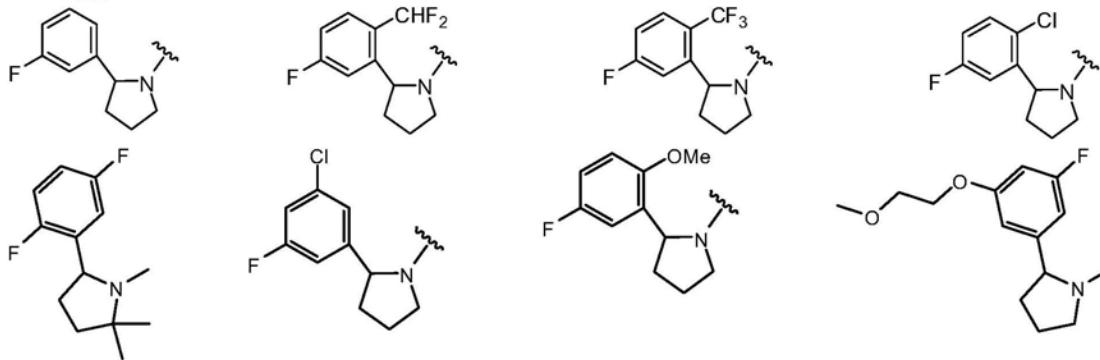


hetCyc<sup>3</sup>或-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)。在一个实施方案中,Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基。在一个实施方案中,Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)和(C<sub>1-4</sub>)烷基。在一个实施方案中,R<sup>3</sup>为氢。在另一个实施方案中,R<sup>3</sup>为甲基。在一个实施方案中,每一R<sup>4</sup>独立地选自F、Cl、Me、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe、CH<sub>2</sub>OH、CHF<sub>2</sub>和CF<sub>3</sub>。在一个实施方案中,Y为吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基或2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基。在一个实施方案中,n为0、1或2。

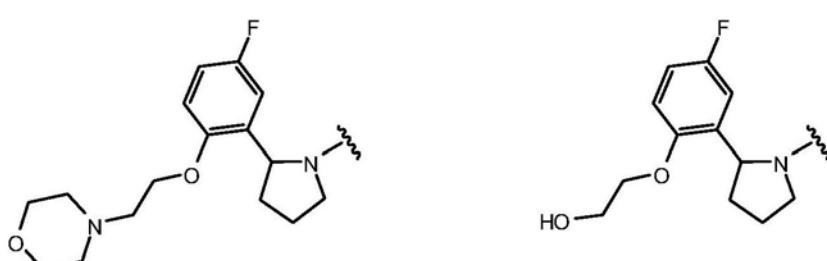
[0235] 当X为CH<sub>2</sub>时,位于式I的5-位处的环的具体实例包括下述结构:



[0236]

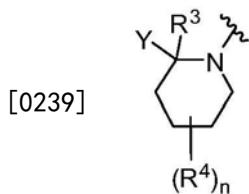


[0237]

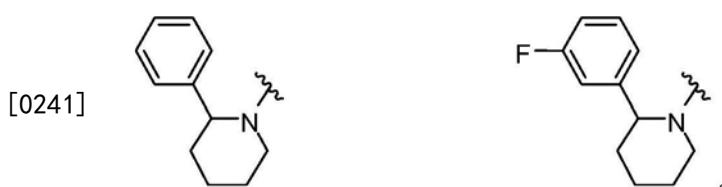


。

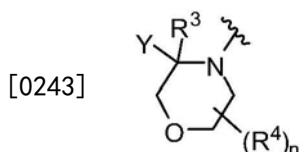
[0238] 在一个实施方案中,X为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,使得位于式I的5-位处的杂环具有下述结构:



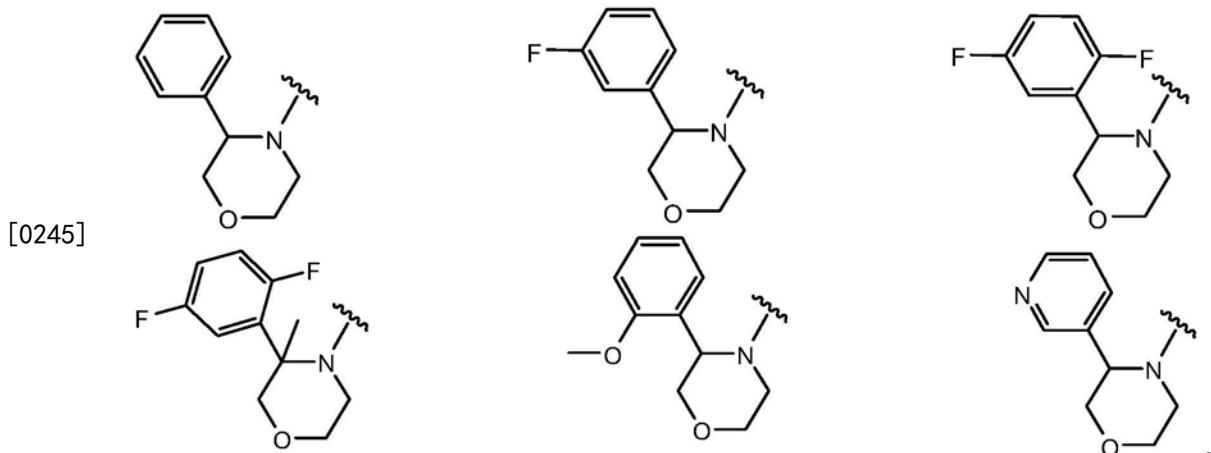
[0240] 其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y和n如本文中所定义。在一个实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>和-CHF<sub>2</sub>。在一个实施方案中，Y为苯基或3-氟苯基。在一个实施方案中，Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环，该杂原子选自N与S，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>)烷基和(C<sub>1-4</sub>)烷基。在一个实施方案中，Y为任选地被一个或多个F原子取代的吡啶基。在一个实施方案中，R<sup>3</sup>为氢。在另一个实施方案中，R<sup>3</sup>为甲基。在一个实施方案中，n为0、1或2。在一个实施方案中，n为0。当X为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-时，位于式I的5-位处的环的具体实例包括下述结构：



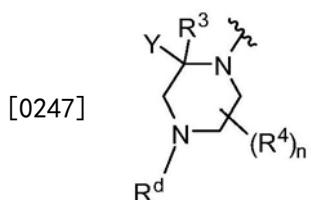
[0242] 在一个实施方案中，X为-CH<sub>2</sub>O-。在一个实施方案中，位于式I的5-位处的杂环具有下述结构：



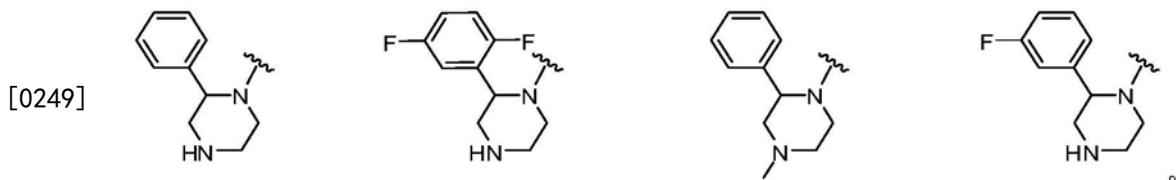
[0244] 其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y和n如本文中所定义。在一个实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>和-CHF<sub>2</sub>。在一个实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自-F与-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基。在一个实施方案中，Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基或2-甲氧苯基。在一个实施方案中，Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环，该杂原子选自N与S，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>)烷基和(C<sub>1-4</sub>)烷基，例如一个或多个卤素原子。在一个实施方案中，Y为吡啶-3-基。在一个实施方案中，R<sup>3</sup>为氢。在另一个实施方案中，R<sup>3</sup>为甲基。在一个实施方案中，n为0、1或2。当X为-CH<sub>2</sub>O-时，位于式I的5-位处的环的具体实例包括下述结构：



[0246] 在一个实施方案中, X为 $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ 。在一个实施方案中, 位于式I的5-位处的杂环具有下述结构:

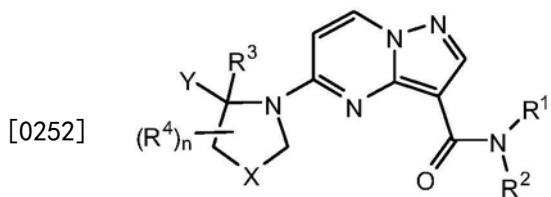


[0248] 其中 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、Y、 $\text{R}^d$ 和n如本文所定义。在一个实施方案中,  $\text{R}^d$ 为H。在一个实施方案中,  $\text{R}^d$ 为 $-(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ , 例如甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。具体实例为甲基。在一个实施方案中, Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基独立地选自卤素、 $-(\text{C}_{1-4}\text{-烷氧基})$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CHF}_2$ 。在一个实施方案中, Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环, 该杂原子选自N与S, 其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自卤素、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 和 $(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ 。在一个实施方案中, Y为任选地被一个或多个F原子取代的吡啶基。在一个实施方案中, n为0。当X为 $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ 时, 位于式I的5-位处的环的具体实例包括下述结构:



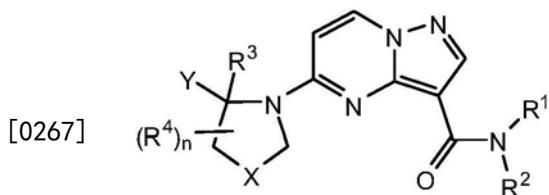
[0250] 应了解根据本发明的特定化合物可包含一个或多个不对称中心, 并且因此可被制备且分离为异构体的混合物例如外消旋或非对映异构体混合物, 或以对映异构体或非对映异构体纯化形式。

[0251] 式I的化合物也包括式Ib的化合物

**Ib**

[0253] 和其盐, 其中:

- [0254]  $R^1$ 为H;
- [0255]  $R^2$ 为H、 $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{1-6})$ 氟烷基、- $(C_{1-6})$ 羟烷基或- $(C_{2-6})$ 二羟烷基;
- [0256] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、- $(C_{1-4})$ 烷氧基、- $CF_3-CHF_2$ 、-0( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-0( $C_{1-4}$ 烷基)0( $C_{1-3}$ 烷基)或(ii)具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、-0( $C_{1-4}$ 烷基)和 $(C_{1-4})$ 烷基;
- [0257] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,该杂原子独立地选自N与O;
- [0258] X为 $CH_2$ 或 $CH_2CH_2$ ;
- [0259]  $R^3$ 为H;
- [0260] 每一 $R^4$ 独立地选自卤素、- $(C_{1-4})$ 烷基、-OH、- $(C_{1-4})$ 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-4}$ 烷基)与- $CH_2OH$ ;和
- [0261] n为0、1或2。
- [0262] 在式Ib的特定实施方案中, $R^2$ 为H、 $(C_{1-6})$ 烷基、- $(C_{1-6})$ 羟烷基或- $(C_{2-6})$ 二羟烷基;Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 、吗啉基乙氧基和- $OCH_2CH_2OMe$ ;X为 $CH_2$ 并且n为0。
- [0263] 在式Ib的特定实施方案中, $R^2$ 为H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $CH_2CH_2OH$ 或 $CH_2CH(OH)CH_2OH$ ;Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基;X为 $CH_2$ ;并且n为0。
- [0264] 在式Ib的特定实施方案中, $R^2$ 为H、 $(C_{1-6})$ 烷基、- $(C_{1-6})$ 羟烷基或- $(C_{2-6})$ 二羟烷基;Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自F、OMe和Me;X为 $CH_2$ ;并且n为0。
- [0265] 在式Ib的特定实施方案中, $R^2$ 为H、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $CH_2CH_2OH$ 或 $CH_2CH(OH)CH_2OH$ ;Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基;X为 $CH_2$ ;并且n为0。
- [0266] 式I的化合物也包括式Ic的化合物,



- [0268] 和其盐,其中:
- [0269] NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成4-6元氮杂环,其任选地以一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自( $C_{1-6}$ )烷基、OH、CO<sub>2</sub>H和( $C_{1-3}$ 烷基)CO<sub>2</sub>H;
- [0270] X为 $CH_2$ 或 $CH_2CH_2$ ;
- [0271] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、( $C_{1-4}$ )烷氧基、- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 、-0( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-0( $C_{1-4}$ 烷基)0( $C_{1-3}$ 烷基)或(ii)具有环杂原子

的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)和(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0272] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,该杂原子独立地选自N与O;

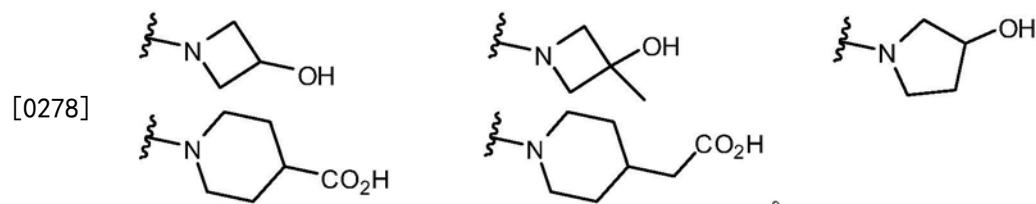
[0273] R<sup>3</sup>为H;

[0274] 每一R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)和-CH<sub>2</sub>OH;和

[0275] n为0、1或2。

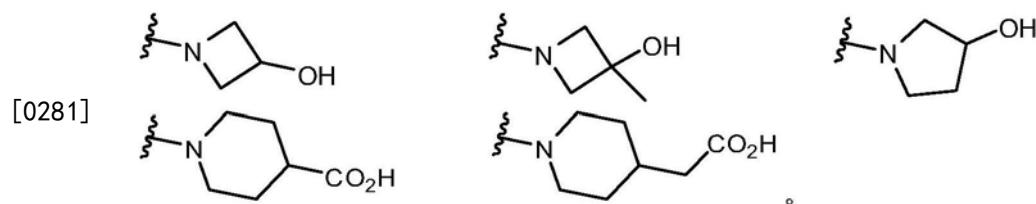
[0276] 在式Ic的特定实施方案中, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成4-6元氮杂环, 其任选地被一或二个基团取代, 该基团独立地选自甲基、OH、C(=O)OH或CH<sub>2</sub>COOH; Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基与-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X为CH<sub>2</sub>; 并且n为0。

[0277] 在式Ic的特定实施方案中, Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基; X为CH<sub>2</sub>; n为0; 并且NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成4-6元氮杂环, 其选自下列结构之一:

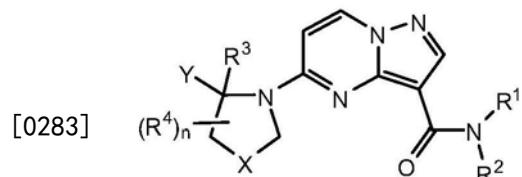


[0279] 在式Ic的特定实施方案中, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成4-6元氮杂环, 其任选地被一或二个基团取代, 该基团独立地选自甲基、OH、C(=O)OH或CH<sub>2</sub>COOH; Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基, 该取代基独立地选自F、OMe和Me; X为CH<sub>2</sub>; 并且n为0。

[0280] 在式Ic的特定实施方案中, Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基; X为CH<sub>2</sub>; n为0; 并且NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成4-6元氮杂环, 其选自下列结构之一:



[0282] 式I的化合物也包括式Id的化合物:



### Id

[0284] 和其盐,其中:

[0285] R<sup>1</sup>为H;

[0286] R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>或桥接的7元环烷基环,其中Cyc<sup>1</sup>为3-6元环烷基环,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH;

[0287] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)或(ii)具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)和(C<sub>1-4</sub>烷基);

[0288] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,该杂原子独立地选自N与O;

[0289] X为CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

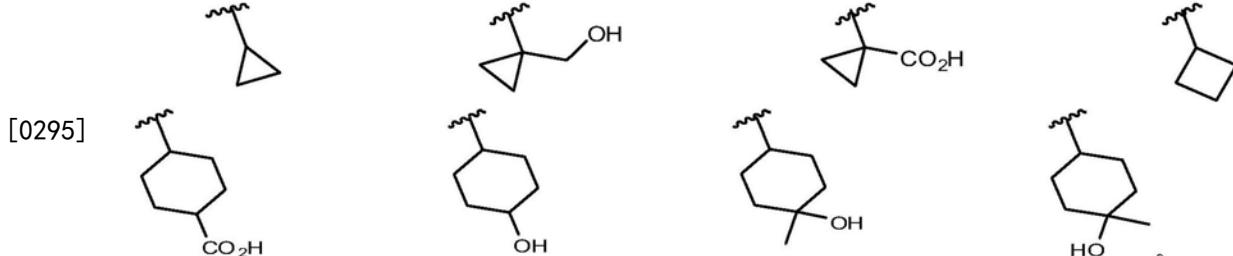
[0290] R<sup>3</sup>为H;

[0291] 每一R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-(C<sub>1-4</sub>烷氧基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)和-CH<sub>2</sub>OH;且

[0292] n为0、1或2。

[0293] 在式Id的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自甲基、-OH、-CH<sub>2</sub>OH和-CO<sub>2</sub>H;Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe;X为CH<sub>2</sub>;并且n为0。

[0294] 在式Id的特定实施方案中,Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基;X为CH<sub>2</sub>,n为0;并且R<sup>2</sup>选自下述结构:



[0295] [0296] 在式Id的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一或二个取代基取代的环丙基,该取代基独立地选自甲基、-OH、-CH<sub>2</sub>OH和-CO<sub>2</sub>H;Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe;X为CH<sub>2</sub>;并且n为0。

[0297] 在式Id的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>,其任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自甲基、-OH、-CH<sub>2</sub>OH和-CO<sub>2</sub>H;Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自F、OMe和Me;X为CH<sub>2</sub>;并且n为0。

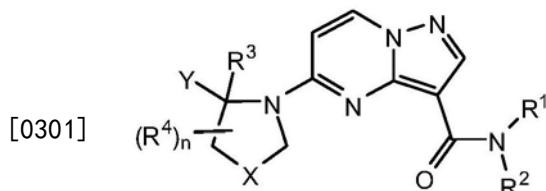
[0298] 在式Id的特定实施方案中,Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基;X为CH<sub>2</sub>;n为0;并且R<sup>2</sup>选自下述结构:



[0299]



[0300] 式I的化合物也包括式Ie的化合物：

**Ie**

[0302] 和其盐，其中：

[0303]  $R^1$ 为H；

[0304]  $R^2$ 为- $(C_{1-6}$ 烷基)CN、- $(C_{1-6}$ 烷基) $SO_2NH_2$ 、- $(C_{1-6}$ 烷基) $NHSO_2(C_{1-3}$ 烷基)、- $(C_{1-6}$ 烷基) $NH_2$ 、- $(C_{1-6}$ 烷基)NH( $C_{1-4}$ 烷基)或- $(C_{1-6}$ 烷基)N( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>；

[0305] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、( $C_{1-4}$ 烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-O( $C_{1-4}$ 烷基)O( $C_{1-3}$ 烷基)，或(ii)具有环杂原子的5-6元杂芳环，该杂原子选自N与S，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素与-O( $C_{1-4}$ 烷基)；

[0306] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，该杂原子独立地选自N与O；

[0307] X为CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；

[0308]  $R^3$ 为H；

[0309] 每一 $R^4$ 独立地选自卤素、- $(C_{1-4}$ 烷基)、-OH、- $(C_{1-4}$ 烷氧基)、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-4}$ 烷基)和-CH<sub>2</sub>OH；且

[0310] n为0、1或2。

[0311] 在式Ie的特定实施方案中，Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、( $C_{1-4}$ 烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-O( $C_{1-4}$ 烷基)O( $C_{1-3}$ 烷基)；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

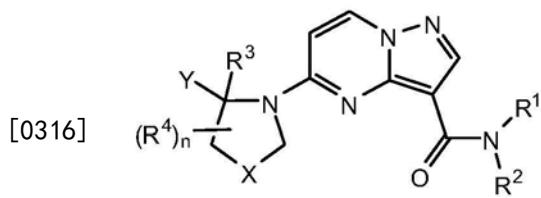
[0312] 在式Ie的特定实施方案中，Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

[0313] 在式Ie的特定实施方案中，Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环，该杂原子选自N与S，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素与-O( $C_{1-4}$ 烷基)；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

[0314] 在式Ie的特定实施方案中，Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-

5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基;X为CH<sub>2</sub>并且n为0。

[0315] 式I的化合物也包括式If的化合物



If

[0317] 和其盐,其中:

[0318] R<sup>1</sup>为H;

[0319] R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>或hetCyc<sup>2</sup>;

[0320] hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,该杂原子独立地选自N与O,其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化取代;

[0321] hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环,该杂原子独立地选自N与O,其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)取代。

[0322] hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环,该杂原子独立地选自N与O,并且任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代;

[0323] hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环,并且任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0324] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基),或(ii)具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素与-O(C<sub>1-4</sub>烷基);

[0325] X为CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

[0326] R<sup>3</sup>为H;

[0327] 每一R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)和-CH<sub>2</sub>OH;且

[0328] n为0、1或2。

[0329] 在式If的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>或hetAr<sup>2</sup>;Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,该取代基独立地选自卤素、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基);X为CH<sub>2</sub>;并且n为0。

[0330] 在式If的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>或hetAr<sup>2</sup>;hetAr<sup>1</sup>为任选地被-(C<sub>1-4</sub>烷基)取代的呋喃基、吡唑基、或咪唑基环;hetAr<sup>2</sup>为任选地被一个或多个甲基取代的吡啶基或吡唑环;Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-甲氧苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基;X为CH<sub>2</sub>并且n为0。

[0331] 在式If的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>或hetAr<sup>2</sup>;Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环,该杂原子选自N与S,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,该取

代基独立地选自卤素与-0(C<sub>1-4</sub>烷基)；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

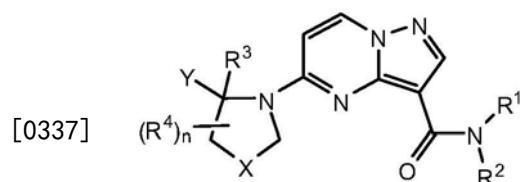
[0332] 在式If的特定实施方案中，R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>或hetAr<sup>2</sup>；hetAr<sup>1</sup>为任选地被-(C<sub>1-4</sub>烷基)取代的呋喃基、吡唑基、或咪唑基环；hetAr<sup>2</sup>为任选地被一个或多个甲基取代的吡啶基或吡唑环；Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

[0333] 在式If的特定实施方案中，R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>或hetCyc<sup>2</sup>；Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-0(C<sub>1-4</sub>烷基)0(C<sub>1-3</sub>烷基)；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

[0334] 在式If的特定实施方案中，R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>或hetCyc<sup>2</sup>；hetCyc<sup>1</sup>为吗啉基或咪唑烷-2-酮环；hetCyc<sup>2</sup>为任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)取代的哌啶基或四氢吡喃环；Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

[0335] 在式If的特定实施方案中，R<sup>2</sup>为hetCyc<sup>2</sup>；hetCyc<sup>2</sup>为任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)取代的哌啶基或四氢吡喃环；Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基；X为CH<sub>2</sub>；并且n为0。

[0336] 式I的化合物也包括式Ig的化合物



**Ig**

[0338] 和其盐，其中：

[0339] R<sup>1</sup>为H；

[0340] R<sup>2</sup>为-0(C<sub>1-6</sub>烷基)、-0(C<sub>3-6</sub>环烷基)；

[0341] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-0(C<sub>1-4</sub>烷基)0(C<sub>1-3</sub>烷基)或(ii)具有环杂原子的5-6元杂芳环，该杂原子选自N与S，其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、-0(C<sub>1-4</sub>烷基)和(C<sub>1-4</sub>)烷基；

[0342] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，该杂原子独立地选自N与O；

[0343] X为CH<sub>2</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；

[0344] R<sup>3</sup>为H；

[0345] 每一R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)和-CH<sub>2</sub>OH；且

[0346] n为0、1或2。

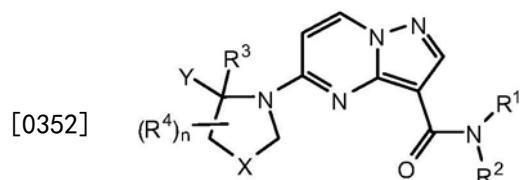
[0347] 在式Ig的特定实施方案中，R<sup>2</sup>为-0(C<sub>1-6</sub>烷基)、-0(C<sub>3-6</sub>环烷基)；Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe；X为CH<sub>2</sub>并且n为0。

[0348] 在式Ig的特定实施方案中, R<sup>2</sup>为OMe、OEt或环丙氧基; Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基; X为CH<sub>2</sub>; 并且n为0。

[0349] 在式Ig的特定实施方案中, R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基); Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基, 该取代基独立地选自F、OMe和Me; X为CH<sub>2</sub>; 并且n为0。

[0350] 在式Ig的特定实施方案中, R<sup>2</sup>为OMe、OEt或环丙氧基; Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基; X为CH<sub>2</sub>; 并且n为0。

[0351] 式I的化合物也包括式Ih的化合物



### Ih

[0353] 和其盐, 其中:

[0354] R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>烷基);

[0355] R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>氟烷基)、-(C<sub>1-6</sub>羟烷基)、-(C<sub>2-6</sub>二羟烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、或Cyc<sup>1</sup>;

[0356] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环, 该取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OH、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H;

[0357] Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环, 该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH;

[0358] hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环, 该杂原子独立地选自N与O, 其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化取代;

[0359] hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环, 该杂原子独立地选自N与O, 其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)取代;

[0360] hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环, 该杂原子独立地选自N与O并且任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代;

[0361] hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环, 并任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[0362] X为CH<sub>2</sub>;

[0363] Y为(i)任选地被取代基取代的氟苯基, 该取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基), (ii)被一个或多个取代基取代的吡啶基, 该取代基独立地选自F、甲基和乙基、或(iii)任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮;

[0364] R<sup>3</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>烷基);

[0365] 每一R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)和-

CH<sub>2</sub>OH;并且

[0366] n为0、1、2、3、4、5或6。

[0367] 在式Ih的特定实施方案中,Y为任选地被取代基取代的氟苯基,该取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)。

[0368] 在式Ih的特定实施方案中,Y为被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自F、甲基和乙基。

[0369] 在式Ih的特定实施方案中,Y为任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮。

[0370] 在式Ih的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH。

[0371] 在式Ih的特定实施方案中,R<sup>2</sup>为任选地被甲基、-CO<sub>2</sub>H或-CH<sub>2</sub>OH取代的环丙基。

[0372] 在式Ih的特定实施方案中,R<sup>4</sup>为OH、F、甲基、或CH<sub>2</sub>OH。

[0373] 在式Ih的特定实施方案中,n为0、1或2。

[0374] 在式Ih的特定实施方案中,R<sup>3</sup>为氢。

[0375] 在式Ih的特定实施方案中,R<sup>1</sup>为H;R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH;X为CH<sub>2</sub>;Y为(i)任选地被取代基取代的氟苯基,该取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基),(ii)被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自F、甲基和乙基,或(iii)任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮;R<sup>3</sup>为H,并且n为0。

[0376] 将了解本发明的特定化合物可包含不对称或手性中心,因此存在不同的立体异构体形式。其意图是本发明化合物的所有立体异构体形式和其混合物(例如,外消旋混合物)构成本发明的一部分,该立体异构体形式包括但不限于非对映异构体、对映异构体与阻转异构体。

[0377] 在本文所示的结构中,任一特定的手性原子的立体化学并未指定时,则所有立体异构体被涵盖并包括为本发明化合物。当立体化学通过实体边缘或虚线指定以代表具体构型时,则该立体异构体即如此被指定与定义。

[0378] 也应了解特定的式I的化合物可用作另外的式I的化合物的中间产物。

[0379] 式I的化合物包括其盐。在特定的实施方案中,该盐为药学上可接受的盐。此外,式I的化合物包括其它此类化合物的盐,其不需为药学上可接受的盐,并且其可作为用于制备和/或纯化式I的化合物和/或分离式I的化合物的对映异构体的中间产物。

[0380] 将进一步了解式I的化合物和其盐可以溶剂化物形式被分离,并且因此任何此类溶剂化物包括于本发明范围内。

[0381] 本发明化合物的一个或多个构成此类化合物的原子也可包含非自然比例的原子同位素。也就是说,原子,特别地当提及与根据式I的化合物相关联时,包含所有同位素与该原子的同位素混合物,不论是自然存在或合成制造的,不论以自然丰度或以同位素丰富的形式。例如,当提及氢时,应了解意指<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H或其混合物;当提及碳时,应了解意指<sup>11</sup>C、<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C或其混合物;当提及氮时,应了解意指<sup>13</sup>N、<sup>14</sup>N、<sup>15</sup>N或其混合物;当提及氧时,应了解意指<sup>14</sup>O、<sup>15</sup>O、<sup>16</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O或其混合物;并且当提及氟时,应了解意指<sup>18</sup>F、<sup>19</sup>F或其混合物。因而,根据本发明的化合物也包含具有一个或多个原子的一个或多个同位素和其混合物,包括放射性化合物,其中一个或多个非放射性原子被其放射性丰富的同位素之一所替换。放射性

标记化合物用作治疗剂、研究试剂(例如试验试剂)、和诊断剂(例如体内显像剂)。所有本发明化合物的同位素变化,不论是否具放射性,意指包含于本发明范围内。

[0382] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基。实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、戊基和己基。“ $(C_{1-6})$  烷基”的定义同样适用于术语“ $O-(C_{1-6})$  烷基”。

[0383] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  氟烷基”、“ $(C_{1-6})$  烷基 CN”、“ $(C_{1-6})$  烷基  $SO_2NH_2$ ”、“ $(C_{1-6})$  烷基  $NHSO_2(C_{1-3})$  烷基”、“ $(C_{1-6})$  烷基  $NH_2$ ”、“ $(C_{1-6})$  烷基  $NH(C_{1-4})$  烷基”、“ $(C_{1-6})$  烷基  $N(C_{1-4})$  烷基”<sub>2</sub>”、“ $(C_{1-6})$  烷基 hetCyc<sup>1</sup>”和“ $(C_{1-6})$  烷基 hetAr<sup>1</sup>”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子分别地被氟原子或CH、 $SO_2NH_2$ 、 $NHSO_2(C_{1-3})$  烷基、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4})$  烷基、 $N(C_{1-4})$  烷基<sub>2</sub>、hetCyc<sup>1</sup>或hetAr<sup>1</sup>基团替换。

[0384] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  氯烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被氯原子替换。

[0385] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  羟烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被OH基团替换。

[0386] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{2-6})$  二羟烷基”分别指具有二至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中两个氢原子被OH基团替换,前提条件是二个OH基团不在同一碳上。

[0387] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  二氟烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中两个氢原子被氟原子替换。

[0388] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  三氟烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中三个氢原子被氟原子替换。

[0389] 如同本文中所使用,术语“ $- (C_{2-6})$  氟氯烷基”分别指具有二至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被氯原子替换,并且一个氢原子被氟原子替换。

[0390] 如同本文中所使用,术语“ $- (C_{2-6})$  二氟氯烷基”分别指具有二至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被氯原子替换,并且两个氢原子被氟原子替换。

[0391] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{2-6})$  氯羟烷基”分别指具有二至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被氯原子替换,并且一个氢原子被OH替换。

[0392] 如同本文中所使用,术语“ $(C_{1-6})$  烷基  $NHC(=O)O(C_{1-4})$  烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被-NHC(=O)O(C<sub>1-4</sub>)烷基基团替换。

[0393] 如同本文中所使用,任选地被卤素、OH或 $(C_{1-4})$  烷氧基取代”的措辞“ $O(C_{1-6})$  烷基”意指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中术语“烷基”如同本文中所定义,并且该基团在氧原子上,其中一个在碳链上的氢原子任选地被卤素、OH或 $(C_{1-4})$  烷氧基替换。实例包括任选地被卤素、OH或 $(C_{1-4})$  烷氧基替换的甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0394] 如同本文中所使用,术语“ $O(C_{3-6})$  环烷基”意指环烷基醚自由基,其中该术语“环烷基”为3-6元碳环,并且该自由基在该氧原子上。

[0395] 如同本文中所使用,术语“ $- (C_{1-6})$  烷基  $(C_{3-6})$  环烷基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被3-6元碳环替换。

[0396] 如同本文中所使用,术语“ $- (C_{1-6})$  烷基  $(C_{1-4})$  烷氧基”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被(C<sub>1-4</sub>)烷氧基替换。

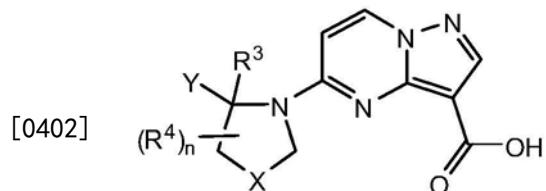
[0397] 如同本文中所使用,术语“-(C<sub>1-6</sub>羟烷基)(C<sub>1-4</sub>烷氧基)”分别指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基,其中一个氢原子被羟基(OH)基团替换并且一个氢原子被(C<sub>1-4</sub>)烷氧基替换。

[0398] 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0399] 术语“药学上可接受的”表示该物质或组合物与包括制剂的其它成分和/或用该物质或组合物治疗的哺乳动物具有化学和/或毒理学相容性。

[0400] 本发明也提供一种用于制备如同本文中所定义的式I的化合物或其盐的方法,所述方法包括:

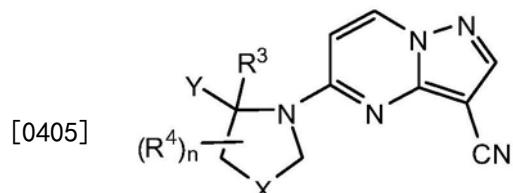
[0401] (a) 使相对应的式II的化合物



## II

[0403] 或其反应性衍生物与具有式HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>的胺反应;或

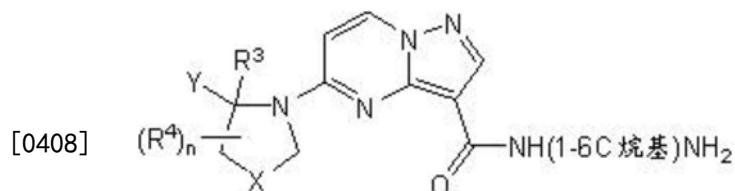
[0404] (b) 对于其中R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>均为氢的式I的化合物,使具有式III的化合物



## III

[0406] 与无机酸反应;或

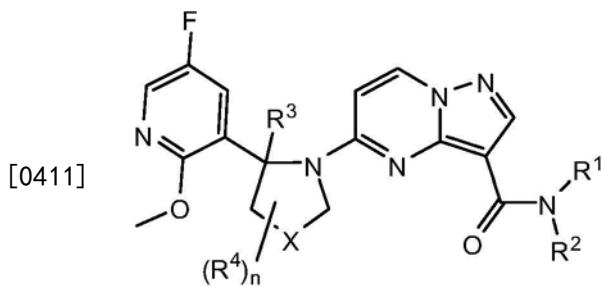
[0407] (c) 对于其中R<sup>2</sup>为(烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)的式I的化合物,使具有式IV的化合物



