(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114761397 B
(45)授权公告日 2024.11.05

(21)申请号 202080082952.6
(22)申请日 2020.10.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114761397 A
(43)申请公布日 2022.07.15
(30)优先权数据
1915273.5 2019.10.22 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2020/052658 2020.10.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/079121 EN 2021.04.29
(73)专利权人 辉瑞公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 M·巴雷特 G·S·科克里尔 J·古德 C·A·艾弗里 E·J·科克伦
(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 颜芳
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61K 31/5513(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
(56)对比文件
CN 1929848 A,2007.03.14
审查员 王颖
权利要求书4页 说明书66页

(54)发明名称

用于治疗呼吸道合胞病毒(RSV)感染的苯并二氮䓬衍生物

(57)摘要

式(I)的苯并二氮䓬衍生物:其中:R^1和R^2中的每一个独立地是H或卤素;R^3是H、C_1-C_6烷基、-NHR^8或-OR';(i)a、c和e均是键,并且b、d和f不存在;或b、d和f均是键,并且a、c和e不存在;R^4是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,所述基团是未取代的或取代的;R^5是H或卤素;R^6是-OR^8、-NR^8R^9或-R^8;R^7是H或卤素;R^8和R^9中的每一个独立地是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,所述基团是未取代的或取代的;R'是H或C_1-C_6烷基;并且V和W中的一个是CH,并且另一个是N或CH;及其药学上可接受的盐,是RSV的抑制剂,并且因此可用于治疗或预防RSV感染。

CN 114761397 B

1.化合物,其选自:

1-乙基-5-[2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[2-氟-6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丁基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[2-氟-6-[(1-甲基环丙基)氨基]吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[2-氟-4-(丙-2-基氨基)苯基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-3-甲基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-环丙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-环丙基-5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-丙-2-基吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

(3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环己基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环己基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺;

3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,

3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

1-乙基-5-(3-氟-5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-N-((S)-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮䓬-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺；

N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺；

5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(4-环丙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(4-环丙基-2-氟苯基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺；

5-(2-氟-4-丙-2-基苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺；

5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺；

5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

3-乙氧基-1-乙基-5-(2-氟苯基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

3-乙氧基-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-(2-氟苯基)吡唑-4-甲酰胺；

5-[6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

1-(氧杂环己-4-基)-5-[6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

和其药学上可接受的盐。

2.药物组合物,其包括根据权利要求1限定的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

3.根据权利要求1限定的化合物在制备用于治疗或预防RSV感染的药物中的用途。

4.用于生产权利要求1限定的药学上可接受的盐的方法,所述方法包括在合适的溶剂中用合适的酸处理根据权利要求1限定的式(I)的苯并二氮䓬衍生物。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述酸选自盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乙磺酸、天冬氨酸和谷氨酸。

用于治疗呼吸道合胞病毒(RSV)感染的苯并二氮䓬衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及苯并二氮䓬衍生物及其在治疗或预防呼吸道合胞病毒(RSV)感染中的用途。

背景技术

[0002] RSV是副黏病毒科的负义单链RNA病毒。RSV容易通过感染者的分泌物经由表面或手对手转移而传播。与流感不同,其不通过小颗粒气溶胶传播。在成功接种后,潜育期为4至6天,在此期间病毒通过感染细胞与未感染细胞融合并通过坏死上皮的脱落而从鼻咽传播到下呼吸道。在婴儿中,结合粘液分泌增加和水肿,这可以导致粘液堵塞,引起过度膨胀和远侧肺组织塌陷,指示细支气管炎。常见缺氧,并且通常由于呼吸窘迫而造成进食能力受损。在RSV肺炎中,气道的炎性浸润由单核细胞组成并且更推广为涉及细支气管、支气管和肺泡(alveoli)。已发现病毒脱落的持续时间和程度与疾病的临床症状和严重程度相关。

[0003] RSV是全世界婴幼儿严重呼吸道感染的主要原因。早产儿和患有慢性肺病或心脏病的婴儿的发病率和死亡率最高,尽管许多因RSV感染住院的婴儿在其它方面是健康的。婴儿期严重RSV感染可以导致数年复发性气喘,并与后期哮喘发展有关。

[0004] RSV也是老年人和免疫受损儿童和成人以及慢性阻塞性肺疾病(COPD)和充血性心力衰竭(CHF)患者发病和死亡的主要原因。

[0005] RSV具有季节性发病;其具有高度可预测性并发生在两个半球的冬季,欧洲和北美从9月到5月,在12月和1月达到峰值,而在热带国家可以全年发生。其影响>90%的婴儿和2岁以下幼儿,并且因为天然免疫是短暂的;许多人每年将被重新感染。与流感一样,在老年人中,RSV导致约10%的冬季住院,相关死亡率为10%。

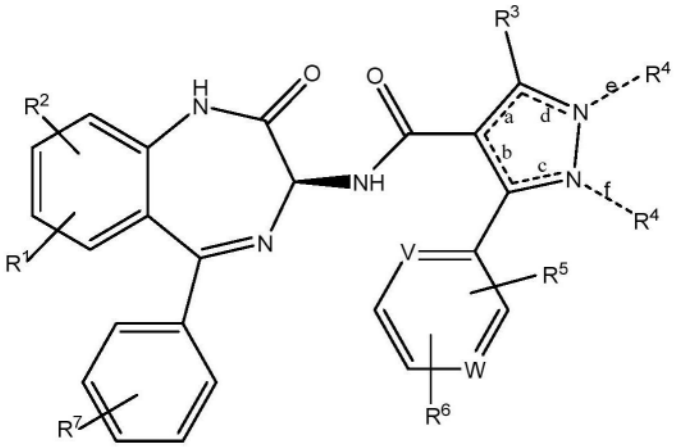
[0006] 目前的抗RSV治疗包括使用抗RSV单克隆抗体,称为帕利珠单抗(palivizumab)。帕利珠单抗的这种使用是RSV的预防性而非治疗性处理(治疗,treatment)。尽管这种抗体通常是有效的,但其使用限于早产儿和高危婴儿。事实上,其有限的利用性意味着其对于许多需要抗RSV治疗的人是不可用的。因此,迫切需要现有抗RSV治疗的有效替代方案。

[0007] 小分子也已被提出作为RSV的抑制剂。这些包括苯并咪唑类和苯并二氮䓬类。例如,RSV604——具有亚微摩尔抗RSV活性的苯并二氮䓬化合物——的发现和初步开发被描述于Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2007年9月,3346-3353(Chapman et al)中。RSV的苯并二氮䓬抑制剂也被公开在包括下列的出版物中:WO2004/026843和WO2005/089770(Arrow Therapeutics Limited);WO2016/166546和WO2018/033714(Durham University);和WO2017/015449、WO2018/129287和WO2018/226801(Enanta Pharmaceuticals,Inc.)。

[0008] 需要确定具有抗RSV活性的进一步化合物,具体地具有有效抗病毒活性和有利药代动力学性质的组合的化合物。

发明内容

[0009] 现已发现一系列新型苯并二氮䓬衍生物具有有效的抗RSV活性以及有利的药代动力学和良好的溶解性。因此,本发明提供了化合物,其为式(I)的苯并二氮䓬基吡唑:

[0010] 

(I)

[0011] 其中:

[0012] R^1和R^2中的每一个独立地是H或卤素;

[0013] R^3是H、C_1-C_6烷基、-NHR^8或-OR';

[0014] (i)---a--、---c--和---e--均是键,并且---b--、---d--和---f--不存在;或---b--、---d--和---f--均是键,并且---a--、---c--和---e--不存在;

[0015] R^4是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,该基团是未取代的或取代的;

[0016] R^5是H或卤素;

[0017] R^6是-OR^8、-NR^8R^9或-R^8;

[0018] R^7是H或卤素;

[0019] R^8和R^9中的每一个独立地是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,该基团是未取代的或取代的;

[0020] R'是H或C_1-C_6烷基;和

[0021] V和W中的一个是CH,并且另一个是CH或N;

[0022] 或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0023] 当本文定义的任何基团、环、取代基或部分是取代的时,其一般被如下定义的Q取代。

[0024] C_{1-6}烷基或部分是直链或支链的。C_{1-6}烷基一般是C_{1-4}烷基或C_{4-6}烷基。C_{1-6}烷基和部分的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基(即3-甲基丁-1-基)、叔戊基(即2-甲基丁-2-基)、新戊基(即2,2-二甲基丙-1-基)、正己基、异己基(即4-甲基戊-1-基)、叔己基(即3-甲基戊-3-基)和新戊基(即3,3-二甲基丁-1-基)。为避免疑义,当两个烷基部分存在于一个基团中时,烷基部分可以相同或不同。C_{1-6}烷基是未取代的或一般被一个或多个如下定义的基团Q取代。例如,C_{1-6}烷基是未取代的或被如下定义的

1、2或3个基团Q取代。

[0025] Q是卤素、硝基、-CN、OH、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷氧基、$-CO_2R'$、$-NR'_2$、-SR'、-S(=O)R'、$-S(=O)_2R'$、C_3-C_{10}环烷基、5元至10元杂环基、5元至12元芳基或5元至10元杂芳基，其中每个R'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、5元至10元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5元至10元杂芳基。为避免疑义，这些定义中的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基部分本身一般是未取代的。

[0026] C_{1-6}烷氧基是直链或支链的。其一般是C_{1-4}烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。C_{1-6}烷氧基是未取代的或一般被一个或多个如上定义的基团Q取代。

[0027] C_{1-6}烷硫基是直链或支链的。其一般是C_{1-4}烷硫基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基或叔丁硫基。C_{1-6}烷硫基是未取代的或取代的——一般被一个或多个如上定义的基团Q取代。

[0028] 卤素或卤基团是F、Cl、Br或I。一般，其是F或Cl。被卤素取代的C_{1-6}烷基可以表示为“C_{1-6}卤代烷基”，其意为其中一个或多个氢被卤素取代的如上定义的C_{1-6}烷基。同样，被卤素取代的C_{1-6}烷氧基可以表示为“C_{1-6}卤代烷氧基”，其意为其中一个或多个氢被卤素取代的如上定义的C_{1-6}烷氧基。一般，C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基被1、2或3个所述卤素原子取代。卤代烷基和卤代烷氧基包括全卤代烷基和全卤代烷氧基，如$-CX_3$和$-OCX_3$，其中X是卤素，例如$-CF_3$、$-CCl_3$、$-OCF_3$和$-OCCl_3$。

[0029] C_{1-6}羟烷基是被一个或多个OH基团取代的如上定义的C_{1-6}烷基。一般，其被一个、两个或三个OH基团取代。优选地，其被单个OH基团取代。

[0030] C_6-C_{10}芳基是含有6至10个碳原子的芳族碳环基团。其是单环或稠合双环系统，其中芳族环与另一芳族碳环稠合。C_6-C_{10}芳基的实例包括苯基和萘基。当被取代时，芳基一般被如上定义的基团Q取代，例如被1、2或3个选自如上定义的基团Q的基团取代。更具体地，取代的芳基如取代的苯基被选自C_1-C_6烷基、卤素、$-OR^8$和$-N(R^8)_2$的1或2个基团取代，其中R^8是H或C_1-C_6烷基，当存在两个时各R^8相同或不同。

[0031] C_{3-10}环烷基是具有3至10个碳原子的饱和烃环。C_{3-10}环烷基可以是例如C_3-C_7环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。一般，其是C_3-C_6环烷基，或C_4-C_6环烷基，例如环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方式中，其是环丁基。C_{3-10}环烷基是未取代的或一般被一个或多个如上定义的基团Q取代。

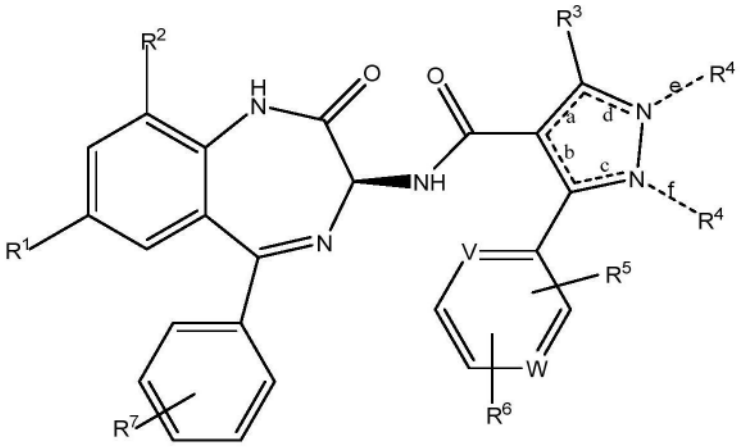
[0032] 4元至10元杂芳基或部分是含有选自O、N和S的1、2、3或4个杂原子的4元至10元芳族杂环基。其是单环或双环的。一般，其含有1个N原子和选自O、S和N的0、1、2或3个另外的杂原子。其可以是例如单环5元至7元杂芳基，例如5元或6元含N杂芳基。实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡唑烷基、吡咯基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基和吡唑基。呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基和嘧啶基是优选的。其可以可选地是双环杂芳基，例如8元至10元双环杂芳基。实例包括喹啉基、异喹啉基、喹唑基、喹喔啉基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、咪唑并哒嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基和吡咯并嘧啶基。当被取代时，杂芳基(单环或双环)一般被一个或多个，例如1、2或3个，选自C_{1-4}烷基和如上定义的基团Q的基团取代。

[0033] 4元至10元杂环基是含有5至10个碳原子和至少一个选自N、O、S、SO、SO_2和CO(更一

般地N或O)的原子或基团的单环或双环非芳族饱和或不饱和环系统。当环系统为双环时,一个环可以是饱和的并且一个环可以是不饱和的。一般,其是C_{4-10}环系统,其中环中的1、2或3个碳原子被选自O、S、SO_2、CO和NH的原子或基团取代。更一般地,其是单环的环,优选地单环C_4-C_6环。实例包括哌啶基、哌啶-2,6-二酮基、哌啶-2-酮基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、S,S-二氧硫代吗啉基、1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、咪唑-2-酮基、吡咯烷-2-酮基、氧杂环丁基、四氢呋喃基和四氢吡喃基部分。

[0034] 为避免疑义,尽管杂芳基和杂环基的上述定义涉及可以存在于环中的"N"原子,但对于化学技术人员而言显而易见的是,任何这种N原子将被质子化(或将携带如上定义的取代基)——如果其通过单键附接至其相邻各环原子。这种质子化形式被包含在当前对杂芳基和杂环基的定义内。

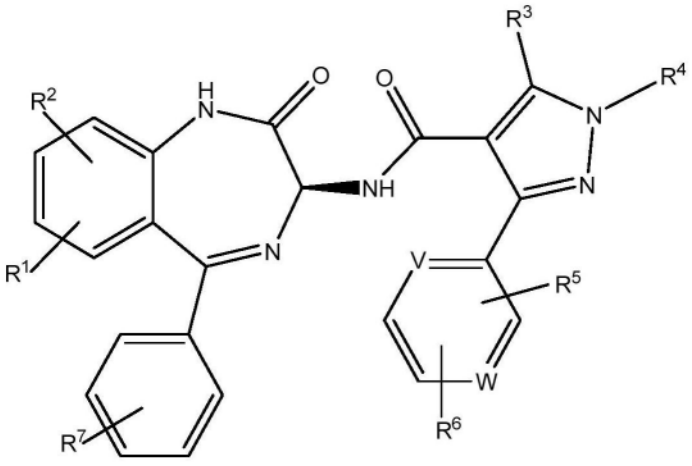
[0035] 在如上定义的式(I)的一个实施方式中,R^2是在苯并二氮䓬基环系统的9位处的卤素取代基,具体地F。这种化合物的实例是下式(I')的那些:

[0036] 

(I')

[0037] 其中R^1是H或卤素,R^2是H或卤素,并且其余基团和变量如上文关于式(I)所定义。一般,R^1是H或F,并且R^2是H或F。例如,R^1是H或F,并且R^2是F。