## IV

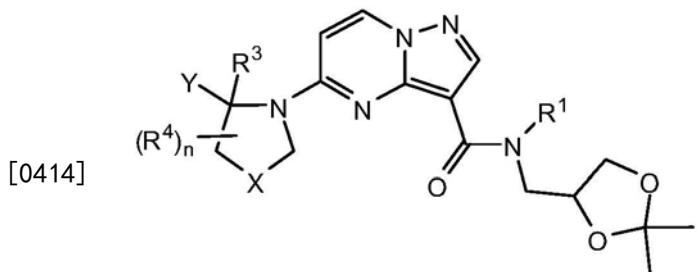
[0409] 与-(C<sub>1-3</sub>烷基)SO<sub>2</sub>C1反应;或

[0410] (d) 对于其中Y为5-氟吡啶-2(1H)-酮的式I的化合物,在高温下,用酸处理具有式VIII的对应化合物;

**VIII**

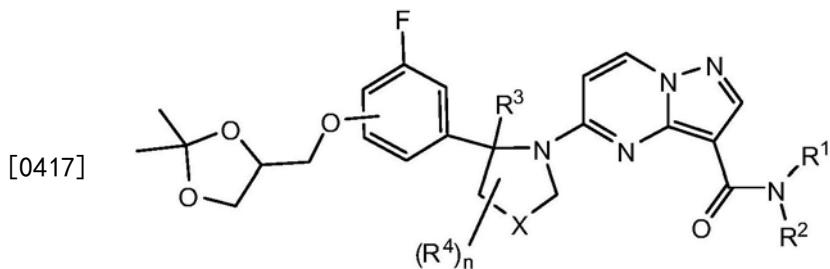
[0412] 或

[0413] (e) 对于其中R<sup>2</sup>为CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH的式I的化合物,用酸处理具有式IX的对应化合物;

**IX**

[0415] 或

[0416] (f) 对于其中Y为被-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH取代的氟苯基的式I的化合物,用酸处理有式X的对应化合物;

**X**

[0418] 并且

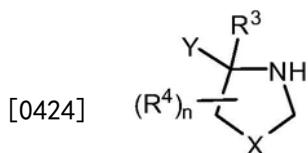
[0419] 若需要,移除或添加任何保护基团,并且若需要,形成盐。

[0420] 参照方法(a),具有式II的化合物与具有式HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>的胺的偶合可使用传统酰胺键生成条件进行,例如通过使胺与羧酸的反应性衍生物(例如酰卤,如酸卤化物)反应。当使具有式II的化合物的酸形式反应时,该反应可在合适的偶合剂存在下进行,例如2-(1H-7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐甲铵(HATU)、0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(DIEC)和本领域技术人员所熟知的任一其它酰胺偶合试剂。合适的碱类包括叔胺碱,例如二异丙基乙基胺(DIEA)与三乙胺。合适的溶剂包括DMF与CH<sub>3</sub>CN。

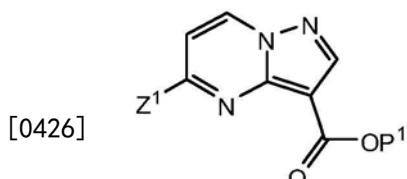
[0421] 参照方法(b),合适的酸类包括强无机酸,例如硫酸。

[0422] 参照方法(d)、(e)与(f),合适的酸类包括无机酸,例如卤化氢,例如HCl。

[0423] 式II的化合物可通过将相对应的具有式IV的化合物

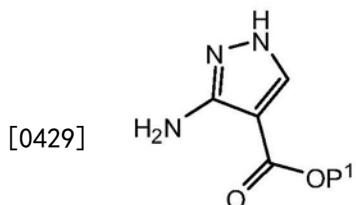
**IV**

[0425] 与相对应的具有式V的化合物偶合而制备

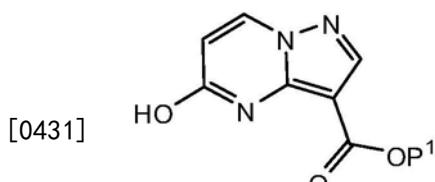
**V**

[0427] 其中Z<sup>1</sup>为OH或离去基团或原子,并且P<sup>1</sup>为H或羧基保护基。例如,以Z<sup>1</sup>表示的该离去原子可为例如卤素原子,如氯原子。在这个例子中,该反应在例如胺碱(例如二异丙基乙胺)的碱类存在下进行。该反应宜在高温下进行,例如100℃。合宜的溶剂包括醇类,例如丁醇。当Z<sup>1</sup>为OH时,该反应在偶合剂存在下进行。当Z<sup>1</sup>为OH时,合适的偶合剂包括苯并三唑基三[二甲基-氨基]磷六氟磷酸盐(BOP)、HATU、HBTU或TBTU。该羧基保护基可为任一合宜的羧基保护基,例如,如Greene&Wuts编,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,John Wiley&Sons, Inc.中所描述。羧基保护基的实例包括(C<sub>1-6</sub>)烷基,例如甲基、乙基和叔丁基。

[0428] 具有式V的化合物可通过将具有式VI的相对应化合物

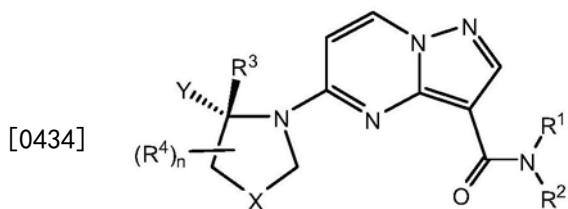
**VI**

[0430] 与(E)-3-乙氧基丙烯酸乙酯环化而制备,以提供其中Z<sup>1</sup>为OH的式V的化合物,如所示

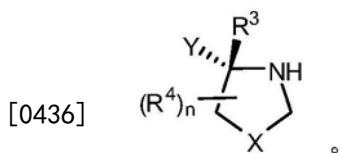
**V**

[0432] 或当Z<sup>1</sup>为离去基团或原子,将该羟基转变为离去原子或基团,例如通过用POCl<sub>3</sub>处理式V的化合物(其中Z<sup>1</sup>为OH)。

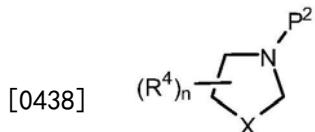
[0433] 式I的化合物,其中Y基团具有图Ia所示的绝对构形:

**Ia**

[0435] 通过将式V的化合物与相对应的式IV-A的化合物偶合而制备

**IV-A**

[0437] 式IV-A的化合物制备可通过在手性复合剂(例如(-)-鹰爪豆碱)存在下,用烷基锂碱(例如仲丁基锂)处理其中P<sup>2</sup>为胺保护基的式VII的化合物,

**VII**

[0439] 然后在钯(II)催化剂与配体存在下,与具有Y-Z<sup>2</sup>的化合物偶合,其中Z<sup>2</sup>为离去基团或原子,例如卤素原子(例如溴)。此类对映体选择性的钯催化反应描述于Campos等,J.Am.Chem.Soc.,2006,128:3538-3539中。合适的催化剂包括Pd(OAc)<sub>2</sub>。合适的配体包括膦配体,例如t-Bu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub>。该胺保护基可为任一合宜的胺保护基,例如,如Greene&Wuts编,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,John Wiley&Sons,Inc.中所述。胺保护基的实例包括酰基与烷氧基羰基,例如叔丁氧基羰基(BOC)。

[0440] 同时认为式II、III与IV的化合物新颖并且作为本发明的其它方面提供。

[0441] 本发明化合物用作TrkB抑制剂的能力可由实施例A与B描述的方法验证。本发明化合物作为TrkB抑制剂的能力可由实施例B描述的方法验证。

[0442] 使用实施例C、D、E和F描述的方法,确定具有式I的化合物相对一种或多种JAK激酶而言对TrkA的选择性。

[0443] 意外地发现,相对于抑制一种或多种JAK激酶(例如,JAK2)的活性,具有式I(其中X为CH<sub>2</sub>)的化合物对抑制TrkA活性尤其具选择性,如表1所示。在一个实施方案中,相对于抑制Jak2激酶活性,式I的化合物在抑制TrkA激酶活性上的强度为10-30倍。在一个实施方案中,相对于抑制Jak2激酶活性,式I的化合物在抑制TrkA激酶活性上的强度为30-100倍。在一个实施方案中,相对于抑制Jak2激酶活性,式I的化合物在抑制TrkA激酶活性上的强度超过100倍。

[0444] 此外,意外发现具有式I的化合物,其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,该取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、OMe、-CO<sub>2</sub>H与-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH,相对于抑制一种或多种JAK激酶(例如,JAK2),该化合物对抑制TrkA活性尤其具有选择性,如表1所示。

[0445] 此外,意外发现式I的化合物(其中Y为(i)任选地被取代基取代的氟苯基,该取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)和-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基),(ii)被一个或多个取代基取代的吡啶基,该取代基独立地选自F、甲基和乙基,或(iii)任选地被(C<sub>1-4</sub>烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮)相对于抑制一种或多种JAK激酶(例如,JAK2),该化合物对抑制TrkA活性尤其具有选择性,如表1所示。

[0446] 式I的化合物用于治疗疼痛,包括慢性和急性疼痛。为TrkA和/或TrkB抑制剂的特定化合物可用于治疗多种疼痛,包括炎性疼痛、神经性疼痛,和与癌症、手术和骨折相关的疼痛。

[0447] 在一个实施方案中,式I的化合物用于治疗急性疼痛。急性疼痛,如国际疼痛研究协会所定义,起因于疾病、炎症、或组织损伤。这种疼痛一般发生突然,例如,在外伤或手术后,并可能伴随着焦虑或压力。起因通常可被诊断与治疗,并且该疼痛局限在一段给定的期间与严重程度。在一些例子中,其可转变为慢性的。

[0448] 在一个实施方案中,式I的化合物用于治疗慢性疼痛。慢性疼痛,如国际疼痛研究协会所定义,广泛认为代表疾病本身。其可因环境与心理因素而恶化。慢性疼痛持续时间长于急性疼痛并且对大部分医学治疗具有抗性,一般超过3个月或更久。它可以且经常给病人造成严重问题。

[0449] 式I的化合物也用于治疗癌症。具体实例包括神经瘤、卵巢癌、胰腺癌、结肠癌与前列腺癌。

[0450] 式I的化合物也用于治疗炎症和特定感染疾病。

[0451] 此外,式I的化合物也可用于治疗间质性膀胱炎(IC)、膀胱疼痛症候群(PBS)、尿失禁、气喘、厌食、过敏性皮肤炎和牛皮癣。

[0452] 式I的化合物也用于治疗哺乳动物的神经退行性疾病,包括对上述哺乳动物施用有效治疗或预防上述神经退行性疾病的量的一种或多种式I的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式I的化合物也可用于通过促进髓鞘形成治疗脱髓鞘与髓鞘发育不良,通过阻断Sp35-TrkA交互作用使神经元存活和寡树突细胞分化。在一个实施方案中,该神经退行性疾病为多发性硬化症。在一个实施方案中,该神经退行性疾病为帕金森氏症。在一个实施方案中,该神经退行性疾病为阿兹海默症。

[0453] 如本文中所使用,该术语治疗包括预防和治疗预先存在的疾患。有益的或期望的临床结果包括但不限于减轻症状、削弱疾病程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、延迟或减缓疾病进程、改善或减轻疾病状态、和缓解(不论部分或整体),不论可检测的或不可检测的。“治疗”也可意指延长存活,相较于若不接受治疗而预期的存活时间。那些需要治疗者包括那些已经患有疾患或病症者,和那些容易出现疾患或病症者,其中该疾患或病症将被预防。

[0454] 因此,本发明的另一个实施方案提供一种治疗哺乳动物疼痛的方法,包括以有效治疗或预防所述疼痛的量对所述哺乳动物施用一种或多种式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0455] 本发明的另一个实施方案提供一种治疗哺乳动物炎症的方法,包括以有效治疗或预防所述炎症的量对所述哺乳动物施用一种或多种式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0456] 本发明的另一个实施方案提供一种治疗哺乳动物神经退行性疾病的方法,包括以有效治疗或预防所述神经退行性疾病的量对所述哺乳动物施用一种或多种式I的化合物或

其药学上可接受的盐。

[0457] 本发明的另一个实施方案提供一种治疗哺乳动物克氏锥虫感染的方法,包括以有效治疗或预防所述克氏锥虫感染的量对所述哺乳动物施用一种或多种式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0458] 上述措辞“有效量”意指化合物的量,当对需要此类治疗的哺乳动物施用时,其足以(i)治疗或预防可以TrkB和/或TrkB抑制剂治疗的具体疾病、病症或病症,(ii)减弱、改善或消除一种或多种该具体疾病、病症或病症的症状,或(iii)预防或延迟本文描述的该具体疾病、病症或病症的一种或多种症状的发作。

[0459] 对应于该量的式I的化合物的量将取决于多种因素,例如具体的化合物、疾病状态和其严重程度、需要治疗的哺乳动物的特性(例如体重),但可由本领域技术人员进行常规判定。

[0460] 如本文所使用的,术语“哺乳动物”意指温血动物,其患有本文描述的疾病或处于发展本文描述的疾病的风险,包括但不限于豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类动物,包括人类。

[0461] 本发明化合物可与一种或多种额外的药物组合使用,该药物以相同或不同的作用机制运作。实例包括抗炎化合物、类固醇(例如地塞米松、可的松和氟替卡松)、例如NSAID(例如阿斯匹林、布洛芬、吲哚美辛和酮洛芬)和阿片样物质(例如吗啡)的止痛剂、和化学治疗剂。

[0462] 本发明的化合物可通过任何适合的途径施用,例如,进入胃肠道(例如直肠或口服)、鼻、肺、肌肉或血管或经皮肤或真皮。化合物可通过任何适合的施用形式施用,例如片剂、粉末、胶囊、溶液、分散液、混悬液、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳液、贴片等。此类组合物可包含药学制剂中传统的组分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和另外的活性剂。若需要肠胃外施用,该组合物将是无菌的并且呈适于注射或输注的溶液或悬浮液形式。此类组合物构成本发明另一方面。

[0463] 根据另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐,如本文上述所定义,和药学上可接受的稀释剂或载体。

[0464] 根据另一个实施方案,本发明提供用于治疗哺乳动物的疼痛的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0465] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗哺乳动物的炎症的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0466] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗哺乳动物的感染性疾病(例如克氏锥虫感染)的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0467] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗哺乳动物的神经退行性疾病的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0468] 根据另一方面,本发明提供式I的化合物或其药学上可接受的盐在治疗选自疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病或克氏锥虫感染的疾患中的用途。在一个实施方案中,该疾患为疼痛。在一个实施方案中,该疾患为癌症。在一个实施方案中,该疾患为炎症。在一个实施方案中,该疾患为神经退行性疾病。在一个实施方案中,该疾患为克氏锥虫感染。

[0469] 实施例

[0470] 下列实施例说明本发明。在以下描述的实施例中，除非另外指明，否则所有温度皆以摄氏度数表示。试剂购自商业供应者，例如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge，且除非另外指明，否则试剂不经进一步纯化即可使用。购自Aldrich、在Sure/Seal<sup>TM</sup>瓶中的四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM, 二氯甲烷)、甲苯、二甲基甲酰胺(DMF)与二噁烷以接收时的状态使用。

[0471] 通常在氮气或氩气的正压下或在无水溶剂中以干燥管(除非另外说明)进行下述反应，并且反应烧瓶典型地装有通过注射器导入底物和试剂的橡胶隔片。玻璃器皿为烘箱烘干和/或热烘干。

[0472] 通过具有硅胶或C-18反相柱的Biotage系统(制造商:Dyax Corporation)或通过硅胶SepPak柱(Waters)完成柱层析。

#### [0473] 生物方法

[0474] 本发明化合物用作TrkA抑制剂的能力可由实施例A与B描述的方法验证。本发明化合物用作TrkB抑制剂的能力可由实施例B描述的方法验证。

[0475] 使用实施例C、D、E和F所描述的方法，以测定式I的化合物抑制TrkA激酶活性相对于抑制一种或多种JAK激酶的选择性。

#### [0476] 实施例A

##### [0477] TrkA ELISA试验

[0478] 利用酶联免疫吸附试验(ELISA)来评估在抑制剂存在下TrkA激酶的活性。以0.025mg/mL的聚(Glu、Ala、Tyr;6:3:1;Sigma P3899)溶液涂布Immilon 4HBX 384-孔微量滴定板(Thermo part#8755)。将不同浓度的测试化合物、2.5nM TrkA(Invitrogen Corp, 组氨酸标记的重组人TrkA, 胞浆域)和500μM ATP在经涂布的板中室温振荡培养25分钟。试验缓冲液由25mM MOPS pH 7.5、0.005% (v/v) Triton X-100和5mM MgCl<sub>2</sub>组成。使用含0.1% (v/v) Tween 20的PBS清洗而将该反应混合物自板中移除。使用0.2μg/mL缀合辣根过氧化物酶的磷酸酪氨酸特异性单克隆抗体(克隆PY20)并结合TMB过氧化物酶底物系统(KPL)检测磷酸化反应产物。在加入1M磷酸后，通过波长450nm下的吸光度来定量显色底物颜色强度。IC<sub>50</sub>值以4或5-参数对数曲线拟合来计算，如表1所提供。

#### [0479] 实施例B

##### [0480] TrkA与TrkB Omnia试验

[0481] 使用Invitrogen Corp的Omnia<sup>TM</sup>激酶试验试剂测定Trk酶选择性。在室温下，将酶(Invitrogen Corp的TrkA或TrkB)和测试化合物(不同浓度)在384孔的白色聚丙烯板(Nunc型号#267462)中培养10分钟。然后将Omnia Tyr肽4号(针对TrkA)或5号(针对TrkB)和ATP加入板中。最终浓度如下：20nM酶、500μM ATP(针对TrkA试验)或1mM ATP(针对TrkB试验)、10μM肽底物。试验缓冲液由25mM MOPS pH 7.5、0.005% (v/v) Triton X-100和5mM MgCl<sub>2</sub>组成。使用Molecular Devices FlexStation II<sup>384</sup>微量板读取器(激发波长=360nm；发散波长=485nm)对磷酸化肽产物进行连续70分钟的检测。自进展曲线计算起始比率。利用4或5-参数对数曲线拟合自这些比率计算IC<sub>50</sub>值。

[0482] 在每一TrkA和TrkB Omnia试验中，本发明化合物具有低于1000nM的平均IC<sub>50</sub>值。特定化合物具有低于100nM的平均IC<sub>50</sub>值。

#### [0483] 一般JAK激酶的酶抑制试验方法

[0484] 实施例C、D、E和F描述分别测定JAK1、JAK2、JAK3及Tyk2激酶活性的试验利用基于Omnia®激酶萤光肽底物的技术(Invitrogen)。实施例C、D和E中描述了试验混合物中的特定组成。在实施例C、D及E中所述的每一试验中,Mg<sup>2+</sup>在Omnia肽因激酶磷酸化时螯合,以在螯合增进的萤光团Sox与磷酸盐之间形成桥梁,导致在360nM下激发时,使485nM下的萤光发射增加。因此,使用PerkinElmer EnVision Multilabel Plate Reader,反应在激发波长360nm下读取并且在485nm下每50秒测量其发射,进行45分钟。

[0485] 每一JAK1、JAK2、JAK3和Tyk2试验的最终缓冲液条件如下:25mM HEPES、pH 7.4、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.01%TritonX-100和1mM DTT。

[0486] IC<sub>50</sub>测定

[0487] 通过由500-μM或1000-μM中间稀释作3倍连续稀释,得到具有10μM或20μM高剂量的10点剂量曲线来制备在DMSO中以50x的最终浓度的化合物。将其中多份2μL转移到新板中,以使用试验缓冲液作10倍中间稀释。然后将多份5μL稀释化合物转移至实施例C、D、E与F中所描述的20μL试验混合物中,以使DMSO最终浓度为2%。每个试验板典型地包括标准或参考化合物以验证该板。针对每一板,根据下列方程式计算每一孔的对照百分比值(POC):

$$[0488] POC = \frac{\bar{X}_{\text{样品}} - \bar{X}_{\text{min}}}{\bar{X}_{\text{max}} - \bar{X}_{\text{min}}} \times 100,$$

[0489] 其中  $\bar{X}_{\text{max}}$ =不受抑制的对照的平均值

[0490]  $\bar{X}_{\text{min}}$ =平均背景值

[0491] IC<sub>50</sub>是使用标准4-参数对数模式,由POC来评估:

$$[0492] Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D},$$

[0493] 其中A=Y最小值(底部渐进线)

[0494] B=Y最大值(顶部渐进线)

[0495] C=EC<sub>50</sub>

[0496] D=斜率

[0497] X=化合物浓度(nM)

[0498] Y=POC

[0499] IC<sub>50</sub>定义是在拟合曲线下,当POC为50时的抑制剂浓度。

[0500] 实施例C

[0501] Jak1抑制试验

[0502] 使用一般酶抑制试验方法,筛选式I的化合物抑制Jak1的能力,其中该试验混合液总体积为20μL,含有500μM ATP、8μM Omnia® Y12肽(型号IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)和5nM Jak1。包含氨基酸866-1154的GST标记的人Jak1激酶区购自Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA(型号IVGN PV4774)。结果显示于表2中。

[0503] 实施例D

[0504] Jak2抑制试验

[0505] 使用一般酶抑制试验方法,筛选式I的化合物抑制Jak2的能力,其中该试验混合液总体积为20 $\mu$ L,含有500 $\mu$ M ATP、10 $\mu$ M Omnia<sup>®</sup> Y7肽(型号IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)和4nM Jak2。包含氨基酸808-1132的人Jak2激酶区购自Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA(型号IVGN PV4210)。结果显示于表1与表2中。

## [0506] 实施例E

[0507] Jak3抑制试验

[0508] 使用一般酶抑制试验方法,筛选式I的化合物抑制Jak3的能力,其中该试验混合液总体积为20 $\mu$ L,含有500 $\mu$ M ATP、10 $\mu$ M Omnia<sup>®</sup> Y7肽(型号IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)和1.5nM Jak3。包含氨基酸781-1124的GST标记的人Jak3激酶区购自Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA(型号IVGN PV3855)。结果显示于表2中。

## [0509] 实施例F

[0510] Tyk2抑制试验

[0511] 使用一般酶抑制试验方法,筛选式I的化合物抑制Tyk2的能力,其中该试验混合液总体积为20 $\mu$ L,含有500 $\mu$ M ATP、8 $\mu$ M Omnia<sup>®</sup> Y12肽(型号IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)和1nM Tyk2。包含氨基酸886至1187的羧端具有10个额外组氨酸残基(组氨酸标记)的人Tyk2激酶区由Array BioPharma Inc. (Boulder, CO)自行由杆状病毒表达及纯化。该组氨酸标记于纯化后使用标准条件切离。结果显示于表2中。

[0512] 表1提供了当以实施例A和D的方法测试本发明化合物的IC<sub>50</sub>值。当在1000nM浓度的测试化合物下,>50%的抑制作用观察不到时,指定该Jak2酶的IC<sub>50</sub>为>1000nM。

## [0513] 表1

实施例# [0514]	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
1	0.7	>1000 (39.5)
2	0.7	>1000 (19.1)
3	2.3	>1000 (10.1)
4	0.95	>1000 (18.8)
5	0.95	>1000 (14.2)
6	1.55	>1000 (12.9)
7	0.45	106.8 (90.0)
8	1.1	>1000 (25.7)

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0515]	9	3.45 >1000 (4.6)
	10	1.05 >1000 (47.5)
	11	777.1 >1000 (10.1)
	12	238.25 >1000 (4.5)
	13	0.5 >1000 (41.4)
	14	0.55 470 (66.7)
	15	0.6 156 (83.1)
	16	0.9 >1000 (31.7)
	17	2.15 >1000 (5.6)
	18	38.3 >1000 (2.8)
	19	74.25 >1000 (3.4)
	20	0.6 257 (78.9)
	21	2.95 >1000 (5.8)

实施例#	TrkA 酶	Jak2 酶
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0516]	22	2.1 >1000 (9.8)
	23	1.1 >1000 (10.1)
	24	3.6 >1000 (11.5)
	25	0.4 >1000 (19.4)
	26	1.3 >1000 (9.9)
	27	214.5 >1000 (1.3)
	28	2.8 >1000 (5.0)
	29	1.3 >1000 (13.2)
	30	1.95 >1000 (25.7)
	31	10.6 >1000 (5.1)
	32	5.3 >1000 (8.6)
	33	1.5 23.4 (99.9)
	34	1.1 42.3 (96.9)

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
35	1.2	278 (77.4)
36	2.1	>1000 (22.2)
37	1.65	>1000 (25.0)
38	1.3	>1000 (18.2)
39	0.7	>1000 (30.4)
40	0.8	>1000 (41.4)
41	28.9	>1000 (6.0)
42	48.3	>1000 (7.7)
43	139	>1000 (4.2)
44	1.5	388 (71.5)
45	1.4	195 (84.0)
46	3.3	>1000 (13.8)
47	1.5	>1000 (37.3)

[0517]

实施例#	TrkA 酶	Jak2 酶
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0518]	48	0.6 (72.7)
	49	4.2 (17.2)
	50	1.23 (73.7)
	51	1.18 (82.5)
	52	7.4 (9.4)
	53	10.4 (8.7)
	54	2.25 (23.0)
	55	1 (24.1)
	56	2.4 (28.0)
	57	3.93 (9.7)
	58	9.4 (4.7)
	59	16.95 (14.5)
	60	2.25 (21.1)

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
61	1.95	699 (54.4)
62	2.53	>1000 (35.2)
63	4.55	>1000 (33.1)
64	1.6	575 (60.3)
65	0.6	>1000 (34.1)
66	0.57	>1000 (24.7)
67	5.1	>1000 (22.3)
68	6.6	>1000 (23.0)
69	60.3	>1000 (6.0)
70	23.95	>1000 (9.0)
71	8.65	>1000 (6.2)
72	44.35	>1000 (11.7)
73	48.55	>1000 (4.9)

[0519]

实施例#	TrkA 酶	Jak2 酶
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0520]	74	12.6 >1000 (12.2)
	75	6.95 >1000 (15.1)
	76	90.05 >1000 (4.8)
	77	5.37 >1000 (15.3)
	78	34.85 >1000 (5.8)
	79	1.3 698 (54.8)
	80	1.8 869 (50.7)
	81	1.15 666 (54.4)
	82	2.55 >1000 (10.7)
	83	1.77 >1000 (26.3)
	84	21.05 >1000 (2.7)
	85	9.38 >1000 (6.0)
	86	26.7 >1000 (17.3)

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
87	16.1	>1000 (37.2)
88	6.13	>1000 (15.1)
89	3.6	>1000 (33.1)
90	0.95	472 (67.3)
91	3.2	>1000 (34.9)
92	1013.3	>1000 (0.5)
93	5.1	>1000 (34.7)
94	568.2	>1000 (4.4)
95	5.4	>1000 (19.2)
96	342.5	>1000 (4.8)
97	6.2	>1000 (6.8)
98	9.0	>1000 (23.7)
99	7.0	>1000 (45.8)

[0521]

实施例#	TrkA 酶	Jak2 酶
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0522]	100	4.7 >1000 (13.8)
	101	11.7 >1000 (26.2)
	102	5.2 >1000 (17.3)
	103	87.8 >1000 (4.5)
	104	83.1 >1000 (6.1)
	105	25.4 >1000 (18.7)
	106	7.7 >1000 (8)
	107	16.4 >1000 (7.1)
	108	1191.6 >1000 (2.8)
	109	36.7 >1000 (-0.3)
	110	37.2 >1000 (-0.5)
	111	37.8 >1000 (0.1)
	112	30.9 >1000 (3.2)

实施例# [0523]	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
113	3.2	>1000 (44.6)
114	29.9	>1000 (5)
115	15.3	>1000 (12.6)
116	26.2	>1000 (4.7)
117	45.0	>1000 (-1.4)
118	22.5	>1000 (-4.5)
119	131.2	>1000 (1.7)
120	22.8	>1000 (2.3)
121	182.5	>1000 (3.7)
122	33.2	>1000 (7.4)
123	6.4	>1000 (38.8)
124	2.9	759 (53.3)
125	12.8	>1000 (6.1)

实施例# [0524]	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
126	218.5	>1000 (-1)
127	469.8	>1000 (0.2)
128	2595.0	>1000 (1.2)
129	8.0	>1000 (25.2)
130	1.7	>1000 (27.9)
131	5.0	>1000 (14.6)
132	44.4	>1000 (3.7)
133	16.0	>1000 (14.4)
134	7.4	>1000 (3.3)
135	142.2	>1000 (-1)
136	26.3	>1000 (4.8)
137	793.7	>1000 (3.6)
138	34.8	>1000 (10)

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0525]	139	32.7 >1000 (-0.4)
	140	0.9 76.7 (90.1)
	141	9.4 >1000 (9.4)
	142	12.7 >1000 (-0.9)
	143	8.0 >1000 (7)
	144	未测试 未测试
	145	未测试 未测试
	146	未测试 未测试
	147	30.8 >1000 (0.9)
	148	1.1 >1000 (44.3)
	149	6.1 >1000 (10.2)
	150	5.7 >1000 (8.9)
	151	1.4 >1000 (35.6)
	152	18.1 >1000 (7.6)
	153	2.1 >1000 (33.8)

[0526]

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
154	1.3	524 (64.4)
155	0.2	>1000 (33.3)
156	2.1	>1000 (16.1)
157	2.8	>1000 (9.6)
158	9.9	>1000 (14.4)
159	4.3	>1000 (28.9)
160	25.6	>1000 (8.5)
161	3.0	>1000 (27.4)
162	2.2	444 (66.2)
163	未测试	未测试
164	未测试	未测试
165	1.1	>1000 (26.8)
166	2.4	>1000 (13.8)
167	2.2	>1000 (9.8)

实施例# [0527]	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
168	1.2	>1000 (23.2)
169	0.9	759 (51.9)
170	11.6	>1000 (0.7)
171	4.7	>1000 (7.8)
172	2.5	>1000 (11)
173	1.5	>1000 (5.4)
174	16.3	>1000 (6.4)
175	12.2	>1000 (3.8)
176	27.2	>1000 (6.3)
177	1.8	>1000 (26.2)
178	2.5	>1000 (16.9)
179	8.5	>1000 (-0.2)
180	12.3	>1000 (-0.8)

实施例#	TrkA 酶	Jak2 酶
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0528]	181	>1000 (5.2)
	182	>1000 (21.2)
	183	>1000 (-0.8)
	184	>1000 (11.8)
	185	>1000 (11.7)
	186	>1000 (10.5)
	187	>1000 (9.1)
	188	>1000 (9.3)
	189	>1000 (4.6)
	190	>1000 (28.4)
	191	>1000 (4.8)
	192	>1000 (0.3)
	193	>1000 (8.4)

实施例#	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0529]	194	4.7 >1000 (31.2)
	195	7.7 >1000 (16.2)
	196	6.8 >1000 (10.6)
	197	4.8 >1000 (3.6)
	198	242.8 >1000 (1.6)
	199	3.6 >1000 (38.8)
	200	12.7 >1000 (12.5)
	201	71.8 >1000 (3.8)
	202	19.3 >1000 (11.5)
	203	未测试 未测试
	204	16.6 >1000 (37)
	205	14.3 >1000 (7.2)
	206	3.9 >1000 (12.6)
	207	33.3 >1000 (0.9)

实施例# [0530]	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
208	1.7	>1000 (21.2)
209	17.1	>1000 (5.4)
210	3.3	>1000 (32.3)
211	4.2	>1000 (19.5)
212	38.0	>1000 (14.2)
213	6.8	>1000 (21.9)
214	8.6	>1000 (29.7)
215	15.3	>1000 (28.3)
216	3.1	670 (54)
217	5.8	551 (61.7)
218	33.9	>1000 (24.6)
219	187.7	>1000 (25.5)
220	109.9	>1000 (15.2)

实施例# [0531]	TrkA 酶 IC <sub>50</sub> (nM)	Jak2 酶 IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
	221 49.3	>1000 (-1.2)
222	未测试	未测试
223	未测试	未测试
224	未测试	未测试
225	52.4	>1000 (2.7)
226	10.5	>1000 (100)
227	12.3	445.8 (62.8)
228	13.0	>1000 (31.9)
229	15.9	>1000 (34.9)
230	3.0	665.6 (53.3)
231	8.7	>1000 (26.6)
232	4.5	>1000 (31.9)
233	75.9	>1000 (6.7)
234	10.7	>1000 (5.3)
235	2.8	311 (73.1)

实施例#	TrkA 酶	Jak2 酶
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM) (于 1000 nM 下的抑制%)
[0532]	236	2.2 (69.1)
	237	2.1 (51.9)
	238	1.9 (58.9)
	239	>1000 (15.5)
	240	11.3
	241	21.8
	242	8.9
	243	9
	244	38.2

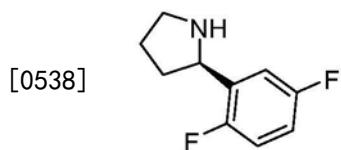
[0533] 将本发明的代表性化合物以实施例C、D、E和F中描述的四个Jak激酶酶方法测试。表2展示IC<sub>50</sub>值。发现这些化合物抑制TrkA激酶活性相比于抑制Jak1、Jak3与Tyk2激酶活性的选择性甚至高于相比于抑制Jak2激酶活性的选择性。

[0534] 表2

实施例 #	TrkA IC <sub>50</sub> (nM)	Jak1 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的抑制%)	Jak2 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的抑制%)	Jak3 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的抑制%)	Tyk2 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的抑制%)
[0535]	30	1.9	>1000 (13.4)	>1000 (30.4)	>1000 (2.9)
	52	7.4	>1000 (8.6)	>1000 (13.0)	>1000 (0.8)
	140	0.9	546 (64.2)	76.7 (98.5)	>1000 (20.2)

实施例 #	TrkA IC <sub>50</sub> (nM)	Jak1 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的 抑制%)	Jak2 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的 抑制%)	Jak3 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的 抑制%)	Tyk2 IC <sub>50</sub> (nM) (1000 nM 下的 抑制%)
[0536]	93	5.1 >1000 (19.7)	>1000 (42.2)	>1000 (10.6)	>1000 (17.2)
	106	7.6 >1000 (8.2)	>1000 (21.0)	>1000 (9.7)	>1000 (14.8)
	114	17.1 >1000 (10.9)	>1000 (15.6)	>1000 (8.5)	>1000 (11.4)
	181	29.8 >1000 (12.8)	>1000 (18.1)	>1000 (8.9)	>1000 (10.7)
	91	3.2 >1000 (20.3)	>1000 (42.1)	>1000 (8.3)	>1000 (14.8)
	123	6.3 >1000 (22.0)	>1000 (49.1)	>1000 (8.9)	>1000 (14.4)
	124	2.9 >1000 (36.4)	759 (72.3)	>1000 (7.2)	>1000 (16.2)
	190	2.4 >1000 (14.3)	>1000 (33.9)	>1000 (7.2)	>1000 (13.4)
	98	9.0 >1000 (8.8)	>1000 (27.8)	>1000 (5.5)	>1000 (9.2)
	194	4.6 >1000 (7.4)	>1000 (37.6)	>1000 (2.6)	>1000 (8.1)

[0537] 制备A



[0539] (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷

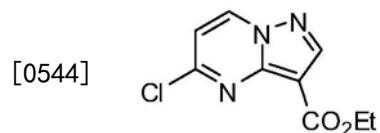
[0540] 步骤A: (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备。将含吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(20g, 116.8mmol)和(-)-鹰爪豆碱(32.9, 140mmol)的MTBE(360mL)溶液冷却至-78℃, 并通过套管将sec-BuLi(100mL, 140mmol, 1.4M环己烷)逐滴引入, 维持内部温度低于-70℃。在-78℃下, 将生成的溶液搅拌3小时, 然后逐滴加入ZnCl<sub>2</sub>溶液(93.4mL, 93.4mmol, 1M于Et<sub>2</sub>O中)并快速搅拌, 维持内部温度低于-65℃。在-78℃下, 将生成的浅色悬浮液搅拌30分钟, 然后回温至室温。依次将2-溴-1,4-二氟苯(14.5mL, 128mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(1.31g, 5.8mmol)和t-Bu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub>(2.03g, 7.0mmol)一次性地加入生成的混合物中。室温搅拌过夜后, 加入浓NH<sub>4</sub>OH(10.5mL)并将该反应搅拌1小时。使所得浆液通过硅藻土过滤, 并用Et<sub>2</sub>O(1L)清洗滤饼。用1M HC1水溶液(0.5L)与盐水冲洗滤液。将有机层过滤并浓缩, 并使粗产物通过硅

胶柱层析进行纯化,用5-10%EtOAc/己烷洗脱,以得到呈黄色油状的(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯产物(23.9g,72%产率)。

[0541] 步骤B: (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷的制备。将含4N HCl的二噁烷(56.2mL)加入(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(23.9g,84.4mmol)中。室温搅拌2小时后,加乙醚(200mL)并将该混合物搅拌10分钟。过滤生成的浆液,得到呈白色固体的标题化合物盐酸盐(17.2g)。为获得游离碱,将HCl盐产物分散于EtOAc(200mL)及NaOH溶液(100mL,2N aq.)的混合物中。分层并用EtOAc萃取水层。过滤并浓缩合并的有机萃取物,以得到呈液体的所需产物(13.2g,产率85%)。

[0542] (R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷的对映异构体过量值(% ee)测定如下:将过量N-(2,4-二硝基-5-氟苯基)-L-丙氨酸(FDAA,Marfey's试剂)加入(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷的乙醇溶液中。将该混合物加热至回流并保持约两分钟。冷却至室温后,用乙腈稀释该反应混合物,并进行HPLC分析(YMC ODS-AQ 4.6×50mm 3μm 120Å柱;流动相:A中5-95%溶剂B;溶剂A:H<sub>2</sub>O/1% iPrOH/10mM醋酸铵,和溶剂B:ACN/1% iPrOH/10mM醋酸铵;流速:2mL/min)。由生成的两个非对映异构体衍生物的峰面积测定该对映异构体过量值(ee%)。根据本文描述的相同步骤制备1:1外消旋标准,用(rac)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷替换(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷。如前文描述所得的标题化合物的ee%测定为>93%。

[0543] 制备B

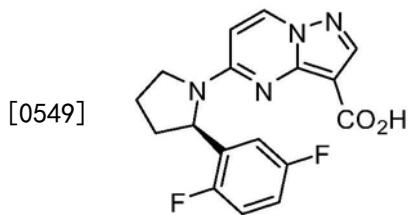


[0545] 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

[0546] 步骤A:5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(25.0g,161mmol)和(E)-3-乙氧基丙烯酸乙酯(35.8mL,242mmol)在DMF(537mL)中混合。加入碳酸铯(78.7g,242mmol)并将混合物加热至110℃并维持15小时。将该反应混合物冷却至室温,并用HOAc酸化至pH 4。过滤生成的沉淀物并用水和EtOAc冲洗,得到呈松软白色固体的标题化合物。通过水处理以获得额外的材料。将滤液浓缩以移除DMF,在EtOAc(500mL)中稀释并用H<sub>2</sub>O冲洗。过滤EtOAc层中生成的沉淀物,并用水和EtOAc冲洗以获得额外的产物。汇集该固体并真空干燥,以得到呈松软白色固体的5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(33.3g,产率100%)。MS(apci) m/z=206.2 (M-H)。

[0547] 步骤B:5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(22.7g,110mmol)悬浮在三氯化磷(100mL)中,并加热至回流。加热2小时后,使该反应混合物冷却并浓缩,以移除过量POCl<sub>3</sub>。用DCM(100mL)稀释该残余物并缓慢加入包含冰水的烧瓶中。分离该混合物并用DCM萃取水层。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机物,过滤并浓缩,以得到呈淡黄色固体的5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(24.2g,97.6%产率)。MS(apci) m/z=225.9 (M+H)。

[0548] 制备C

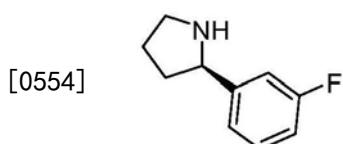


[0550] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0551] 步骤A: (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B, 2.00g, 8.86mmol)、(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷(制备A, 1.62g, 8.86mmol)、二异丙基乙胺(3.09mL, 17.7mmol)和丁-1-醇(2.95mL, 8.86mmol)的混合物在100℃下加热15小时。使该反应混合物冷却至室温并用EtOAc(30mL)和水(10mL)稀释。过滤未溶解的固体并用Et<sub>2</sub>O冲洗，以得到呈淡橘色固体的标题化合物(2.13g)。将有机层自滤液分离，用盐水(10mL)冲洗，并用MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤该溶液并浓缩，以得到额外的固体，利用50-100% EtOAc/己烷的梯度洗脱对该固体进行硅胶层析纯化。此得到呈淡黄色固体的标题化合物(0.50g)。合并产率为2.63g, 79.7%。MS (apci) m/z = 373.1 (M+H)。

[0552] 步骤B: (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(2.13g, 5.72mmol)悬浮在EtOH(28.6mL)中并在90℃下加热20分钟(均质的)。加入1M aq.LiOH(11.4mL, 11.4mmol)，并使该反应混合物在90℃下加热15小时。冷却后，浓缩该反应混合物，用水稀释并用EtOAc冲洗，以移除任何未反应的起始材料。再使用2N HCl将水层酸化至pH 1。用DCM和EtOAc萃取后，使合并的有机馏分进行MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩，以得到呈淡黄色固体的(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(1.82g, 92.4%)。MS (apci) m/z = 345.0 (M+H)。

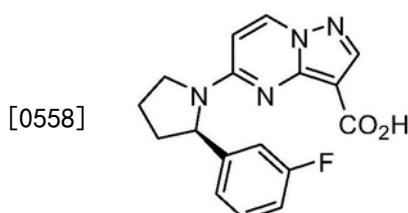
[0553] 制备D



[0555] (R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷

[0556] 用制备A的方法进行制备，在步骤A中用1-溴-3-氟苯取代2-溴-1,4-二氟苯。MS (apci) m/z = 166.0 (M+H)。标题化合物的ee%测定为94%。

[0557] 制备E



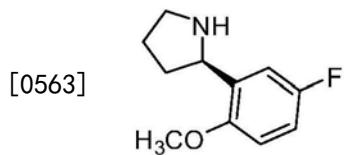
[0559] (R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0560] 步骤A: (R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制

备。根据制备C的方法进行制备,在步骤A中用(R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷取代(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷。MS (apci) m/z=355.0 (M+H)。

[0561] 步骤B: (R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.76g,2.14mmol)悬浮在EtOH(10.7mL)中并将该混合物在90℃下加热20分钟(均质的)。加入1M LiOH水溶液(4.29mL,4.29mmol)并使该反应混合物在90℃下加热15小时。冷却后,浓缩该反应混合物,用水稀释并用EtOAc冲洗,以移除任何未反应的起始材料。然后使用2N HCl使水层酸化至pH 4。在用DCM与EtOAc萃取后,用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并浓缩,以得到呈玻璃状黄色固体的(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.60g,85.7%产率)。MS (apci) m/z=327.0 (M+H)。

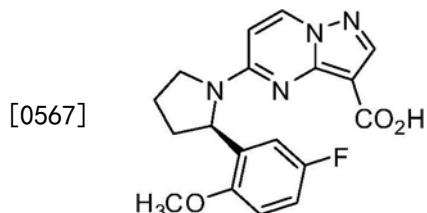
[0562] 制备F



[0564] (R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷

[0565] 用制备A的方法进行制备,在步骤A中用2-溴-4-氟-1-甲氧基苯取代2-溴-1,4-二氟苯。MS (apci) m/z=196.1 (M+H)。该标题化合物的ee%测定为>99%。

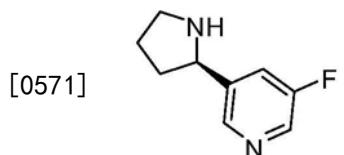
[0566] 制备G



[0568] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0569] 在密封管中,将5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B,500mg,2.22mmol)、(R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷盐酸盐(513mg,2.22mmol)和二异丙基乙胺(0.774mL,4.43mmol)合并在异丙醇(2mL)中并在160℃下加热3天。加入2N NaOH(6mL)和MeOH(5mL)并使该反应混合物在室温下搅拌24小时,然后加热至40℃并保持3小时。将该反应部分浓缩,用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(10mL)处理,并用EtOAc萃取该混合物。过滤并浓缩合并的有机萃取物,反相层析纯化残余物,用0-60%乙腈/水洗脱,以生成呈粉红固体的标题化合物(254mg,32.2%产率)。MS (apci) m/z=357.0 (M+H)。

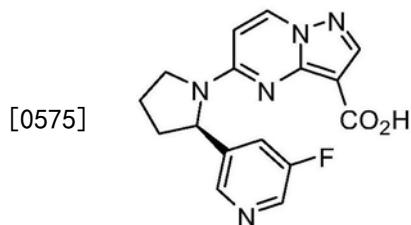
[0570] 制备H



[0572] (R)-3-氟-5-(吡咯烷-2-基)吡啶

[0573] 用制备A的方法进行制备,在步骤A中用3-溴-5-氟吡啶取代2-溴-1,4-二氟苯。MS (apci) m/z=167.1 (M+H)。标题化合物的ee%测定为92%。

## [0574] 制备I

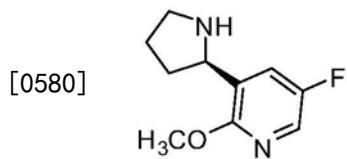


[0576] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0577] 步骤A:5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B;0.50g,2.22mmol)、(R)-3-氟-5-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐(0.53g,2.22mmol)和二异丙基乙胺(1.46mL,8.86mmol)合并在异丙醇(2mL)中,并在95℃下加热70小时。反相层析纯化粗产物,利用0-50%乙腈/水洗脱,以生成该标题化合物(540mg,68.6%产率)。MS (apci) m/z=356.0 (M+H)。

[0578] 步骤B:5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.540g,1.52mmol)溶于MeOH(20mL)中并用1N NaOH(13mL)处理。搅拌5天后,将柠檬酸(固体)加入以将该混合物酸化至pH 4-5。加入饱和NaCl水溶液(10mL)并用DCM与EtOAc萃取该反应混合物。合并该等合并的有机层以得到5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.49g,99%产率)。MS (apci) m/z=328.0 (M+H)。

## [0579] 制备J

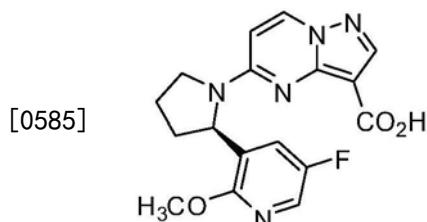


[0581] (R)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶

[0582] 步骤A:3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶的制备。将3-溴-5-氟吡啶-2(1H)-酮(10.0g,52.1mmol)与Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.0g,36.5mmol)合并于甲苯(100mL)中,并且逐滴加入碘甲烷(3.89mL,62.5mmol)。室温搅拌该反应过夜,硅藻土过滤并用甲苯冲洗该固体。浓缩滤液并对残余物进行硅胶柱纯化(5-25%EtOAc/己烷)以得到澄清油状的3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶(4.70g,43.8%)。

[0583] 步骤B:(R)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶的制备。用制备A的方法进行制备,在步骤A中用3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶取代2-溴-1,4-二氟苯。MS (apci) m/z=197.1 (M+H)。标题化合物的ee%测定为98%。

## [0584] 制备K

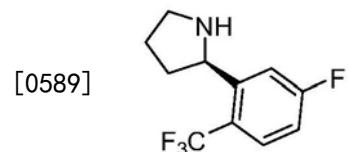


[0586] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

步骤A: (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B, 0.75g, 3.32mmol)、(R)-5-氟-2-甲氧基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐(0.984g, 3.66mmol)、二异丙基乙胺(2.32mL, 13.3mmol)和正丁醇(1.11mL)于90℃下加热48小时。将该反应混合物用EtOAc稀释，并用水、盐水与饱和NaHCO<sub>3</sub>冲洗该混合物。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机层，过滤并浓缩以得到暗橘色油状物。使该油状物进行硅胶层析，用梯度50-80% EtOAc/己烷洗脱，以得到呈黄色泡沫的(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.72g, 56.2%)。MS (apci) m/z=386.0 (M+H)。

[0587] 步骤B: (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸。将1N LiOH(3.74mL, 3.74mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.72g, 1.868mmol)在MeOH(9.34mL)中的悬浮液中并且将该反应混合物加热至70℃并维持15小时。冷却后，浓缩该反应混合物并用水稀释所产生的残余物。用柠檬酸(固体)酸化后，用DCM萃取水层。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层，过滤并浓缩以得到呈黄色固体的(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.67g, 100%)。MS (apci) m/z=357.9 (M+H)。

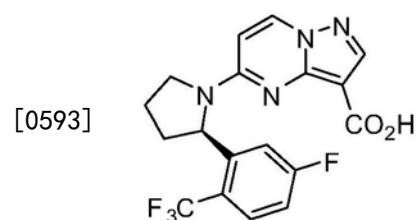
[0588] 制备L



[0590] (R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷

[0591] 用制备A的方法进行制备，在步骤A中用2-溴-4-氟-1-(三氟甲基)苯取代2-溴-1,4-二氟苯。MS (apci) m/z=234.1 (M+H)。标题化合物的ee%测定为90%。

[0592] 制备M



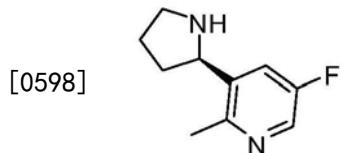
[0594] (R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0595] 步骤A: (R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B, 0.51g, 2.26mmol)、(R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷盐酸盐(0.610g, 2.26mmol)和二异丙基乙胺(1.12mL, 6.78mmol)悬浮于异丙醇(2.5mL)中并加热至120℃并保持24小时。使该反应混合物进行反相层析纯化，用0-75%乙腈/水洗脱，以得到标题化合物(0.92g, 96.4%产率)。MS (apci) m/z=423.0.0 (M+H)。

[0596] 步骤B: 5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将(R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.92g, 2.2mmol)与1N NaOH(25mL)和MeOH(40mL)合并。室温下搅拌该反应混合物20

小时，接着加热至40℃直至完全。加入柠檬酸(固体)直至该混合物为pH 4-5。加入盐水(10mL)并用DCM和EtOAc萃取。浓缩合并的有机层并使粗产物进行反相硅胶柱层析纯化，用0-60%乙腈/水洗脱，得到5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(0.45g,52%)。MS (apci) m/z=395.0 (M+H)。

[0597] 制备N

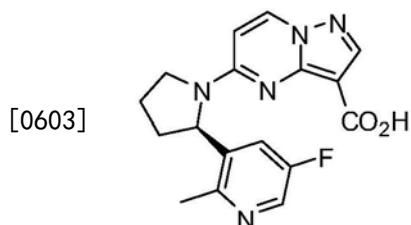


[0599] (R)-5-氟-2-甲基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶

[0600] 步骤A:3-溴-5-氟-2-甲基吡啶的制备:将2,3-二溴-5-氟吡啶(5.0g,19.6mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.13g,0.98mmol)和甲基硼酸(3.52g,58.9mmol)合并于二噁烷(50mL)中，接着用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.13,58.9mmol)与水(10mL)处理。用N<sub>2</sub>对该混合物进行清洗，然后在密封容器中加热至110℃并维持16小时。使冷却的混合物在水(100mL)与EtOAc(50mL)之间分配，并使层分离。用EtOAc(2×50mL)对水层进行萃取，并且用盐水(50mL)对合并的有机层进行冲洗，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。对残余物进行硅胶柱层析纯化，用1-3%EtOAc/己烷进行洗脱，以得到呈白色固体的产物(1.20g,32%产率)。MS (apci) m/z=190.2 (M+)。

[0601] 步骤B:(R)-5-氟-2-甲基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶的制备:用制备A的方法进行制备，在步骤A中用3-溴-5-氟-2-甲基吡啶取代2-溴-1,4-二氟苯。MS (apci) m/z=181.1 (M+H)。

[0602] 制备O



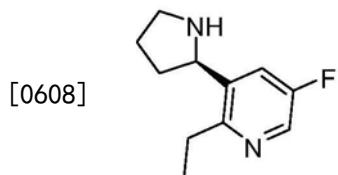
[0604] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0605] 步骤A:(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)𬭸六氟磷酸盐(874mg,1.98mmol)加入5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B,步骤A,372mg,1.8mmol)的DMF(10mL)溶液中。将该混合物在室温下搅拌10分钟，然后用DIEA(1.57mL,8.99mmol)与(R)-5-氟-2-甲基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐(455mg,1.80mmol)处理。室温下搅拌4小时后，使该混合物在10%柠檬酸(50mL)与EtOAc(50mL)之间分配。将层分离，并用EtOAc(2×30mL)萃取水层。用水(30mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(30mL)、水(30mL)与盐水(2×30mL)连续冲洗合并的有机层，然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。对残余物进行硅胶柱层析纯化，用1%MeOH/DCM洗脱，以得到呈白色泡沫的产物(480mg,72%产率)。MS (apci) m/z=370.0 (M+H)。

[0606] 步骤B:(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备:将单水合氢氧化锂(164mg,3.9mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(480mg,1.3mmol)在THF:MeOH:水的1:1:1混

合物(30mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌16小时,然后浓缩至1/3体积,用1N HCl酸化至pH 3,并用EtOAc (3×30mL) 萃取。用盐水(20mL)冲洗合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的标题产物(381mg,86%产率)。MS (apci) m/z=342.0 (M+H)。

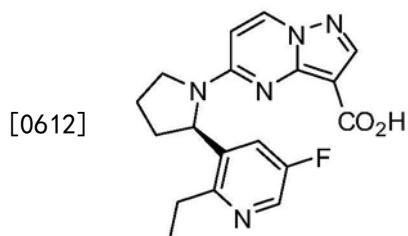
[0607] 制备P



[0609] (R)-2-乙基-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶

[0610] 用制备N的方法进行制备,在步骤A中用乙基硼酸取代甲基硼酸。MS (apci) m/z=195.1 (M+H)。

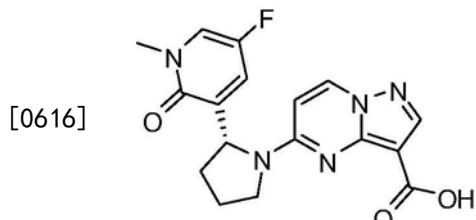
[0611] 制备Q



[0613] (R)-5-(2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

[0614] 用制备O的方法进行制备,在步骤A中用(R)-2-乙基-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐取代(R)-5-氟-2-甲基-3-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐。MS (apci) m/z=356.0 (M+H)。

[0615] 制备R



[0617] (R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸

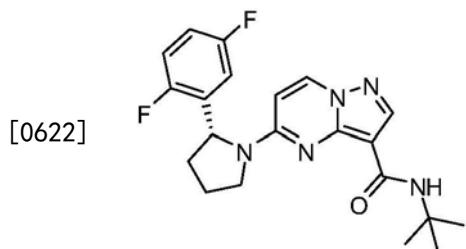
[0618] 步骤A: (R)-5-(2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。在室温下,将HBr (4.76mL,33wt%醋酸,26mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(1.0g,2.60mmol,制备K,步骤A)与AcOH (7.44mL,130mmol)的混合物中。将该反应混合物在90℃下加热2小时。冷却后,用EtOAc稀释该反应混合物,用水、饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水冲洗,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使粗产物进行硅胶柱层析纯化,用2-3%MeOH/DCM洗脱,以生成标题产物(0.73g,76%)。MS (apci) m/z=372.0 (M+H)。

[0619] 步骤B: (R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。在0℃下,将LiH (20mg,2.36mmol)加入(R)-5-(2-(5-

氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.73g,1.97mmol)在DMF(10mL)中的悬浮液中。搅拌30分钟后,加入MeI(0.56g,3.93mmol)的DMF(2mL)溶液,并在室温下搅拌该反应17小时。将该反应混合物冷却至0℃并用冰水(30mL)淬灭。用EtOAc(3x)萃取该混合物,用水和盐水冲洗,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使粗材料进行硅胶柱层析纯化,用2.5%MeOH/DCM洗脱,生成标题产物(0.64g,85%)。MS (apci) m/z=386.0 (M+H)。

[0620] 步骤C: (R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。用制备K中描述的方法进行制备,步骤B使用(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯,以生成标题化合物(0.571g,96%产率)。MS (apci) m/z=358.0 (M+H)。

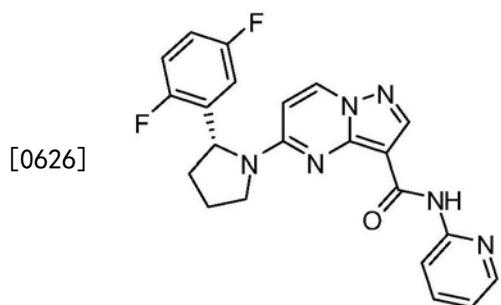
[0621] 实施例1



[0623] (R)-N-叔丁基-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0624] 将叔丁基胺(12.7mg,0.174mmol)加入含(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备C,20.0mg,0.058mmol)与HATU(24.3mg,0.064mmol)的无水DMF(0.4mL)溶液中,然后添加二异丙基乙胺(22.5mg,0.174mmol)。在N<sub>2</sub>氛围下,将该混合物搅拌18小时,并加入H<sub>2</sub>O(3mL)中并混合。用EtOAc萃取该混合物,并用1M HCl、H<sub>2</sub>O、饱和NaHCO<sub>3</sub>冲洗合并的萃取物,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。使该溶液通过SPE SiOH柱进行洗脱,先用50% EtOAc-己烷,再用EtOAc洗脱。将该EtOAc收集液浓缩并用己烷处理残余的无色玻璃以得到白色悬浮液。移除己烷,用己烷冲洗固体并真空干燥,以得到呈白色固体的标题化合物(20mg,90%)。MS (apci) m/z=400.1 (M+H)。

[0625] 实施例2

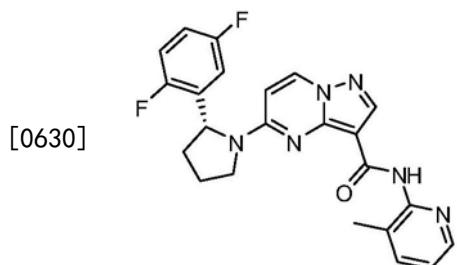


[0627] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0628] 根据实施例1概述的步骤来制备标题化合物,使用2-氨基吡啶(2当量)在90℃下加热7小时。使粗产物进行SiO<sub>2</sub>柱层析纯化(50%EtOAc-己烷),以得到呈白色固体的标题化合

物(45%产率)。MS (apci) m/z=421.1 (M+H)。

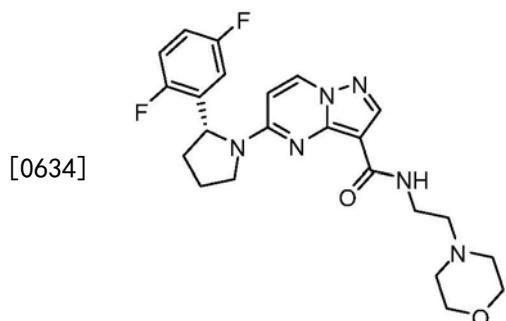
[0629] 实施例3



[0631] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0632] 将亚硫酰氯(0.10mL)加入(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备C,25.0mg,0.072mmol)在CCl<sub>4</sub>(1.0mL)中的悬浮液中,并且将该混合物在回流下加热4小时。将该混合物冷却至室温,并且浓缩成易碎的泡沫状物。将该泡沫状物溶解于吡啶(2mL)中,加入2-氨基-3-甲基-吡啶(9.3mg,0.086mmol)并将该混合物在90℃下加热20小时。将该反应冷却至室温,并且蒸发吡啶。使残余物在1M NaOH与EtOAc之间分配,混合并移除EtOAc层。用EtOAc萃取水层,并且用H<sub>2</sub>O、饱和NaCl冲洗合并的EtOAc馏分并且用MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩该溶液,用无水Et<sub>2</sub>O冲洗所得固体,以得到呈白色固体的标题化合物(7mg,29%)。MS (apci) m/z=435.1 (M+H)。

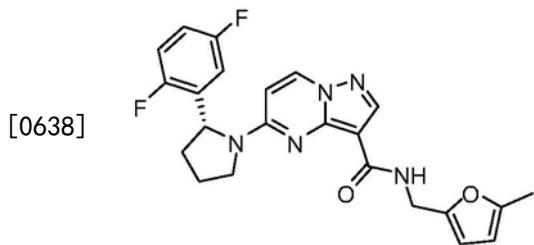
[0633] 实施例4



[0635] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基乙基)-1-methyl-1H-pyrazole-3-甲酰胺

[0636] 使用2-吗啉基乙胺(1.5当量),根据实施例1概述的步骤来制备标题化合物。用1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、饱和NaCl冲洗合并的EtOAc萃取物并且用MgSO<sub>4</sub>干燥。使该溶液通过SPE SiOH柱过滤,先用EtOAc、再用10%MeOH/EtOAc洗脱。将MeOH/EtOAc收集液浓缩并用己烷研碎残余的无色玻璃物,以得到微细白色沉淀物。将溶剂倾析,并用己烷冲洗固体,真空干燥。得到呈白色固体的标题化合物(79%)。MS (apci) m/z=457.1 (M+H)。

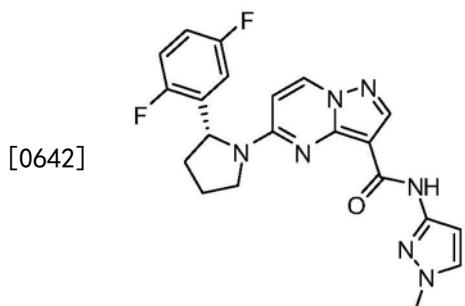
[0637] 实施例5



[0639] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((5-甲基呋喃-2-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0640] 使用(5-甲基呋喃-2-基)甲胺(1.5当量),根据实施例1概述的步骤来制备标题化合物。使无水EtOAc溶液通过装填硅藻土栓塞过滤并浓缩。用Et<sub>2</sub>O处理残余的无色玻璃物直到溶解,再用己烷稀释,以得到白色悬浮液。倾析溶剂,用己烷冲洗固体并真空干燥。得到呈白色固体的标题化合物(43%产率)。MS (apci) m/z=438.1 (M+H)。

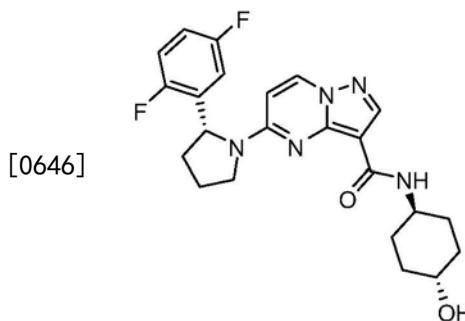
[0641] 实施例6



[0643] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0644] 根据实施例3概述的步骤来制备标题化合物,使用1-甲基-1H-吡唑-3-胺(1.5当量)在室温下进行64小时。使粗制EtOAc溶液进行SPE SiOH柱洗脱(EtOAc洗脱)并浓缩。用10%Et<sub>2</sub>O-己烷冲洗残余的白色固体,真空干燥,以得到标题化合物(47%产率)。MS (apci) m/z=424.1 (M+H)。

[0645] 实施例7

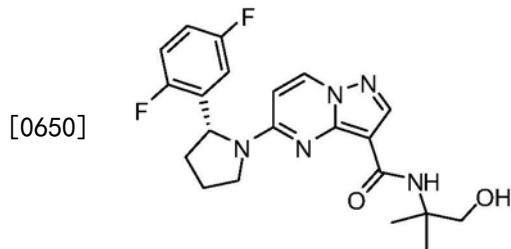


[0647] 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0648] 使用反式-4-氨基环己醇(1.5当量),根据实施例1概述的步骤来制备标题化合物。用1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、饱和NaCl冲洗合并的EtOAc萃取物并且用MgSO<sub>4</sub>干燥。使该溶液通过硅藻土栓塞过滤、浓缩并用己烷处理残余的无色玻璃物以得到白色悬浮液。倾析己烷并用己烷

冲洗固体, 真空干燥。得到呈白色固体的标题化合物(86%产率)。MS (apci)  $m/z=442.1$  ( $M+H$ )。

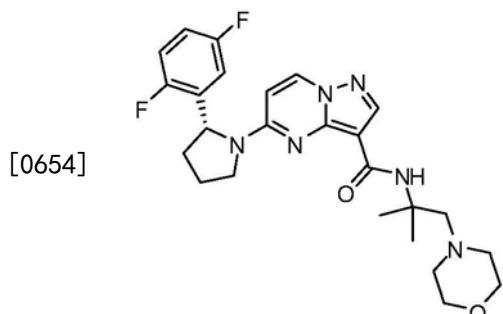
[0649] 实施例8



[0651] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0652] 使用2-氨基-2-甲基丙-1-醇(4当量), 根据实施例3制备该化合物。在此实施例中, 在0℃下, 将胺加入粗制酰氯的THF中, 并于温度在1-2小时后到达室温的期间内, 将该混合物搅拌15小时。使该反应混合物分配于 $H_2O$ 与50% EtOAc-己烷中。移除有机层, 并用50% EtOAc-己烷萃取水层。用1M NaOH、 $H_2O$ 和饱和NaCl冲洗合并的有机馏分。用 $MgSO_4$ 干燥该溶液, 并用SPE SiOH柱洗脱, 先用50% EtOAc-己烷, 再用EtOAc洗脱。将EtOAc收集液浓缩且将残余的无色玻璃物溶于 $Et_2O$ 中。加入己烷并将生成的白色悬浮液浓缩, 以得到呈白色固体的标题化合物(57%产率)。MS (apci)  $m/z=416.1$  ( $M+H$ )。

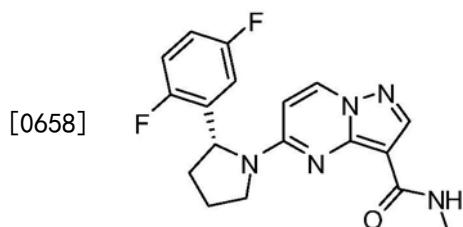
[0653] 实施例9



[0655] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-1-吗啉基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0656] 使用2-甲基-1-吗啉基丙-2-胺(1.5当量), 根据实施例4制备标题化合物。 $SiO_2$ 层析(采用EtOAc进行洗脱)后, 分离出呈白色固体的化合物(83%产率)。MS (apci)  $m/z=485.2$  ( $M+H$ )。

[0657] 实施例10

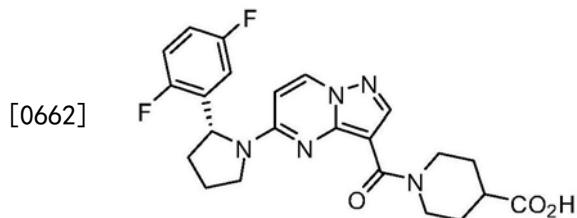


[0659] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0660] 用如实施例1所述的方法进行制备, 用甲胺取代叔丁基胺, 得到呈白色固体的最终

产物(34mg,83%产率)。MS (apci) m/z=358.1 (M+H)。

[0661] 实施例11

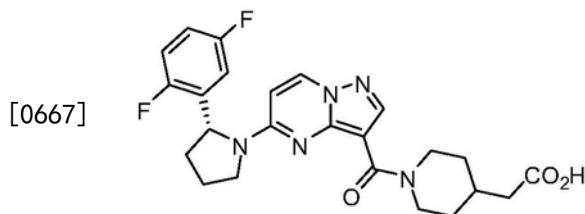


[0663] (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸

[0664] 步骤A: (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸乙酯的制备:用如实施例1所述的方法进行制备,用哌啶-4-羧酸乙酯取代叔丁胺。用制备型TLC平板纯化粗产物,先用EtOAc并再用10%MeOH/EtOAc洗脱,得到标题化合物(49mg,88%产率)。MS (apci) m/z=484.1 (M+H)。

[0665] 步骤B: (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸:将(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-羧酸乙酯(49mg,0.10mmol)溶于1:1THF/MeOH(1.0mL)中,并加入1M LiOH(0.20mL,0.20mmol)。使该混合物在室温下搅拌2小时,并浓缩该反应混合物。用水稀释残余物并用2N HCl酸化该混合物。用DCM和EtOAc萃取该混合物。用盐水冲洗其合并的有机物,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物用己烷研碎,并浓缩生成的白色悬浮液,得到呈白色固体的最终产物(43mg,92%产率)。MS (apci) m/z=456.1 (M+H)。

[0666] 实施例12

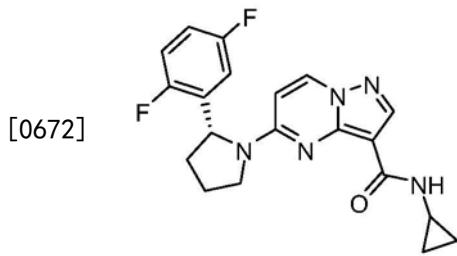


[0668] (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-基)乙酸

[0669] 步骤A: (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的制备:用如实施例11所述的方法进行制备,在步骤A中用2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯取代哌啶-4-羧酸乙酯(48mg,83%产率)。MS (apci) m/z=498.1 (M+H)。

[0670] 步骤B: (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)哌啶-4-基)乙酸的制备:如实施例11步骤B所述般制备,得到呈白色固体的最终产物(30mg,66%产率)。MS (apci) m/z=470.1 (M+H)。

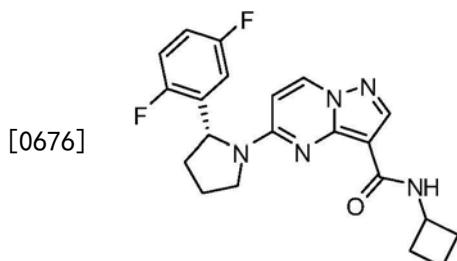
[0671] 实施例13



[0673] (R)-N-环丙基-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0674] 用如实施例1所述的方法进行制备,用环丙胺取代叔丁胺。用制备型TLC纯化粗产物,用EtOAc并再用10%MeOH/EtOAc洗脱,得到呈白色固体的最终产物(28mg,63%产率)。MS (apci) m/z=384.1 (M+H)。

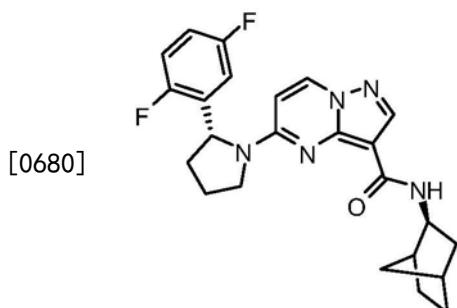
[0675] 实施例14



[0677] (R)-N-环丁基-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0678] 用如实施例1所述的方法进行制备,用环丁胺取代叔丁胺,得到呈白色固体的最终产物(41mg,88%产率)。MS (apci) m/z=398.1 (M+H)。