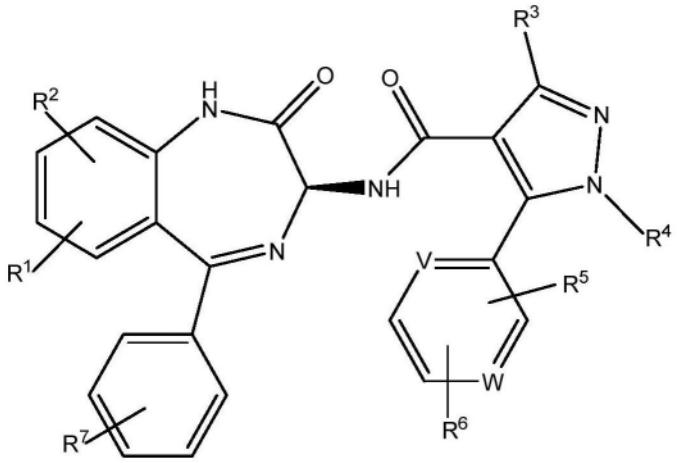
[0038] 在式(I)的一个实施方式中,---a---、---c---和---e---均是键,并且---b---、---d---和---f---不存在。这种化合物具有下式(Ia):

[0039] 

(Ia)

[0040] 其中所有基团和变量如上文关于式(I)或(I')所定义。

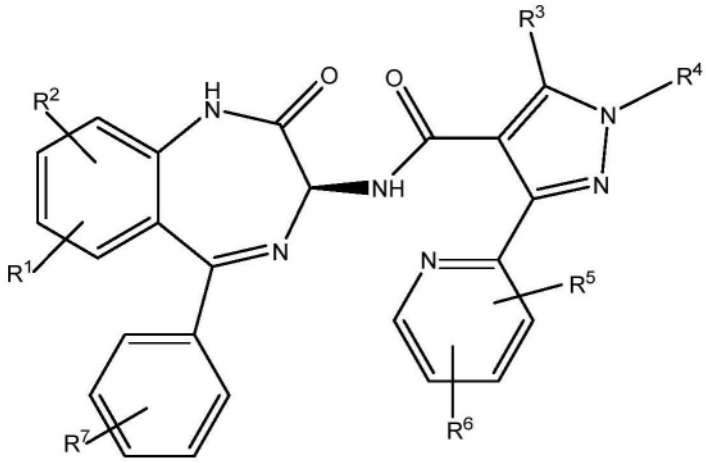
[0041] 在式(I)的另一实施方式中,---b---、---d---和---f---均是键,并且---a---、---c---和---e---不存在。这种化合物具有下式(Ib):

[0042] 

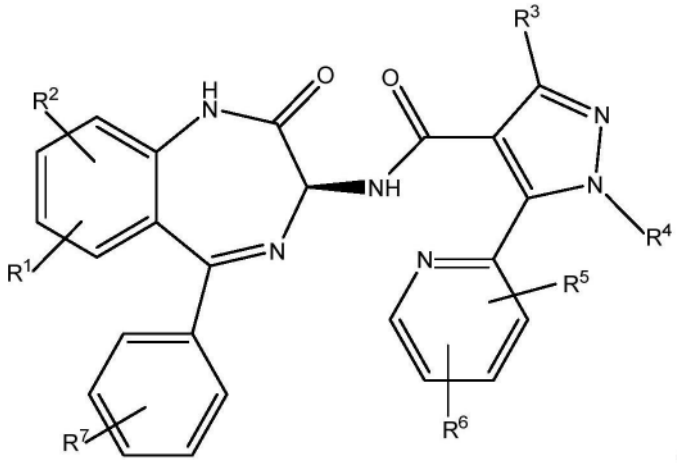
(Ib)

[0043] 其中所有基团和变量如上文关于式(I)或(I')所定义。

[0044] 在上式(I)、(I')、(Ia)和(Ib)的一个实施方式中,V是N,并且W是CH。这种结构的实例包括下式(Ia')和(Ib')的苯并二氮䓬基吡唑:

[0045] 

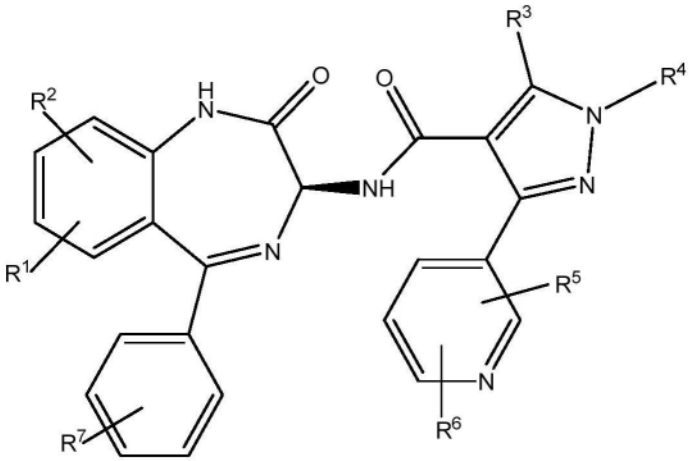
(Ia')

[0046] 

(Ib')。

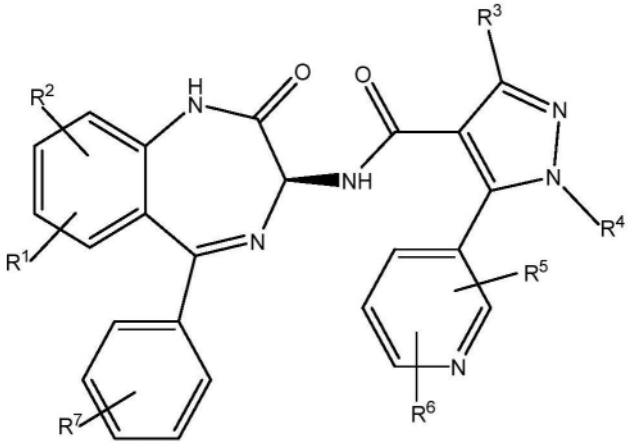
[0047] 在式(Ia')和(Ib')中,R^1至R^7中的每一个如上文关于式(I)或(I')所定义。

[0048] 在上式(I)、(I')、(Ia)和(Ib)的另一实施方式中,V为CH,并且W为N。这种结构的实例包括下式(Ia")和(Ib")的苯并二氮䓬基吡唑:



(Ia")

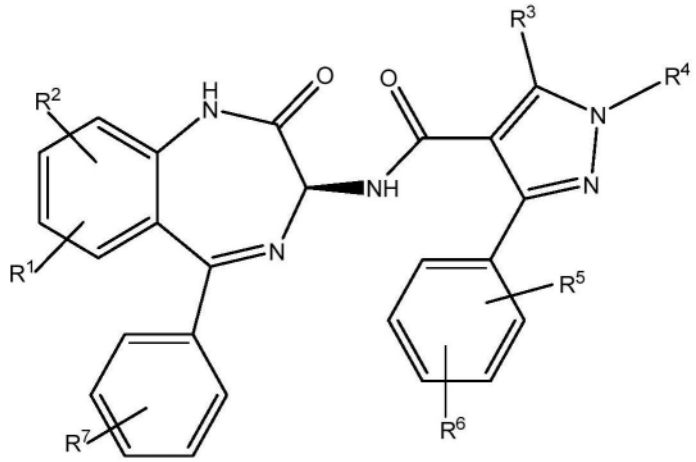
[0049]



(Ib")

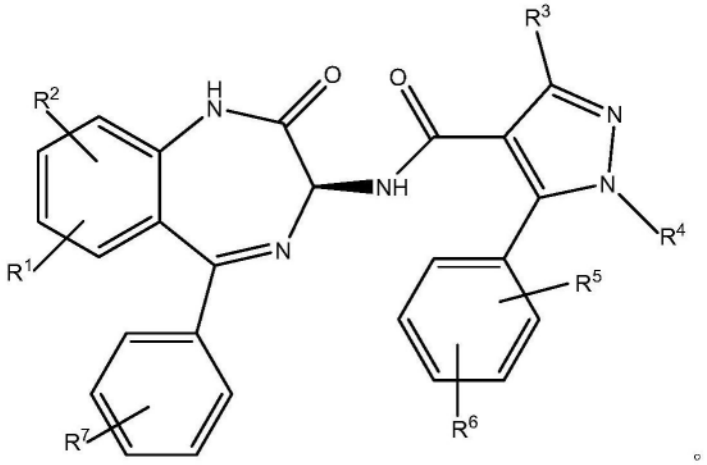
[0050] 在式(Ia")和(Ib")中,R^1至R^7中的每一个如上文关于式(I)或(I')所定义。

[0051] 在上式(I)、(I')、(Ia)和(Ib)的进一步实施方式中,V是CH,并且W是CH。这种结构的实例包括下式(Ia'')和(Ib'')的苯并二氮䓬基吡唑:



(Ia‴)

[0052]



(Ib‴)

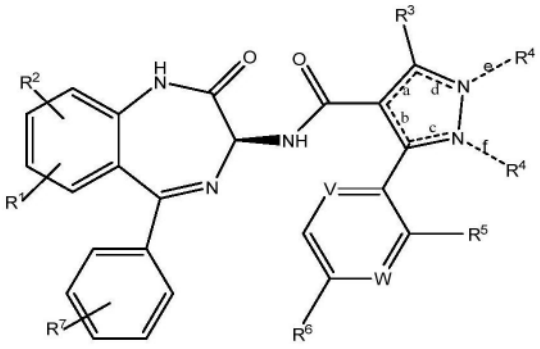
[0053] 在式(Ia”’)和(Ib”’)中,R^1至R^7中的每一个如上文关于式(I)或(I’)所定义。

[0054] 在具有以上定义的结构式中的任一种的本发明化合物中,R^5可以键合在其所附接的六元环的任何可用环位置处。在一个实施方式中,其键合在环位置2处,即将该六元环连接到相邻吡唑环的键的邻位。一般,R^5的2位处是F,即2-氟基团。

[0055] 在具有以上定义的结构式中的任一种的本发明化合物中,R^6可以键合在其所连接的六元环的任何可用环位置处。在一个实施方式中,其键合在环位置4处,即将该六元环连接到相邻吡唑环的键的对位。

[0056] 在一个方面,本发明提供了化合物,其是下式(I”)的苯并二氮䓬基吡唑:

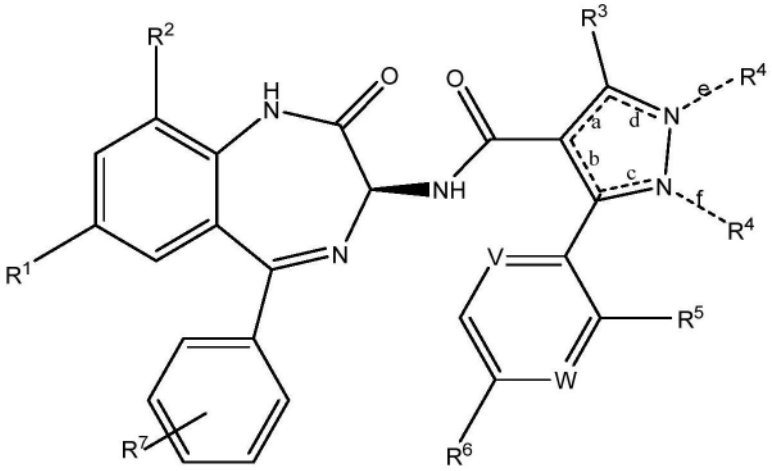
[0057]



(I")

[0058] 其中基团和变量中的每一个如上文关于式(I)所定义,或其药学上可接受的盐。

[0059] 当式(I")中的R^1和R^2占据上式(I')所示的相同环位置时,所得化合物是下式(I"')的苯并二氮䓬基吡唑:

[0060] 

(I"')

[0061] 其中R^1是H或卤素,R^2是H或卤素,并且其余基团和变量如上文关于式(I)所定义。一般,R^1是H或F,并且R^2是H或F。例如,R^1是H,并且R^2是F。

[0062] 在具有如上定义的结构式(I")、(Ia)、(Ib)、(Ia')、(Ib')、(Ia")、(Ib")、(Ia"')或(Ib"')中的任一种的本发明化合物的一个实施方式中,R^2在苯并二氮䓬基环系统的9位。在这种实施方式中,一般,R^2是卤素取代基,具体地F。更一般地,在这种实施方式中,R^1是H或F,并且R^2是H或F。例如,R^1是H或F,并且R^2是F。

[0063] 在具有以上定义的结构式中的任一种的本发明化合物中,R^3是选自H、C_1-C_6烷基、-NR^8R^9和-OR'的基团,其中R'是H或C_1-C_6烷基,例如甲基或乙基,并且R^8和R^9中的每一个独立地是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,该基团是未取代的或取代的。在以上定义的结构式的一个实施方式中,R^3是选自H、C_1-C_6烷基和-NR^8R^9的基团。一般,R^8是H,并且R^9是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,该基团是未取代的或取代的。在一个实施方式中,R^8是H,并且R^9是H或C_1-C_6烷基。

[0064] 在具有以上定义的结构式中的任一种的本发明化合物中,R^4是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,该基团是未取代的或取代的。一般,R^4是选自C_1-C_6烷基(如C_1-C_3烷基)、C_3-C_6环烷基(如环丙基)和4元至10元杂环基(例如,含O杂环基,如氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基)的基团。

[0065] 在具有以上定义的结构式中的任一种的本发明化合物中,R^5是H或卤素,具体地F。

[0066] 在具有以上定义的结构式中的任一种的本发明化合物中,R^6是-OR^8、-NR^8R^9或-R^8,其中R^8和R^9中的每一个是H或选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和4元至10元杂环基的基团,该基团是未取代的或取代的。一般,R^6选自-OR^8、-NR^8R^9和R^8,其中R^8是C_1-C_6烷基(如C_1-C_3烷基)、C_3-C_6环烷基(如环丙基或环丁基),并且R^9是H或C_1-C_6烷基,该烷基和环烷基是未取代的或取代的。更一般地,R^6是-OR^8、-NR^8R^9或R^8,例如-OR^8或-NR^8R^9,其中R^8是未取代的C_1-C_6烷基(如甲基、乙基或异丙基)或C_3-C_6环烷基(如环丙基或环丁基),该环烷基是未取代的或被未取代的C_1-C_3烷基(如甲基)取代,并且R^9是C_1-C_6烷基或H。

[0067] 本发明的具体化合物包括下列：

[0068] 1-乙基-5-[2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0069] 1-乙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0070] 1-乙基-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0071] 1-乙基-5-[2-氟-6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0072] 5-[6-(环丁基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0073] 1-乙基-5-[2-氟-6-[(1-甲基环丙基)氨基]吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0074] 5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0075] 1-乙基-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0076] 1-乙基-5-[2-氟-4-(丙-2-基氨基)苯基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0077] 1-乙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-3-甲基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0078] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0079] 5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0080] 1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0081] 1-环丙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0082] 1-环丙基-5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0083] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-丙-2-基吡唑-4-甲酰胺；

[0084] 1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0085] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺；

[0086] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0087] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0088] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0089] N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0090] 5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0091] 5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0092] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0093] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0094] 1-乙基-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0095] 1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0096] 1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0097] 1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0098] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0099] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0100] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0101] (3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环己基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0102] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环己基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0103] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0104] 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯

基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0105] -乙基-5-(3-氟-5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-N-((S)-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮䓬-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0106] 1-乙基-5-(5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基)-N-((S)-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮䓬-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0107] 5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0108] N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0109] 5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0110] 5-(4-环丙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0111] 5-(4-环丙基-2-氟苯基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0112] 5-(2-氟-4-丙-2-基苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0113] 5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0114] 5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0115] 5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0116] 5-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0117] 5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0118] 5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0119] 5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0120] 5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0121] 3-乙氧基-1-乙基-5-(2-氟苯基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0122] 3-乙氧基-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-(2-氟苯基)吡唑-4-甲酰胺;