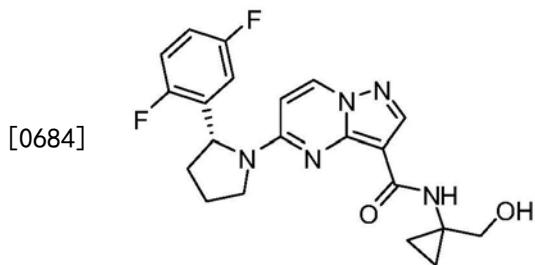
[0679] 实施例15



[0681] N-((2S)-双环[2.2.1]庚-2-基)-5-(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0682] 用如实施例1所述的方法进行制备,用(2R)-双环[2.2.1]庚-2-胺取代叔丁胺。用反相层析纯化粗产物,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(47mg,92%产率)。MS (apci) m/z=438.2 (M+H)。

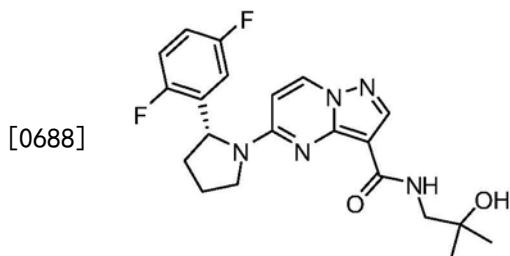
[0683] 实施例16



[0685] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(羟甲基)环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0686] 用如实施例8所述的方法进行制备,实施例8所述步骤使用(1-氨基环丙基)甲醇(1.5当量)。得到呈白色固体的标题化合物(35%产率)。MS (apci) m/z=414.1 (M+H)。

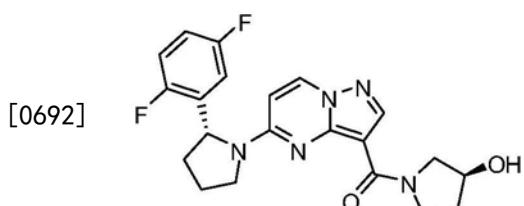
[0687] 实施例17



[0689] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0690] 用如实施例8所述的方法进行制备,使用1-氨基-2-甲基丙-2-醇(4.0当量)。得到呈白色固体的标题化合物(62%产率)。MS (apci) m/z=416.1 (M+H)。

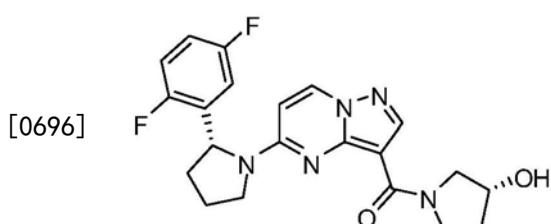
[0691] 实施例18



[0693] (5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮

[0694] 使用(S)-吡咯烷-3-醇(2.0当量),用如实施例1所述的方法制备标题化合物。浓缩EtOAc收集液并将残余的无色玻璃物溶于EtOAc中。加入己烷并浓缩所生成的白色悬浮液,以得到呈白色固体的标题化合物(42%产率)。MS (apci) m/z=414.1 (M+H)。

[0695] 实施例19

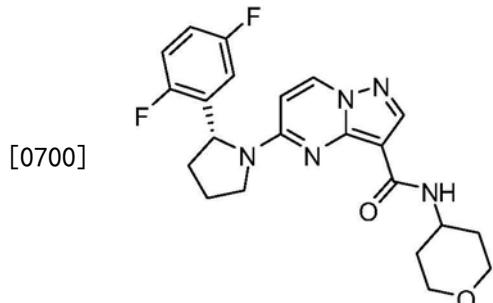


[0697] (5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)((R)-3-羟

基吡咯烷-1-基) 甲酮

[0698] 使用 (R)-吡咯烷-3-醇 (2.0当量), 用如实施例18所述的方法进行制备。获得呈白色固体的标题化合物 (99%产率)。MS (apci) m/z = 414.1 (M+H)。

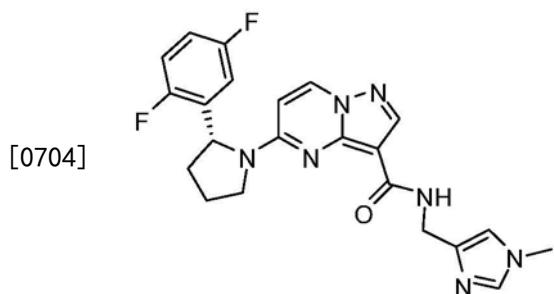
[0699] 实施例20



[0701] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0702] 使用四氢-2H-吡喃-4-胺 (2.0当量), 依照实施例1的方法制备标题化合物。浓缩 EtOAc 收集液并将残余的无色玻璃物溶于 EtOAc 中。加入己烷并浓缩生成的白色悬浮液, 以得到呈白色固体的标题化合物 (68%产率)。MS (apci) m/z = 428.1 (M+H)。

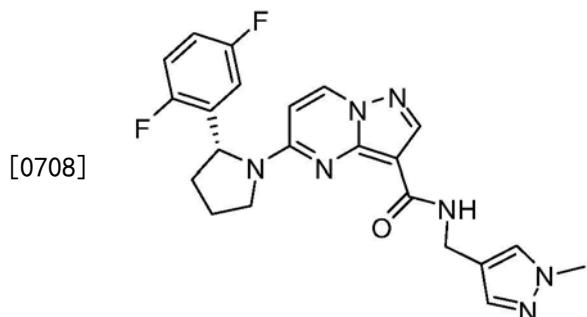
[0703] 实施例21



[0705] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0706] 用实施例1所述的方法进行制备, 用 (1-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲胺取代叔丁胺。使粗产物进行反相层析纯化, 用 0-100% 乙腈/水洗脱, 得到呈白色固体的标题化合物 (22mg, 43%产率)。MS (apci) m/z = 438.1 (M+H)。

[0707] 实施例22

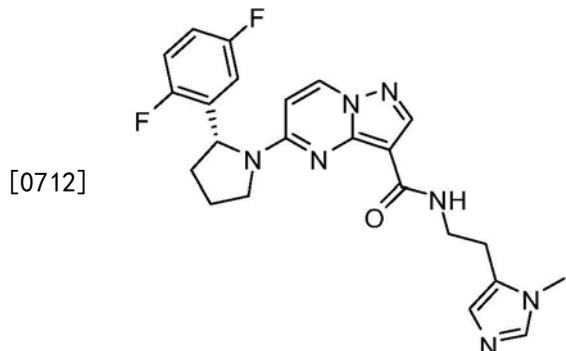


[0709] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0710] 用实施例1所述的方法进行制备, 用 (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲胺取代叔丁胺。使

粗产物进行反相层析纯化,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(34mg,67%产率)。MS (apci) m/z=438.1 (M+H)。

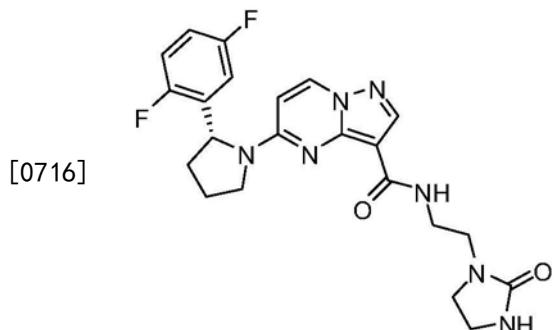
[0711] 实施例23



[0713] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0714] 用实施例1所述的方法进行制备,用2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙胺取代叔丁胺。使粗产物进行反相层析纯化,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(26mg,49%产率)。MS (apci) m/z=452.2 (M+H)。

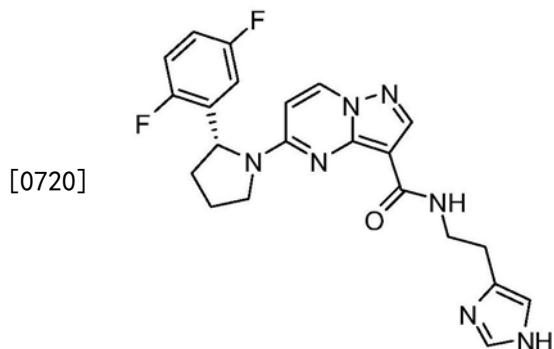
[0715] 实施例24



[0717] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0718] 用实施例1所述的方法进行制备,用1-(2-氨基乙基)咪唑烷-2-酮取代叔丁胺。使粗产物进行反相层析纯化,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(23mg,43%产率)。MS (apci) m/z=456.1 (M+H)。

[0719] 实施例25

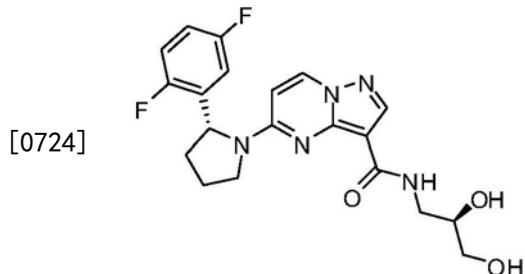


[0721] (R)-N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,

5-a] 噻啶-3-甲酰胺

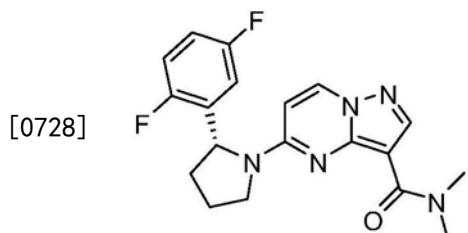
[0722] 用实施例1所述的方法进行制备,用组氨酸取代叔丁胺。使粗产物进行反相层析纯化,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(17mg,34%产率)。MS (apci) m/z = 438.2 (M+H)。

## [0723] 实施例26

5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-2,3-二羟丙基)吡唑并[1,5-a]噻啶-3-甲酰胺

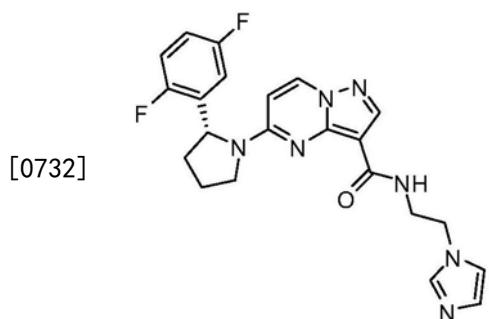
[0726] 用实施例1所述的方法进行制备,用(R)-3-氨基丙烷-1,2-二醇取代叔丁胺。使粗产物进行制备型TLC纯化,先使用EtOAc然后使用10%MeOH/EtOAc进行洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(19mg,39%产率)。MS (apci) m/z = 418.1 (M+H)。

## [0727] 实施例27

(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N,N-二甲基吡唑并[1,5-a]噻啶-3-甲酰胺

[0730] 用实施例1所述的方法进行制备,用二甲胺取代叔丁胺。使粗产物进行制备型TLC纯化,先使用EtOAc然后使用10%MeOH/EtOAc进行洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(7mg,19%产率)。MS (apci) m/z = 372.1 (M+H)。

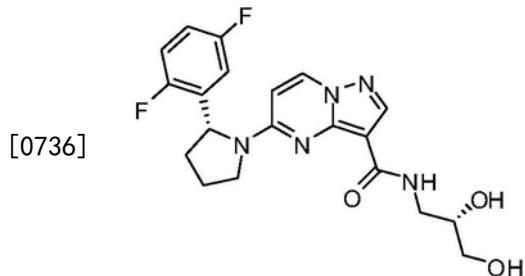
## [0731] 实施例28

(R)-N-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]噻啶-3-甲酰胺

[0734] 用实施例1所述的方法进行制备,用2-(1H-咪唑-1-基)乙胺二氢溴酸盐取代叔丁

胺。使粗产物进行反相层析纯化,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(25mg,57%产率)。MS (apci)  $m/z=438.1$  ( $M+H$ )。

[0735] 实施例29



[0737] 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)N-((S)-2,3-二羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0738] 在室温下,将含(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备C,400mg,1.16mmol)、HATU(486mg,1.28mmol)和(S)-3-氨基丙烷-1,2-二醇(318mg,3.49mmol)混合物的无水DMF(3.0mL)搅拌1-2分钟。加入二异丙基乙胺(DIEA)(0.62mL,3.49mmol)并用N<sub>2</sub>注入该反应,密封并室温搅拌18小时。将反应混合物加入H<sub>2</sub>O(15mL)中,混合并用EtOAc萃取。用H<sub>2</sub>O、饱和NaHCO<sub>3</sub>冲洗合并的EtOAc萃取物,并用MgSO<sub>4</sub>/活性碳干燥。使该溶液通过SiO<sub>2</sub>柱进行洗脱,先用EtOAc再用10%MeOH/EtOAc进行洗脱。浓缩10%MeOH/EtOAc收集液并将残余的无色玻璃物溶于最少量的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。加入己烷并对所得白色悬浮液进行超声波处理和浓缩以得到呈白色固体的标题产物(205mg,42%)。MS (apci)  $m/z=418.1$  ( $M+H$ )。

[0739] 实施例30



[0741] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

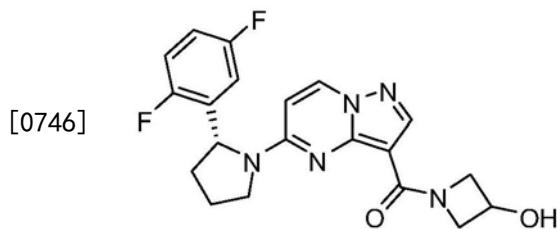
[0742] 步骤A:5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的制备。将3-乙氧丙烯酸乙酯(5.41g,37.5mmol)加入含5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(2.70g,25.0mmol)与Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16.3g,50.0mmol)混合物的无水DMF(70mL)中,并使该混合物在100℃下加热4小时。将该混合物冷却至室温,并将所得浆液倒入去离子H<sub>2</sub>O(150mL)中。使所得水溶液在冰浴上冷却并缓慢加入浓HCl,混合至pH=3.5。收集生成的沉淀物,用H<sub>2</sub>O然后用Et<sub>2</sub>O冲洗。真空干燥该固体,得到呈淡米色粉末的产物(3.87g,97%)。MS (apci)  $m/z=159.0$  ( $M-1$ )。

[0743] 步骤B:(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈的制备。将来自步骤A的产物(2.80g,17.5mmol)、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)-鎓六氟磷酸盐(9.28g,21.0mmol)与无水DMF(35mL)加入烧瓶中。将悬浮液在室温下搅拌2分钟,并依次加入(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷(制备A,3.84g,21.0mmol)与二异丙基乙胺(6.78g,62.5mmol)(温和放热)。将该混合物在室温下搅拌3小时,并倒入H<sub>2</sub>O(175mL)中。用50% EtOAc-己烷萃取该混合物,并依次用1M HC1、H<sub>2</sub>O、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和饱和NaCl冲洗合并的有机馏

分。用MgSO<sub>4</sub>/活性碳干燥该溶液并用短SiO<sub>2</sub>栓塞过滤(350mL烧结漏斗,1/4填装SiO<sub>2</sub>,覆盖一层MgSO<sub>4</sub>),使用50%EtOAc-己烷用于洗脱。浓缩该溶液,得到呈易碎白色泡沫的标题化合物,将其挤压成流动的白色固体并真空干燥(5.50g,97%)。MS (apci) m/z=326.2 (M+H)。

[0744] 步骤C: (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将来自步骤B(3.00g,8.85mmol)的产物在5分钟内以小份加入浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(30mL)中,并使该混合物在室温下搅拌2小时(5分钟后呈均质)。在搅拌下将该溶液缓慢地加入冷H<sub>2</sub>O(300mL)中,并用EtOAc萃取该混合物。用H<sub>2</sub>O、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和饱和NaCl冲洗合并的EtOAc部分。用MgSO<sub>4</sub>/活性碳干燥EtOAc溶液,通过装填硅藻土垫过滤,并浓缩以得到白色泡沫状物。将该泡沫状物溶于最少量的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中并加入己烷从而导致白色沉淀物生成。浓缩该混合物,以在真空干燥后得到呈流动白色固体的标题化合物(2.80<sub>g</sub>,92%)。MS (apci) m/z=344.1 (M+H)。

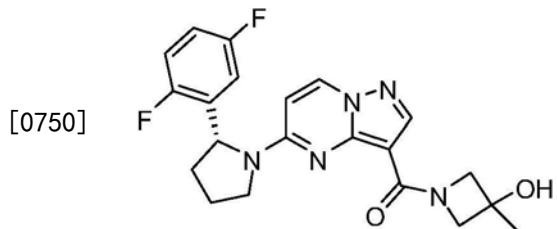
[0745] 实施例31



[0747] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基吖丁啶-1-基)甲酮

[0748] 使用吖丁啶-3-醇盐酸盐(2.0当量),根据实施例1的方法制备标题化合物。在此实施例中,使无水EtOAc溶液通过SPE SiOH柱洗脱,先用EtOAc再用10%MeOH-EtOAc洗脱。浓缩MeOH-EtOAc收集液,得到呈白色固体的标题化合物(43%产率)。MS (apci) m/z=400.0 (M+H)。

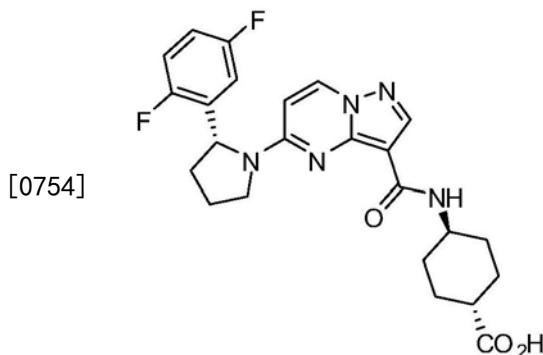
[0749] 实施例32



[0751] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基-3-甲基吖丁啶-1-基)甲酮

[0752] 使用3-甲基-吖丁啶-3-醇三氟醋酸盐(2.0当量),根据实施例1的方法制备标题化合物。使无水EtOAc溶液通过SPE SiOH柱进行洗脱,先用EtOAc再用10%MeOH-EtOAc洗脱。浓缩MeOH-EtOAc收集液,得到呈白色固体的标题化合物(71%产率)。MS (apci) m/z=414.1 (M+H)。

[0753] 实施例33



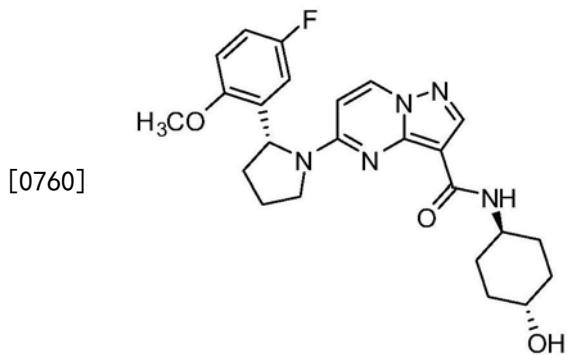
[0755] 反式-4-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)环己烷羧酸

[0756] 步骤A: (反式)-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐的制备。将(反式)-4-氨基环己烷羧酸(200mg,1.40mmol)悬浮于MeOH(5.5mL)中并冷却至-10℃。将 $\text{SOCl}_2$ (204 $\mu\text{L}$ ,2.79mmol)逐滴加入其中,并将该混合物搅拌15分钟。将反应混合物升温至室温,并保持15分钟,然后回流下加热1小时。冷却后,浓缩混合物,得到标题化合物(260mg,96.1%产率)。MS(apci) $m/z=158.0(\text{M}+\text{H})$ 。

[0757] 步骤B: (反式)-4-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯的制备。用实施例1所述的方法进行制备,用(反式)-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐取代叔丁胺。使粗产物进行制备型TLC纯化,先使用EtOAc然后使用10%MeOH/EtOAc进行洗脱,得到呈无色油状的标题化合物(38mg,91%产率)。MS(apci) $m/z=484.1(\text{M}+\text{H})$ 。

[0758] 步骤C: (反式)-4-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)环己烷羧酸的制备。用实施例11、步骤B所述的方法进行制备,得到呈白色固体的标题化合物(29mg,79%产率)。MS(apci) $m/z=4701(\text{M}+\text{H})$ 。

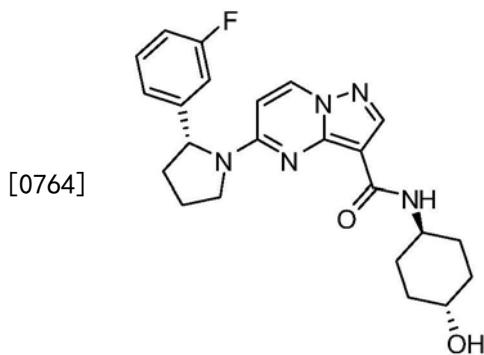
[0759] 实施例34



[0761] 5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0762] 用如实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备G)和(反式)-4-氨基环己醇。使粗产物进行反相层析纯化,用0-60%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(32mg,97%产率)。MS(apci) $m/z=454.1(\text{M}+\text{H})$ 。

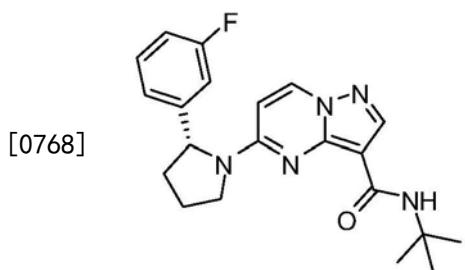
[0763] 实施例35



[0765] 5-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0766] 用如实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备E)和(反式)-4-氨基环己醇,得到呈白色固体的标题化合物(31mg,62%产率)。MS(apci)m/z=424.1(M+H)。

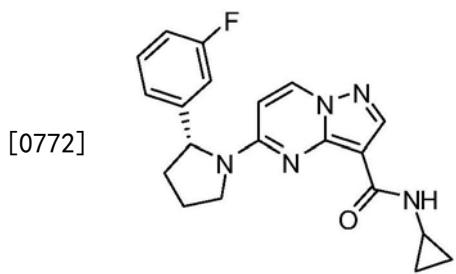
[0767] 实施例36



[0769] (R)-N-叔丁基-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0770] 用如实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备E),得到呈白色固体的标题化合物(33mg,74%产率)。MS(apci)m/z=382.1(M+H)。

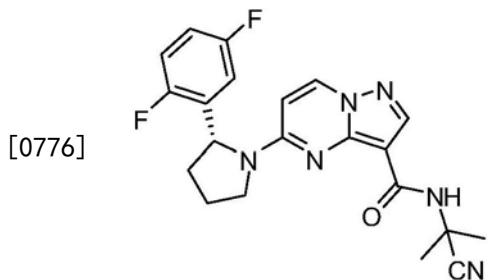
[0771] 实施例37



[0773] (R)-N-环丙基-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0774] 用如实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备E)和环丙胺,得到呈白色固体的标题化合物(23mg,54%产率)。MS(apci)m/z=366.1(M+H)。

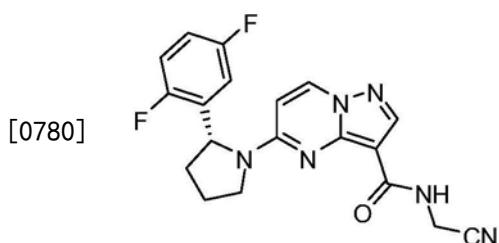
[0775] 实施例38



[0777] (R)-N-(2-氰基丙-2-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0778] 用实施例1所述的方法进行制备,用2-氨基-2-甲基丙腈取代叔丁胺。使粗产物进行制备型TLC纯化,先用EtOAc再用10%MeOH/EtOAc洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(15mg,41%产率)。MS (apci) m/z=411.1 (M+H)。

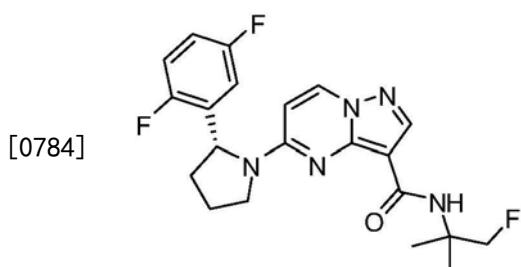
[0779] 实施例39



[0781] (R)-N-(氰基甲基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0782] 用实施例1所述的方法进行制备,用2-氨基乙腈取代叔丁胺,得到呈白色固体的最终产物(31mg,94%产率)。MS (apci) m/z=383.0 (M+H)。

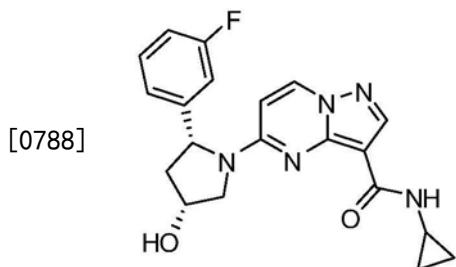
[0783] 实施例40



[0785] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1-氟-2-甲基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0786] 用实施例1所述的方法进行制备,用1-氟-2-甲基丙-2-胺取代叔丁胺,得到呈白色固体的标题化合物(31mg,84%产率)。MS (apci) m/z=418.0 (M+H)。

[0787] 实施例41



[0789] N-环丙基-5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0790] 步骤A: (R)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-4-氯丁腈的制备。将叔丁基二甲基甲硅烷甲腈(20.0g, 142mmol)、(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷(13.1g, 142mmol)和四丁基氯化铵(0.380g, 1.42mmol)混合并在100℃下加热15小时。冷却后,浓缩粗制混合物,并对残余物进行硅胶柱纯化,用5%EtOAc/己烷洗脱,得到呈澄清油状的(R)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-4-氯丁腈(17.9g, 54%)。

[0791] 步骤B: (R)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-5-(3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯的制备。通过注射器将(3-氟苯基)溴化镁(203mL, 102mmol, 0.5M乙醚)缓慢地加入含(R)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-4-氯丁腈(9.50g, 40.6mmol)的MTBE(120mL)溶液中。将反应搅拌2小时并且在15分钟内缓慢地加入DME(35mL),然后加入EtOH(23mL)。搅拌过夜后,加入盐水(50mL)和1M NaOH(50mL)并搅拌该反应1小时。硅藻土垫过滤该反应混合物并用EtOAc冲洗收集的固体。用1N NaOH和盐水冲洗滤液,相分离纸过滤并浓缩以得到标题化合物,其直接用于下一步骤。MS (apci) m/z=294.2 (M+H)。

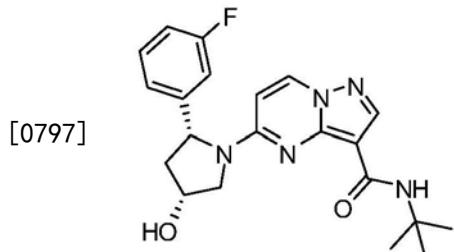
[0792] 步骤C: (2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-2-(3-氟苯基)吡咯烷的制备。将(R)-3-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-5-(3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-吡咯(6.21g, 21.2mmol)溶于甲醇(100 mL)和AcOH(10 mL)中。将反应冷却至-78℃,并以小份缓慢地加入硼氢化钠(2.00 g, 52.9 mmol)。让该反应升温至室温并过夜。浓缩反应混合物,并用EtOAc和1N NaOH稀释残余物。加入另外的NaOH颗粒以碱化水层。分离有机层,并用EtOAc萃取水层。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并浓缩。使残余油状物进行硅胶层析纯化,用5%MeOH/EtOAc洗脱,得到棕色油状的(2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-2-(3-氟苯基)吡咯烷(4.82 g, 77.1%)。MS (apci) m/z=296.1 (M+H)。

[0793] 步骤D: 5-((2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。根据制备C的方法进行制备,在步骤A中使用(2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-2-(3-氟苯基)吡咯烷。MS (apci) m/z=485.1 (M+H)。

[0794] 步骤E: 5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将5-((2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅氧基)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(205 mg, 0.422 mmol)悬浮于EtOH(2.0 mL)中,并且加入1M LiOH(0.845 mL, 0.845 mmol)。将该混合物在回流下加热4小时,并加入另一份1M LiOH(0.845 mL, 0.845 mmol)。将该混合物在回流下加热过夜,冷却至室温并浓缩。用水稀释残余物并用2N HCl处理混合物以达到pH 1。用DCM和EtOAc萃取混合物并用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的萃取物,过滤并浓缩,得到呈淡橘色固体的5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(124 mg, 86%)。

[0795] 步骤F:N-环丙基-5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例1所述的方法进行制备,使用5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸,并用环丙胺取代叔丁胺,得到呈白色固体的最终产物(15 mg,66%产率)。MS (apci) m/z=382.1 (M+H)。

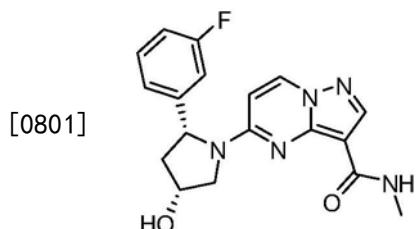
[0796] 实施例42



[0798] N-叔丁基-5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0799] 用实施例1所述的方法进行制备,使用5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与叔丁胺,得到呈白色固体的最终产物(24mg,100%产率)。MS (apci) m/z=398.1 (M+H)。

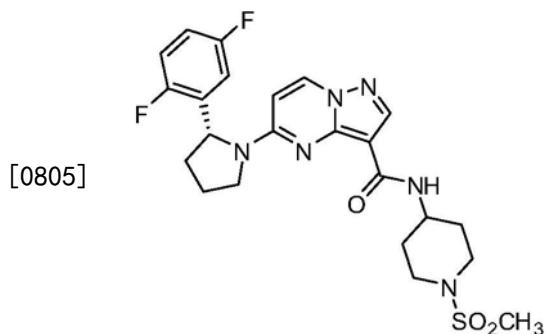
[0800] 实施例43



[0802] 5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0803] 用实施例1所述的方法进行制备,使用5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与甲胺,得到呈白色固体的最终产物(9.4mg,45%产率)。MS (apci) m/z=356.1 (M+H)。

[0804] 实施例44

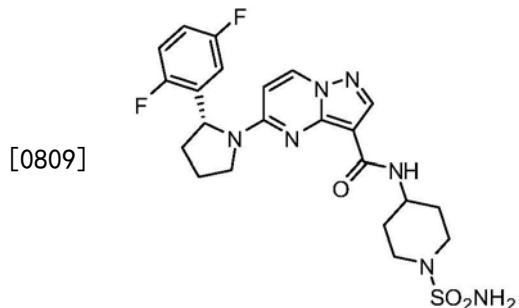


[0806] (R)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基-N-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0807] 用实施例1所述的方法进行制备,使用1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺盐酸盐(1.5当量)。

在进行 $\text{SiO}_2$ 柱纯化后(用50% $\text{EtOAc}$ -己烷,然后用 $\text{EtOAc}$ ,再用10% $\text{MeOH}$ - $\text{EtOAc}$ 洗脱),分离出呈白色固体的标题化合物(83%产率)。MS (apci)  $m/z=505.0$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

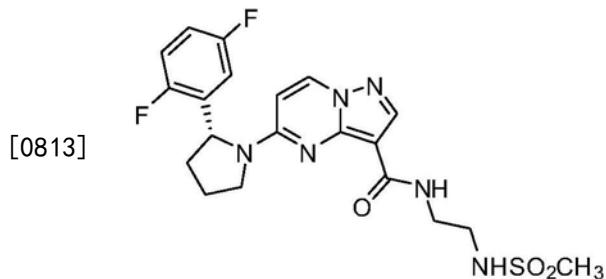
[0808] 实施例45



[0810] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1-碘酰基哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0811] 用实施例1所述的方法进行制备,使用4-氨基哌啶-1-碘酰胺(1.5当量)。在进行 $\text{SiO}_2$ 柱纯化后(用50% $\text{EtOAc}$ -己烷,然后用 $\text{EtOAc}$ ,再用10% $\text{MeOH}$ - $\text{EtOAc}$ 洗脱),分离出呈白色固体的标题化合物(80%产率)。MS (apci)  $m/z=506.0$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

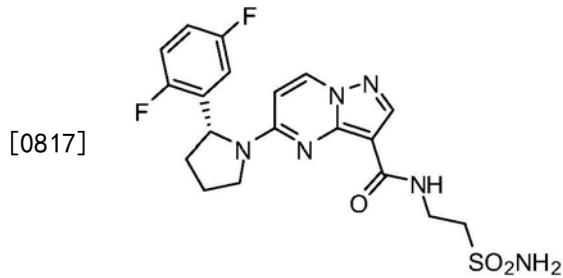
[0812] 实施例46



[0814] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0815] 用实施例1所述的方法进行制备,使用N-(2-氨基乙基)甲烷磺酰胺盐酸盐(2.0当量)。在进行 $\text{SiO}_2$ 柱纯化后(用50% $\text{EtOAc}$ -己烷,然后用 $\text{EtOAc}$ ,再用10% $\text{MeOH}$ - $\text{EtOAc}$ 洗脱),分离出呈白色固体的标题化合物(67%产率)。MS (apci)  $m/z=465.0$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0816] 实施例47

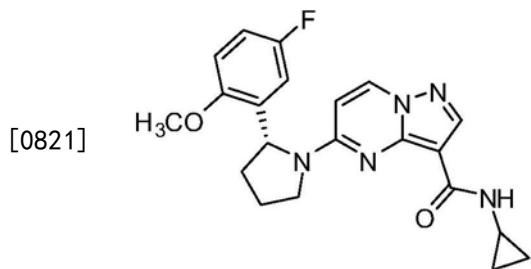


[0818] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-磺酰乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0819] 用实施例1所述的方法进行制备,使用2-氨基乙烷磺酰胺(2.0当量)。在通过 $\text{SiO}_2$ 柱纯化后(用50% $\text{EtOAc}$ -己烷,然后用 $\text{EtOAc}$ ,再用10% $\text{MeOH}$ - $\text{EtOAc}$ 洗脱),分离出呈白色固

体的标题化合物(67%产率)。MS (apci)  $m/z=451.0$  ( $M+H$ )。

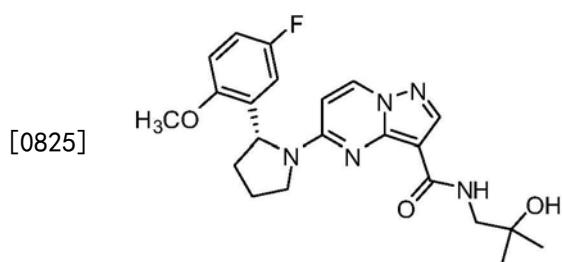
[0820] 实施例48



[0822] (R)-N-环丙基-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0823] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备G)和环丙胺,得到呈白色固体的标题化合物(19mg,68%产率)。MS (apci)  $m/z=396.0$  ( $M+H$ )。