[0123] 5-[6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0124] 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-甲酰胺;

[0125] 1-(氧杂环己-4-基)-5-[6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0126] 5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺;

[0127] 和其药学上可接受的盐。

[0128] 本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,因此以不同立体异构形式存在。意图本发明化合物的所有立体异构形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及其混合物如外消旋混合物,构成本发明的部分。含有一个或多个手性中心的式(I)化合物可以以对映异构体或非对映异构体纯形式或以异构体混合物形式使用。

[0129] 本发明包括如上定义的本发明化合物的所有几何和位置异构体。例如,如果本发明的化合物包含双键或稠环,则顺式和反式形式以及其混合物均被包含在本发明的范围内。单一位置异构体和位置异构体混合物也在本发明的范围内。

[0130] 本发明的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等一起存在,并且意图本发明包含溶剂化和非溶剂化形式。

[0131] 本发明的化合物可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这些形式均被包含在本发明的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”指代可通过低能量屏障(能垒,low energy barrier)相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化,例如酮-烯醇互变异构。价键互变异构体(valence tautomers)包括通过一些键合电子的重新组织而进行的相互转化。

[0132] 本发明的化合物可以通过以下实施例中描述的合成方法制备,或者通过用这种方法的类推法利用化学技术人员熟知的适当起始材料和方法制备。

[0133] 式(I)的苯并二氮䓬衍生物可以通过常规方法被转化为其药学上可接受的盐,并且盐可以被转化为游离化合物。例如,式(I)的苯并二氮䓬衍生物可以与药学上可接受的酸接触以形成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是与药学上可接受的酸或碱(形成)的盐。

[0134] 药学上可接受的酸包括无机酸,如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸或硝酸;和有机酸,如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属(例如钠或钾)和碱土金属(例如钙或镁)氢氧化物;和有机碱,如烷基胺、芳烷基胺和杂环胺。

[0135] 已在生物学试验中发现本发明的化合物是呼吸道合胞病毒(RSV)的抑制剂。其具有有效的抗RSV活性以及良好的生物利用度和良好的溶解性特性的组合。这种性质的组合使该化合物在治疗上是有用的并且作为候选药物优于在前讨论的现有技术参考文献中公开的许多化合物。

[0136] 因此,本发明进一步提供了用于通过疗法治疗人体或动物体的方法的化合物,其为如上定义的式(I)的苯并二氮䓬衍生物或其药学上可接受的盐。

[0137] 本发明还提供了如上定义的本发明化合物,用于治疗或预防RSV感染的方法。仍进一步,本发明提供了如上定义的本发明化合物在制备用于治疗或预防RSV感染的药物中的用途。遭受或易受RSV感染的对象因此可以通过包括向其给予如上定义的本发明化合物的方法来治疗。该对象的状况可以从而被改善或缓解。

[0138] RSV感染一般是呼吸道感染。RSV感染可以是儿童(例如十岁以下的儿童或两岁以下的婴儿)的感染。在一个实施方式中,本发明提供了如上定义的化合物,用于治疗或预防儿科患者的RSV感染。可选地,感染可以是成熟或老年成人(例如60岁以上的成人、70岁以上的成人或80岁以上的成人)的感染。本发明进一步提供了化合物,用于治疗或预防老年患者的RSV感染。

[0139] RSV感染可以是免疫受损个体或遭受COPD或CHF的个体的感染。在另一实施方式中,RSV感染是未受损个体(例如其它方面健康的个体)的感染。

[0140] 本发明的化合物可以以各种剂型给予,例如口服,如以片剂、胶囊、糖包衣或膜包衣片剂、液态溶液或悬浮液的形式;或肠胃外,例如肌内、静脉内或皮下。化合物因此可以通过注射、输注或通过吸入或雾化而被给予。化合物优选通过口服给予而被给予。

[0141] 剂量取决于各种因素,包括患者的年龄、体重和状况以及给予途径。每日剂量可以在宽界限内变化,并将在各具体情况中根据个体要求而被调整。然而,一般,化合物被单独给予成年人时的各给予途径所采用的剂量为0.0001至650mg/kg,最常在0.001至10mg/kg体重范围内,例如0.01至1mg/kg。这种剂量可以被给予例如每天1至5次。对于静脉内注射,合适的每日剂量为0.0001至1mg/kg体重,优选0.0001至0.1mg/kg体重。每日剂量可以作为单一剂量或按照分剂量计划被给予。

[0142] 单位剂型如片剂或胶囊将一般含有1-250mg活性成分。例如,式(I)的化合物可以以100-250mg的剂量一天1次、2次或3次被给予人类患者。例如,式(I)的化合物可以以100-250mg的剂量一天1次、2次或3次被给予人类患者。

[0143] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以独自被使用。可选地,其可以以药物组合物的形式被给予。因此,本发明还提供药物组合物,其包括如上文定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。用于选择和制备适当药物制剂的常规程序被描述于例如"Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs",M.E.Aulton,Churchill Livingstone,1988。

[0144] 根据给予模式,药物组合物将优选地包括0.05至99%w(重量百分比),更优选0.05至80%w,还更优选0.10至70%w,甚至更优选0.10至50%w的活性成分,所有重量百分比均基于组合物总量。

[0145] 本发明进一步提供了用于制备本发明的药物组合物的方法,其包括将如上文定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合。

[0146] 本发明的化合物可以各种剂型给予。因此,其可以被口服给予,例如作为片剂、锭剂、糖锭、水性或油性悬浮液、溶液、可分散粉末或颗粒。本发明的化合物还可以被肠胃外给予,无论皮下、静脉内、肌内、胸骨内、经皮,通过输注技术或通过吸入或雾化。化合物还可以作为栓剂给予。

[0147] 本发明的药物组合物的固体口服形式可以含有(连同活性化合物)稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬

脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇;粘合剂;例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;解聚剂(disaggregating agents),例如淀粉、海藻酸、海藻酸盐或乙醇酸淀粉钠;泡腾化混合物;染料;甜味剂;润湿剂,如卵磷脂、聚山梨醇酯、月桂基硫酸盐(酯);以及总体上,药物制剂中使用的无毒且无药理活性的物质。这种药物制剂可以以已知的方式例如通过混合、造粒、压片、糖包衣或膜包衣工艺制备。

[0148] 用于口服给予的液体分散体可以是糖浆、乳液和悬浮液。糖浆可以含有例如蔗糖或蔗糖和甘油和/或甘露醇和/或山梨糖醇作为载体。

[0149] 悬浮液和乳液可以含有例如天然胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。用于肌内注射的悬浮液或溶液可以(连同活性化合物)含有药学上可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇——例如丙二醇,以及如需,合适量的盐酸利多卡因。用于悬浮液的进一步的合适的载体包括无菌水、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚山梨醇酯80、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、气溶胶AOT(即1,2-双(2-乙基己氧基羰基)乙磺酸钠)、pluronic F127和/或captisol(即磺丁基醚-β-环糊精)。

[0150] 本发明的化合物可以例如被配制成在选自下列的载体中的水性悬浮液:

[0151] (i)0.5%w/v羟丙基甲基纤维素(HPMC)/0.1%w/v聚山梨醇酯80;

[0152] (ii)0.67%w/v聚乙烯吡咯烷酮(PVP)/0.33%w/v气溶胶AOT(1,2-双(2-乙基己氧基羰基)乙磺酸钠);

[0153] (iii)1%w/v pluronic F 127;和

[0154] (iv)0.5%w/v聚山梨醇酯80。

[0155] 载体可以通过本领域技术人员已知的标准程序制备。例如,载体(i)至(iv)中的每一种可以通过以下制备:将所需量的赋形剂称重到合适的容器中,添加大约80%最终体积的水,和磁力搅拌直至形成溶液。然后将载体用水补足体积。式I的化合物的水性悬浮液可以通过以下制备:将所需量的式I的化合物称重到合适的容器中,添加100%所需体积的载体,和磁力搅拌。

[0156] 用于注射或输注的溶液可以含有例如无菌水作为载体,或者优选地其可以是无菌水性等渗盐水溶液的形式。

[0157] 本发明的化合物还可以与用于治疗病毒感染的其他化合物组合给予。因此,本发明进一步涉及组合疗法,其中本发明化合物或其药学上可接受的盐或包括本发明化合物的药物组合物或制剂与其他一种或多种治疗剂被同步或顺序给予或作为组合制剂,用于治疗或预防病毒感染,具体地RSV感染。

[0158] 在本文中,在使用术语“组合”的情况下,要理解这指代同时、分开或顺序给予。在本发明的一个方面,“组合”指代同时给予。在本发明的另一方面,“组合”指代分开给予。在本发明的进一步方面,“组合”指代顺序给予。在给予顺序或分开的情况下,给予第二组分的延迟不应使该组合的有益效果损失。

[0159] 用于组合疗法的合适治疗剂包括

[0160] (i)RSV核衣壳(N)蛋白抑制剂;

[0161] (ii)其它RSV蛋白抑制剂,如抑制磷蛋白(P)蛋白和大(L)蛋白的那些;

[0162] (iii)抗RSV单克隆抗体,如F蛋白抗体;

[0163] (iv)免疫调节toll样受体化合物;

[0164] (v)其它呼吸道病毒抗病毒剂,如抗流感和抗鼻病毒化合物;和/或

[0165] (vi)抗炎化合物。

[0166] RSV核衣壳(N)蛋白在病毒转录和复制中起关键作用,介导基因组RNA和病毒编码的RNA依赖性RNA聚合酶之间的相互作用。RSV P蛋白和L蛋白是RSV病毒编码的RNA依赖性RNA聚合酶的组分。

[0167] 根据本发明的进一步方面,提供了如上文定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与如上文(i)至(vi)列出的治疗剂中的一种或多种组合用于治疗RSV。

[0168] 以下实施例用于进一步示例本发明。制备实施例涉及用于制备实施例的化合物的起始材料和中间体的制备。实施例和制备实施例均不以任何方式限制本发明。

[0169] 实施例

[0170] 试剂获自商业来源,并且不经进一步纯化而使用。反应利用获自商业来源的无水溶剂在无水条件下进行。所有温度均以℃表示。TLC在铝载硅胶板(aluminium backed silica gel plates)上进行,254nM荧光指示剂(中值孔径60 Å)。微波反应利用Biotage Initiator进行。快速柱层析利用Biotage Isolera One系统、使用KP-Sil或Ultra硅胶柱或利用Isco CombiFlash Rf、使用FlashPure、RediSep Rf或RediSep Rf Gold硅胶柱进行。反相快速色谱法利用Isco CombiFlash Rf和RP Flash C18柱进行。NMR光谱在环境探针温度(标称298K)下,在400、500、600或700MHz光谱仪上被记录。化学位移(δ)以ppm给出,并通过利用溶剂的残留峰作为内标($CDCl_3$,δ=7.26ppm;DMSO-d_6,δ=2.50ppm)校准。偶合常数以赫兹(Hz)给出。LRMS利用配备有APCI离子源的Advion Plate Express expression^{L}紧凑型质谱仪来记录。

[0171] LCMS分析利用Waters Acquity UPLC以Waters X-Select UPLC C18柱(1.7μm;2.1×30mm)和3min(方法A)或10min方法(方法B),或利用Agilent UPLC以Waters X-Select C18(2.5μm;4.6×30mm)和3min(方法C)或10min方法(方法D)进行。在40℃和0.77mL/min以及适于化合物亲脂性的线性5-95%乙腈梯度下进行。流动相的水性部分是0.1%甲酸。LC-UV色谱图利用Waters Acquity光电二极管阵列检测器在210与400nm之间记录。质谱利用带有在正离子和负离子模式之间切换的ESI的Waters Acquity QDa检测器记录。

[0172] 制备实施例(3S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-2-酮和(3S)-3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-2-酮利用WO/2004/026843、WO/2005/090319和WO/2017/015449中描述的方法制备。

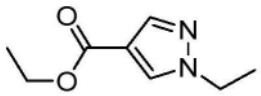
[0173] 缩写词

[0174]

APCI	大气压化学电离
BINAP	(±)-2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘
DIPEA	*N,N*-二异丙基乙胺
DMF	*N,N*-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
eq.	当量
ES	电喷雾电离
h	小时
HATU	3-氧化六氟磷酸-1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓、*N*-[(二甲基氨基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-*b*]吡啶-1-基亚甲基]-*N*-甲基甲胺六氟磷酸 *N*-氧化物
LCMS	液相色谱-质谱
LDA	二异丙基酰胺锂
LRMS	低分辨率质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
MWI	微波照射
Pd-170	XPhos Pd(crotyl)Cl
$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯（0）
rt	室温
RuPhos	2-二环己基膦基-2′,6′-二异丙氧基联苯
THF	四氢呋喃
XPhos	2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯
XPhos Pd G2	氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)
XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

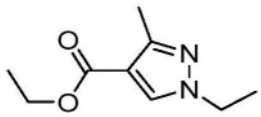
[0175] 制备实施例

[0176] 1A 1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0177] 

[0178] 将碘乙烷(1.89mL,23.56mmol)添加至1H-吡唑-4-羧酸乙酯(3.00g,21.4mmol)和K_2CO_3(3.25g,23.6mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,并将反应混合物在rt下搅拌23h。将反应混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(3×30mL)萃取,将合并的有机相用水和盐水(各30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压下浓缩。通过快速色谱法(10-50%EtOAc/庚烷)纯化得到白色固体(3.10g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33(d,J=0.7Hz,1H),7.83(d,J=0.8Hz,1H),4.25-4.12(m,4H),1.37(t,J=7.3Hz,3H),1.25(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS m/z 169.0$[M+H]^+$

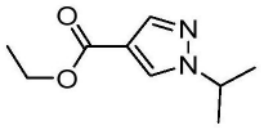
[0179] 2A 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0180] 

[0181] 在0℃下,将NaH(60%,在矿物油中;0.300g,7.50mmol)逐部分添加至3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.00g,6.49mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌5min,添加碘乙烷(0.60mL,7.42mmol),并将反应混合物在rt下搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用MTBE(50mL)稀释,分离并用MTBE(2×20mL)萃取水相。将合并的有机相用1:1水/盐水(2×50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-30%EtOAc/异

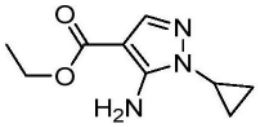
己烷)纯化得到浅黄色油状物(840mg,47%)。材料是期望的区域异构体(regioisomer)与作为次要产物的1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的~1:0.8混合物。不经进一步纯化即使用。通过^{1}H NMR基于δ吡唑CH信号确定比例:^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.83(s,1H),4.27(q,J=7.1Hz,2H),4.11(q,J=7.3Hz,2H),2.46(s,3H),1.48(t,J=7.3Hz,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A)m/z 183.1[M+H]$^+$,在1.00min时。次要产物:1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.84(s,1H),4.28(q,J=7.1Hz,2H),4.11(q,J=7.3Hz,2H),2.54(s,3H),1.41(t,J=7.3Hz,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A)m/z 183.1[M+H]$^+$,在1.00min时。

[0182] 3A 1-丙-2-基吡唑-4-羧酸乙酯

[0183] 

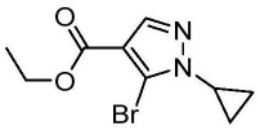
[0184] 将Cs_2CO_3(3.7g,10.7mmol)和2-溴丙烷(1.62g,13.2mmol)添加至1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.5g,10.7mmol)在DMF(15mL)中的溶液中,并在60℃下加热2h。将反应混合物用水(150mL)稀释并用MTBE(2×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(5-60%EtOAc/异己烷)纯化残留物。无色油状物(1.65g,81%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.92(s,1H),7.91(s,1H),4.59-4.49(m,1H),4.28(q,J=7.1Hz,2H),1.52(d,J=6.7Hz,6H),1.33(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法C):m/z 183.2[M+H]$^+$,在1.03min时。

[0185] 4A 5-氨基-1-环丙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0186] 