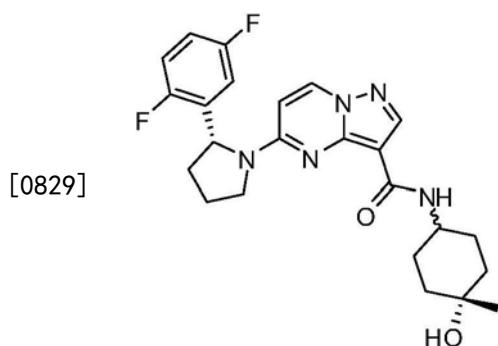
[0824] 实施例49



[0826] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0827] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备G)和1-氨基-2-甲基丙-2-醇,得到呈白色固体的标题化合物(17mg,55%产率)。MS (apci)  $m/z=428.1$  ( $M+H$ )。

[0828] 实施例50



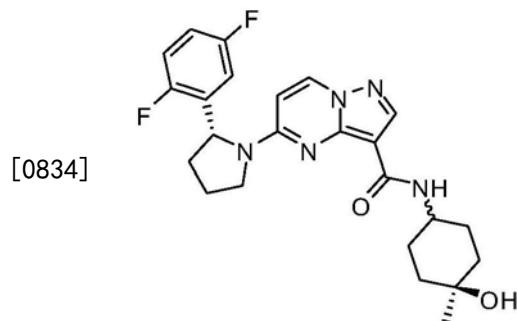
[0830] 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(4-羟基-4-甲基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(非对映异构体1)

[0831] 步骤A:非对映异构体4-羟基-4-甲基环己基氨基甲酸叔丁酯的制备。将含4-氧环己基氨基甲酸叔丁酯(1.20g,5.63mmol)的无水THF(28.1mL,5.63mmol)溶液冷却到-78°C并加入3.0M MeMgCl(5.72mL,17.2mmol)。使该反应混合物升温至室温并搅拌48小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)淬灭该反应并真空浓缩。用水和DCM稀释残余物,并加入固体柠檬酸直至相分

离。移除有机层并用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 、水和盐水冲洗。用 $\text{MgSO}_4$ 干燥该溶液，过滤并浓缩以得到呈白色固体的非对映异构体产物的混合物。使用硅胶层析分离该两个非对映异构体，用20-80% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ 梯度洗脱：次要异构体(45.1mg, 7%产率)，主要异构体(113mg, 18%产率)。MS (apci)  $m/z = 130.0$  ( $\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$ )。

[0832] 步骤B：5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(4-羟基-4-甲基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(非对映异构体1)的制备。将来自步骤A的次要异构体(45.1mg, 0.197mmol)溶于DCM(1.0mL)中并加入含4N HCl的二噁烷(492 $\mu\text{L}$ , 1.97mmol)。室温下搅拌该反应混合物1小时并浓缩，得到4-氨基-1-甲基环己醇(次要异构体)。根据实施例1所述的步骤，使4-氨基-1-甲基环己醇与(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备C)反应，得到呈白色固体的标题产物(14mg, 48%产率)。MS (apci)  $m/z = 456.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

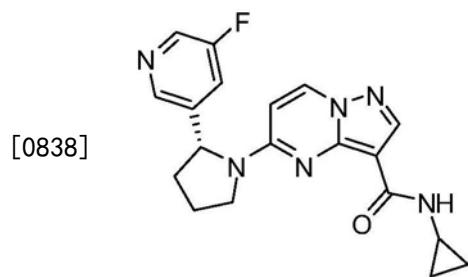
### [0833] 实施例51



[0835] 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(4-羟基-4-甲基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(非对映异构体2)

[0836] 将来自实施例50步骤A的主要异构体(45.1mg, 0.197mmol)溶于DCM(1.0mL)中并加入含4N HCl的二噁烷(492 $\mu\text{L}$ , 1.97mmol)。室温下搅拌该反应混合物1小时并浓缩，得到4-氨基-1-甲基环己醇(主要异构体)。根据实施例1所述的步骤，使4-氨基-1-甲基环己醇与(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备C)反应，得到呈白色固体的标题产物(10.7mg, 38%产率)。MS (apci)  $m/z = 456.1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )。

### [0837] 实施例52

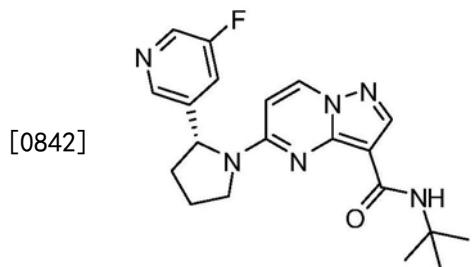


[0839] (R)-N-环丙基-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0840] 将环丙胺(10.5mg, 0.183mmol)加入含(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I, 30.0mg, 0.092mmol)与HATU(52.1mg, 0.137mmol)的无水DMF(0.5mL)溶液中，然后添加二异丙基乙胺(35.5mg, 0.275mmol)。在 $\text{N}_2$ 氛围下搅拌该混合物43小时。使粗混合物进行反相层析纯化，用0-50%乙腈/水洗脱，得到呈白色固体的标

题化合物(26mg, 78%产率)。MS (apci) m/z=367.0 (M+H)。

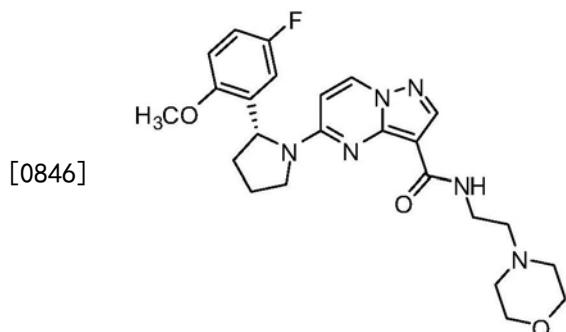
[0841] 实施例53



[0843] (R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0844] 用实施例1所述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与2-甲基丙-2-胺, 得到呈白色固体的标题化合物(23mg, 67%产率)。MS (apci) m/z=383.1 (M+H)。

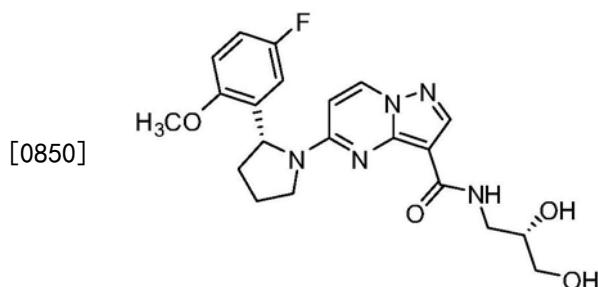
[0845] 实施例54



[0847] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0848] 用实施例4所述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备G)与2-吗啉基乙胺(1.5当量)。获得呈白色固体的标题化合物(65%产率)。MS (apci) m/z=469.1 (M+H)。

[0849] 实施例55

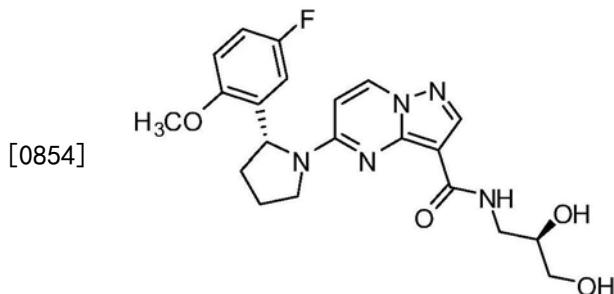


[0851] N-((S)-2,3-二羟丙基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0852] 用实施例1的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备G)与(S)-3-氨基丙-1,2-二醇(2.0当量)。使粗产物进行SiO<sub>2</sub>柱层析纯化, 用EtOAc然后用10%MeOH-EtOAc洗脱, 得到呈白色固体的标题化合物

(53%产率)。MS (apci) m/z=430.1 (M+H)。

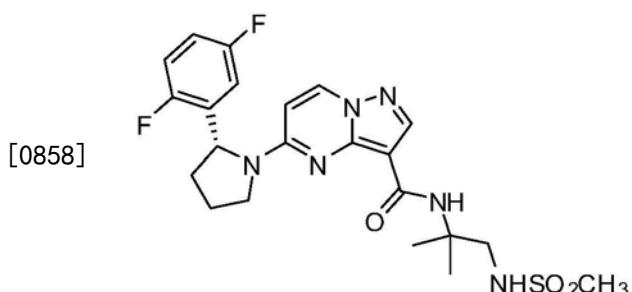
[0853] 实施例56



[0855] N-((R)-2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0856] 用实施例1的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备G)与(R)-3-氨基丙-1,2-二醇(2.0当量)。使粗产物进行SiO<sub>2</sub>柱层析纯化,用EtOAc然后用10%MeOH-EtOAc洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(46%产率)。MS (apci) m/z=430.1 (M+H)。

[0857] 实施例57



[0859] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-1-(甲基磺酰胺基)丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

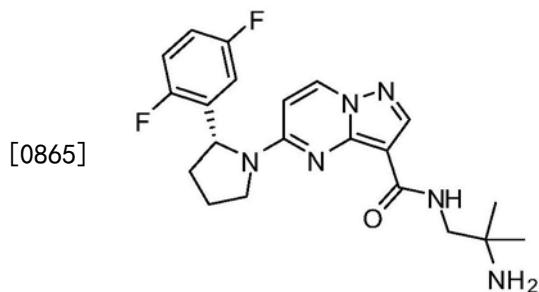
[0860] 步骤A:2-氨基-2-甲基丙基氨基甲酸叔丁酯的制备。将叔丁基苯基碳酸酯(0.421mL,2.270mmol)加入含2-甲基丙-1,2-二胺(200mg,2.270mmol)的EtOH(4.5mL)溶液中,并将该反应混合物在回流下加热过夜。浓缩混合物并用水稀释残余物。用2N HCl酸化该混合物至pH 4并用DCM冲洗。用1M NaOH(2mL)处理水层并用DCM萃取。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤并浓缩,得到呈无色油的2-氨基-2-甲基丙基氨基甲酸叔丁酯(158mg,37%产率)。MS (apci) m/z=188.9 (M+H)。

[0861] 步骤B:(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙基氨基甲酸叔丁酯的制备。用实施例1所述的方法进行制备,使用2-氨基-2-甲基丙基氨基甲酸叔丁酯,得到呈无色油的标题化合物(109mg,100%产率)。MS (apci) m/z=515.2 (M+H)。

[0862] 步骤C:(R)-N-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐的制备。将(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)-2-甲基丙基氨基甲酸叔丁酯(109mg,0.212mmol)溶于DCM(1.0mL)中并加入含4N HCl的二噁烷(0.530mL,2.12mmol)。室温下搅拌该混合物4小时,并浓缩以得到标题化合物(105mg)。MS (apci) m/z=415.2 (M+H)。

[0863] 步骤D: (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-1-(甲基磺酰胺基)丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将(R)-N-(1-氨基-2-甲基丙-2-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐(24.0mg, 0.0532mmol)溶于DCM(0.53mL)中,依次加入三乙胺(15.2μL, 0.109mmol)及MeSO<sub>2</sub>Cl(4.34μL, 0.0559mmol)。室温下搅拌混合物2小时,并用EtOAc稀释。用水和盐水冲洗该混合物,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩该溶液,得到呈白色固体的标题化合物(8.0mg, 30%产率)。MS(apci) m/z=493.1 (M+H)。

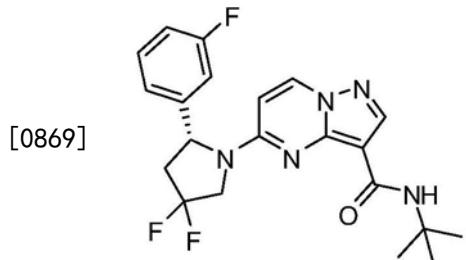
[0864] 实施例58



[0866] (R)-N-(2-氨基-2-甲基丙基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0867] 用实施例1所述的方法进行制备,使用2-甲基丙-1,2-二胺。使粗产物进行反相层析纯化,用0-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(3.9mg, 6.0%产率)。MS(apci) m/z=415.1 (M+H)。

[0868] 实施例59



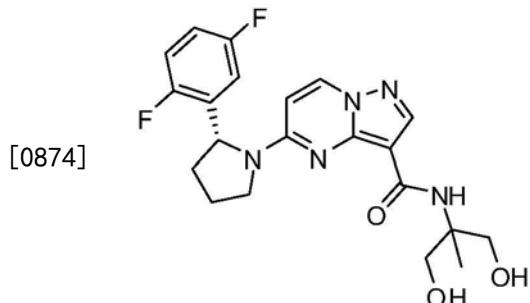
[0870] (R)-N-叔丁基-5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0871] 步骤A: (R)-N-叔丁基-5-(2-(3-氟苯基)-4-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备:室温下,将含N-叔丁基-5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例42, 10mg, 0.025mmol)与Dess-Martin试剂(16mg, 0.038mmol)的DCM(2.0mL)溶液搅拌过夜。加入1N NaOH(2.5mL)并搅拌该反应30分钟。加入盐水(2.5mL)并使反应通过玻璃料相分离器过滤,用数份DCM冲洗。浓缩DCM溶液并对残余物进行反相层析纯化(20-70%乙腈/水),得到呈澄清油的标题化合物(2.7mg、27%产率)。MS(apci) m/z=396.0 (M+H)。

[0872] 步骤B: (R)-N-叔丁基-5-(4,4-二氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备:将(R)-N-叔丁基-5-(2-(3-氟苯基)-4-氧代吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(1.40mg, 3.54μmol)与双-(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(1.57mg,

7.08 $\mu$ mol)于DCM(2.0mL)中混合，并使该反应在室温下搅拌过夜。加入1N NaOH(1.0mL)并将该反应搅拌30分钟。加入盐水(1.0mL)并使混合物通过玻璃料相分离器过滤，用数份DCM冲洗。浓缩DCM溶液并对残余物进行反相层析纯化(0-70%乙腈/水)，得到呈白色固体的标题化合物(1.30mg, 88.0%产率)。MS (apci) m/z=418.1 (M+H)。

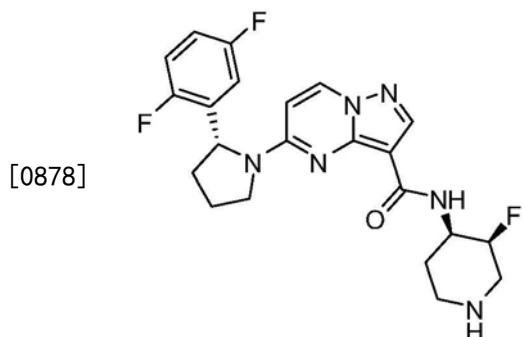
[0873] 实施例60



[0875] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0876] 根据实施例1的方法进行制备，使用2-氨基-2-甲基丙-1,3-二醇(2.0当量)。使粗产物进行SiO<sub>2</sub>柱层析纯化，用EtOAc然后用10%MeOH-EtOAc洗脱，得到呈白色固体的标题化合物(54%产率)。MS (apci) m/z=432.1 (M+H)。

[0877] 实施例61

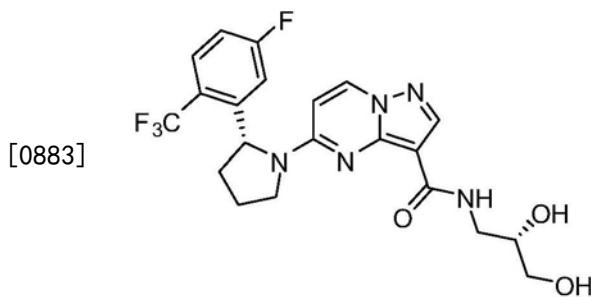


[0879] 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0880] 步骤A: (3S,4R)-4-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备。根据实施例1的方法进行制备，使用(3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5当量)。获得呈白色固体的标题化合物(79%产率)。MS (apci) m/z=545.21 (M+H)。

[0881] 步骤B: 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐的制备。将含4M HC1的二噁烷(0.460mL, 1.85mmol)加入来自步骤A的标题化合物(50.0mg, 0.092mmol)的EtOAc(1.5mL)溶液中，并在室温下搅拌该混合物6小时(生成白色沉淀物)。用无水Et<sub>2</sub>O(2倍体积)稀释混合物并进行超声波处理，得到细白悬浮液。收集固体，用无水Et<sub>2</sub>O冲洗并真空干燥，得到呈白色固体的标题化合物(42mg, 95%产率)。MS (apci) m/z=445.1 (M+H)。

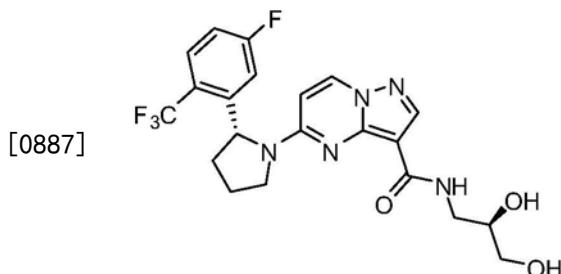
[0882] 实施例62



[0884] N-((S)-2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0885] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备M)和(S)-3-氨基丙-1,2-二醇。使粗产物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(26mg,73%产率)。MS(apci) m/z=468.1 (M+H)。

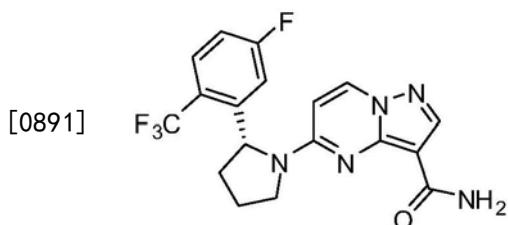
[0886] 实施例63



[0888] N-((R)-2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0889] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备M)与(R)-3-氨基丙-1,2-二醇。使粗产物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(34mg,73%产率)。MS(apci) m/z=468.1 (M+H)。

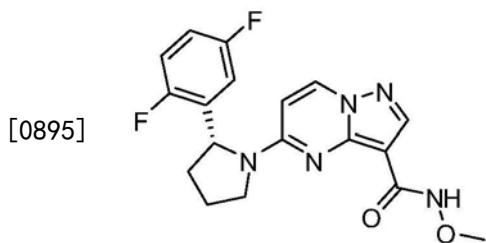
[0890] 实施例64



[0892] (R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0893] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备M)与氯化铵。使粗产物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(23mg,78%产率)。MS(apci) m/z=394.0 (M+H)。

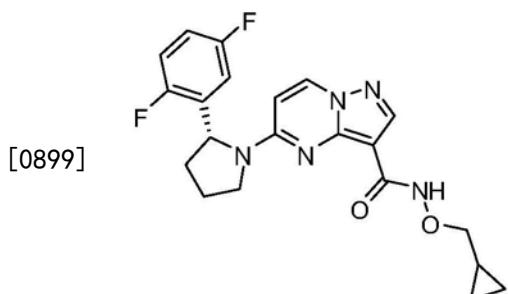
[0894] 实施例65



[0896] (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0897] 用实施例1所述的方法进行制备,使用0-甲基盐酸羟胺(2.0当量)。获得呈白色固体的标题化合物(53%产率)。MS (apci) m/z=374.1 (M+H)。

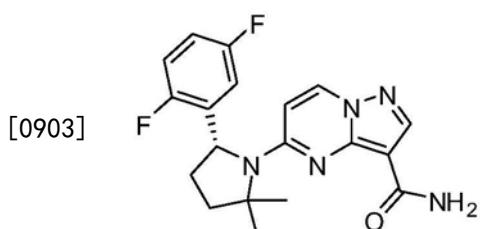
[0898] 实施例66



[0900] (R)-N-(环丙基甲氧基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0901] 用实施例1描述的方法进行制备,使用0-(环丙基甲基)羟基胺(2.0当量)。获得呈白色固体的标题化合物(31%产率)。MS (apci) m/z=414.1 (M+H)。

[0902] 实施例67



[0904] (R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0905] 步骤A: (R)-5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备。用制备A,步骤A所述的方法进行制备,用2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯取代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,得到呈白色固体的标题化合物(640mg,37%产率)。MS (apci) m/z=212.1 (M+H-Boc)。

[0906] 步骤B: (R)-5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷盐酸盐的制备。用如制备A,步骤B所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,得到标题化合物(420mg,97%产率)。MS (apci) m/z=212.1 (M+H)。

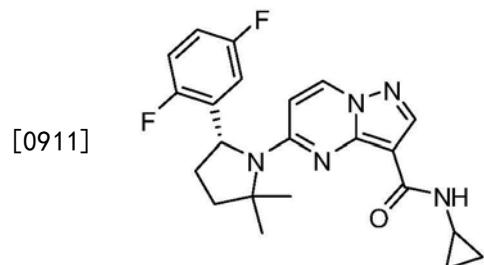
[0907] 步骤C: (R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将(R)-5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷HC1盐(300mg,1.21mmol)、二异丙基乙胺(423μl,2.42mmol)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

(273mg, 1.21mmol) 和异丙醇(2.0mL)装入密封的压力管中。将该管密封并在160℃下加热该混合物3天。加入另外的5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(273mg, 1.21mmol)并使该反应在160℃下加热2天。浓缩反应混合物并对残余物进行反相HPLC纯化(用0-60%乙腈/H<sub>2</sub>O洗脱), 得到呈米色固体的标题化合物(136mg, 28%)。MS (apci) m/z=401.1 (M+H)。

[0908] 步骤D: (R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将(R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(136mg, 0.340mmol)溶于MeOH(5.0mL)中并加入1N NaOH(3.40mL, 3.40mmol)。将该反应在室温下搅拌5天, 然后回流下加热4小时。冷却反应混合物, 并将该反应混合物倒入盐水(10mL)与2N HCl(5mL)的混合物中, 并用DCM萃取。使合并的有机萃取物通过PS纸过滤, 并浓缩而得到呈米色固体的标题化合物(123mg, 97%产率)。MS (apci) m/z=373.0 (M+H)。

[0909] 步骤E: (R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例1所述的方法进行制备, 使用(R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与氯化铵。使粗产物进行反相HPLC(0-70%乙腈/水)纯化, 得到标题化合物(8.5mg, 33%产率)。MS (apci) m/z=372.1 (M+H)。

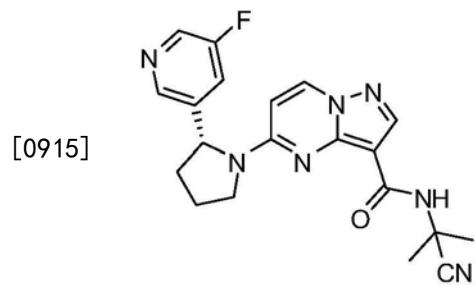
[0910] 实施例68



[0912] (R)-N-环丙基-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0913] 用实施例1描述的方法进行制备, 步骤D中使用(R)-5-(5-(2,5-二氟苯基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸和环丙胺。使粗产物进行反相HPLC(0-70%乙腈/水)纯化, 得到标题化合物(11mg, 39%产率)。MS (apci) m/z=412.1 (M+H)。

[0914] 实施例69

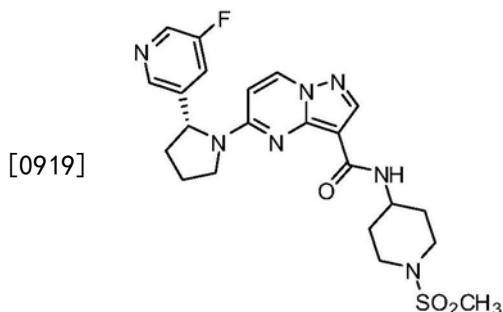


[0916] (R)-N-(2-氰基丙-2-基)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0917] 用实施例1描述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与2-氨基-2-甲基丙腈, 得到呈白色固体的标题化合物

(21mg, 57%产率)。MS (apci) m/z=394.1 (M+H)。

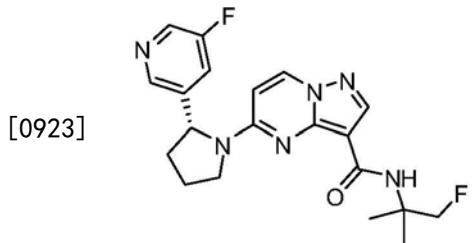
[0918] 实施例70



[0920] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0921] 用实施例1描述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺, 得到呈白色固体的标题化合物(44mg, 100%产率)。MS (apci) m/z=488.1 (M+H)。

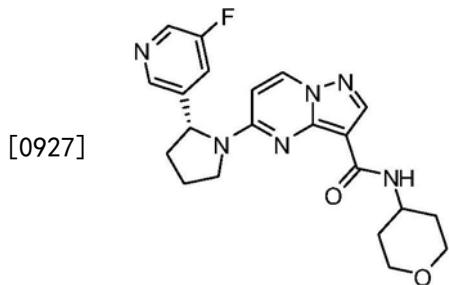
[0922] 实施例71



[0924] (R)-N-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0925] 用实施例1描述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与1-氟-2-甲基丙-2-胺, 得到呈白色固体的标题化合物(37mg, 100%产率)。MS (apci) m/z=401.0 (M+H)。

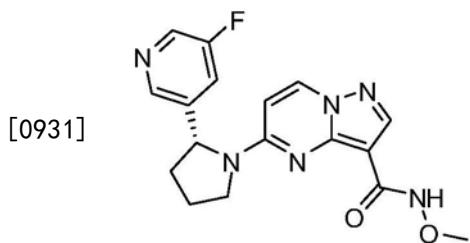
[0926] 实施例72



[0928] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0929] 用如实施例1描述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与四氢-2H-吡喃-4-胺, 得到呈白色固体的标题化合物(34mg, 90%产率)。MS (apci) m/z=411.1 (M+H)。

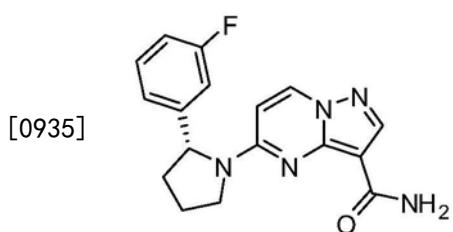
[0930] 实施例73



[0932] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0933] 用如实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与0-甲基羟胺,得到呈白色固体的标题化合物(15mg,35%产率)。MS (apci) m/z=357.0 (M+H)。

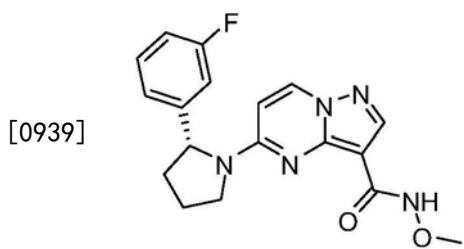
[0934] 实施例74



[0936] (R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0937] 将亚硫酰氯(182mg,1.53mmol)加入(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备E,50.0mg,0.153mmol)在CCl<sub>4</sub>(1.0mL)中的悬浮液中,并使该混合物在回流下加热4小时(5分钟后均质)。将该混合物冷却至室温,并浓缩得到易碎的泡沫状物。将该泡沫状物溶于无水THF(2mL)中,并加入二甲氨基吡啶(DMAP)(3.74mg,0.031mmol)。将无水氨鼓入该混合物中,并搅拌5分钟。密封反应容器,并使反应在室温下搅拌18小时。将该混合物加入H<sub>2</sub>O(4mL)中,并用EtOAc萃取。用1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O和饱和NaCl冲洗合并的萃取物。用MgSO<sub>4</sub>/活性碳干燥该溶液,并通过SiO<sub>2</sub>栓塞过滤(用EtOAc然后用10% MeOH/EtOAc洗脱)。浓缩该溶液,得到呈白色固体的标题化合物(38mg,76%)。MS (apci) m/z=326.0 (M+H)。

[0938] 实施例75

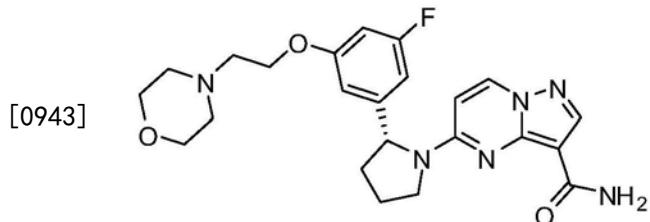


[0940] ((R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0941] 将亚硫酰氯(182mg,1.53mmol)加入(R)-5-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备E,50.0mg,0.153mmol)在CCl<sub>4</sub>(1.5mL)中的悬浮液中,并使该混合物在回流下加热4小时(均质)。将该混合物冷却至室温,并浓缩为易碎的米色泡沫状物。加入DMAP(3.7mg,0.031mmol)、甲基羟胺HCl(38.4mg,0.460mmol)和无水THF(2mL)并混合。加入二异丙基乙胺(79.2mg,0.613mmol),用N<sub>2</sub>冲洗该反应,并在室温下搅拌18小时。用H<sub>2</sub>O

(4mL)稀释该混合物，并用EtOAc萃取，用1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O与饱和NaCl冲洗合并的萃取物。用MgSO<sub>4</sub>/活性碳干燥该溶液并通过SiO<sub>2</sub>栓塞过滤，用EtOAc洗脱。浓缩该混合物，以得到白色泡沫状物，将其溶于最少量的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中并用无水己烷处理，得到细白悬浮液。浓缩该混合物，得到呈白色固体的标题化合物(42mg, 77%)。MS (apci) m/z=356.0 (M+H)。

[0942] 实施例76



[0944] (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0945] 步骤A: (R)-2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备。用如制备A, 步骤A所述的方法进行制备, 用3-溴-5-氟苯基醋酸酯取代2-溴-1,4-二氟苯, 得到标题化合物(10.3g, 62%产率)。MS (apci) m/z=182.1 (M+H-Boc)。

[0946] 步骤B: (R)-3-氟-5-(吡咯烷-2-基)苯酚盐酸盐的制备。将含4N HCl的二噁烷(36.5mL, 146mmol)加入(R)-2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10.3g, 36.5mmol)的DCM(20mL)溶液中, 并将该混合物在室温下搅拌15小时。过滤所生成的沉淀物, 并用DCM冲洗, 得到(R)-3-氟-5-(吡咯烷-2-基)苯酚盐酸盐(5.81g, 73.3%产率)。

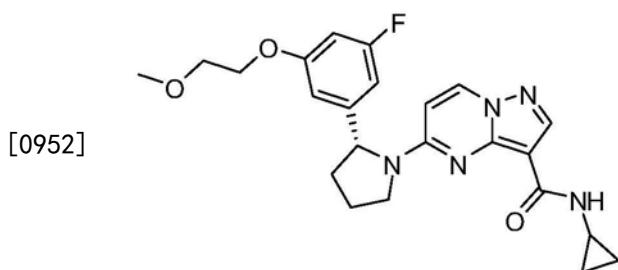
[0947] 步骤C: (R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。用如制备C, 步骤A所述的方法进行制备, 使用(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷和(R)-3-氟-5-(吡咯烷-2-基)苯酚盐酸盐。使粗产物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化, 得到标题化合物(775mg, 94%产率)。MS (apci) m/z=370.9 (M+H)。

[0948] 步骤D: (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将(R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(167mg, 0.451mmol)、4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(168mg, 0.902mmol)与K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(312mg, 2.25mmol)悬浮于DMF(5mL)中, 并在室温下搅拌15小时。使粗反应混合物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化, 得到标题化合物(218mg, 100%产率)。MS (apci) m/z=484.1 (M+H)。

[0949] 步骤E: (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。使用制备C, 步骤B所述的水解条件进行制备。使粗产物进行反相HPLC(0-40%乙腈/水)纯化, 得到标题化合物(208mg, 94%产率)。MS (apci) m/z=456.1 (M+H)。

[0950] 步骤F: (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例1所述的方法进行制备, 使用(R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸氯化铵, 得到呈白色固体的标题化合物(19mg, 69%产率)。MS (apci) m/z=455.1 (M+H)。

[0951] 实施例77



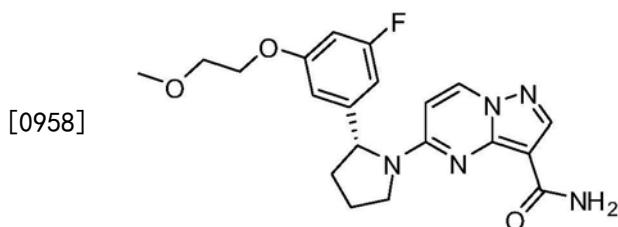
[0953] (R)-N-环丙基-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0954] 步骤A: (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将(R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(实施例76步骤B, 174mg, 0.470mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(196mg, 1.41mmol)与K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(325mg, 2.35mmol)悬浮于DMF(5mL)中，并在室温下搅拌15小时。使粗反应混合物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化，得到标题化合物(183mg, 91%产率)。MS(apci) m/z=429.0 (M+H)。

[0955] 步骤B: (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将(R)-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(178mg, 0.415mmol)悬浮于1N NaOH(5mL)与MeOH(5mL)的混合物中。将该反应混合物在室温下搅拌直至完全，并用2N HCl(25mL)淬灭。用醋酸乙酯萃取混合物，并浓缩合并的有机馏分而得到标题化合物(177mg, 100%产率)。MS(apci) m/z=401.0 (M+H)。

[0956] 步骤C: (R)-N-环丙基-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例1所述的方法进行制备，使用(R)-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与环丙胺，得到呈白色固体的标题化合物(16mg, 52%产率)。MS(apci) m/z=440.1 (M+H)。

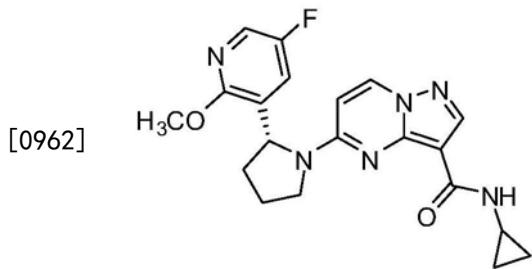
[0957] 实施例78



[0959] (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0960] 用实施例77所述的方法进行制备，步骤C中使用氯化铵。使粗产物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化，得到标题化合物(16mg, 53%产率)。MS(apci) m/z=400.1 (M+H)。

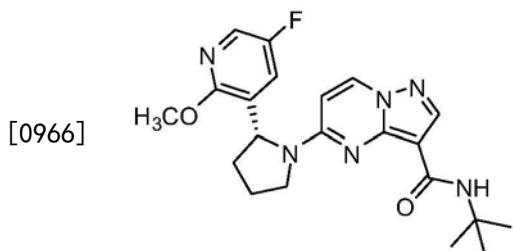
[0961] 实施例79



[0963] (R)-N-环丙基-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0964] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)与环丙胺。浓缩合并的有机萃取物,并对残余物进行反相HPLC(0-70%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(19mg,57%产率)。MS(apci)m/z=397.0(M+H)。

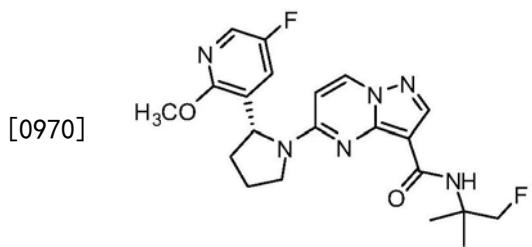
[0965] 实施例80



[0967] (R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0968] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)。浓缩合并的有机萃取物,并对残余物进行反相HPLC(0-80%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(23mg,68%产率)。MS(apci)m/z=413.0(M+H)。

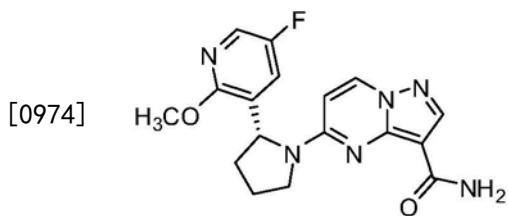
[0969] 实施例81



[0971] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-氟-2-甲基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0972] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)与1-氟-2-甲基丙-2-胺。浓缩合并的有机萃取物,并对残余物进行反相HPLC(0-90%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(28mg,78%产率)。MS(apci)m/z=431.0(M+H)。