[0187] 在rt下,将NEt_3(2.57mL,18.42mmol)经45min逐滴添加至盐酸环丙基肼(1.00g,9.21mmol)和(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯(1.56g,9.21mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌溶液中,然后在40℃下加热16h。在减压去除挥发物,将残留物溶解在CH_2Cl_2(30mL)中,用水(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(30%EtOAc:庚烷)纯化得到黄色油状物(725mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.37(s,1H),6.23(s,2H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),3.26(tt,J=6.8,4.1Hz,1H),1.23(t,J=7.1Hz,3H),1.02-0.86(m,4H)。LRMS:196.2[M+H]$^+$

[0188] 5A 5-溴-1-环丙基吡唑-4-羧酸乙酯

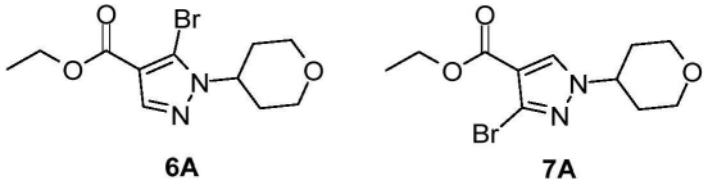
[0189] 

[0190] 将溴化铜(II)(1001mg,4.48mmol)在MeCN(7.7mL)中的溶液冷却至0℃。添加亚硝酸叔丁酯(0.64mL,5.38mmol),然后经30min逐滴添加MeCN(7.7mL)中的中间体4A(700mg,3.59mmol)。将反应在0℃下搅拌30min,去除冰浴,然后在rt下搅拌16h。将混合物倒入6M aq.HCl的溶液(20mL)中,并用CH_2Cl_2(3×20mL)萃取。用盐水洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-10%EtOAc:庚烷)纯化得到无色油状物(694mg,

75%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92(s,1H),4.23(q,J=7.1Hz,2H),3.75-3.65(m,1H),1.27(t,J=7.1Hz,3H),1.12-1.03(m,4H)。LRMS:259.1/261.1[M+H]$^+$

[0191] 6A 5-溴-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0192] 7A 3-溴-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

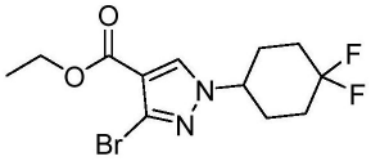
[0193] 

6A 7A

[0194] 将4-甲基苯磺酸氧杂环己-4-酯(1.67g,6.53mmol)添加至3-溴-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.30g,5.93mmol)和Cs_2CO_3(2.63g,8.01mmol)在DMF(10mL)中的溶液中并在80℃下加热16h。冷却至rt后,添加水(40mL)并将混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将有机相用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(10-80%EtOAc:庚烷)纯化得到中间体6A,为白色固体(445mg,25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),4.66(tt,J=11.3,4.3Hz,1H),4.24(q,J=7.1Hz,2H),4.01-3.91(m,2H),3.50(td,J=12.0,2.1Hz,2H),2.08-1.94(m,2H),1.83(ddd,J=12.6,4.4,2.0Hz,2H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS:303.0/305.0[M+H]$^+$。

[0195] 获得中间体7A(第二洗脱区域异构体),为白色固体(1018mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,1H),4.45(dd,J=10.5,5.0Hz,1H),4.22(q,J=7.1Hz,2H),4.00-3.88(m,2H),3.48-3.36(m,2H),2.04-1.83(m,4H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS:303.4/305.4[M+H]$^+$。

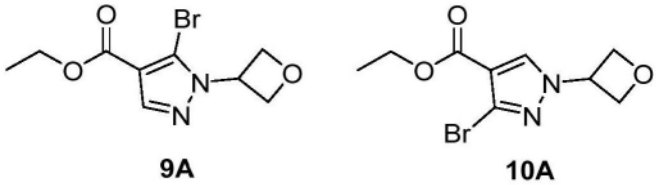
[0196] 8A 3-溴-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0197] 

[0198] 通过与关于中间体6A所述类似的程序制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(s,1H),4.28(q,J=7.1Hz,2H),4.25-4.12(m,1H),2.36-2.04(m,6H),2.04-1.73(m,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS:317.3/319.3[M+H]$^+$。

[0199] 9A 5-溴-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0200] 10A 3-溴-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯

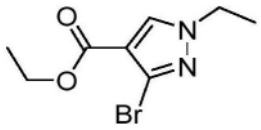
[0201] 

9A 10A

[0202] 通过与关于中间体6A所述类似的程序,用3-溴-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.70g,7.76mmol)、4-甲基苯磺酸氧杂环丁-3-酯(1.95g,8.50mmol)和Cs_2CO_3(3.43g,10.48mmol)并在90℃下加热22h来制备。通过快速色谱法(10-100%EtOAc:庚烷)纯化得到中间体9A(第一洗脱区域异构体),为白色固体(640mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(s,1H),5.75(tt,J=7.4,6.2Hz,1H),4.98-4.85(m,4H),4.24(q,J=7.1Hz,2H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。

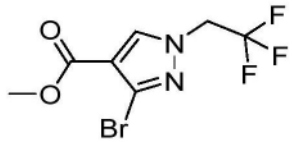
LRMS:275.5/277.5[M+H]$^+$。中间体10A:(第二洗脱区域异构体),白色固体(1.06g,50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,1H),5.60(tt,J=7.5,6.1Hz,1H),4.94-4.77(m,4H),4.23(q,J=7.1Hz,2H),1.27(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS:275.5/277.5[M+H]$^+$。

[0203] 11A 3-溴-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0204] 

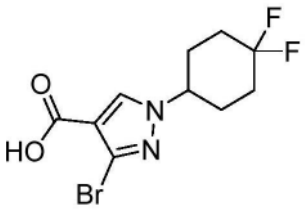
[0205] 将乙基碘(2.02mL,25.11mmol)添加至3-溴-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(5.00g,22.83mmol)和K_2CO_3(4.10g,29.67mmol)在DMF(35mL)中的溶液中,并将反应在rt下搅拌16h。添加水(100mL),并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机相用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(10-25%EtOAc:庚烷)纯化得到白色固体(3.70g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.39(s,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),4.15(q,J=7.3Hz,2H),1.36(t,J=7.3Hz,3H),1.26(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS:247.0/249.0[M+H]$^+$。

[0206] 12A 3-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0207] 

[0208] 通过与关于中间体11A所述类似的程序,利用DMF(7mL)中的3-溴-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.50g,6.85mmol)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(1.35mL,13.7mmol)和Cs_2CO_3(4.46g,13.7mmol),以及在70℃下加热3h,然后在40℃下加热16h制备。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),4.71(q,J=8.1Hz,2H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS:301.2/303.2[M+H]$^+$。

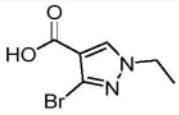
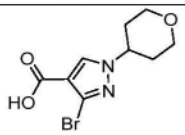
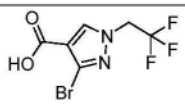
[0209] 13A 3-溴-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-羧酸

[0210] 

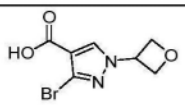
[0211] 将中间体8A(580mg,1.72mmol)和LiOH(1M aq.,6.88mL,6.88mmol)在THF:MeOH(1:1;14mL)中的溶液在55℃下加热1h。在减压下去除挥发物,并将残留物用HCl(1M aq.)酸化至pH≈2,然后用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水(各15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂以得到白色固体(464mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.57(s,1H),8.36(s,1H),4.47-4.38(m,1H),2.23-1.78(m,8H)。LRMS:289.1/291.1[M+H]$^+$。

[0212] 以下中间体化合物通过与关于中间体13A所述相同的一般程序制备。

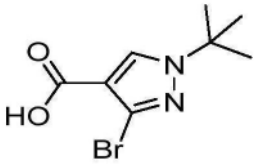
[0213]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6)	LRMS m/z
13B		3-溴-1-乙基吡唑-4-羧酸	12.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	219.1/ 221.1 $[M+H]^+$
13C		3-溴-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	12.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.8, 3.9, 2.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 4H).	275.3/ 277.3 $[M+H]^+$
13D		3-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-羧酸	12.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.21 (q, J = 9.0 Hz, 2H)	273.2/ 275.1 $[M+H]^+$

[0214]

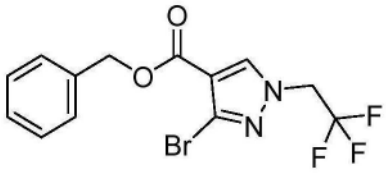
13E		3-溴-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸	δ 12.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 5.59 (tt, J = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.71 (m, 4H).	247.3/ 249.2 $[M+H]^+$

[0215] 14A 3-溴-1-叔丁基吡唑-4-羧酸

[0216] 

[0217] 将3-溴-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.00g,4.57mmol)在3-甲基-1-丁醇(4mL)中的溶液温热至30℃,然后缓慢添加硫酸(0.97mL,18.26mmol)。将反应在30℃下搅拌30min,然后加热至80℃1.5h。将反应冷却至rt,用EtOAc(15mL)稀释,并将有机层分离,用水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂以得到粗制3-溴-1-叔丁基吡唑-4-羧酸乙酯,为无色油状物(1.40g),其不经进一步纯化即使用。将粗制3-溴-1-叔丁基吡唑-4-羧酸乙酯(1.40g,5.09mmol)和LiOH(1M aq,10.18mL,10.18mmol)在THF:MeOH(1:1,20mL)中的溶液在55℃下加热1h。在减压下去除挥发物,并将残留物用1M HCl(aq.)酸化至pH≈2,然后用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水(各15mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩以得到白色固体(815mg,72%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),8.31(s,1H),1.51(s,9H)。LRMS:247.3/249.3$[M+H]^+$。

[0218] 15A 3-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-羧酸苄酯

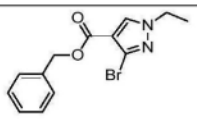
[0219] 

[0220] 在氮气气氛下将二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15mL,0.97mmol)添加至中间体13D(204mg,0.75mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中并在rt下搅拌5min。添加DMSO(3mL)中的苄基溴(0.09mL,0.75mmol),并将反应在rt下搅拌2h。将反应用水和盐水(各20mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将有机相用盐水(2×20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压下去除溶

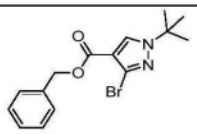
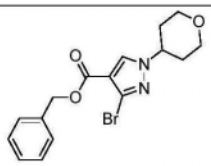
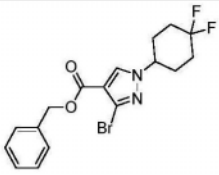
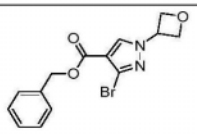
剂。通过快速色谱法(60-100％EtOAc:庚烷)纯化,得到白色固体(218mg,80％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),7.48-7.32(m,5H),5.28(s,2H),5.21(q,J＝8.9Hz,2H)。LRMS:363.3/365.3[M+H]$^+$。

[0221] 以下中间体化合物通过与关于中间体15A所述相同的一般程序制备。

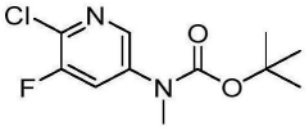
[0222]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz)	LRMS *m/z*
15B		3-溴-1-乙基吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 – 7.24 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	309.2 /311.2 [M+H]$^+$

[0223]

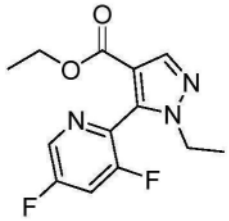
15C		3-溴-1-叔丁基吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 – 7.28 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 1.52 (s, 8H).	337.5 /339.5 [M+H]$^+$
15D		3-溴-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.53 – 7.22 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.56– 4.37 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 5H).	365.5 /367.5 [M+H]$^+$
15E		3-溴-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-羧酸苄酯	($CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.36 – 1.76 (m, 8H).	399.4/ 401.3 [M+H]$^+$
15F		3-溴-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 5H), 5.60 (tt, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.94 – 4.78 (m, 4H)	337.5/ 339.5 [M+H]$^+$

[0224] 16A(6-氯-5-氟吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0225] 

[0226] 在小瓶中装入添加的5-溴-2-氯-3-氟吡啶(100mg,0.475mmol)、甲基氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.572mmol)和Cs_2CO_3(217mg,0.665mmol)、1,4-二噁烷(2mL),并将反应混合物用氮气脱气。添加$Pd_2(dba)_3$(9mg,9.83μmol)和Xantphos(22mg,0.038mmol),将反应混合物抽真空并用氮气(×3)吹扫,并在110℃下加热过夜。添加水(10mL)和EtOAc(10mL)并分离相。将水相用EtOAc(2×10mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-20％EtOAc/异己烷)纯化残留物以得到浅黄色胶状物(52mg,41％)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.17(d,J＝2.4Hz,1H),7.57(d,J＝9.6Hz,1H),3.31(s,3H),1.50(s,9H)。LCMS(方法A):m/z261.1[M+H]$^+$,在1.54min时。

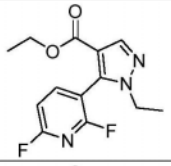
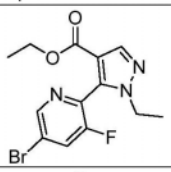
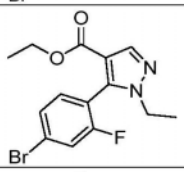
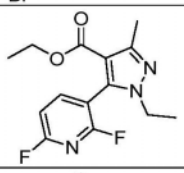
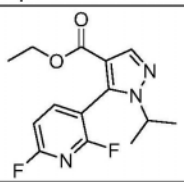
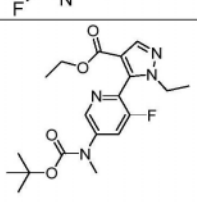
[0227] 17A 5-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0228] 

[0229] 将中间体1A(500mg,2.97mmol)在无水THF(5mL)中的溶液用氮气脱气。将溶液冷却至-78℃并添加LDA(2.0M,在THF中;1.8mL,3.60mmol),在-78℃下搅拌1min,然后添加氯化锌(II)(2.0M,在2-Me THF中;1.8mL,3.60mmol)。将反应温热至rt并用氮气脱气。添加2-溴-3,5-二氟吡啶(690mg,3.56mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(172mg,0.15mmol),将反应混合物抽真空并用氮气吹扫,然后在氮气下在70℃下加热过夜。添加1M aq.HCl(50mL)和EtOAc(50mL)并分离相。将水相用EtOAc(2×20mL)萃取,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO$_4$)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-40%MTBE/异己烷)纯化残留物,以得到浅黄色油状物(523mg,62%)。^{1}H NMR(500MHz,CDCl$_3$)δ8.49(d,J=2.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.36(td,J=8.3,2.4Hz,1H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),4.10(q,J=7.3Hz,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H),1.20(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A):m/z 282.1[M+H]$^+$,在1.23min时。

[0230] 以下中间体化合物通过与关于中间体17A所述相同的一般程序制备。

[0231]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, CDCl$_3$)	LCMS *m/z* 方法 A
17B		5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯	8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	282.1 $[M+H]^+$，在 1.30 min 时
17C		5-(4-溴-2-氟苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	8.65 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	342.0 /344.0 $[M+H]^+$，在 1.42 min 时。
17D		5-(4-溴-2-氟苯基)-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯	-	341.0 /343.0 $[M+H]^+$，在 1.56 min 时。
17E		5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	-	296.2 $[M+H]^+$，在 1.36 min 时。
17F		5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-丙-2-基吡唑-4-羧酸乙酯	8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	296.1 $[M+H]^+$ 在，在 2.25 min 时。
17G		5-(5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	393.6 $[M+H]^+$, 在 1.56 min 时。

[0232] 18A 1-环丙基-5-(2,6-二氟吡啶-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0233] 

[0234] 将微波小瓶中的中间体5A(500mg,1.93mmol)、2,6-二氟吡啶-3-硼酸(337mg,2.12mmol)、K_2CO_3(2M水溶液;4.82mL,9.65mmol)在1,4-二噁烷(7mL)中的溶液用氮气吹扫15min。添加$Pd(PPh_3)_4$(223mg,0.19mmol),并将密封小瓶在110℃下加热17h。将反应冷却至rt,用氮气吹扫15min,添加另外的2,6-二氟吡啶-3-硼酸(61.3mg,0.39mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(55.8mg,0.05mmol)并在110℃下再加热4h。将反应冷却至rt,添加水(20mL),并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(10-35%EtOAc:庚烷)纯化得到黄色油状物(206mg,18%),通过^1H NMR,产物与脱卤起始材料的比~1:1。不经进一步纯化即继续使用。中间体18A:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51-8.42(m,1H),7.97(s,1H),7.42(ddd,J=8.2,2.5,0.7Hz,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.58(tt,J=7.4,3.8Hz,1H),1.13-1.04(m,5H),1.04-0.92(m,4H),0.92-0.83(m,2H)。LRMS m/z:294.1$[M+H]^+$。副产物:1-环丙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,1H),7.81(d,J=0.7Hz,1H),4.20(q,J=7.1Hz,2H),3.80(tt,J=7.5,3.9Hz,1H),1.25(t,J=7.1Hz,3H),1.13-0.82(m,4H)。LRMS m/z:181.1$[M+H]^+$。

[0235] 19A 3-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸苄酯

[0236] 

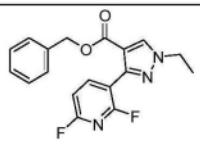
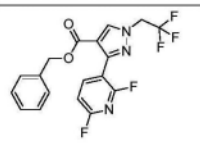
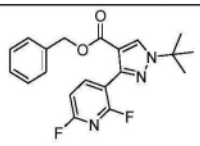
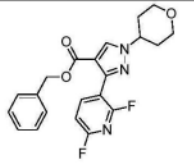
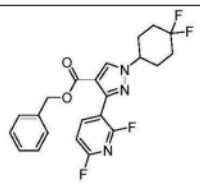
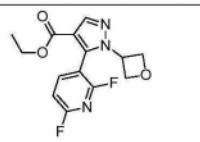
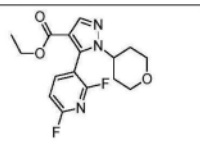
[0237] 将装有2,6-二氟吡啶-3-硼酸(413mg,2.60mmol)、中间体15F(585mg,1.74mmol)和XPhos Pd G2(7.5mol%;102mg,0.130mmol)的微波小瓶抽真空并填充N_2(3×)。添加THF(10mL)和K_3PO_4(2M aq;1.74mL,3.47mmol),二者均用N_2脱气~15min,并通过MWI将小瓶在80℃下加热30min。在减压下去除挥发物并通过快速色谱法(20至45%EtOAc:庚烷)纯化残留物,以得到黄色油状物(520mg,81%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),8.28(q,J=8.5Hz,1H),7.39-7.21(m,6H),5.73-5.61(m,1H),5.18(s,2H),4.96-4.90(m,4H)。LRMS m/z:$[M+H]^+$372.5。

[0238] 以下中间体化合物利用类似的程序制备。

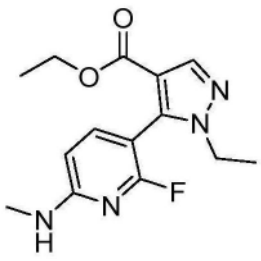
[0239]

制备实施例	结构	名称	^1H NMR δ (400 MHz)	LRMS *m/z*	催化剂负载/反应时间/温度

[0240]

19B		3-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-乙基吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.22 (ddd, J = 8.1, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	341.1 $[M+H]^+$	5 mol% / 2×15 min / 70 °C
19C		3-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-羧酸苄酯	($CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.76 (q, J = 8.2 Hz, 2H).	398.4 $[M+H]^+$	5 mol% / 30 min / 80 °C
19D		1-叔丁基-3-(2,6-二氟吡啶-3-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (dt, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).	372.4 $[M+H]^+$	5 mol% / 20 min / 80 °C
19E		3-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.16 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 2.01 (td, J = 10.7, 9.4, 3.9 Hz, 4H).	400.3 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 min / 80 °C
19F		1-(4,4-二氟环己基)-3-(2,6-二氟吡啶-3-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.31 – 8.16 (m, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.24 – 1.84 (m, 8H).	434.6 $[M+H]^+$	5 mol% / 30 min / 80 °C
19G		5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯	($CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.0, 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 5.20 – 4.96 (m, 4H), 4.86 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	310.8 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 min / 80 °C
19H		5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(DMSO-d_6) δ 8.43 – 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 3.79 (m, 5H), 2.14 – 1.81 (m, 4H), 1.67 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	338.7 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 min / 80 °C

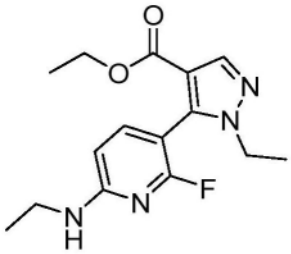
[0241] 20A 1-乙基-5-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0242] 

[0243] 将NEt_3(40μL,0.287mmol)和甲胺(2.0M,在THF中;72μL,0.144mmol)添加至中间体17B(40.5mg,0.144mmol)在THF(1mL)中的溶液中,并在rt下搅拌过夜。添加进一步甲胺(2.0M,在THF中;72μL,0.144mmol),并将反应在rt下搅拌过夜。添加水(10mL)和EtOAc(10mL),分离相,并用EtOAc(2×5mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-50%EtOAc/异己烷)纯化得到无色胶状

物(18mg,42%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),7.50(dd,J=9.5,8.3Hz,1H),6.34(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),4.85-4.81(m,1H),4.19(q,J=7.1Hz,2H),4.04-4.00(m,2H),2.99(d,J=5.1Hz,3H),1.40(t,J=7.2Hz,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A):m/z 293.2 $[M+H]^+$,在1.19min时。

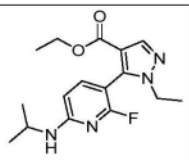
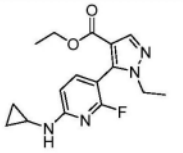
[0244] 21A 1-乙基-5-(6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0245] 

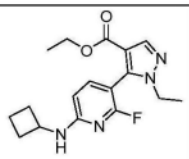
[0246] 将DIPEA(130μl,0.744mmol)和乙胺(68%在水中,38μL,0.466mmol)添加至中间体17B(100mg,0.356mmol)在THF(1mL)中的溶液中,并将反应在60℃下加热过夜。将反应混合物用CH_2Cl_2(10mL)和水(10mL)稀释,通过相分离器,并在减压下干燥。通过快速色谱法(0-50%EtOAc/异己烷)纯化粗产物,以得到无色胶状物(57mg,48%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.03(s,1H),7.52(dd,J=9.3,8.3Hz,1H),6.36(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),5.31(s,1H),4.20(q,J=7.1Hz,2H),4.11-3.98(m,2H),3.38(q,J=7.2Hz,2H),1.46-1.37(m,3H),1.31(t,J=7.2Hz,3H),1.24(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A):m/z 307.1$[M+H]^+$,在1.31min时。

[0247] 以下中间体化合物利用与中间体21A所用的类似程序制备。

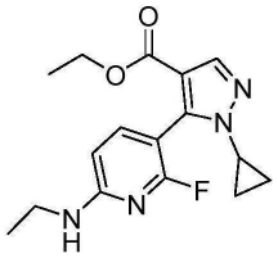
[0248]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 方法 A	胺 eq./温度 (°C)
21B		1-乙基-5-(2-氟-6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 -4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 3H), 1.33 -1.27 (m, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	321.2 $[M+H]^+$, 在 1.44 min 时。	9.8 eq. 50 °C
21C		5-(6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	δ 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 2.63 -2.56 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H).	319.2 $[M+H]^+$, 在 1.34 min 时。	10 eq. 60 °C

[0249]

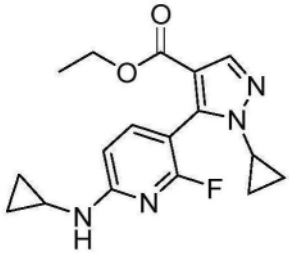
21D		5-(6-(环丁基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯	-	333.5 $[M+H]^+$, 在 1.48 min 时。	3 eq. 50 °C

[0250] 22A 1-环丙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸乙酯

[0251] 

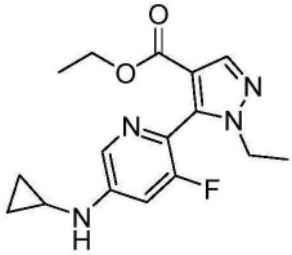
[0252] 将粗制中间体18A(50mg,0.170mmol)、乙胺(2M,在MeOH中;34μL,0.511mmol)和NEt_3(95μL,0.682mmol)在THF(0.49mL)中的溶液在密封小瓶中在氮气下于50℃下加热18.5h。添加另外的乙胺(2M,在MeOH中;34μL,0.511mmol),并将反应在50℃下加热4h。在减压下去除挥发物,通过快速色谱法(10-30%EtOAc/庚烷)纯化残留物,以得到无色油状物(32.0mg,59%)。TLC R_f 0.56(庚烷/EtOAc 1:1)。LRMS m/z:294.1$[M+H]^+$。

[0253] 23A 1-环丙基-5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸乙酯

[0254] 

[0255] 通过与关于中间体22A所述类似的程序,利用环丙胺(71μL,1.02mmol)并在60℃下加热19h制备。TLC R_f 0.45(庚烷/EtOAc 1:1)。LRMS m/z:331.3$[M+H]^+$。

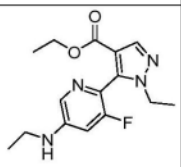
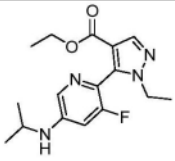
[0256] 24A 5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0257] 

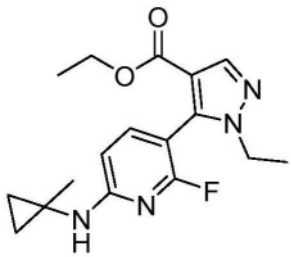
[0258] 将环丙胺(500μL,7.21mmol)添加至中间体17A(200mg,0.711mmol)和DIPEA(150μL,0.861mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中,并通过MWI在140℃下加热3h。添加水(20mL)和EtOAc(20mL),分离相并用EtOAc(2×10mL)萃取水相。将合并的有机相用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下蒸发溶剂。通过快速色谱法(10-60%EtOAc/异己烷)纯化得到无色油状物(215mg,94%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,1H),8.00(s,1H),6.99-6.92(m,1H),4.62(s,1H),4.19(q,J=7.1Hz,2H),4.13(q,J=7.2Hz,2H),2.51(s,1H),1.64(s,1H),1.39(t,J=7.1Hz,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),0.90-0.82(m,2H),0.65-0.59(m,2H)。LCMS(方法A)m/z 319.2$[M+H]^+$,在1.30min时。

[0259] 以下中间体化合物通过与中间体24A所用类似的程序制备。

[0260]

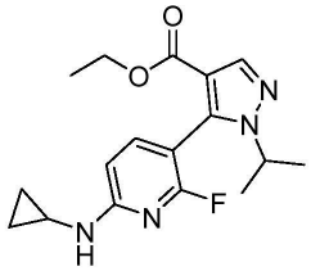
制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 方法 A	胺 eq./反应时间
24B		1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]吡唑-4-羧酸乙酯	7.98 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.09 – 4.06 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	307.1 $[M+H]^+$，在 1.24 min 时。	10 eq., 1 h
24C		1-乙基-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]吡唑-4-羧酸乙酯	8.00 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 – 1.27 (m, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	321.2 $[M+H]^+$，在 1.34 min 时。	6.5 eq., 3 h

[0261] 25A 1-乙基-5-[2-氟-6-[(1-甲基环丙基)氨基]吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸乙酯

[0262] 

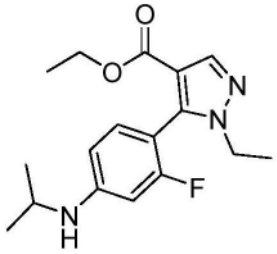
[0263] 通过与关于中间体24A所述类似的程序,用中间体17B(100mg,0.338mmol)、盐酸1-甲基环丙-1-胺(182mg,1.69mmol)和DIPEA(350μL,2.01mmol)并通过MWI在120℃下加热1h制备。在进行类似的后处理后,通过快速色谱法在RP Flash C18(25-75%MeCN/水0.1%甲酸)上纯化得到浅黄色胶状物(70mg,62%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.02(s,1H),7.55(dd,J=9.5,8.2Hz,1H),6.65(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),4.19(q,J=7.1Hz,2H),4.08-3.96(m,2H),1.44(s,3H),1.41(t,J=7.2Hz,3H),1.23(t,J=7.1Hz,3H),0.88-0.85(m,2H),0.78-0.75(m,2H)。LCMS(方法A):m/z 333.2$[M+H]^+$,在1.44min时。

[0264] 26A 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-丙-2-基吡唑-4-羧酸乙酯

[0265] 

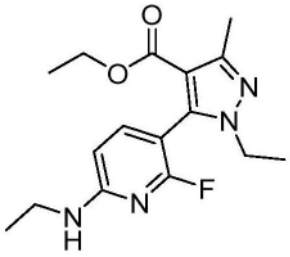
[0266] 将中间体17F(100mg,0.339mmol)和环丙胺(117μL,1.693mmol)在DMSO(1mL)中的溶液在50℃下加热16h。与关于中间体24A所述类似的后处理和纯化得到无色油状物(100mg,82%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.02(s,1H),7.57-7.50(m,1H),6.68(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),5.33(s,1H),4.33-4.24(m,1H),,4.17(q,J=7.1Hz,2H),2.61-2.53(m,1H),1.49(d,J=6.6Hz,3H),1.39(d,J=6.6Hz,3H),1.21(t,J=7.1Hz,3H),0.87-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H)。LCMS(方法A)m/z 333$[M+H]^+$,在1.35min时。

[0267] 27A 1-乙基-5-[2-氟-4-(丙-2-基氨基)苯基]吡唑-4-羧酸乙酯

[0268] 

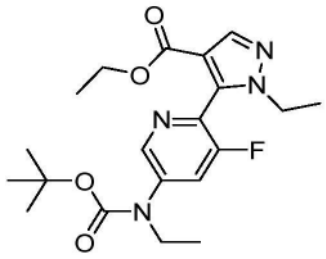
[0269] 将装有中间体17D(100mg,0.29mmol)、$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.010mmol)、BINAP(18mg,0.030mmol)、叔丁醇钾(43mg,0.38mmol)和异丙胺(29μL,0.35mmol)的微波小瓶抽真空并用N_2吹扫,然后添加DMSO(1mL)。将反应混合物用氮气脱气,然后在110℃下加热1h。添加水(20mL)和EtOAc(10mL),分离相,并用EtOAc(2×10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用水、盐水(各20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-50%EtOAc/异己烷)纯化残留物,以得到无色胶状物(22.0mg,23%)。LCMS(方法A)m/z 320.2$[M+H]^+$,在1.52min时。

[0270] 28A 1-乙基-5-(6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0271] 

[0272] 通过与中间体21A类似的程序,利用THF(1mL)中的中间体17E(100mg,0.254mmol)、DIPEA(0.1mL,0.573mmol)和乙胺——68%在水中(0.4mL,4.9mmol)制备。将反应在50℃下进行2h。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.49-7.39(m,1H),6.34-6.28(m,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),3.99(q,J=7.3Hz,2H),3.42-3.33(m,2H),2.53(s,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H),1.29(t,J=7.2Hz,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A)m/z321.2$[M+H]^+$,在1.36min时。