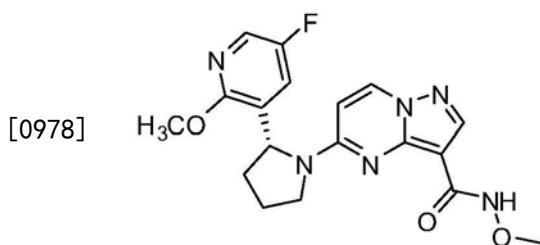
[0973] 实施例82



[0975] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0976] 用实施例1描述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)与含7N NH<sub>3</sub>的MeOH。浓缩合并的有机萃取物,并对残余物进行反相HPLC(0-80%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(15mg,38%产率)。MS(apci) m/z=357.0 (M+H)。

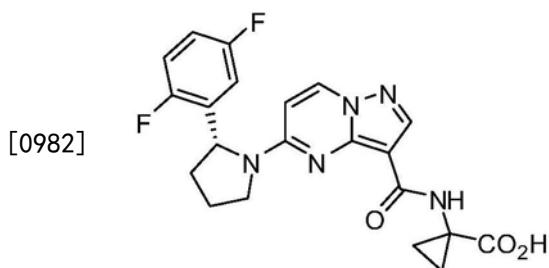
[0977] 实施例83



[0979] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0980] 用实施例1所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)与O-甲基羟胺。浓缩合并的有机萃取物,并对残余物进行反相HPLC(0-80%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(29mg,67%产率)。MS(apci) m/z=387.0 (M+H)。

[0981] 实施例84



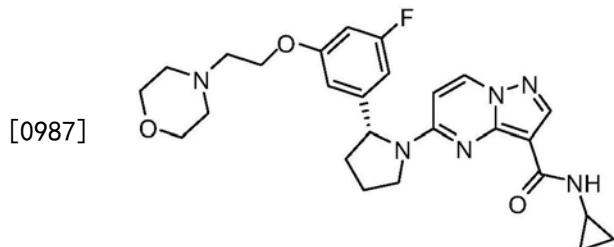
[0983] (R)-1-(5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)环丙烷羧酸

[0984] 步骤A: (R)-1-(5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)环丙烷羧酸乙酯的制备。在合成实施例1所述的步骤中,使用1-氨基环丙烷羧酸乙酯盐酸盐(2.0当量),获得呈白色固体的标题化合物(61%产率)。MS(apci) m/z=456.1 (M+H)。

[0985] 步骤B: (R)-1-(5-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)环丙烷羧酸的制备。将1M LiOH水溶液(0.257mL,257mmol)加入上述酯(39mg,0.086mmol)的2:1THF-MeOH(1.5mL)溶液中,并将该混合物在室温下搅拌18小时。浓缩该混

合物并将残余固体溶于H<sub>2</sub>O(3mL)中。用1M HCl将该溶液处理至pH=3。收集所生成的沉淀物,用水冲洗并真空干燥,得到呈白色固体的标题化合物(31mg,83%)。MS (apci) m/z = 428.0 (M+H)。

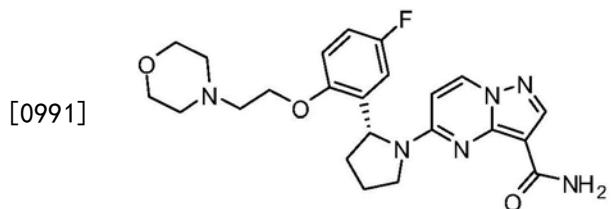
[0986] 实施例85



[0988] (R)-N-环丙基-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0989] 用实施例76所述的方法进行制备,步骤F中用环丙胺取代氯化铵。使粗产物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(30mg,99%产率)。MS (apci) m/z = 495.1 (M+H)。

[0990] 实施例86



[0992] (R)-5-(2-(5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[0993] 步骤A: (R)-2-(2-乙酰氧基-5-氟苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备。用制备A,步骤A所述的方法进行制备,用2-溴-4-氟苯基醋酸酯取代2-溴-1,4-二氟苯,得到标题化合物(5.75g,35%产率)。MS (apci) m/z = 224.1 (M+H-Boc)。

[0994] 步骤B: (R)-4-氟-2-(吡咯烷-2-基)苯酚盐酸盐的制备。根据实施例76,步骤B所述的步骤进行制备,得到标题化合物(2.64g,59.3%产率)。MS (apci) m/z = 182.1 (M+H)。

[0995] 步骤C: (R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。用如制备C,步骤A所述的方法进行制备,使用5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯与(R)-4-氟-2-(吡咯烷-2-基)苯酚盐酸盐。使粗产物进行反相HPLC(0-65%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(686mg,84%产率)。MS (apci) m/z = 371.0 (M+H)。

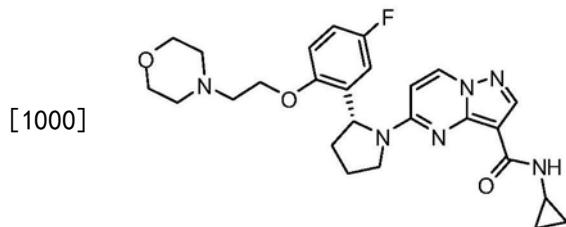
[0996] 步骤D: (R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。根据实施例76,步骤D所述的步骤进行制备,使用(R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯。使粗反应混合物进行反相HPLC(0-60%乙腈/水)纯化,得到标题化合物(250mg,96%产率)。MS (apci) m/z = 484.1 (M+H)。

[0997] 步骤E: (R)-5-(2-(5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸盐酸盐的制备。将1N NaOH(水溶液,6mL)加入(R)-5-(2-(3-氟-5-(2-吗啉基乙

氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(250mg,535mmol)的MeOH(10mL)溶液中。将该反应在室温下搅拌1星期,然后浓缩,用含4N HCl的二噁烷(5mL)处理并浓缩。使粗产物进行反相HPLC(0-50%乙腈/水)纯化,得到标题化合物。MS (apci) m/z=456.1 (M+H)。

[0998] 步骤F: (R)-5-(2-(5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例76,步骤F中所述的方法进行制备,使用((R)-5-(2-(5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸盐酸盐与氯化铵,得到呈白色固体的标题化合物(42.2mg,91%产率)。MS (apci) m/z=455.1 (M+H)。

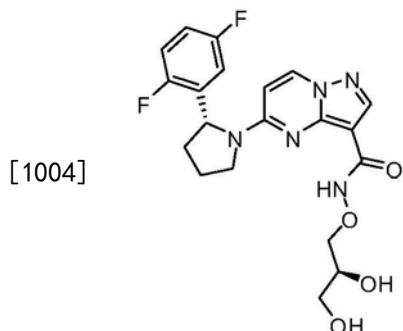
[0999] 实施例87



[1001] (R)-N-环丙基-5-(2-(5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1002] 用实施例76,步骤F所述的方法进行制备,使用((R)-5-(2-(5-氟-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸盐酸盐与环丙胺,得到呈白色固体的标题化合物(35.4mg,70%产率)。MS (apci) m/z=495.1 (M+H)。

[1003] 实施例88



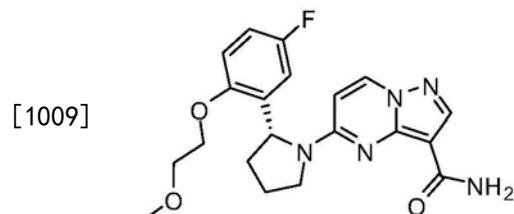
[1005] 5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-2,3-二羟基丙氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1006] 步骤A:5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将亚硫酰氯(0.10mL,1.37mmol)加入(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备C,100mg,0.290mmol)在CCl<sub>4</sub>(1.5mL)中的悬浮液中,并将该混合物在回流下加热2.5小时。将该混合物冷却至室温并浓缩以得到残余的易碎泡沫状物。将该泡沫状物溶于无水THF(2.0mL)中,并将该溶液依次用DMAP、DIEA与(S)-0-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)羟胺(85.5mg,0.581mmol)处理。将该反应在室温下搅拌4.5小时,并浓缩至约0.5mL。用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释该混合物并用50%EtOAc-己烷萃取。用1M HCl、H<sub>2</sub>O、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和饱和NaCl冲洗合并的萃取物。用MgSO<sub>4</sub>与活性碳干燥该溶液,然后通过短SiO<sub>2</sub>栓塞过滤,先用50%EtOAc-己烷然后

用10%MeOH-EtOAc洗脱。浓缩MeOH-EtOAc收集液以得到无色泡沫状物。将该泡沫状物溶于最少量的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中并用己烷处理而得到白色悬浮液。浓缩该悬浮液，真空干燥而得到呈白色固体的标题化合物(137mg,100%)。MS (apci) m/z=474.1 (M+H)。

[1007] 步骤B:5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-2,3-二羟基丙氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将6M HCl(1.0mL)逐滴加入5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(135mg,0.285mmol)的THF(4.0mL)溶液中，并将该混合物在室温下搅拌1.5小时。将该反应混合物浓缩至约1mL并用H<sub>2</sub>O(5mL)稀释。用EtOAc萃取生成的乳白色混合物，并用1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与饱和NaCl冲洗合并的萃取物。用MgSO<sub>4</sub>干燥该EtOAc溶液，并通过覆盖有一层MgSO<sub>4</sub>的装填硅藻土垫过滤。浓缩该溶液以得到无色泡沫状物，将其溶于最少量的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，并用己烷处理，以得到白色悬浮液。浓缩该悬浮液并真空干燥以得到呈白色固体的标题化合物(102mg,82%)。MS (apci) m/z=434.0 (M+H)。

[1008] 实施例89



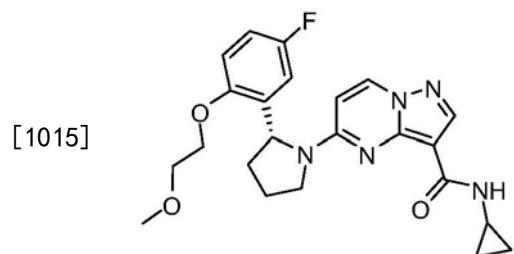
[1010] (R)-5-((2-(5-fluoro-2-(2-methoxyethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-甲酰胺

[1011] 步骤A:(R)-5-((2-(5-fluoro-2-(2-methoxyethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]嘧啶-3-羧酸甲酯的制备。用实施例86，步骤D所述的方法进行制备，用1-溴-2-甲氧基乙烷取代4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐，得到标题化合物(209mg,80%产率)。MS (apci) m/z=415.0 (M+H)。

[1012] 步骤B:(R)-5-((2-(5-fluoro-2-(2-methoxyethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]嘧啶-3-羧酸的制备。用实施例77，步骤B所述的方法，由(R)-5-((2-(5-fluoro-2-(2-methoxyethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]嘧啶-3-羧酸甲酯进行制备，得到标题化合物(163mg,84%产率)。MS (apci) m/z=401.0 (M+H)。

[1013] 步骤C:(R)-5-((2-(5-fluoro-2-(2-methoxyethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例76，步骤F所述的方法进行制备，使用(R)-5-((2-(5-fluoro-2-(2-methoxyethyl)phenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]嘧啶-3-羧酸与氯化铵，得到呈白色固体的标题化合物(32.6mg,55%产率)。MS (apci) m/z=400.1 (M+H)。

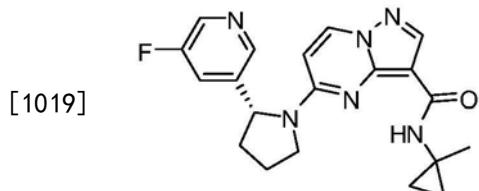
[1014] 实施例90



[1016] (R)-N-环丙基-5-(2-(5-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1017] 用实施例89,步骤C所述的方法进行制备,用环丙胺取代氯化铵,得到呈白色固体的标题化合物(7.9mg,12%产率)。MS (apci) m/z=495.1 (M+H)。

[1018] 实施例91



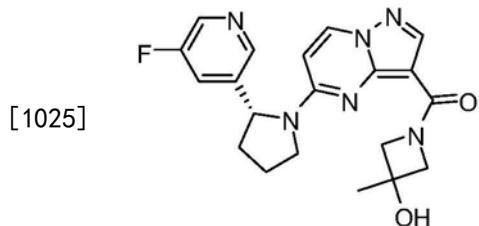
[1020] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1021] 步骤A:1-甲基环丙基氨基甲酸叔丁酯的制备。在氮气下,将叠氮磷酸二苯酯(2.63mL,12.2mmol)加入含1-甲基环丙羧酸(1.22g,12.2mmol)与TEA(1.70mL,12.2mmol)的混合物的无水叔丁醇(25mL,12.2mmol)中,先在50℃下加热15分钟,然后在100℃下加热16小时。冷却至室温后,浓缩该反应。将粗产物溶于乙醚(50mL)中,用饱和NaHCO<sub>3</sub>与水(分别为50mL)冲洗,并干燥(MgSO<sub>4</sub>),得到呈白色固体的粗产物(0.81g,38%产率),其不需进一步纯化而直接用于下一步骤。

[1022] 步骤B:1-甲基环丙胺盐酸盐的制备。将1-甲基环丙基氨基甲酸酯(250mg,1.46mmol)的HCl(4N二噁烷,3.65mL,14.6mmol)溶液在室温下搅拌1小时。然后将其浓缩,用乙醚研碎并过滤,得到呈白色固体的产物(78mg,50%)。

[1023] 步骤C:(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将1-甲基环丙胺盐酸盐(4.14mg,0.0385mmol)和DIEA(0.0168mL,0.0962mmol)加入含(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,10.5mg,0.0321mmol)和HATU(14.6mg,0.0385mmol)的DMF(0.6mL)溶液中。搅拌10分钟后,将该反应混合物直接进行反相层析纯化(5至50%乙腈/水),得到呈白色固体的最终产物(10mg,82%)。LCMS (apci) m/z=381.1 (M+H)。

[1024] 实施例92

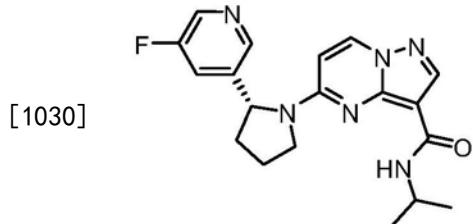


[1026] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基-3-甲基吖丁啶-1-基)甲酮

[1027] 步骤A:2,2,2-三氟醋酸3-甲基吖丁啶-3-醇酯的制备。将TFA(0.14mL,1.82mmol)和Pd(OH)<sub>2</sub>/C(0.127g,0.182mmol)加入1-二苯甲基-3-甲基吖丁啶-3-醇(0.46g,1.82mmol)的EtOH(15mL)溶液中。使该反应在室温下经Parr振荡器进行氢化反应(50psi)并过夜。过滤该反应混合物,浓缩并用Et<sub>2</sub>O研碎。过滤该细白固体,得到呈TFA盐的产物。

[1028] 步骤B: (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基(3-羟基-3-甲基吖丁啶-1-基)甲酮的制备。在室温下,将HATU(118mg,0.31mmol)和2,2,2-三氟醋酸3-甲基吖丁啶-3-醇酯(63mg,0.31mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,85mg,0.26mmol)的DMF(1.0mL)溶液中,然后在0℃下加入DIEA(0.14mL,0.78mmol)。在室温下搅拌5分钟后,使该反应直接进行反相层析纯化(5至45%乙腈/水),得到呈白色固体的最终产物(84mg,82%)。LCMS(apci)m/z=397.1(M+H)。

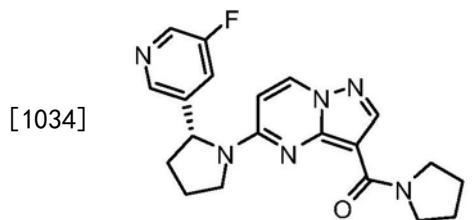
[1029] 实施例93



[1031] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1032] 在室温下,将HATU(112mg,0.293mmol)与丙-2-胺(0.0250mL,0.293mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,80mg,0.244mmol)的DMF(1.0mL)溶液中,然后在0℃下逐滴加入DIEA(0.128mL,0.733mmol)。室温下搅拌5分钟后,将该反应倒入1:1水/饱和NaHCO<sub>3</sub>(15mL)中,并分层。用EtOAc(3×15mL)萃取水层。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机层,过滤并浓缩。使粗产物进行反相层析纯化(5至54%乙腈/水),得到呈白色固体的最终产物(26mg,29%)。LCMS(apci)m/z=369.1(M+H)。

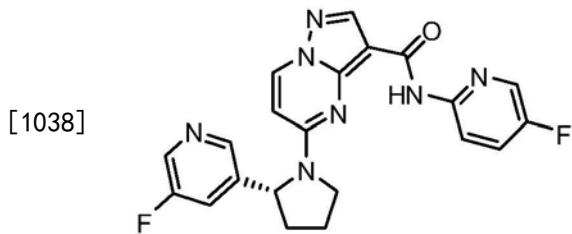
[1033] 实施例94



[1035] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基(吡咯烷-1-基)甲酮

[1036] 将HOBT(41mg,0.31mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,50mg,0.15mmol)的无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)溶液中,然后加入EDCI(88mg,0.46mmol)。将该溶液搅拌15分钟,用三乙胺(64μL,0.46mmol)处理,然后用吡咯烷(38μL,0.46mmol)处理。室温搅拌过夜后,使反应混合物在饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)之间分配。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10mL)萃取水层。用盐水(10mL)冲洗合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。使粗产物进行硅胶层析(2至5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化,得到呈白色固体的最终产物(38mg,65%)。LCMS(apci)m/z=381.1(M+H)。

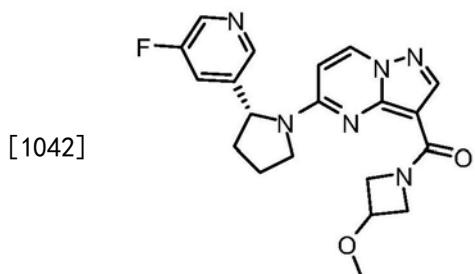
[1037] 实施例95



[1039] (R)-N-(5-氟吡啶-2-基)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1040] 在室温下,将5-氟吡啶-2-胺(10mg,0.092mmol)加入含(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,25mg,0.076mmol)与HATU(35mg,0.092mmol)的DMF(0.25mL)溶液中,然后逐滴加入DIEA(0.040mL,0.23mmol)。将该反应在70℃下加热过夜,冷却,并直接进行反相层析纯化(5至66%乙腈/水),得到呈白色固体的最终产物(25mg,78%)。LCMS(apci)m/z=422.0(M+H)。

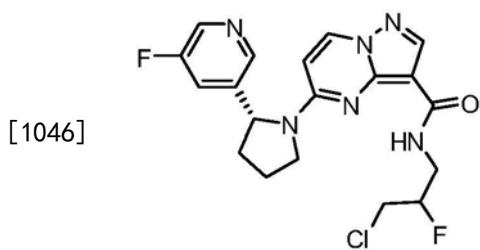
[1041] 实施例96



[1043] 步骤A:2,2,2-三氟醋酸3-甲氧基吖丁啶酯的制备。将3-甲氧基吖丁啶-1-羧酸叔丁酯(270mg,1.44mmol)的1:1TFA/DCM(1mL)溶液在室温下搅拌1小时并浓缩。在假设定量产率下,将该粗产物直接用于下一步骤。

[1044] 步骤B:(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基(3-甲氧基吖丁啶-1-基)甲酮的制备。将2,2,2-三氟醋酸3-甲氧基吖丁啶酯(22mg,0.11mmol)加入含(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,30mg,0.092mmol)与HATU(42mg,0.11mmol)的DMF(0.3mL)溶液中,然后逐滴加入DIEA(0.048mL,0.27mmol)。室温下搅拌30分钟后,使该反应直接进行反相层析纯化(5至50%乙腈/水),得到呈白色固体的最终产物(25mg,69%)。LCMS(apci)m/z=397.1(M+H)。

[1045] 实施例97

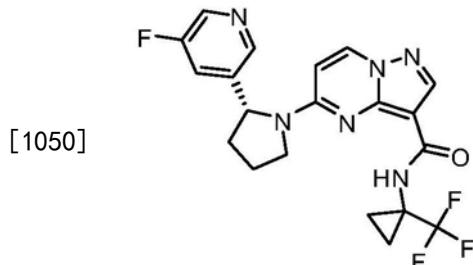


[1047] N-(3-氯-2-氟丙基)-5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1048] 在室温下,将3-氟吖丁啶盐酸盐(12mg,0.11mmol)加入含(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,30mg,0.092mmol)与HATU(42mg,

0.11mmol)的DMF溶液(0.3mL)溶液中,接着加入DIEA(0.048mL,0.27mmol)。搅拌2小时后,使该反应直接进行反相层析纯化(5至58%乙腈/水),得到呈白色固体的产物(8.8mg,23%)。认为分离产物是吖丁啶起始物的开环造成。LCMS (apci)  $m/z = 421.0$  ( $M+H$ )。

[1049] 实施例98



[1051] (R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(三氟甲基)环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

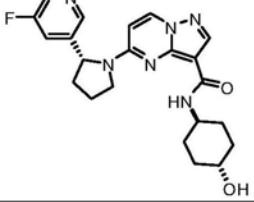
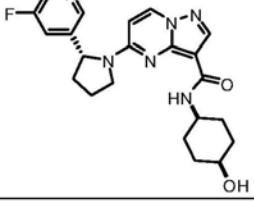
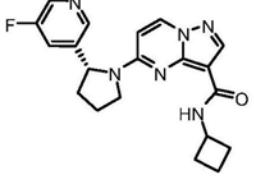
[1052] 步骤A:1-(三氟甲基)环丙基氨基甲酸叔丁酯的制备。在室温下,于氮气中,将叠氮磷酸二苯酯(0.462mL,2.14mmol)逐滴加入1-(三氟甲基)环丙烷羧酸(300mg,1.95mmol)、TEA(0.271mL,1.95mmol)和4A分子筛在无水叔丁醇(4mL)中的搅拌混合物中。将该反应加热至回流并保持18小时,然后冷却,过滤,并浓缩,将残余物溶于乙乙醚(20mL)中。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 和水(分别为20mL)冲洗有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩,得到呈白色固体的粗产物(0.32g,72%)。该粗产物不需进一步纯化而直接用于下一步骤。

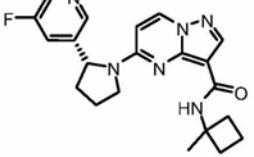
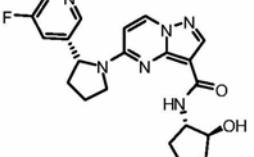
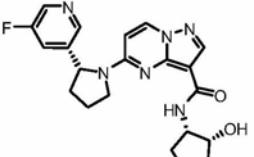
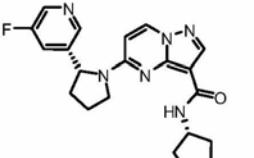
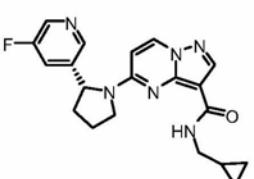
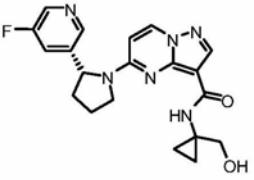
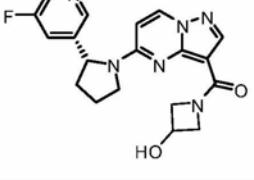
[1053] 步骤B:1-(三氟甲基)环丙胺盐酸盐的制备。将1-(三氟甲基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(0.3g,1.3mmol)的HC1(4N二噁烷,6.7mL,27mmol)溶液在室温下搅拌过夜。然后浓缩该反应,以得到呈白色固体的粗产物,其在假设定量产率下直接用于下一步骤。

[1054] 步骤C:(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(三氟甲基)环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将1-(三氟甲基)环丙胺盐酸盐(37mg,0.23mmol)加入含(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I,50mg,0.15mmol)与HATU(87mg,0.23mmol)的DMF(0.4mL)溶液中,然后逐滴加入DIEA(0.080mL,0.46mmol)。先在室温下搅拌15分钟,然后在85°C下搅拌过夜,将该反应冷却并且直接进行反相层析纯化(5至60%乙腈/水),得到呈灰白色固体的最终产物(15mg,23%)。LCMS (apci)  $m/z = 435.0$  ( $M+H$ )。

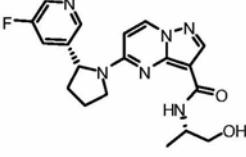
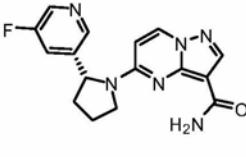
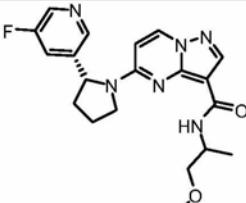
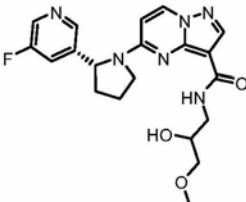
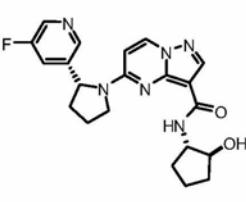
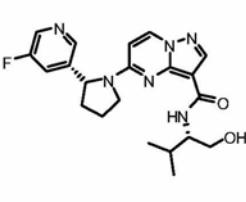
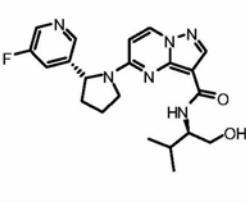
[1055] 根据实施例91、92、93或94所述的方法制备表A中所列的化合物,在酰胺偶合试剂(例如HATU、EDCI/HOBt)与有机碱(例如DIEA、TEA)存在下,使(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备I)与合适的酰胺起始物在适宜溶剂(例如,DMF、DCM)中反应。

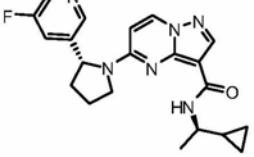
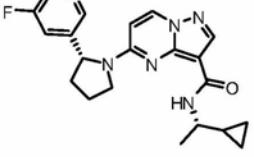
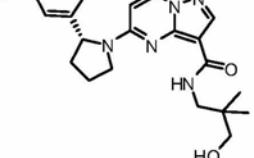
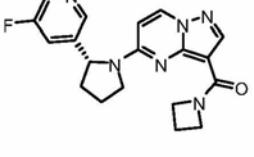
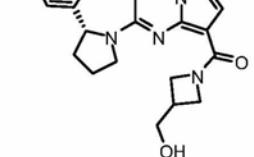
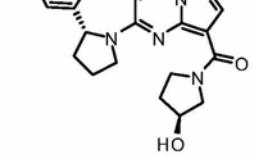
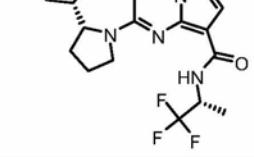
[1056] 表格A

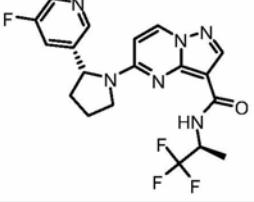
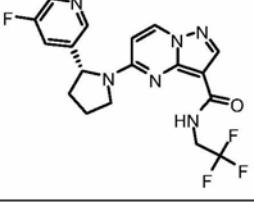
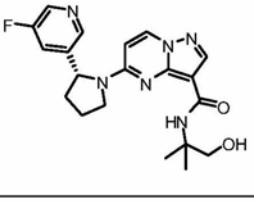
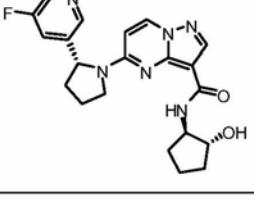
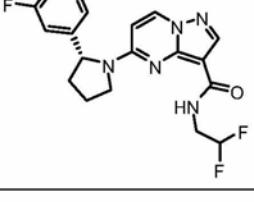
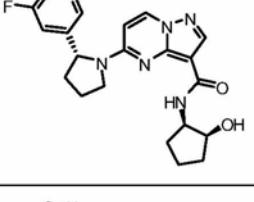
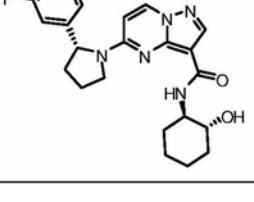
实施例 #	结构	化学名称	数据
[1057]	99 	5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
	100 	5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((顺式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
	101 	(R)-N-环丁基-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 381.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
102		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基环丁基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
103		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
104		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
[1058]		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,3S)-3-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
106		(R)-N-(环丙基甲基)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 381.1 (M+H)
107		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(羟甲基)环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
108		(R)-(5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基四氢呋喃-1-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 383.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
109		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-2-羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
110		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-2-羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
111		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
[1059]		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 371.1 (M+H)
113		N-(1-环丙基乙基)-5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
114		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 341.1 (M+H)
115		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-1-羟基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)

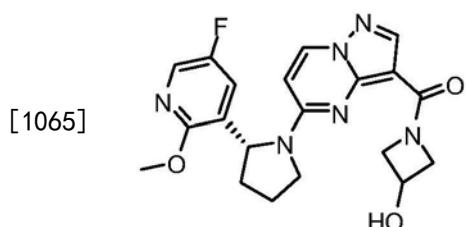
实施例 #	结构	化学名称	数据
116		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
117		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 327.0 (M+H)
118		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
[1060]		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基-3-甲氧基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
120		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-2-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
121		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H)
122		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H)

实 施 例 #	结 构	化 学 名 称	数据
123		N-((R)-1-环丙基乙基)-5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
124		N-((S)-1-环丙基乙基)-5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
125		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 413.1 (M+H)
[1061]		(R)-4-((5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 367.1 (M+H)
127		(R)-4-((5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟甲基)丁-1-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
128		(5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
129		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 423.0 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
130		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 423.0 (M+H)
131		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 409.0 (M+H)
132		(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
[1062]		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1R,2R)-2-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
134		(R)-N-(2,2-二氟乙基)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 391.0 (M+H)
135		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1R,2S)-2-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
136		5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
[1063]	137 	(R)-5-(2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(哌啶-1-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
	138 	5-((R)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((2R,3S,4S)-3-(羟甲基)双环[2.2.1]庚-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 451.2 (M+H)

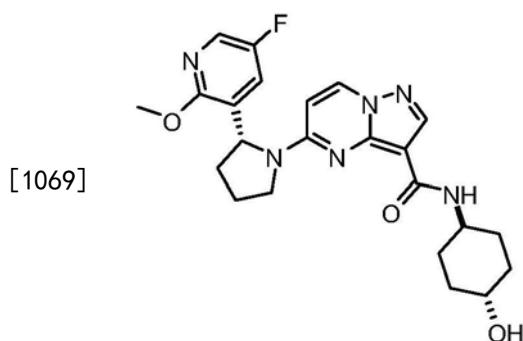
[1064] 实施例139



[1066] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基吖丁啶-1-基)甲酮

[1067] 在室温下,将HATU (38mg, 0.10mmol) 与吖丁啶-3-醇盐酸盐 (11mg, 0.10mmol) 加入 (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (制备K, 30mg, 0.084mmol) 的DMF (0.4mL) 溶液中,然后在0℃下逐滴加入DIEA (0.044ml, 0.25mmol)。室温下搅拌20分钟后,使该反应直接进行反相层析纯化 (5至50%乙腈/水),得到呈白色固体的最终产物 (26mg, 75%)。LCMS (apci) m/z=413.1 (M+H)。

[1068] 实施例140

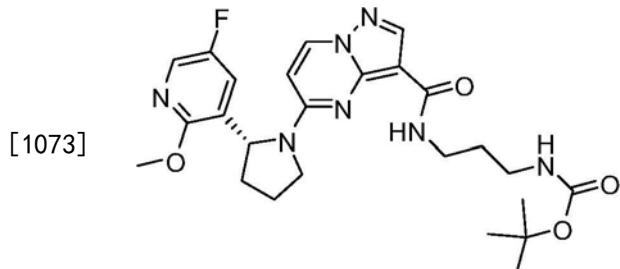


[1070] 5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1071] 将HOBT (34 mg, 0.25 mmol) 加入 (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (制备K, 30 mg, 0.084 mmol) 在无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的溶液中,然后加入EDCI (48 mg, 0.25 mmol)。将该溶液搅拌30分钟,然后用(反式)-4-氨基环己醇

(29 mg, 0.25 mmol) 处理, 再用三乙胺 (35 μL, 0.25 mmol) 处理。室温下搅拌5小时后, 用EtOAc稀释该反应混合物, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>与盐水冲洗, 然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将粗产物进行硅胶层析纯化 (4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到呈白色固体的最终产物 (23 mg, 60%)。LCMS (apci) m/z = 455.1 (M+H)。

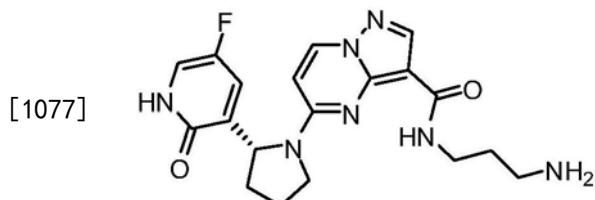
[1072] 实施例141



[1074] (R)-3-(5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[1075] 在室温下, 将DIEA (292 μL, 1.68 mmol) 加入 (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (制备K, 200 mg, 0.560 mmol) 与HATU (255 mg, 0.672 mmol) 在DMF (2 mL) 中的混合物中, 然后逐滴加入3-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯 (117 mg, 0.672 mmol)。搅拌3小时后, 使该反应直接进行反相层析纯化 (5至70%乙腈/水), 得到呈白色固体的最终产物 (250 mg, 87%)。LCMS (apci) m/z = 414.1 (M+H-Boc)。

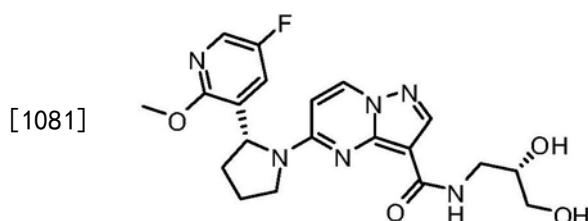
[1076] 实施例142



[1078] (R)-N-(3-氨基丙基)-5-(2-(5-氟-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1079] 在压力反应管中, 将 (R)-3-(5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基) 丙基氨基甲酸叔丁酯 (实施例141, 70 mg, 0.14 mmol) 与HCl (4 N二噁烷, 1.7 mL, 6.8 mmol) 的混合物在85°C下加热12小时, 然后减压浓缩。将粗产物进行反相层析纯化 (5至40%乙腈/水), 得到呈白色固体的最终产物。LCMS (apci) m/z = 400.1 (M+H)。

[1080] 实施例143

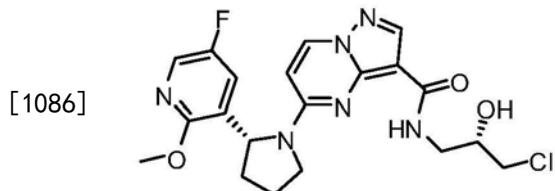


[1082] N-((S)-2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1083] 步骤A:N-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。根据实施例140所述的方法进行制备,用(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲胺替换(反式)-4-氨基环己醇。LCMS (apci) m/z=471.0 (M+H-Boc)。