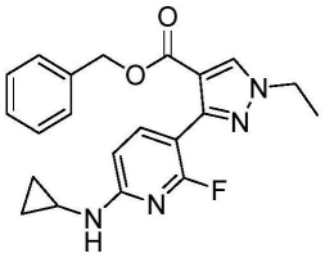
[0273] 29A 5-(5-((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0274] 

[0275] 将中间体17C(130mg,0.380mmol)、乙基氨基甲酸叔丁酯(56mg,0.386mmol)和$CsCO_3$(173mg,0.532mmol)装入小瓶中。添加1,4-二噁烷(2mL)并将反应混合物用氮气脱气。添加$Pd_2(dba)_3$(7mg,7.64μmol)和Xantphos(11mg,0.019mmol),将反应混合物抽真空并用氮气(3×)吹扫,然后在110℃下加热过夜。添加水(20mL)、盐水(10mL)和EtOAc(20mL),分离,并用EtOAc(2×10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(0-50%EtOAc/异己烷)纯化残留物,以得到浅黄色胶状物(144mg,88%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.55-8.50(m,1H),8.03(s,1H),7.59(d,J=

10.3Hz,1H),4.19(q,J＝7.1Hz,2H),4.14(q,J＝7.2Hz,2H),3.81(q,J＝7.1Hz,2H),1.52(s,9H),1.39(t,J＝7.3Hz,3H),1.29(t,J＝7.1Hz,3H),1.20(t,J＝7.1Hz,3H)。LCMS(方法A):m/z 407.2[M+H]$^+$,在1.63min时。

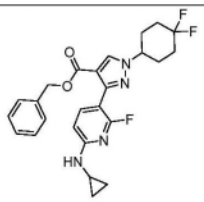
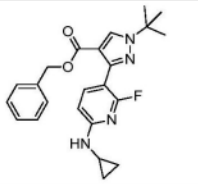
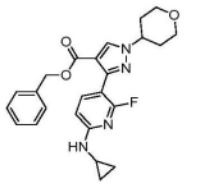
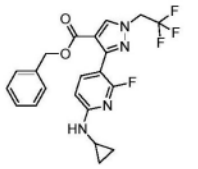
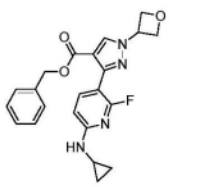
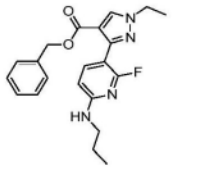
[0276] 30A 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基吡唑-4-羧酸苄酯

[0277] 

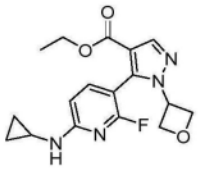
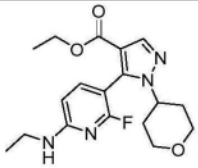
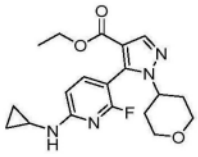
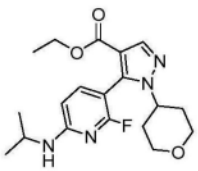
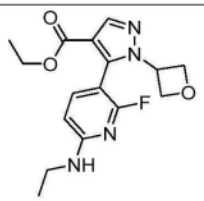
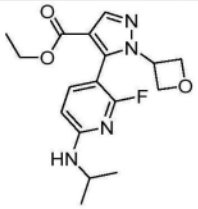
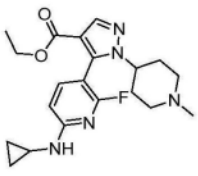
[0278] 将环丙胺(0.2mL,2.91mmol)和DIPEA(0.2mL,1.17mmol)添加至中间体19B(200mg,0.58mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中,并通过MWI将反应在120℃下加热30min。添加水(40mL)和盐水(40mL)并用EtOAc(3×40mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(2×40mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法(1:9至3:7EtOAc:庚烷)纯化得到3-[2-(环丙基氨基)-6-氟吡啶-3-基]-1-乙基吡唑-4-羧酸苄酯作为第一洗脱区域异构体(无色油状物,90mg,41%),然后中间体30A作为第二洗脱区域异构体(白色油状物,95mg,43%)。3-[2-(环丙基氨基)-6-氟吡啶-3-基]-1-乙基吡唑-4-羧酸苄酯:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,1H),7.60(dd,J＝9.9,8.2Hz,1H),7.40-7.23(m,5H),6.48(dd,J＝8.2,1.9Hz,1H),5.17(s,2H),4.19(q,J＝7.2Hz,2H),1.41(t,J＝7.3Hz,3H),0.73(td,J＝6.8,4.6Hz,2H),0.58-0.37(m,2H).LRMS m/z:381.4[M+H]$^+$。中间体30A:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,1H),7.81(t,J＝8.3Hz,1H),7.45-7.25(m,5H),7.02(s,1H),6.24(dd,J＝8.0,2.9Hz,1H),5.18(s,2H),4.21(q,J＝7.2Hz,2H),1.41(t,J＝7.3Hz,3H),0.67(td,J＝6.9,4.7Hz,2H),0.43-0.35(m,2H)。LRMS m/z:381.3[M+H]$^+$。

[0279] 以下中间体化合物通过与中间体30A所用类似的程序制备,其中反应时间和/或温度变化如示。中间体30N、30O、30P通过常规加热而制备。

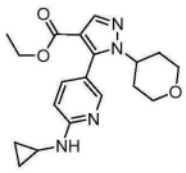
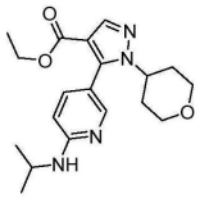
[0280]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)	LRMS *m/z* TLC R_f	反应时间/温度（°C）
30B		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-羧酸苄酯	(400 MHz) 8.47 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 6.48 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.20 – 1.87 (m, 7H), 0.73 (td, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.52 – 0.37 (m, 2H)	471.4 $[M+H]^+$	30 min 130 °C
30C		1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸苄酯	(400 MHz) 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.54 – 0.36 (m, 2H)	409.3 $[M+H]^+$	30 min 130 °C
30D		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(400 MHz) 8.46 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 0.79 – 0.64 (m, 2H), 0.51 – 0.33 (m, 2H)	437.5 $[M+H]^+$	30 min 130 °C
30E		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-羧酸苄酯	-	435.4 $[M+H]^+$; TLC (1:1 庚烷 :EtOAc) R_f = 0.49.	30 min 130 °C
30F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸苄酯	(400 MHz) 8.55 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 6H), 6.50 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.64 (tt, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.00 – 4.83 (m, 4H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.37 (m, 2H).	409.7 $[M+H]^+$	30 min 130 °C
30G		1-乙基-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸苄酯	(400 MHz) 8.41 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (td, *J* = 7.0, 5.6 Hz, 2H), 1.62 – 1.47 (m,	383.6 $[M+H]^+$	40 min 120 °C

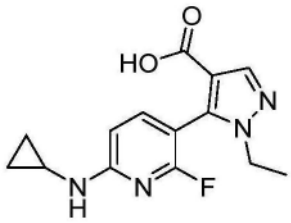
[0281]

			2H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).		
30H		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	375.5 $[M+H]^+$; TLC (1:1 庚烷 :EtOAc) R_f = 0.44.	30 min 100 °C
30I		5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	363.0 $[M+H]^+$; TLC (1:1 庚烷 :EtOAc) R_f = 0.53.	15 min 100 °C
30J		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	375.5 $[M+H]^+$; TLC (1:1 庚烷 :EtOAc) R_f = 0.44.	30 min 100 °C
30K		5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	377.8 $[M+H]^+$; TLC (1:1 庚烷 :EtOAc) R_f = 0.55.	30 min 110 °C
30L		5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(700 MHz) 8.10 (s, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.08 – 4.75 (m, 4H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 5H).	334.8 $[M+H]^+$	30 min 100 °C
30M		5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(700 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.36 – 5.30 (m, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 4H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 9H).	349.3 $[M+H]^+$	30 min 100 °C
30N		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 – 7.47 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 2.81 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m,	388.3 $[M+H]^+$	1 h 100 °C

[0282]

			1H), 1.73 – 1.57 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 – 0.66 (m, 2H), 0.53 – 0.38 (m, 2H)		
30O		5-[6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(600 MHz) δ 8.00 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H).	357.1 $[M+H]^+$	18 h 100 °C
30P		1-(氧杂环己-4-基)-5-[6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸乙酯	(600 MHz) δ 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	359.2 $[M+H]^+$	18 h 100 °C

[0283] 31A 5-(6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸

[0284] 

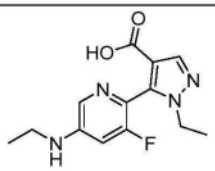
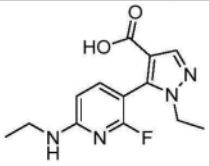
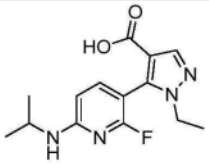
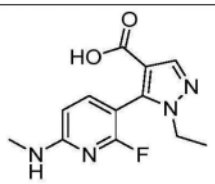
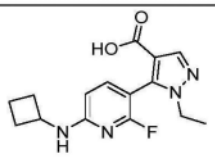
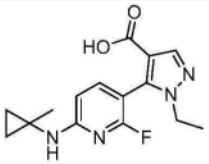
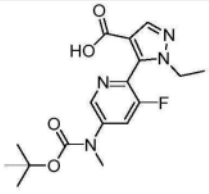
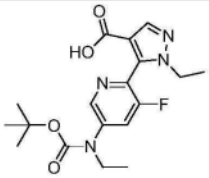
[0285] 将LiOH(140mg,5.850mmol)添加至中间体21C(231mg,0.730mmol)在1:1:1MeOH:THF:水(3mL)中的溶液中。将反应混合物加热至50℃并搅拌2h。添加HCl(1M aq,5mL)和CH_2Cl_2(10mL),分离相,并用10%IPA/$CHCl_3$(5×10mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂,以得到浅黄色固体(195mg,93%)。LCMS(方法A)m/z 291.2$[M+H]^+$,在1.03min时。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H),7.90(s,1H),7.63-7.56(m,1H),7.54(d,J=2.6Hz,1H),6.56(d,J=8.3Hz,1H),3.95-3.90(m,2H),2.59-2.54(m,1H),1.26(t,J=7.2Hz,3H),0.78-0.71(m,2H),0.51-0.45(m,2H)。

[0286] 以下中间体化合物通过相同的一般程序制备。

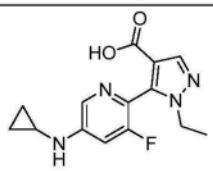
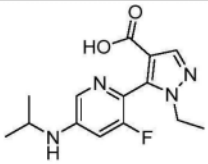
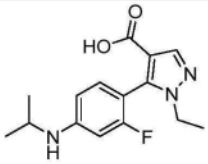
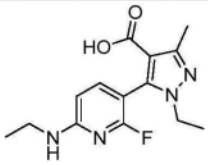
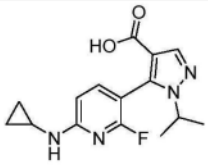
[0287]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, DMSO-d_6)	LCMS *m/z*

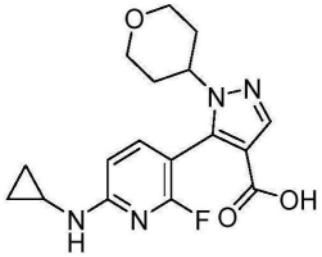
[0288]

31B		1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]吡唑-4-羧酸	δ 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.80 – 6.42 (m, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	方法 A 279.1 $[M+H]^+$，在 0.95 min 时。
31C		1-乙基-5-(6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸	δ 12.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 279.2 $[M+H]^+$，在 1.01 min 时。
31D		1-乙基-5-(2-氟-6-(异丙基氨基)吡啶-3-剂)-1H-吡唑-4-羧酸	δ 12.07 (s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).	方法 A 293.1 $[M+H]^+$，在 1.13 min 时。
31E		1-乙基-5-(2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸	12.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.30 -7.25 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A *m/z* 265.1 $[M+H]^+$，在 0.88 min 时。
31F		5-(6-(环丁基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸	12.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.98 -1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 305.1 $[M+H]^+$，在 1.18 min 时。
31G		1-乙基-5-[2-氟-6-[(1-甲基环丙基)氨基]吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸	12.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.74 – 0.65 (m, 4H).	方法 A 305.1 $[M+H]^+$，在 1.14 min 时。
31H		5-(5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸	12.32 (s, 1H), 8.66 - 8.62 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 365.1 $[M+H]^+$，在 1.25 min 时。
31I		5-(5-((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸	12.33 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	方法 A 379.2 $[M+H]^+$，在 1.33 min 时)。

[0289]

31J		5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基吡唑-4-羧酸	8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 – 0.74 (m, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H).	方法 A 291.1 $[M+H]^+$，在 1.01 min 时。
31K		1-乙基-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]吡唑-4-羧酸	7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).	方法 A 293.2 $[M+H]^+$，在 1.05 min 时。
31L		1-乙基-5-[2-氟-4-(丙-2-基氨基)苯基]吡唑-4-羧酸	11.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).	方法 A 292.2 $[M+H]^+$，在 1.21 min 时。
31M		1-乙基-5-(6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸	11.90 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 -3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 293.1 $[M+H]^+$，在 1.04 min 时。
31N		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-丙-2-基吡唑-4-羧酸	不可得	方法 C，305.1 $[M+H]^+$ 在 1.15 min 时。

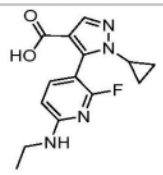
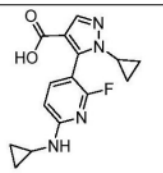
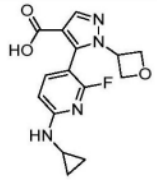
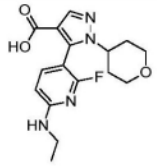
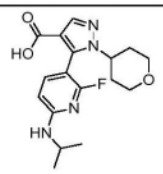
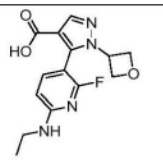
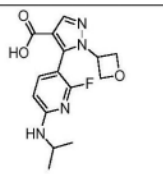
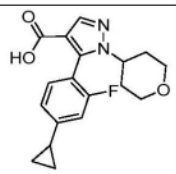
[0290] 32A 5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己4-基)吡唑-4-羧酸

[0291] 

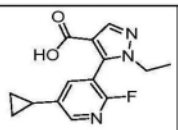
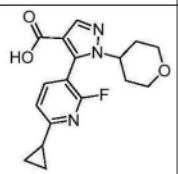
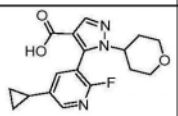
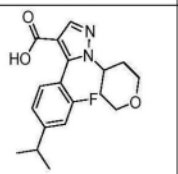
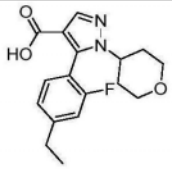
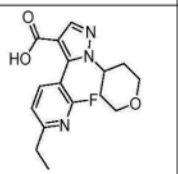
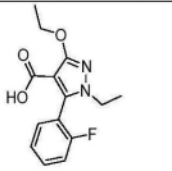
[0292] 将中间体30J(56mg,0.15mmol)和LiOH(1M aq.,1.2mL,1.2mmol)在THF:MeOH(1:1;6mL)中的溶液在55℃下加热4h。在减压下去除挥发物,并将残留物用HCl(1M aq.)酸化至pH≈2,然后用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水(各10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并在减压下去除溶剂以得到白色固体(50mg,97%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 12.15(s,1H),7.95(s,1H),7.66-7.51(m,2H),6.57(d,J=8.2Hz,1H),4.21-4.07(m,1H),3.95-3.81(m,2H),2.16-2.04(m,2H),1.85-1.63(m,2H),0.86-0.70(m,2H),0.64-0.41(m,2H)。LCMS(方法C),m/z 347$[M+H]^+$,在1.60min时。

[0293] 以下中间体化合物通过相同的一般程序制备。

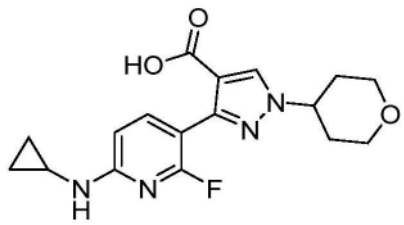
[0294]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ	LRMS/ LCMS *m/z*
32B		1-环丙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.21 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 2H).	LRMS 291.1 $[M+H]^+$
32C		1-环丙基-5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.43 (dt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 4H), 0.66 – 0.60 (m, 2H).	LRMS 303.3 $[M+H]^+$
32D		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 – 6.48 (m, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 1H), 4.97 – 4.74 (m, 4H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 0.79 – 0.72 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 2H).	LRMS 319.2 $[M+H]^+$
32E		5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 335.2 $[M+H]^+$
32F		5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.86 – 1.60 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LRMS 349.2 $[M+H]^+$
32G		5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸	(700 MHz, DMSO-d_6) 12.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 – 7.28 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 5.02 – 4.75 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	LRMS 306.9 $[M+H]^+$
32H		5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸	(700 MHz, DMSO-d_6) 12.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 – 7.21 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.00 – 4.72 (m, 4H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 6H).	LRMS 320.9 $[M+H]^+$
32I		5-(4-环丙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 6.94 (m, 2H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 2H), 0.88 – 0.76 (m, 2H).	LRMS 330.8 $[M+H]^+$

[0295]

32J		5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基吡唑-4-羧酸	(500 MHz, DMSO-d_6) 12.29 (s, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.83 – 0.76 (m, 2H)	LCMS 方法 A 276.4 $[M+H]^+$，在 1.15 min 时。
32K		5-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 2H).	LRMS 332.2 $[M+H]^+$
32L		5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.29 (s, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.22 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 3H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.11 – 0.94 (m, 2H), 0.85 – 0.59 (m, 2H).	LRMS 332.1 $[M+H]^+$
32M		5-(2-氟-4-丙-2-基苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(600 MHz, DMSO-d_6) 12.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	LRMS 333.1 $[M+H]^+$
32N		5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(600 MHz, DMSO-d_6) 12.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.74 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.02 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 319.1 $[M+H]^+$
32O		5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸	(500 MHz, DMSO-d_6) 12.27 (s, 1H), 8.06 – 7.89 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	LRMS 320.3 $[M+H]^+$
32P		3-乙氧基-1-乙基-5-(2-氟苯基)吡唑-4-羧酸	(500 MHz, DMSO-d_6) 11.73 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 A 279.4 $[M+H]^+$，在 1.15 min 时。

[0296] 33A 3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸

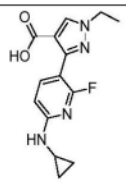
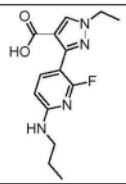
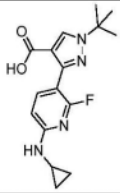
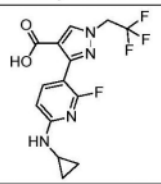
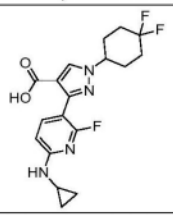
[0297] 

[0298] 将在碳上的氢氧化钯(20wt.%负载,50%水;34.9mg,0.22mmol)添加至压力管中

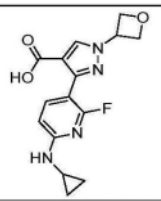
的中间体35D(96mg,0.22mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中,将容器顺序地用N_2(5×)和氢气(5×)吹扫,然后在H_2下在40psi下搅拌70min。将反应用CH_2Cl_2(15mL)和EtOH(5mL)稀释,通过玻璃微纤维垫过滤,用CH_2Cl_2洗涤,并在减压下去除溶剂,以得到白色固体(58mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),8.31(s,1H),7.60(dd,J=9.9,8.2Hz,1H),7.27(d,J=2.5Hz,1H),6.49(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),4.44(dq,J=10.4,5.4Hz,1H),3.96(dt,J=11.7,3.2Hz,2H),3.45(td,J=11.5,3.5Hz,3H),1.99(q,J=4.4Hz,4H),0.84-0.69(m,2H),0.57-0.38(m,2H)。LRMS m/z:347.5[M+H]$^+$

[0299] 以下中间体化合物通过与关于中间体33A所述类似的程序制备。

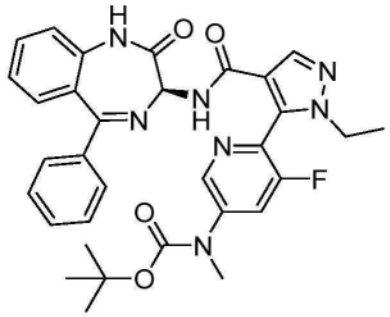
[0300]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6)	LRMS *m/z*
33B		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基吡唑-4-羧酸	12.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.39 (m, 2H).	291.4 $[M+H]^+$
33C		1-乙基-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸	-	293.5 $[M+H]^+$
33D		1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]吡唑-4-羧酸	12.09 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.72 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.52 – 0.33 (m, 2H).	319.4 $[M+H]^+$
33E		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-羧酸	12.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.21 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.60 – 0.31 (m, 2H).	345.4 $[M+H]^+$
33F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-羧酸	12.12 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.29 – 1.86 (m, 8H), 0.72 (dd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 0.45 (dd, *J* = 3.8, 2.4 Hz, 2H).	381.5 $[M+H]^+$

[0301]

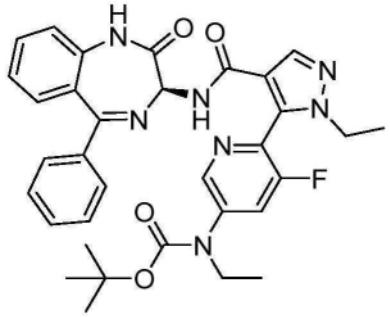
33G		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-羧酸	12.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 – 5.51 (m, 1H), 5.03 – 4.77 (m, 4H), 0.74 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.36 (m, 2H).	319.5 $[M+H]^+$

[0302] 34A(6-(1-乙基-4-(((S)-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮*䓬*-3-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0303] 

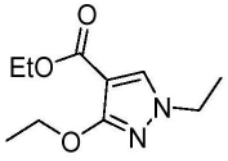
[0304] 将HATU(28mg,0.074mmol)、NEt_3(20μL,0.143mmol)、然后(S)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮䓬-2(3H)-酮(18mg,0.072mmol)添加至中间体31H在DMF(1mL)中的溶液中,然后将反应在rt下搅拌16h。添加水(20mL),并通过过滤收集所得沉淀,用水洗涤。将沉淀置于CH_2Cl_2(10mL)中,通过含有盐水(10mL)的相分离器,并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法[20-80%(10%MeOH/EtOAc)/异己烷]纯化,得到白色固体(35mg,81%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),8.96(d,J=7.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.92(t,J=1.9Hz,1H),7.62(ddd,J=8.6,7.2,1.6Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.51-7.45(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.32-7.26(m,2H),7.26-7.20(m,1H),6.80(dd,J=12.5,2.3Hz,1H),6.67(s,1H),5.32(d,J=7.8Hz,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),2.74(d,J=5.0Hz,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(方法B)m/z 498.2[M+H]$^+$,在3.49min时。

[0305] 34B N-乙基-N-[6-[2-乙基-4-[[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]氨基甲酰基]吡唑-3-基]-5-氟吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0306] 

[0307] 通过与关于中间体34A所述类似的程序制备。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),8.96(d,J=7.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.93(t,J=1.9Hz,1H),7.62(ddd,J=8.6,7.1,1.6Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.51-7.45(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.32-7.26(m,2H),7.26-7.20(m,1H),6.81(dd,J=12.6,2.3Hz,1H),6.65-6.59(m,1H),5.32(d,J=7.8Hz,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),3.15-3.06(m,2H),1.25(t,J=7.2Hz,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法B)m/z 512.3[M+H]$^+$,在3.86min时。

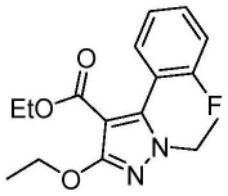
[0308] 35A 3-乙氧基-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0309] 

[0310] 将K_2CO_3(1.7g,12.3mmol)以及然后EtI(1mL,12.4mmol)添加至3-氧-1,2-二氢吡唑-4-羧酸乙酯(0.9g,5.76mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中,并将反应在60℃下加热经过周

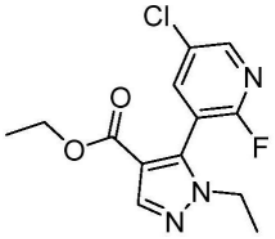
末。将反应冷却至rt并过滤,用MeCN(2×20mL)洗涤。在减压下浓缩过滤物并通过快速色谱法(0-50%MTBE/异己烷)纯化,以得到无色油状物(943mg,39%)。基于^{1}H NMRδ吡唑CH信号,获得期望的区域异构体与5-乙氧基-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯的1:1混合物。不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.71(s,1H),4.40-4.32(m,2H),4.32-4.24(m,2H),4.07-3.98(m,2H),1.51-1.43(m,6H),1.38-1.30(m,3H)。LCMS(方法A)213.5$[M+H]^+$,在1.08min时。

[0311] 36A 3-乙氧基-1-乙基-5-(2-氟苯基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0312] 

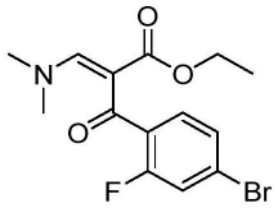
[0313] 将粗制中间体35A(300mg,1.41mmol,~50%纯度)在无水THF(4mL)中的溶液用N_2脱气。将溶液冷却至-78℃,并添加LDA(2.0M,在THF中;0.9mL,1.8mmol)以及然后氯化锌(II)(2.0M,在2-Me THF中;0.9mL,1.8mmol)。将反应混合物温热至rt并用N_2脱气。添加1-溴-2-氟苯(0.19mL,1.74mmol)、Pd-170(38mg,0.06mmol)和XPhos(27mg,0.06mmol),将反应混合物抽真空,用N_2吹扫,然后加热至70℃5h。添加1M aq.HCl(30mL)和EtOAc(30mL),并用EtOAc(2×10mL)萃取分离的水相。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩。通过快速色谱法(0-50%MTBE/异己烷)纯化得到黄色胶状物(193mg,45%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.50-7.42(m,1H),7.33-7.26(m,1H),7.26-7.20(m,1H),7.20-7.13(m,1H),4.38(q,J=7.0Hz,2H),4.10-4.02(m,2H),3.86-3.77(m,2H),1.47(t,J=7.0Hz,3H),1.30(t,J=7.2Hz,3H),1.02(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A)307.3$[M+H]^+$,在1.50min时。

[0314] 37A 5-(5-氯-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0315] 

[0316] 将中间体1A(1g,5.95mmol)在无水THF(10mL)中的溶液用N_2脱气。将溶液冷却至-78℃,并添加LDA(2.0M,在THF中;3.4mL,6.8mmol)以及然后氯化锌(II)(2.0M,在2-Me THF中;3.4mL,6.8mmol)。将反应温热至rt并用N_2脱气。添加$Pd(PPh_3)_4$(350mg,0.3mmol)和3-溴-5-氯-2-氟吡啶(1.3g,6.18mmol),并将反应抽真空并用N_2吹扫,然后加热至70℃过夜。添加1M aq.HCl(50mL)和EtOAc(50mL),并分离相。将水相用EtOAc(2×20mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩。通过快速色谱法(0-10%MTBE/异己烷)纯化得到黄色胶状物(1.2g,68%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.33-8.28(m,1H),8.05(s,1H),7.83-7.77(m,1H),4.21-4.13(m,2H),4.04-3.98(m,2H),1.41(t,J=7.2Hz,3H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法A)298.3$[M+H]^+$,在1.36min时。

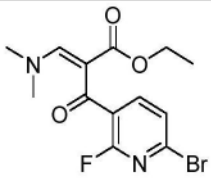
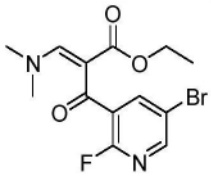
[0317] 38A(E)-2-(4-溴-2-氟苯甲酰基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酸乙酯

[0318] 

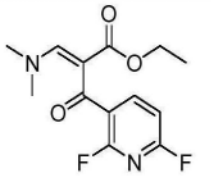
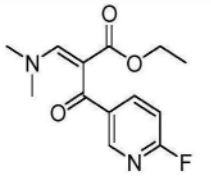
[0319] 将DMF(0.07mL,0.91mmol)和亚硫酰氯(1.67mL,22.8mmol)添加至4-溴-2-氟苯甲酸(1g,4.57mmol)在甲苯(13mL)中的悬浮液中。将混合物在110℃下加热2h,冷却至rt并在减压下浓缩。将残留物溶解在THF(5mL)中,添加NEt_3(0.96mL,6.85mmol),然后滴加乙基-N,N-二甲基氨基丙烯酸酯(0.65mL,4.57mmol)。将反应加热回流2h,冷却至rt,并添加水和EtOAc(各30mL)。将混合物用EtOAc(3×30ml)萃取,并将合并的有机相用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。通过快速色谱法(10-100%EtOAc/庚烷)纯化得到黄色油状物(1.16g,74%)。^{1}H NMR(700MHz,DMSO-d_6)δ7.75(s,1H),7.53(dd,J=9.8,1.8Hz,1H),7.43(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),2.77(s,3H),0.89(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS m/z343.9/345.9$[M+H]^+$。

[0320] 以下中间体化合物利用关于中间体38A所述的相同一般程序制备。

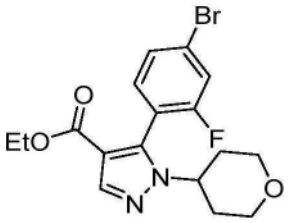
[0321]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
38B		(E)-2-(6-溴-2-氟吡啶-3-羰基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酸乙酯	-	345.0/347.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.24 (2:1 EtOAc/庚烷)
38C		(E)-2-(5-溴-2-氟吡啶-3-羰基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酸乙酯	-	345.0/347.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.38 (2:1 EtOAc/庚烷)

[0322]

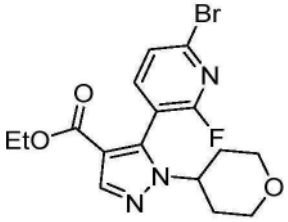
38D		(E)-2-(2,6-二氟吡啶-3-羰基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酸乙酯	(700 MHz) 8.18 (dt, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	284.9 $[M+H]^+$
38E		(E)-3-(二甲基氨基)-2-(6-氟吡啶-3-羰基)丙-2-烯酸乙酯	(400 MHz) 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.20 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	267.1 $[M+H]^+$.