[1084] 步骤B:N-((S)-2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。在室温下,将HCl (3N水溶液)加入N-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺 (36mg, 0.077mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中。将所得混合物搅拌5小时。用EtOAc稀释该反应,用饱和NH<sub>4</sub>Cl与盐水冲洗,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。用乙醚冲洗该粗产物,得到呈白色固体的最终产物 (30mg, 91%)。LCMS (apci) m/z=431.1 (M+H)。

[1085] 实施例144

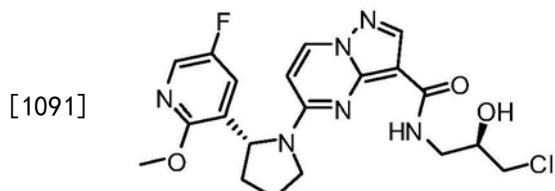


[1087] N-((S)-3-氯-2-羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1088] 步骤A:(S)-1-氨基-3-氯丙-2-醇盐酸盐的制备。将氨水 (4.01g, 65.9mmol) 分批加入苯甲醛 (4.50g, 42.4mmol) 的EtOH (12mL) 溶液中。搅拌10分钟后,加入(S)-2-(氯甲基)环氧化乙烷 (3.81g, 41.2mmol) 并将该反应混合物在室温下搅拌2小时。通过加热夹套使该反应混合物在35-40℃下加热6小时,然后室温下搅拌18小时。将该反应浓缩至5mL并加入甲苯 (5mL)。将该混合物加热至36℃并在5分钟内缓慢加入浓HCl (6.09g, 61.8mmol) 与水 (5.9mL) 的溶液,以维持36-41℃的内部反应温度。将该二相混合物在42-45℃下加热3小时。分离有机相并用水 (10mL) 冲洗。合并水相并加入乙醇 (10mL)。将该混合物浓缩至10mL,并加入乙醇 (6×10mL),每次加入后进行浓缩。在最后的浓缩步骤结束后,将该浆液加温至回流,冷却至室温,然后在-20℃下放置18小时。真空过滤收集该产物,用冰乙醇冲洗,真空干燥,得到呈白色固体的产物 (3.58g, 60%产率)。

[1089] 步骤B:N-((S)-3-氯-2-羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例139所述的方法进行制备,用(S)-1-氨基-3-氯丙-2-醇盐酸盐替换吖丁啶-3-醇盐酸盐。LCMS (apci) m/z=449.0 (M+H)。

[1090] 实施例145

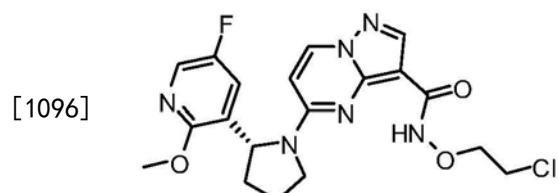


[1092] N-((R)-3-氯-2-羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1093] 步骤A: (R)-1-氨基-3-氯丙-2-醇盐酸盐的制备。用实施例144,步骤A所述的方法进行制备,用(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷替换(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷。

[1094] 步骤B:N-((R)-3-氯-2-羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例139所述的方法进行制备,用(R)-1-氨基-3-氯丙-2-醇盐酸盐替换吖丁啶-3-醇盐酸盐。LCMS (apci) m/z = 449.0 (M+H)。

[1095] 实施例146



[1097] (R)-N-(2-氯乙氧基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1098] 步骤A:2-(2-氯乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备。相继将2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(16.6g,98.71mmol)、DMF(100mL)、1-溴-2-氯乙烷(25.2mL,296.1mmol)和三乙胺(42.1mL,296.1mmol)加入1L圆底烧瓶中。室温下搅拌过夜后,过滤该反应混合物(GF/F)并用DMF冲洗。将滤液(250mL)在搅拌下倒入冰水(2L)中,过滤所得沉淀物,用水冲洗,并干燥,得到呈白色固体的粗产物(21g)。将该粗产物用庚烷(3×400mL)研碎,过滤并风干,得到呈白色固体的产物(17.6g,79%)。

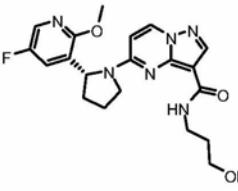
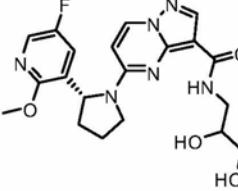
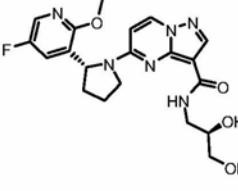
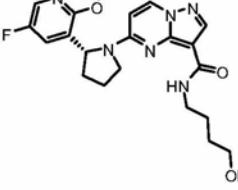
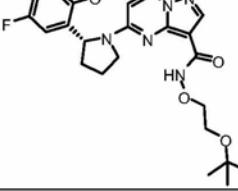
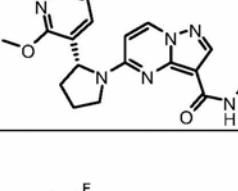
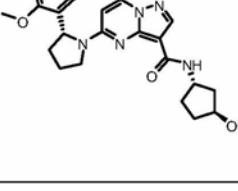
[1099] 步骤B:0-(2-氯乙基)羟基胺盐酸盐的制备。在搅拌下相继将HCl(6M水溶液,295mL,1773mmol)、2-(2-氯乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(10g,44.3mmol)加入1L三颈圆底烧瓶中。装上水冷凝器,并使该反应在100℃下回流2小时,然后室温下搅拌过夜。过滤该反应混合物。将无水EtOH加入该滤液中并浓缩该滤液。将该粗产物由热EtOH研碎,以得到呈白色固体的第一批产物(2.2g)。浓缩母液并如描述研碎,得到第二批产物(1.7g)。

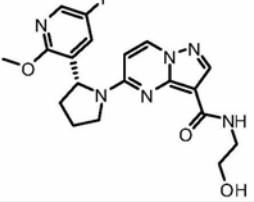
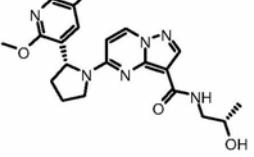
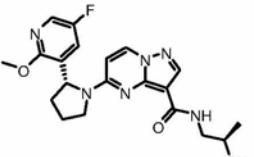
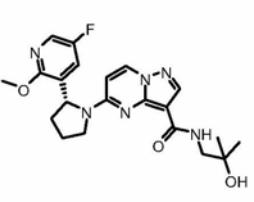
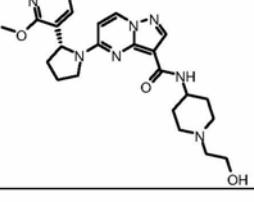
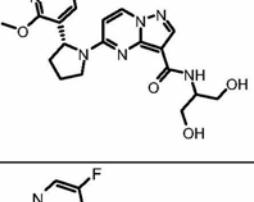
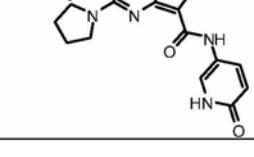
[1100] 步骤C:(R)-N-(2-氯乙氧基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。用实施例139所述的方法进行制备,用0-(2-氯乙基)羟基胺盐酸盐替换吖丁啶-3-醇盐酸盐。LCMS (apci) m/z = 434.9 (M+H)。

[1101] 根据实施例139或实施例140所述的方法制备表B中所列的化合物,在酰胺偶合试剂(例如HATU、EDCI/HOBt)与有机碱(例如DIEA、TEA)存在下,使(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)与合适的胺起始物在适宜溶剂(例如,DMF、DCM)中反应。

[1102] 表B

实施 例 #	结构	化学名称	数据
[1103] 147		(R)-(5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基-3-甲基吖丁啶-1-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 427.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
148		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(3-羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
149		N-(2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 431.1 (M+H)
150		N-((R)-2,3-二羟丙基)-5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 431.0 (M+H)
[1104]		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(4-羟丁基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 429.1 (M+H)
152		(R)-N-(2-叔丁氧基乙基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 473.0 (M+H)
153		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 371.1 (M+H)
154		5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,3S)-3-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 441.1 (M+H)

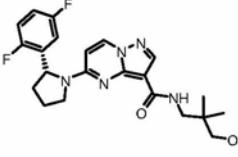
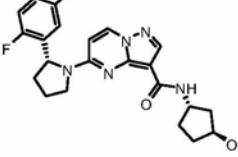
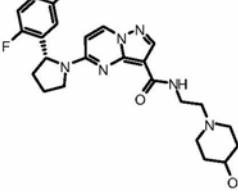
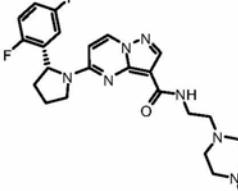
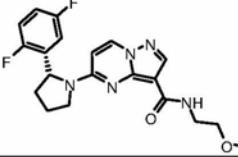
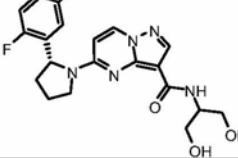
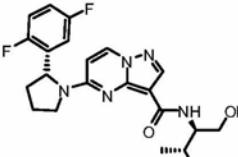
实施例 #	结构	化学名称	数据
155		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 401.1 (M+H)
156		5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-2-羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
157		5-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-2-羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 415.1 (M+H)
[1105]		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 429.1 (M+H)
		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-羟乙基)哌啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 484.2 (M+H)
		(R)-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 431.1 (M+H)
		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 450.0 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
162		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-N-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 518.1 (M+H)
[1106]		(R)-N-(2-氯乙基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 419.1 (M+H)
		(R)-N-(2-溴乙基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 479.0 (M+H)

[1107] 用实施例1、139或140所述的方法制备表C中所列的化合物，在酰胺偶合试剂（例如HATU、EDCI/HOBt）与有机碱（例如DIEA、TEA）存在下，使(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸（制备C）与合适的胺起始物在适宜溶剂（例如，DMF、DCM）中反应。

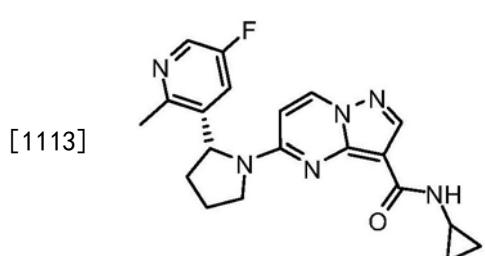
[1108] 表C

实施例 #	结构	化学名称	数据
165		5-(2-(2,5-二氟苯基)-2-甲基丙基)-N-(2-羟乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 388.1 (M+H)
[1109]		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)-2-甲基丙基)-N-(2-羟丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
		5-((S)-2-(2,5-二氟苯基)-2-甲基丙基)-N-(2-羟丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据	
168		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 430.2 (M+H)	
169		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,3S)-3-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 428.1 (M+H)	
170		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 471.2 (M+H)	
[1110]	171		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 470.2 (M+H)
	172		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
	173		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-(1,3-二羟基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 418.1 (M+H)
	174		5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((2S,3R)-1,3-二羟基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 432.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
[1111]	175	5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((2S,3S)-1,3-二羟基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 432.1 (M+H)
	176	5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((2R,3S)-1,3-二羟基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 432.1 (M+H)
	177	5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 402.1 (M+H)
	178	5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 416.1 (M+H)
	179	5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 430.1 (M+H)
	180	5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 444.2 (M+H)

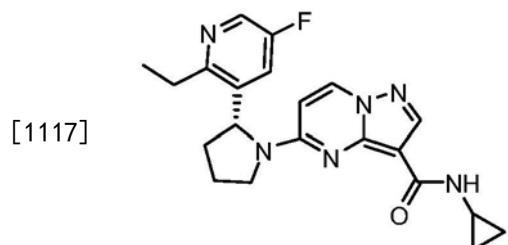
[1112] 实施例181

[1114] N-环丙基-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1115] 相继将HOEt (40mg, 0.29mmol), EDCI (84mg, 0.44mmol) 加入 (R)-5-(2-(5-氟-2-甲

基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备0,50mg,0.15mmol)的DCM(2mL)溶液中。将该溶液在室温下搅拌15分钟,用三乙胺(61 $\mu$ L,0.44mmol)处理,然后用环丙胺(31 $\mu$ L,0.44mmol)处理。搅拌16小时后,使该混合物在饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(20mL)与DCM(20mL)之间分配,并用DCM(2×10mL)萃取水层。用盐水(10mL)冲洗合并的有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。对残余物进行硅胶柱层析纯化,用2-4%MeOH/DCM洗脱,得到呈白色固体的标题产物(44mg,79%)。MS (apci) m/z=381.1 (M+H)。

[1116] 实施例182



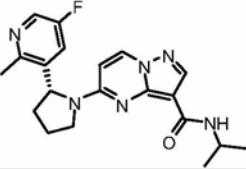
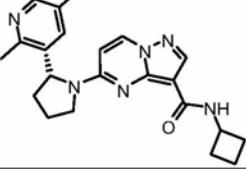
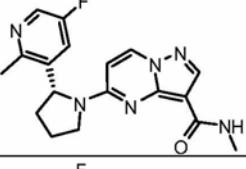
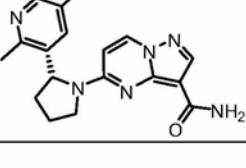
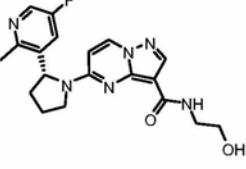
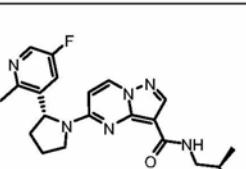
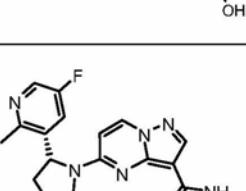
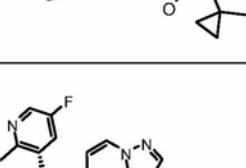
[1118] N-环丙基-5-(2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1119] 根据实施例181的方法进行制备,用(R)-5-(2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备Q)取代(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸。MS (apci) m/z=395.1 (M+H)。

[1120] 用实施例181或182所述的方法制备表D中所列的化合物,在酰胺偶合试剂(例如EDCI/HOBt)与有机碱(例如TEA)存在下,使(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备O)或(R)-5-(2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备Q)与合适的胺起始物在适宜溶剂(例如,DCM)中反应。

[1121] 表D

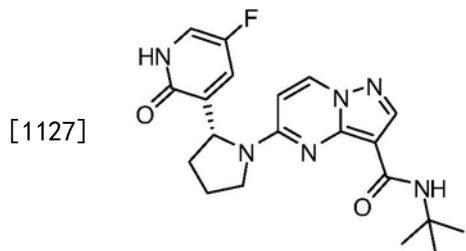
实施 例 #	结构	化学名称	数据
[1122]  183		(R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
184		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 383.1 (M+H)
185		(R)-N-环丁基-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
186		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 355.1 (M+H)
187		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 341.0 (M+H)
[1123]		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 385.1 (M+H)
189		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-2-羟丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)
190		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 395.1 (M+H)
191		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 399.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
192		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)(3-羟基吖丁啶-1-基)甲酮	LCMS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
193		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-(羟甲基)环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
194		5-((R)-2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 439.1 (M+H)
[1124]		5-((R)-2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((顺式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 439.2 (M+H)
196		5-((R)-2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,3S)-3-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
197		5-((R)-2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1R,2R)-2-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
198		5-((R)-2-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-噁宁环-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-	LCMS (apci) m/z = 450.2 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
		甲酰胺	
199		5-((R)-2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 453.2 (M+H)
[1125]		5-((R)-2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1S,3S)-3-羟基环戊基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 439.1 (M+H)
201		(R)-5-(2-(2-乙基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 427.1 (M+H)

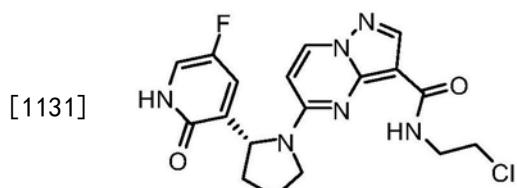
[1126] 实施例202



[1128] (R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1129] 将(R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例80,10mg,0.024mmol)、二噁烷(0.7mL)和2M HCl(0.100mL,0.200mmol)加入压力烧瓶中。密封该烧瓶并将该反应混合物在80°C下搅拌5天。将该混合物冷却至室温并浓缩。对残余物进行反相柱层析纯化(0-50%乙腈/水),得到标题化合物(8.2mg,85%)。MS (apci) m/z=399.1 (M+H)。

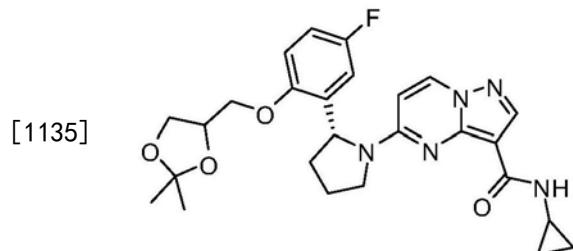
[1130] 实施例203



[1132] (R)-N-(2-氯乙基)-5-(2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1133] 用实施例202所述的方法进行制备,用(R)-N-(2-氯乙基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例163,100mg,0.239mmol)替代(R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,用4M HCl二噁烷溶液替代2M HCl,并使该反应在100℃下进行90分钟。LCMS (apci) m/z=405.0 (M+H)。

[1134] 实施例204



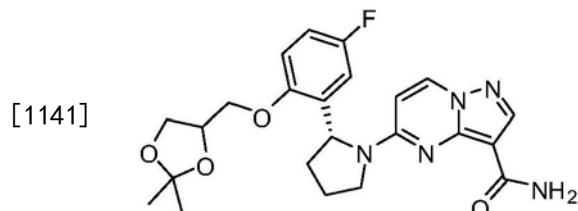
[1136] N-环丙基-5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1137] 步骤A:5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。使(R)-5-(2-(5-氟-2-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(实施例86,步骤C,140mg,0.378mmol)、4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(114mg,0.756mmol)、碳酸钾(261mg,1.89mmol)与溴化钠(77.8mg,0.756mmol)在无水DMF(5mL)中的混合物在100℃下加热14天。浓缩该混合物并对残余物进行层析纯化以得到该标题化合物(45mg,25%产率)。MS (apci) m/z=485.0 (M+H)。

[1138] 步骤B:5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。根据实施例86,步骤E的方法制备该化合物,使用5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(47mg,100%)。MS (apci) m/z=457.0 (M+H)。

[1139] 步骤C:N-环丙基-5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。根据实施例86,步骤F的方法进行制备,使用5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与环丙胺,得到呈白色固体的该标题化合物(33.0mg,99%产率)。MS (apci) m/z=496.1 (M+H)。

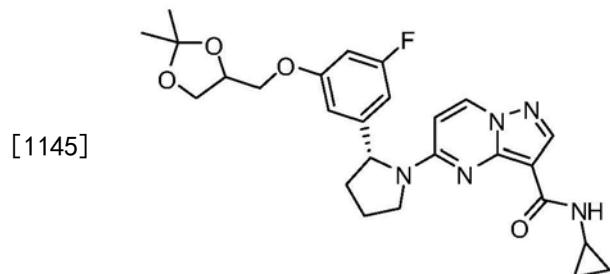
[1140] 实施例205



[1142] 5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1143] 根据实施例204所述的步骤进行制备,步骤C使用氯化铵代替环丙胺(白色固体,13mg,85%产率)。MS (apci)  $m/z=456.0$  ( $M+H$ )。

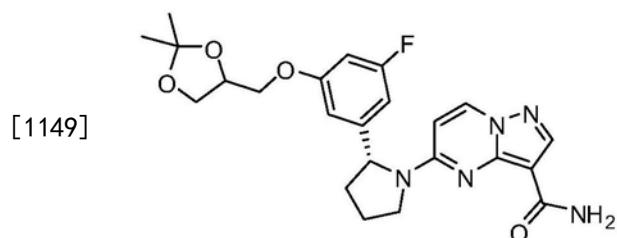
[1144] 实施例206



[1146] N-环丙基-5-((2R)-2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1147] 根据实施例204的方法进行制备,步骤A使用(R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(实施例76,步骤C)(36mg,82%产率)。MS (apci)  $m/z=496.1$  ( $M+H$ )。

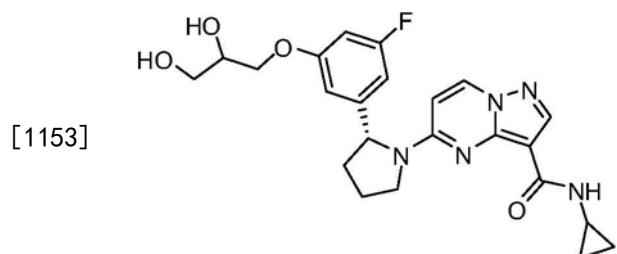
[1148] 实施例207



[1150] 5-((2R)-2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1151] 根据实施例204的方法进行制备,步骤A使用(R)-5-(2-(3-氟-5-羟基苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(实施例76,步骤C)并且步骤C使用氯化铵,得到呈白色固体的该标题化合物(19mg,55%产率)。MS (apci)  $m/z=456.0$  ( $M+H$ )。

[1152] 实施例208

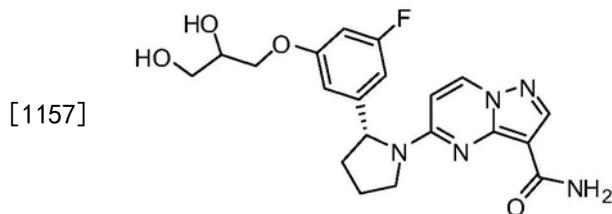


[1154] N-环丙基-5-((2R)-2-(3-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1155] 将两滴6N HCl加入N-环丙基-5-((2R)-2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例206,30mg,0.061mmol)的二噁烷(0.5mL)溶液中,并振荡2分钟。加入DIEA(5滴)并对该混合物直接进行反相柱层析纯化(0-50%乙腈/水),得到呈透明膜状的N-环丙基-5-((2R)-2-(3-(2,3-二羟

基丙氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(23mg,83%产率)。MS (apci) m/z=456.1 (M+H)。

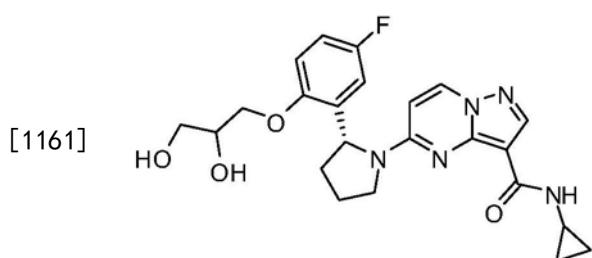
[1156] 实施例209



[1158] 5-((2R)-2-(3-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1159] 根据实施例208的步骤,由5-((2R)-2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例207)制备(8.5mg,55%产率)。MS (apci) m/z=416.0 (M+H)。

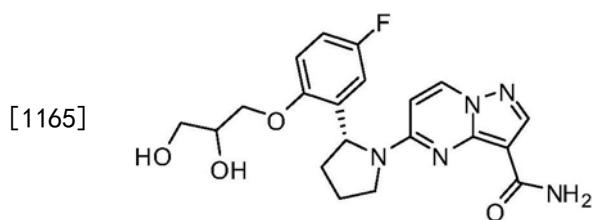
[1160] 实施例210



[1162] N-环丙基-5-((2R)-2-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1163] 采用实施例208的步骤,由N-环丙基-5-((2R)-2-(2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例204)制备(19mg,65%产率)。MS (apci) m/z=456.1 (M+H)。

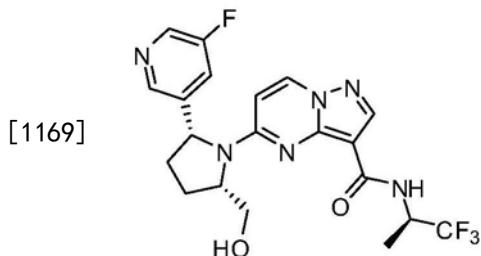
[1164] 实施例211



[1166] 5-((2R)-2-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1167] 采用实施例208的步骤,由5-((2R)-2-(3-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)-5-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例205)制备(10mg,95%产率)。MS (apci) m/z=416.0 (M+H)。

[1168] 实施例212



[1170] 5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1171] 步骤A: (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧戊酸乙酯的制备。将3-溴-5-氟吡啶(4.28g, 24.3mmol)的无水THF(25mL)溶液冷却到-40至-50℃, 并加入2M异丙基氯化镁的THF(10.2mL, 20.4mmol)溶液。使该混合物回温至0℃并搅拌30分钟。使该混合物冷却至-20℃, 并加入(S)-5-氧吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基酯(5.00g, 19.4mmol)的无水THF(15mL)溶液。使该混合物在30分钟内到达室温, 并在室温下搅拌30分钟。用2M HCl(10mL, 20.0mmol)再用10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)缓慢将该反应淬灭。将该混合物搅拌10分钟并使用MTBE冲洗(10mL)而转移至分液漏斗。加入庚烷(15mL)并分离出有机层。用10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液(25mL)和DI H<sub>2</sub>O(25mL)冲洗该有机层。浓缩该有机层以得到呈黄色油状的粗产物(7.03g, 102%)。

[1172] 步骤B: (2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-羧酸乙酯的制备。用TFA(24mL)处理(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-5-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧戊酸乙酯(4.80g, 13.55mmol), 并将该混合物在室温下搅拌45分钟。浓缩该混合物并将残余物溶于H<sub>2</sub>O(10mL)中并加入EtOAc(50mL)。用饱和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(15mL)缓慢处理该混合物。分离出水层, 并用10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液冲洗有机层。浓缩EtOAc层, 得到呈琥珀色油状的粗制(S)-5-(5-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-吡咯-2-羧酸乙酯(2.67g, 83%产率)。将该油状物溶于异丙醇(20mL)中并用10% Pd/C(0.266g, 0.250mmol)处理。用氢气(3X)冲洗该反应容器, 并在1atm氢气下室温搅拌该混合物16小时。用氮气冲洗该反应并通过硅藻土垫过滤。浓缩该滤液得到呈琥珀色油状的该标题化合物(2.58g, 96%), 该油在静置后逐渐开始硬化。

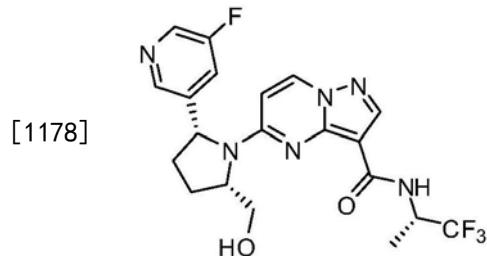
[1173] 步骤C: ((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇的制备。将2M LiAlH<sub>4</sub>的THF(3.00mL, 6.00mmol)溶液加入(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-羧酸乙酯(1.10g, 4.62mmol)的无水THF(20mL)溶液中。将该反应在室温下搅拌30分钟, 并以小份加入Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O(3.00<sub>g</sub>, 9.31mmol)。将该混合物在室温下搅拌3小时并过滤。用EtOAc冲洗所收集的固体, 并将冲洗液与滤液合并。浓缩该溶液, 得到粗制((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(0.95g, 105%产率), 其直接用于下一步骤。MS (apci) m/z = 197.1 (M+H)。

[1174] 步骤D: 5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(0.910g, 4.64mmol)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B, 1.05g, 4.64mmol)与DIEA(1.10mL, 6.00mmol)在异丙醇(1.0mL)中的混合物在90℃下加热16小时。浓缩该反应混合物, 并对残余物进行反相柱层析(0-50%乙腈/水)和随后的正相柱层析(2-5% MeOH/DCM)纯化, 得到呈粘稠透明油状的5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.250g, 14%产率)。MS (apci) m/z = 386.0 (M+H)。

[1175] 步骤E:5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。将5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(0.250g,0.649mmol)与2M氢氧化钠(3.24mL,6.48mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌4天,然后在50℃下搅拌5小时。将该反应冷却至室温,并加入4M HCl的二噁烷(1.78mL,7.14mmol)溶液。浓缩该混合物,并对残余物进行反相柱层析(0-40%乙腈/水)纯化,得到呈白色固体的5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(210mg,90%产率)。MS (apci) m/z=358.0 (M+H)。

[1176] 步骤F:5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-N-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。将DIEA(15.0μL,0.084mmol)加入5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(10.0mg,0.028mmol)、(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺(6.33mg,0.056mmol)与HATU(10.5mg,0.045mmol)在无水DMF(0.2mL)中的混合物中。用氮气清洗该反应容器,密封并在室温下搅拌该反应16小时。使反应混合物直接进行反相柱层析纯化(0-50%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O),得到该标题化合物(6.50mg,51%产率)。MS (apci) m/z=453.0 (M+H)。

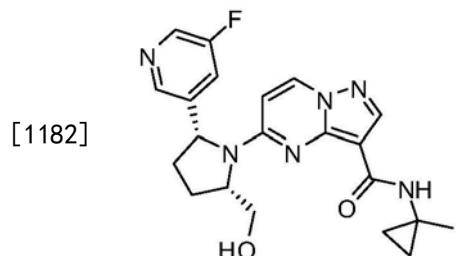
[1177] 实施例213



[1179] 5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1180] 根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺(白色固体;5.5mg,43%)。MS (apci) m/z=453.0 (M+H)。

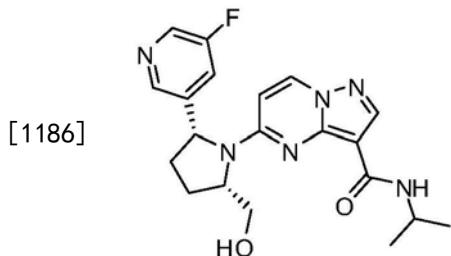
[1181] 实施例214



[1183] 5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1184] 根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用1-甲基环丙烷胺(白色固体;2.5mg,22%)。MS (apci) m/z=411.1 (M+H)。

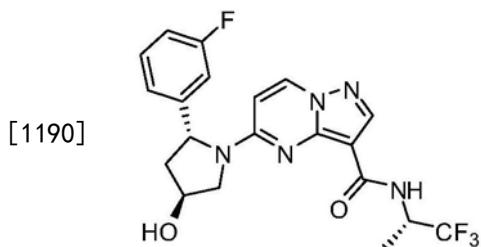
[1185] 实施例215



[1187] 5-((2R,5S)-2-(5-氟吡啶-3-基)-5-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1188] 根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用异丙基胺(白色固体;2.5mg,12%)。MS (apci) m/z=399.1 (M+H)。

[1189] 实施例216



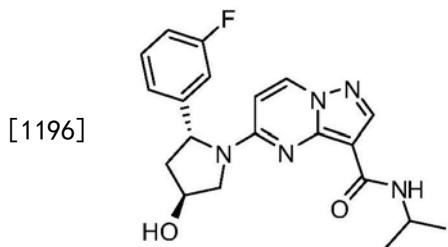
[1191] 5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-N-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1192] 步骤A: 5-((2R,4S)-4-乙酰氧基-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将DIAD (276μL, 1.40mmol) 加入5-((2R,4R)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(实施例41,步骤E, 260mg, 0.702mmol)与PPh<sub>3</sub> (460mg, 1.75mmol) 在THF (10.0mL) 中的混合物中,然后添加醋酸 (80.4μL, 1.40mmol)。将该反应在室温下搅拌48小时并随后进行浓缩。对残余物进行反相柱层析纯化(0-70%乙腈/水),得到5-((2R,4S)-4-乙酰氧基-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(228mg, 79%产率)。MS (apci) m/z=413.0 (M+H)。

[1193] 步骤B: 5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。在室温下,将5-((2R,4S)-4-乙酰氧基-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(225mg, 0.546mmol)与NaOH (131mg, 1.64mmol) 在MeOH (1.0mL) 中的混合物搅拌60小时,然后在60℃下搅拌3小时。将该混合物冷却至室温,并且加入4M HCl的二噁烷(1mL)溶液。浓缩该混合物,并用DCM处理残余物。使该混合物通过硅藻土过滤并浓缩,得到呈白色固体的5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(188mg, 10%产率)。MS (apci) m/z=343.0 (M+H)。

[1194] 步骤C: 5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-N-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺(白色固体;2.1mg,16%产率)。MS (apci) m/z=438.0 (M+H)。

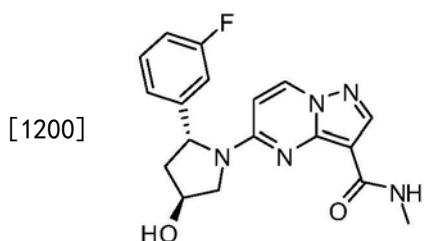
[1195] 实施例217



[1197] 5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1198] 根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(实施例216,步骤B)与异丙胺。得到呈白色固体的该标题化合物(5.5mg,49%产率)。MS (apci) m/z=384.1 (M+H)。

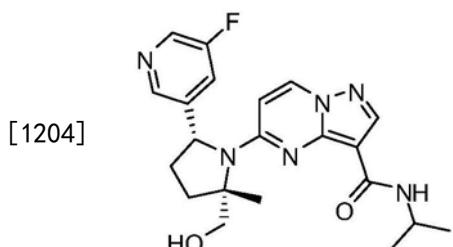
[1199] 实施例218



[1201] 5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-N-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1202] 根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用5-((2R,4S)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(实施例216,步骤B)与甲胺。得到呈白色固体的该标题化合物(6.1mg,29%产率)。MS (apci) m/z=356.1 (M+H)。

[1203] 实施例219



[1205] 5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1206] 步骤A: (2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基酯的制备。在室温下,将(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-羧酸乙酯(实施例212,步骤B,1.00g,4.20mmol)、二碳酸二-叔丁酯(0.962g,4.41mmol)与PS-DMAP(0.210g,0.210mmol,负载量1.00mmol/g)在无水DCM(20mL)中的混合物混合18小时。过滤该反应混合物,并浓缩滤液。对残余物进行硅胶柱纯化(2-10%MeOH/DCM),得到呈黄色油状的(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基酯(1.36g,96%产率)。MS (apci) m/z=339.0 (M+H)。

[1207] 步骤B: (2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基

酯的制备。将(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基酯(250mg,0.739mmol)的THF(10mL)溶液冷却至-78℃,并逐滴加入0.5M KHMDS的甲苯(1.77mL,0.885mmol)溶液。在-78℃下搅拌该反应1小时,并加入MeI(59.9μL,0.960mmol)。使该反应回温至室温,并加入饱和NaCl水溶液(20mL)。用EtOAc(2×50mL)萃取该混合物,并将合并的有机萃取物过滤并浓缩,得到呈透明油状的(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基酯(255mg,98%产率)。MS(apci)m/z=353.1(M+H)。

[1208] 步骤C: (2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备。将(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-乙基酯(240mg,0.681mmol)的THF(10mL)溶液冷却至-78℃,并逐滴加入1M LiAlH<sub>4</sub>的THF(1.50mL,1.50mmol)溶液。使该反应回温至0℃,并以小份Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O(967mg,6.81mmol)淬灭。将该混合物过滤并浓缩,得到(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,95%产率)。MS(apci)m/z=311.1(M+H)。

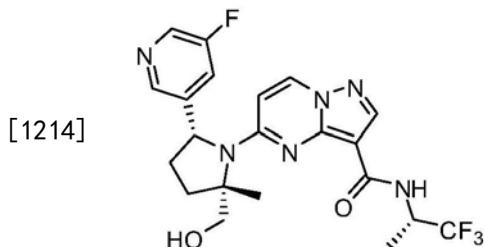
[1209] 步骤D: ((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐的制备。将4M HCl的二噁烷(1.61mL,6.44mmol)溶液加入(2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.644mmol)的DCM(5mL)溶液中。在室温下将该反应搅拌16小时,然后浓缩,得到((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐(130mg,96%产率)。MS(apci)m/z=211.1(M+H)。

[1210] 步骤E: 5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备。将((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐(0.135g,0.547mmol)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B,0.136g,0.602mmol)、DIEA(0.124mL,0.711mmol)与异丙醇(1mL)装入密封反应容器中。密封该容器并在190℃下将该混合物加热48小时。将该反应冷却至室温并浓缩。对残余物进行反相柱层析纯化(0-50%乙腈/水),得到呈粘稠透明油状的5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(55mg,25%产率)。MS(apci)m/z=400.1(M+H)。

[1211] 步骤F: 5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。在室温下,将5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(52.0mg,0.130mmol)和NaOH(26.0mg,0.325mmol)在MeOH(1.0mL)中的混合物搅拌60小时。用HCl(4N二噁烷,163μL,0.651mmol)处理该反应并浓缩。用DCM处理该残余物并通过硅藻土过滤。浓缩该溶液,得到呈白色固体的5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(29mg,60%产率)。MS(apci)m/z=372.0(M+H)。

[1212] 步骤G: 5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺的制备。根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸与异丙胺。得到呈白色固体的该标题化合物(7.2mg,46%产率)。MS(apci)m/z=413.1(M+H)。

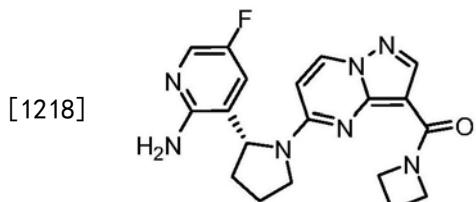
[1213] 实施例220



[1215] 5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-N-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1216] 根据实施例212,步骤F的方法进行制备,使用5-((2S,5R)-5-(5-氟吡啶-3-基)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(实施例219,步骤F)与(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺。得到呈白色固体的该标题化合物(5.4mg,31%产率)。MS(apci)m/z=467.1(M+H)。

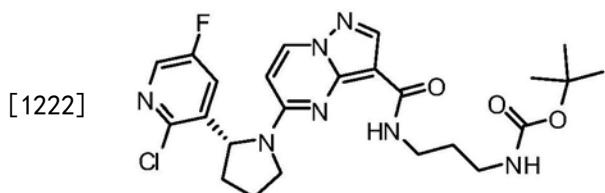
[1217] 实施例221



[1219] (R)-5-(2-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基(吖丁啶-1-基)甲酮

[1220] 将(R)-N-(3-氨基丙基)-5-(2-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐(实施例142,83mg,0.190mmol)和POCl<sub>3</sub>(697μL,7.62mmol)的混合物密封,并在100℃下加热5分钟。用1mL庚烷稀释该反应混合物并共沸两次,得到粗产物。使粗产物进行反相层析纯化(5至40%乙腈/水),得到呈白色固体的该标题产物(2mg,3%)。LCMS(apci)m/z=382.3(M+H)。

[1221] 实施例222



[1223] (R)-3-(5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[1224] 步骤A:(R)-2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备:在氮气下,先将吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1mL5.70mmol)与(-)-鹰爪豆碱(1.31mL,5.70mmol)在无水MTBE(30mL)中的溶液冷却至-78℃,然后在15分钟内通过注射器逐滴加入仲丁基锂(4.07mL,1.4M,5.70mmol),同时将温度维持在-75℃以下。在-78℃下,将该淡黄色溶液搅拌3小时,然后在15分钟内用氯化锌(3.80mL,1.0M,3.80mmol)逐滴处理,同时将温度维持在-73℃以下。在-78℃下,将该混合物搅拌30分钟,然后置于室温水浴中并另搅拌一小时。此时出现大量的白色沉淀物。用3-溴-2-氯-5-氟吡啶(1.00g,4.75mmol)的MTBE(5mL)溶液处理该混合物,

然后加入醋酸钯(53mg, 0.24mmol)和三叔丁基膦四氟硼酸(83mg, 0.28mmol)。使该混合物在室温下搅拌过夜以达到反应完全。用NH<sub>4</sub>OH(1mL)处理该混合物, 搅拌30分钟, 并通过GF/F纸过滤, 用MTBE冲洗。用10%柠檬酸(30mL)冲洗该滤液, 并用MTBE(2×30mL)反冲该水层。用盐水(20mL)冲洗合并的有机相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩, 得到呈暗黄色油状的粗产物。使此粗产物进行硅胶50g Biotage SNAP柱纯化, 用10%EtOAc的己烷溶液洗脱, 得到呈无色油状的所需产物(0.5g, 35%)。MS (apci pos) m/z=201.1 (M+H-Boc)。

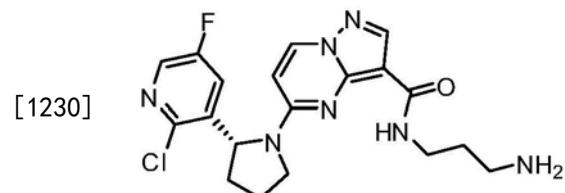
[1225] 步骤B: (R)-2-氯-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐的制备:将HCl(4N二噁烷, 20mL)加入(R)-2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.66mmol)的二噁烷(5mL)溶液中, 然后在室温下搅拌过夜。将该混合物浓缩并用Et<sub>2</sub>O处理, 然后真空干燥, 得到呈白色固体的产物(0.36g, 80%)。MS (apci pos) m/z=201.1 (M+H)。根据制备A所述的方法, 该产物的对映异构体过量值(ee%)测定为>92%。

[1226] 步骤C: (R)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯的制备:将(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)𬭸六氟磷酸盐(BOP)(646mg, 1.46mmol)加入5-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(制备B, 步骤A, 275mg, 1.33mmol)的无水DMF(5mL)溶液中。搅拌该非均质混合物10分钟, 然后加入DIEA(1.16mL, 6.6mmol), 随后加入(R)-2-氯-5-氟-3-(吡咯烷-2-基)吡啶二盐酸盐(363mg, 1.33mmol)。在室温下将该反应搅拌过夜以达到反应完全。使该混合物在10%柠檬酸(30mL)与EtOAc(30mL)之间分配, 并用EtOAc(2×20mL)萃取水层。连续用水(20mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)、水(20mL)与盐水(3×20mL)冲洗合并的有机相, 然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩, 得到呈橘色泡沫状的粗产物。使此粗产物进行25g Biotage SNAP硅胶柱纯化, 用1%MeOH/DCM洗脱, 得到呈奶油色泡沫状的所需产物(0.35g, 68%)。MS (apci pos) m/z=390.0 (M+H)。

[1227] 步骤D: (R)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸的制备。用制备C, 步骤B所述的方法进行制备, 用(R)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯替代(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯。MS (apci pos) m/z=361.9 (M+H)。

[1228] 步骤E: (R)-3-(5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备。根据实施例141所述的方法进行制备, 用(R)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸替代(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸, 得到呈白色固体的该标题产物。LCMS (apci pos) m/z=418.2 (M+H-Boc)。

[1229] 实施例223

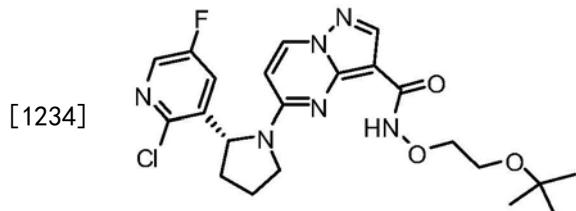


[1231] (R)-N-(3-氨基丙基)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1232] 在室温下, 将(R)-3-(5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-甲酰胺基)丙基氨基甲酸叔丁酯(实施例222,6mg,0.012mmol)与HCl(4N二噁烷,145 $\mu$ L,0.58mmol)的混合物搅拌2小时并浓缩,得到呈白色固体的产物。LCMS (apci pos) m/z=418.1 (M+H)。

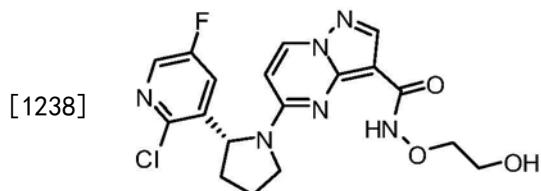
[1233] 实施例224



[1235] (R)-N-(2-叔丁氧基乙氧基)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1236] 根据实施例222,步骤E所述的方法进行制备,用0-(2-叔丁氧基乙基)羟胺盐酸盐替换3-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯,得到呈白色固体的该标题产物(58mg,87%)。LCMS (apci) m/z=476.9 (M+H)。

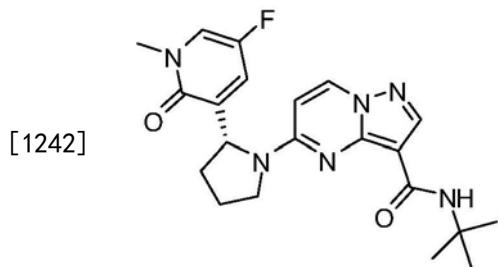
[1237] 实施例225



[1239] (R)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-羟基乙氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1240] 用HCl(4N二噁烷,1.49mL,5.98mmol)处理(R)-N-(2-叔丁氧乙氧基)-5-(2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(实施例224,57mg,0.120mmol),然后加入两滴MeOH以得到透明无色溶液。室温下搅拌30分钟后,将该反应浓缩并干燥,得到呈白色固体的该标题产物,假设定量产量。LCMS (apci) m/z=421.0 (M+H)。

[1241] 实施例226

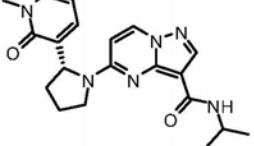


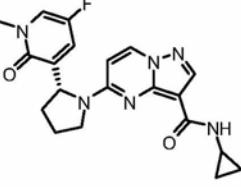
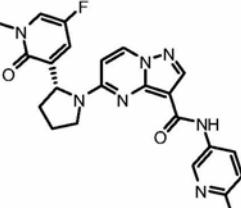
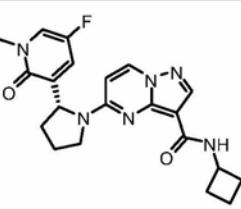
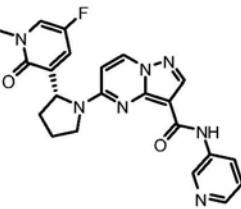
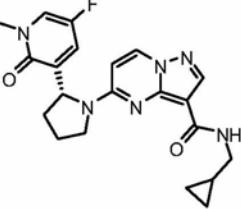
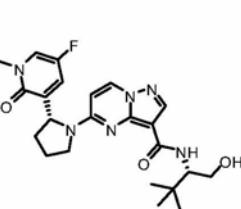
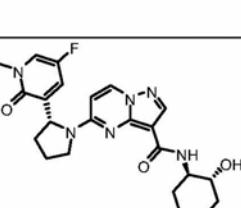
[1243] (R)-N-叔丁基-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1244] 用实施例140所述的方法进行制备,使用(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备R)与2-甲基丙-2-胺。对残余物进行硅胶柱层析纯化,用3% MeOH/DCM洗脱,得到该标题化合物(26mg,75%产率)。MS (apci) m/z=413.1 (M+H)。

[1245] 也根据实施例140所述的方法制备下表中所列的化合物,在酰胺偶合试剂(例如EDCI/HOBt)与有机碱(例如TEA)存在下,使(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备R)与合适的酰胺起始物在溶剂(例如,DCM)中反应。

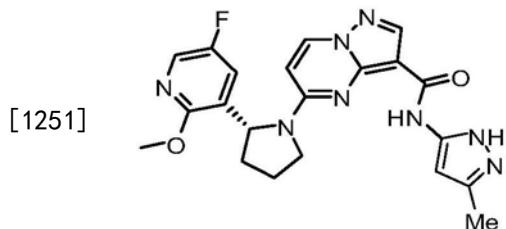
[1246] 表E

实施 例 #	结构	化学名称	数据
[1247]	227 	(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 399.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
228		(R)-N-环丙基-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 397.1 (M+H)
229		(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 448.1 (M+H)
230		(R)-N-环丁基-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
[1248]		(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 434.1 (M+H)
232		(R)-N-(环丙基甲基)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
233		5-((R)-2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 457.1 (M+H)
234		5-((R)-2-(5-氟-1-甲基-2-氧化-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 455.1 (M+H)

实施例 #	结构	化学名称	数据
		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	
235		N-((R)-1-(环丙基乙基)-5-((R)-2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
236		N-((S)-1-(环丙基乙基)-5-((R)-2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 425.1 (M+H)
[1249]			
237		(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基环丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 411.1 (M+H)
238		5-((R)-2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-((反式)-4-羟基环己基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 455.1 (M+H)
239		(R)-5-(2-(5-氟-1-甲基-2-氧化代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	MS (apci) m/z = 452.1 (M+H)

[1250] 实施例240

[1252] (R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)

### 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1253] 将三乙胺(34.3mg, 0.339mmol)加入(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K, 101mg, 0.283mmol)在THF(5mL)中的悬浮液中, 然后加入2,4,6-三氯苯甲酰氯(75.8mg, 0.311mmol)。将该悬浮液搅拌2小时, 然后引入3-甲基-1H-吡唑-5-胺(35.7mg, 0.367mmol)。将该反应在60℃下加热3小时。冷却至室温后, 使该反应在EtOAc(20mL)与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)之间分配。相分离后, 用EtOAc(2×10mL)萃取水层。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。对残余物进行硅胶层析(EtOAc/MeOH 20:1)纯化, 得到该标题产物(23mg, 19%)。LCMS(apci) m/z = 437.0 (M+H)。

[1254] 也根据实施例240所述的方法制备表F中所列的化合物, 使用(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(制备K)与适合的胺。

[1255] 表F

实施 例 #	结构	化学名称	数据
[1256]		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 437.0 (M+H)
		(R)-N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 463.0 (M+H)
[1257]		(R)-N-(3-乙基-1H-吡唑-5-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 451.0 (M+H)
		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺	LCMS (apci) m/z = 465.0 (M+H)

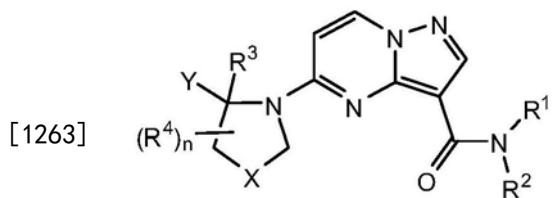
[1258] 表G中的化合物也可根据实施例240的方法制备。

[1259] 表G

实施例 #	结构	名称
[1260]		(R)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基-3-甲基吡啶-1-基)吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
		(R)-N-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-5-(2-(5-氟-2-甲氧基-3-甲基吡啶-1-基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1261] 本申请涉及如下方面：

[1262] 1. 具有通式I的化合物



### I

[1264] 或其盐，其中：

[1265]  $R^1$ 为H或( $C_{1-6}$ 烷基)；

[1266]  $R^2$ 为H、-( $C_{1-6}$ 烷基)、-( $C_{1-6}$ 氟烷基)、-( $C_{1-6}$ 二氟烷基)、-( $C_{1-6}$ 三氟烷基)、-( $C_{1-6}$ 氯烷基)、-( $C_{2-6}$ 氯氟烷基)、-( $C_{2-6}$ 二氟氯烷基)、-( $C_{2-6}$ 氯羟烷基)、-( $C_{1-6}$ 羟烷基)、-( $C_{2-6}$ 二羟烷基)、-( $C_{1-6}$ 烷基)CN、-( $C_{1-6}$ 烷基) $SO_2NH_2$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $NHSO_2(C_{1-3}H_7)$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $NH_2$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $NH(C_{1-4}H_9)$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $N(C_{1-4}H_9)_2$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $NHC(=O)O(C_{1-4}H_9)$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $hetCyc^1$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基) $hetAr^1$ 、 $hetAr^2$ 、 $hetCyc^2$ 、任选地被卤素、OH或( $C_{1-4}$ 烷基)烷氧基取代的-0( $C_{1-6}$ 烷基)、-0( $C_{3-6}$ 环烷基)、 $Cyc^1$ 、-( $C_{1-6}$ 烷基)( $C_{3-6}$ 环烷基)、-( $C_{1-6}$ 烷基)( $C_{1-4}$ 烷氧基)、-( $C_{1-6}$ 羟烷基)( $C_{1-4}$ 烷氧基)、任选地被( $C_{1-6}$ 羟烷基取代的桥接的7元环烷基环或具有1-2个环氮原子的桥接的7-8元杂环；

[1267] 或 $NR^1R^2$ 形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环，所述取代基独立地选自( $C_{1-6}$ 烷基)、OH、 $CO_2H$ 、( $C_{1-3}$ 烷基) $CO_2H$ 、-0( $C_{1-6}$ 烷基)与( $C_{1-6}$ 羟烷基)；

[1268]  $hetCyc^1$ 为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环，所述杂原子独立地选自N与O，其中 $hetCyc^1$ 任选地被氧化、OH、卤素或( $C_{1-6}$ 烷基)取代；

[1269]  $hetCyc^2$ 为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环，所述杂原子独立地选自N与O，其中 $hetCyc^2$ 任选地被F、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2(C_{1-3}H_7)$ 或卤素取代；

[1270]  $hetAr^1$ 为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环，所述杂原子独立地选自N与O，并且任

选地被( $C_{1-4}$ )烷基取代;

[1271]  $hetAr^2$ 为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环,并任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自( $C_{1-4}$ )烷基、( $C_{3-6}$ )环烷基、卤素和OH;

[1272]  $Cyc^1$ 为任选地被一个或多个取代基取代的3-6元环烷基环,所述取代基独立地选自-( $C_{1-4}$ 烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-( $C_{1-4}$ 烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>;

[1273] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、( $C_{1-4}$ )烷氧基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-O( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O( $C_{1-4}$ 烷基)O( $C_{1-3}$ 烷基)和-O( $C_{3-6}$ 二羟烷基)、或(ii)具有选自N与S的环杂原子的5-6元杂芳环,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-O( $C_{1-4}$ 烷基)、( $C_{1-4}$ )烷基和NH<sub>2</sub>、或(iii)任选地被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环,所述取代基独立地选自卤素和( $C_{1-4}$ )烷基;

[1274] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N与O,并任选地被( $C_{1-6}$ )烷基取代;

[1275] X为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-或-CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;

[1276] R<sup>d</sup>为H或-( $C_{1-4}$ 烷基);

[1277] R<sup>3</sup>为H或-( $C_{1-4}$ 烷基);

[1278] 每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-( $C_{1-4}$ )烷基、-OH、-( $C_{1-4}$ )烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-4}$ 烷基)与-CH<sub>2</sub>OH;和

[1279] n为0、1、2、3、4、5或6。

[1280] 2.根据1所述的化合物,其中:

[1281] R<sup>1</sup>为H或-( $C_{1-6}$ 烷基);

[1282] R<sup>2</sup>为H、-( $C_{1-6}$ )烷基、-( $C_{1-6}$ )氟烷基、-( $C_{1-6}$ )羟烷基、-( $C_{2-6}$ )二羟烷基、-( $C_{1-6}$ 烷基)CN、-( $C_{1-6}$ 烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-( $C_{1-6}$ 烷基)NHSO<sub>2</sub>( $C_{1-3}$ 烷基)、-( $C_{1-6}$ 烷基)NH<sub>2</sub>、-( $C_{1-6}$ 烷基)NH( $C_{1-4}$ 烷基)、-( $C_{1-6}$ 烷基)N( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>2</sub>、-( $C_{1-6}$ 烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-( $C_{1-6}$ 烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、-O( $C_{1-6}$ 烷基)、-O( $C_{3-6}$ 环烷基)、Cyc<sup>1</sup>或桥接的7元环烷基环,

[1283] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自-( $C_{1-6}$ )烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H与-( $C_{1-3}$ 烷基)CO<sub>2</sub>H;

[1284] hetCyc<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N与O,其中hetCyc<sup>1</sup>任选地被氧化取代;

[1285] hetCyc<sup>2</sup>为具有1-2个环杂原子的6元碳连接的杂环,所述杂原子独立地选自N与O,其中hetCyc<sup>2</sup>任选地被F、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>( $C_{1-3}$ 烷基)取代;

[1286] hetAr<sup>1</sup>为具有1-2个环杂原子的5元杂芳环,所述杂原子独立地选自N与O,并且任选地被-( $C_{1-4}$ )烷基取代;

[1287] hetAr<sup>2</sup>为具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳环,并任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自-( $C_{1-4}$ )烷基;

[1288] Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3-6元环烷基环,所述取代基独立地选自-( $C_{1-4}$ 烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-( $C_{1-4}$ 烷基)OH;

[1289] Y为(i)任选地被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、( $C_{1-4}$ )烷氧基、-CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>、-O( $C_{1-4}$ 烷基)hetCyc<sup>3</sup>和-O( $C_{1-4}$ 烷基)O( $C_{1-3}$ 烷基),或(ii)具有选自

N与S的环杂原子的5-6元杂芳环,其中所述杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>)烷基和(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[1290] hetCyc<sup>3</sup>为具有1-2个环杂原子的5-6元杂环,所述杂原子独立地选自N与O;

[1291] X为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-或-CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;

[1292] R<sup>d</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[1293] R<sup>3</sup>为H或-(C<sub>1-4</sub>)烷基;

[1294] 每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>)烷基)和CH<sub>2</sub>OH;和

[1295] n为0、1、2、3、4、5或6。

[1296] 3.根据1或2所述的化合物,其中:

[1297] R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>)烷基;和

[1298] R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、或任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>)烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>)烷基)OH,

[1299] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H与-(C<sub>1-3</sub>)烷基)CO<sub>2</sub>H。

[1300] 4.根据1或2所述的化合物,其中:

[1301] R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>)烷基;

[1302] R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>)烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、-O(C<sub>1-6</sub>)烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、或桥接的7元环烷基环,

[1303] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-3</sub>)烷基)CO<sub>2</sub>H。

[1304] 5.根据1-4中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>)烷基。

[1305] 6.根据5所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>)烷基。

[1306] 7.根据6所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[1307] 8.根据5所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为H。

[1308] 9.根据1-4中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基或-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基。

[1309] 10.根据9所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH或C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>。

[1310] 11.根据1或2的化合物,其中R<sup>2</sup>为Cyc<sup>1</sup>或桥接的7元环烷基环。

[1311] 12.根据11所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为任选地被一或二个取代基取代的Cyc<sup>1</sup>,所述取代基独立地选自甲基、-OH、-CH<sub>2</sub>OH和-CO<sub>2</sub>H。

[1312] 13.根据12的化合物,其中R<sup>2</sup>为环丙基。

[1313] 14.根据1或2的化合物,其中Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>)烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H和-(C<sub>1-4</sub>)烷基)OH。

[1314] 15.根据1的化合物,其中Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷

基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H、-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH、卤素和CF<sub>3</sub>。

[1315] 16. 根据1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H与-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH。

[1316] 17. 根据16所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的环丙基,所述取代基独立地选自甲基、-CO<sub>2</sub>H或-CH<sub>2</sub>OH。

[1317] 18. 根据1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为-O(C<sub>1-6</sub>烷基)或-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)。

[1318] 19. 根据18所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-OMe、-OEt与环丙氧基。

[1319] 20. 根据1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>与-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)。

[1320] 21. 根据20所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>与-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[1321] 22. 根据1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)与-(C<sub>1-6</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>。

[1322] 23. 根据22所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>与-(C<sub>1-6</sub>烷基)NMe<sub>2</sub>。

[1323] 24. 根据1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>与-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>。

[1324] 25. 根据1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>选自-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>与hetAr<sup>2</sup>。

[1325] 26. 根据1-25中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>为H。

[1326] 27. 根据1所述的化合物,其中NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OH、-CO<sub>2</sub>H与-(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H。

[1327] 28. 根据1-27中任一项所述的化合物,其中X为-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[1328] 29. 根据28所述的化合物,其中X为-CH<sub>2</sub>-。

[1329] 30. 根据1-27中任一项所述的化合物,其中X为-CH<sub>2</sub>O-。

[1330] 31. 根据1-27中任一项所述的化合物,其中X为-CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-。

[1331] 32. 根据1-31中任一项所述的化合物,其中Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自卤素、-(C<sub>1-4</sub>烷基)烷氧基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>与-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)。

[1332] 33. 根据32所述的化合物,其中Y为任选地被一个或多个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自-F、-Cl、-OMe、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、吗啉基乙氧基、吗啉基乙基与-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe。

[1333] 34. 根据33所述的化合物,其中Y为苯基、3-氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-氟苯基、2-三氟甲基-5-氟苯基、2-二氟甲基-5-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基、3-氟-5-(2-吗啉基乙基)苯基、5-氟-2-(2-吗啉基乙基)苯基、3-氟-5-甲氧基乙氧基苯基或5-氟-2-甲氧基乙氧基苯基。

[1334] 35. 根据1-31中任一项所述的化合物,其中Y为任选地被取代基取代的氟苯基,所述取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)与-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)。

[1335] 36. 根据35所述的化合物,其中Y为任选地被取代基取代的氟苯基,所述取代基选自吗啉基乙氧基、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、2,3-二羟基丙氧基与2,2-二甲基-1,3-二氧戊环基。

[1336] 37. 根据34所述的化合物,其中Y为2,5-二氟苯基。

[1337] 38. 根据1-31中任一项所述的化合物,其中Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环,所述

杂原子选自N与S,其中所述的杂芳环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)与(C<sub>1-4</sub>)烷基。

[1338] 39.根据38所述的化合物,其中Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶基,所述取代基独立地选自F、-OMe与Me。

[1339] 40.根据39所述的化合物,其中Y为吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基或2-甲基-5-氟吡啶-3-基。

[1340] 41.根据1-31中任一项所述的化合物,其中Y为具有环杂原子的5-6元杂芳环,所述杂原子选自N与S,其中所述的杂芳环被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素与(C<sub>1-4</sub>)烷基。

[1341] 42.根据41所述的化合物,其中Y为被一个或多个取代基取代的吡啶基,所述取代基独立地选自F、甲基与乙基。

[1342] 43.根据42所述的化合物,其中Y为5-氟吡啶-3-基、2-甲基-5-氟吡啶-3-基或2-乙基-5-氟吡啶-3-基。

[1343] 44.根据40或43所述的化合物,其中Y为5-氟吡啶-3-基。

[1344] 45.根据1-31中任一项所述的化合物,其中Y为任选地被一个或多个取代基取代的吡啶-2-酮-3-基环,所述取代基独立地选自卤素与(C<sub>1-4</sub>)烷基。

[1345] 46.根据45所述的化合物,其中Y为任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮。

[1346] 47.根据1所述的化合物,其中:

[1347] R<sup>1</sup>为H或-(C<sub>1-6</sub>烷基);

[1348] R<sup>2</sup>为H、-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-(C<sub>1-6</sub>)氟烷基、-(C<sub>1-6</sub>)羟烷基、-(C<sub>2-6</sub>)二羟烷基、-(C<sub>1-6</sub>烷基)CN、-(C<sub>1-6</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(C<sub>1-6</sub>烷基)N(C<sub>1-4</sub>烷基)2、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetCyc<sup>1</sup>、-(C<sub>1-6</sub>烷基)hetAr<sup>1</sup>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、-O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)或Cyc<sup>1</sup>;

[1349] 或NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>形成任选地被一个或多个取代基取代的4-6元氮杂环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-OH、-CO<sub>2</sub>H与-(C<sub>1-3</sub>烷基)CO<sub>2</sub>H;

[1350] Cyc<sup>1</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环,所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-OH、-OMe、-CO<sub>2</sub>H与-(C<sub>1-4</sub>烷基)OH。

[1351] X为CH<sub>2</sub>;和

[1352] Y为(i)任选地被取代基取代的氟苯基,所述取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)与-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)、(ii)被一个或多个取代基取代的吡啶基,所述取代基独立地选自F、甲基与乙基、或(iii)任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮。

[1353] 48.根据47所述的化合物,其中Y为任选地被取代基取代的氟苯基,所述取代基选自-O(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-(C<sub>1-4</sub>烷基)hetCyc<sup>3</sup>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-3</sub>烷基)与-O(C<sub>3-6</sub>二羟烷基)。

[1354] 49.根据47所述的化合物,其中Y为被一个或多个取代基取代的吡啶基,所述取代基独立地选自F、甲基与乙基。

[1355] 50.根据47所述的化合物,其中Y为任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代的5-氟吡啶-2(1H)-酮。

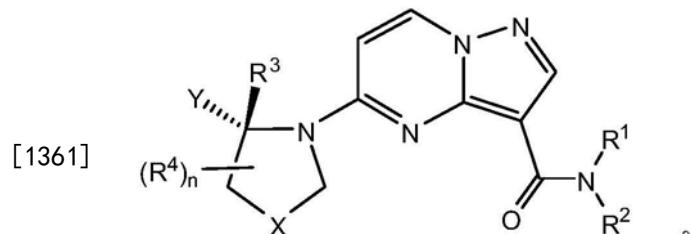
[1356] 51. 根据47-50中任一项所述的化合物, 其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个取代基取代的3、4或5元环烷基环, 所述取代基独立地选自-(C<sub>1-4</sub>)烷基、-OH、-OMe、-CH<sub>2</sub>OH与-(C<sub>1-4</sub>)烷基OH。

[1357] 52. 根据51所述的化合物, 其中R<sup>4</sup>为OH、F、甲基或CH<sub>2</sub>OH。

[1358] 53. 根据52所述的化合物, 其中n为0、1或2。

[1359] 54. 根据53所述的化合物, 其中R<sup>3</sup>为氢。

[1360] 55. 根据1-54中任一项所述的化合物, 其中Y具有如图Ia的绝对构形:

**Ia**

[1362] 56. 根据1-55中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3</sup>为H。

[1363] 57. 根据1-56中任一项所述的化合物, 其中n为0-2并且R<sup>4</sup>为F或Me。

[1364] 58. 根据57所述的化合物, 其中n为0。

[1365] 59. 一种药物组合物, 其包含如1-58中任一项所定义的式I的化合物, 或其药学上可接受的盐, 与一种药学上可接受的稀释剂或载体。

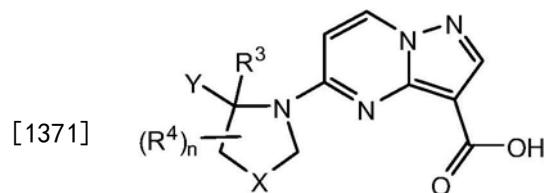
[1366] 60. 一种治疗哺乳动物的疾病或病症的方法, 所述疾病或病症选自疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病或克氏锥虫感染, 所述方法包括对所述哺乳类动物施用治疗有效量的如1-58中任一项所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[1367] 61. 根据60所述的方法, 其中所述疾病或病症为疼痛。

[1368] 62. 根据1至58中任一项所定义的具有式I的化合物, 或其药学上可接受的盐, 用于治疗疼痛、癌症、炎症、神经退行性疾病或克氏锥虫感染。

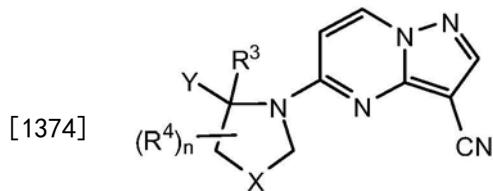
[1369] 63. 一种用于制备根据1所述的化合物的方法, 所述方法包括:

[1370] (a) 将相对应的具有式II的化合物

**II**

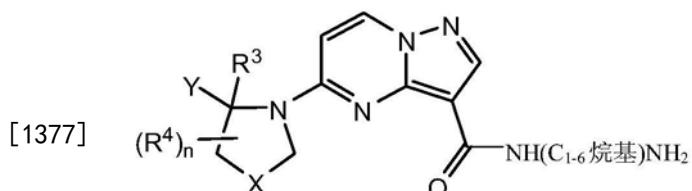
[1372] 或其反应性衍生物与具有式HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>的胺反应; 或

[1373] (b) 对于其中R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>均为氢的式I的化合物, 将式III的化合物

**III**

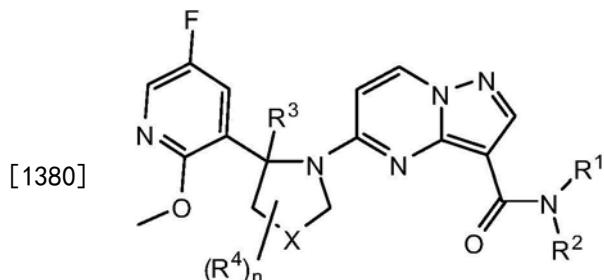
[1375] 与无机酸反应;或

[1376] (c) 对于其中R<sup>2</sup>为(R<sub>1</sub>-烷基)NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>-烷基)的式I的化合物,将具有式IV的化合物

**IV**

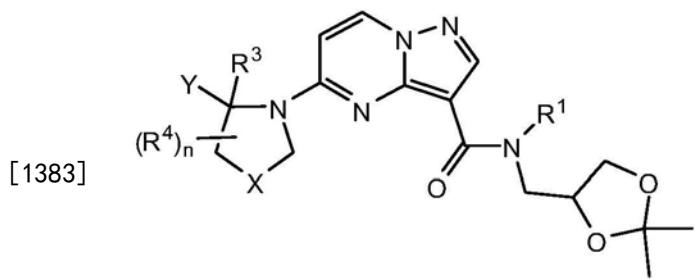
[1378] 与(C<sub>1-3</sub>-烷基)SO<sub>2</sub>Cl反应;或

[1379] (d) 对于其中Y为5-氟吡啶-2(1H)-酮的式I的化合物,在高温下用酸处理相对应的具有式VIII的化合物;

**VIII**

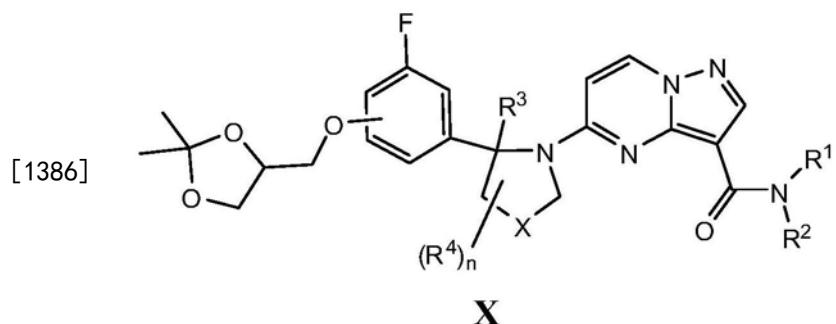
[1381] 或

[1382] (e) 对于其中R<sup>2</sup>为CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH的式I的化合物,用酸处理相对应的具有式IX的化合物;

**IX**

[1384] 或

[1385] (f) 对于其中Y为被-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH取代的氟苯基的式I的化合物,用酸处理相对应的具有式X的化合物;



[1387] 及

[1388] 如有需要, 移除或加入任何保护基团, 并且如有需要, 形成盐。