[0323] 39A 5-(4-溴-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0324] 

[0325] 将盐酸四氢-2H-吡喃-4-基肼(377mg,2.47mmol)和NEt_3(0.34mL,2.47mmol)添加至中间体38A(850mg,2.47mmol)在EtOH(25mL)中的冷却(0℃)悬浮液中。将混合物经10min温热至rt,在rt下搅拌16h,然后在40℃下加热3h。将反应在减压下浓缩,并通过快速色谱法(10-50%EtOAc/庚烷)纯化,以得到无色油状物(833mg,84%)。^1H NMR(700MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.77(dd,J=9.3,1.9Hz,1H),7.59(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.46(t,J=8.0Hz,1H),4.14-3.99(m,3H),3.92-3.83(m,2H),3.36-3.29(m,2H),2.14-2.02(m,2H),1.85-1.76(m,1H),1.68-1.58(m,1H),1.06(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS m/z:397.6/399.7$[M+H]^+$。

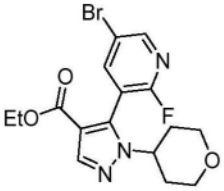
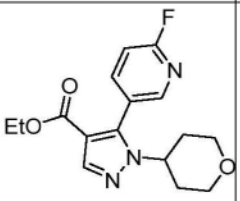
[0326] 39B 5-(6-溴-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0327] 

[0328] 将NEt_3(0.25mL,1.8mmol)添加至盐酸四氢-2H-吡喃-4-基肼(274mg,1.80mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中的悬浮液中,并将反应在rt下搅拌2h。将反应在减压下浓缩并置于N_2下。添加在EtOH(20mL)中的中间体38B(620mg,1.8mmol)并将混合物在rt下搅拌18h,然后在40℃下加热3h。将混合物在减压下浓缩并通过快速色谱法(10-50%EtOAc/庚烷)纯化以得到灰白色固体(340mg,48%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13-8.04(m,2H),7.84(dd,J=7.8,1.1Hz,1H),4.31-4.17(m,1H),4.14-4.01(m,2H),3.94-3.79(m,2H),3.40-3.34(m,2H),2.15-1.99(m,2H),1.84(d,J=12.7Hz,1H),1.66(d,J=12.7Hz,1H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS m/z:398.1/400.0$[M+H]^+$。

[0329] 以下中间体化合物通过与关于中间体39B所述类似的程序制备。

[0330]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*
39C		5-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(400 MHz,) δ 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.73 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	398.2/ 400.2 $[M+H]^+$
39D		5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	(600 MHz) δ 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.12 (td, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	320.1 $[M+H]^+$

[0331] 39E 5-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0332] 

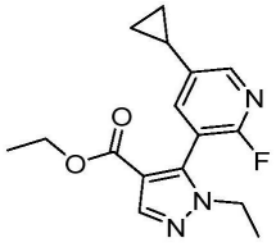
[0333] 将4-肼基-1-甲基哌啶(450mg,3.48mmol)和中间体38D(990mg,3.48mmol)在EtOH(30mL)中的溶液在rt下搅拌44h。将反应在减压下浓缩并通过快速色谱法[0-60%(EtOH:CH_2Cl_2:NH_4OH;50:8:1),在CH_2Cl_2中]纯化,以得到黄色油状物(480mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33(q,J=8.2Hz,1H),8.07(s,1H),7.39(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),4.16-4.01(m,2H),3.96-3.78(m,1H),2.90-2.70(m,2H),2.13(s,3H),2.12-1.95(m,2H),1.94-1.78(m,3H),1.73-1.60(m,1H),1.05(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS m/z:351.3$[M+H]^+$。

[0334] 39F 5-(4-溴-2-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0335] 

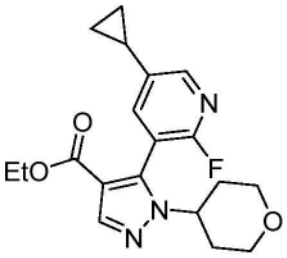
[0336] 通过与中间体39E类似的程序,由中间体38A和二盐酸4-肼基-1-甲基哌啶制备。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(s,1H),7.80(dd,J=9.3,1.9Hz,1H),7.61(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.48(t,J=8.0Hz,1H),4.16-3.94(m,3H),3.25-3.08(m,3H),2.32-2.15(m,2H),2.08-1.88(m,1H),1.88-1.73(m,1H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。LRMS m/z:410.4/412.4$[M+H]^+$。

[0337] 40A 5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基吡唑-4-羧酸乙酯

[0338] 

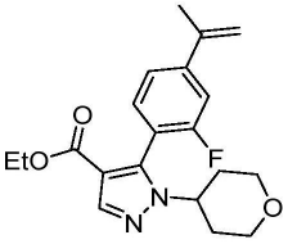
[0339] 将Pd-170(20mg,0.030mmol)、K_2CO_3(209mg,1.51mmol)和环丙基三氟硼酸钾(90mg,0.61mmol)装入反应容器中。将容器抽真空,用N_2吹扫,然后添加中间体37A(150mg,0.50mmol)在THF:水(1:1,2mL)中的溶液。将反应混合物用N_2喷射,然后加热至70℃过夜。添加水(50mL)和EtOAc(50mL),并用EtOAc(2×20mL)萃取分离的水相。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩。通过快速色谱法(0-10%MTBE/异己烷)纯化得到浅黄色油状物(98mg,61%)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.14-8.10(m,1H),8.04(s,1H),7.42(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),4.02-3.95(m,2H),2.01-1.92(m,1H),1.39(t,J=7.2Hz,3H),1.18-1.15(m,3H),1.10-1.06(m,2H),0.75-0.72(m,2H)。LCMS(方法A)304.3$[M+H]^+$,在1.37min时。

[0340] 40B 5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

[0341] 

[0342] 将中间体39C(300mg,0.75mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的溶液用N_2脱气15min。添加K_2CO_3(312mg,2.26mmol)和环丙基三氟硼酸钾(167mg,1.13mmol),然后RuPhos(35.1mg,0.08mmol)和$Pd(OAc)_2$(10.2mg,0.05mmol)。将小瓶密封并在100℃下加热2h,然后在80℃下加热过夜。将混合物用N_2喷射15min,添加另外的$Pd(OAc)_2$(5.1mg,0.02mmol)和RuPhos(17.6mg,0.04mmol),并将反应在100℃下加热4h。冷却至rt后,将反应用CH_2Cl_2(20mL)稀释并通过C盐(Celite)垫过滤,用CH_2Cl_2(2×15mL)洗涤。将过滤物干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。通过快速色谱法(10-50%EtOAc/庚烷)纯化得到无色油状物(85mg,31%)。LRMS m/z:360.3$[M+H]^+$。TLC R_f=0.23(2:1EtOAc/庚烷)。

[0343] 40C 5-(2-氟-4-丙-1-烯-2-基苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

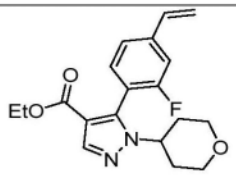
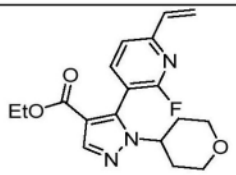
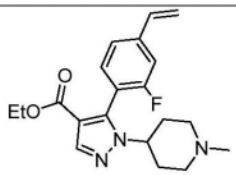
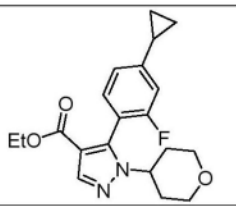
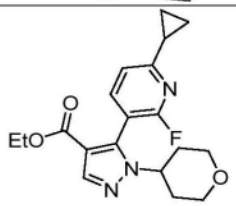
[0344] 

[0345] 将中间体39A(120mg,0.3mmol)在甲苯(1.5mL)和水(0.1mL)中的溶液用N_2脱气15min。添加三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(67mg,0.45mmol),然后K_2CO_3(125mg,0.91mmol)、RuPhos(14.1mg,0.03mmol)和$Pd(OAc)_2$(4.1mg,0.02mmol),并将反应在100℃下加热6h。冷

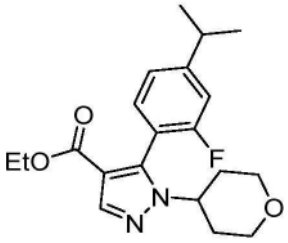
却至rt后,将混合物用CH_2Cl_2(10mL)稀释并通过C盐垫过滤,用CH_2Cl_2(3×10mL)洗涤。将过滤物在减压下浓缩并通过快速色谱法(10-50%EtOAc/庚烷)纯化,以得到黄色固体(92mg,85%)。LRMS m/z:359.2$[M+H]^+$。TLC R_f=0.63(1:1EtOAc/庚烷)。

[0346] 以下中间体化合物通过与关于中间体40C所述类似的程序制备。

[0347]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
40D		5-(4-乙烯基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	345.2 $[M+H]^+$; R_f = 0.62 (1:1 EtOAc/庚烷)
40E		5-(6-乙烯基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	346.3 $[M+H]^+$; R_f = 0.78 (2:1 EtOAc/庚烷)
40F		5-(4-乙烯基-2-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	358.1 $[M+H]^+$; Rf = 0.77 (100:8:1 CH_2Cl_2:EtOH: NH_4OH).
40G		5-(4-环丙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	359.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.79 (2:1 EtOAc/庚烷)
40H		5-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	8.05 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 1H), 1.12 – 0.89 (m, 7H)	360.2 $[M+H]^+$

[0348] 41A 5-(2-氟-4-丙-2-基苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯

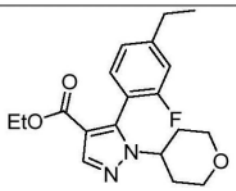
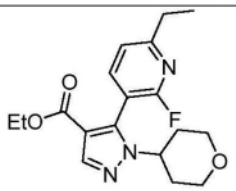
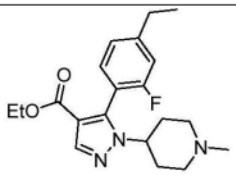
[0349] 

[0350] 将压力管中的中间体40C(92 mg,0.26 mmol)在EtOH(10 mL)中的溶液抽真空并充以N_2(3×)。添加Pd/C(10%wt.负载;27.3 mg,0.26 mmol),并将反应在rt下在H_2(20psi)下搅拌2 h。将混合物过滤,用EtOH(2×10 mL)和CH_2Cl_2(2×10 mL)洗涤,并在减压下浓缩过滤物,以得到无色油状物(70 mg,76%)。LRMS m/z:361.1$[M+H]^+$。TLC R_f=0.63(1:1 EtOAc/庚

烷)。

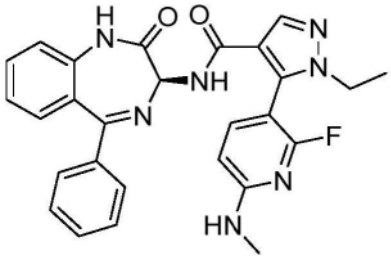
[0351] 以下中间体化合物通过与关于中间体41A所述类似的程序制备。

[0352]

制备实施例	结构	名称	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
41B		5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	347.1 $[M+H]^+$; Rf = 0.62 (1:1 EtOAc/庚烷)。
41C		5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	-	348.2 $[M+H]^+$; Rf = 0.72 (2:1 EtOAc/庚烷)
41D		5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-羧酸乙酯	8.02 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.02 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.72 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	360.2 $[M+H]^+$

[0353] 实施例

[0354] 1.1-乙基-5-[2-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺

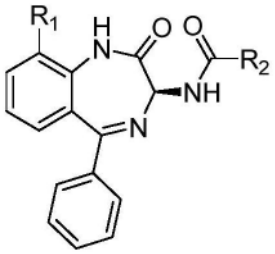
[0355] 

[0356] 将NEt_3(15μL,0.108mmol)、HATU(22mg,0.058mmol)以及然后(S)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮䓬-2(3H)-酮(14mg,0.056mmol)添加至中间体31E(14mg,0.056mmol)在DMF(1mL)中的溶液中。将反应混合物在rt下搅拌过夜。添加水(20mL),并通过过滤收集沉淀,用水洗涤。将沉淀置于CH_2Cl_2(10mL)中,通过含有盐水(10mL)的相分离器并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法[0-60%(10%MeOH/EtOAc)/异己烷]纯化得到白色固体(21mg,76%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),8.82(d,J=8.0Hz,1H),8.37(s,1H),7.62(ddd,J=8.6,7.2,1.6Hz,1H),7.56-7.47(m,3H),7.47-7.41(m,3H),7.32-7.26(m,2H),7.27-7.19(m,2H),6.38(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),5.34(d,J=7.9Hz,1H),3.92(q,J=7.2Hz,2H),2.76(d,J=4.8Hz,3H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(方法B)m/z 498.2$[M+H]^+$,在3.52min时。

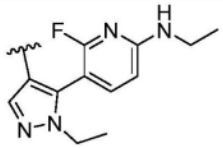
[0357] 通过关于实施例1的化合物所述的酰胺偶联程序,用(3S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二

氢-1,4-苯并二氮䓬-2-酮或(3S)-3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-2-酮制备本发明的以下化合物。

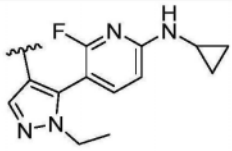
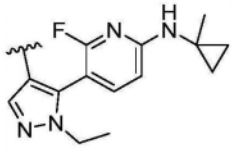
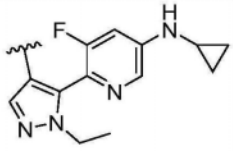
[0358] 如实施例1通过酰胺偶联制备的化合物。

[0359] 

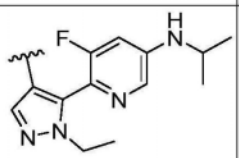
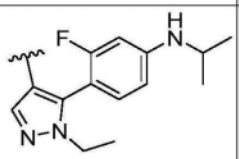
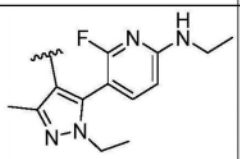
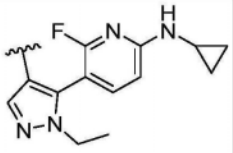
[0360]

实施例	R^1	R^2	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LCMS/LRMS
2	H		1-乙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.32 -7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 B 512.3 $[M+H]^+$, 在 3.91 min 时。

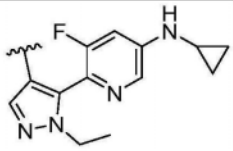
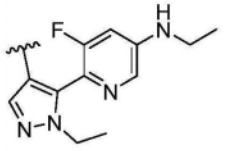
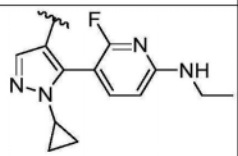
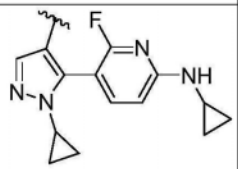
[0361]

3	H		1-乙基-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.48 -7.42 (m, 2H), 7.45 -7.37 (m, 1H), 7.32 -7.26 (m, 2H), 7.26 -7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 526.3 $[M+H]^+$，在 4.29 min 时。
4	H		1-乙基-5-[2-氟-6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 7H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H).	LCMS 方法 B 524.2 $[M+H]^+$，在 3.99 min 时。
5	H		5-[6-(环丁基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 -7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.73 -1.60 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	LCMS 方法 B 538.3 $[M+H]^+$，在 4.47 min 时。
6	H		1-乙基-5-[2-氟-6-[(1-甲基环丙基)氨基]吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 5H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 4H).	LCMS 方法 B 538.4 $[M+H]^+$，在 4.35 min 时。
7	H		5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 –	LCMS 方法 B 524.3 $[M+H]^+$，在 4.04 min 时。

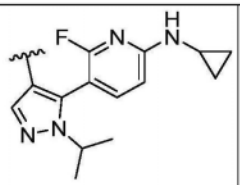
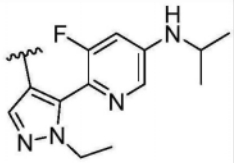
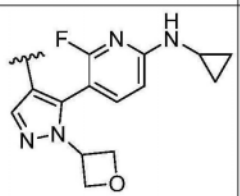
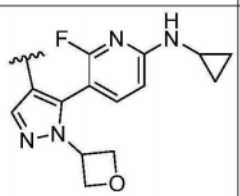
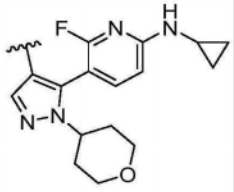
[0362]

				7.20 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 – 0.70 (m, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H).	
8	H		1-乙基-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 5H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 1H), 5.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 526.3 $[M+H]^+$，在 4.19 min 时。
9	H		1-乙基-5-[2-氟-4-(丙-2-基氨基)苯基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 525.4 $[M+H]^+$，在 4.60 min 时。
10	H		1-乙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-3-甲基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 B 526.2 $[M+H]^+$，在 4.03 min 时。
11	F		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75	LCMS 方法 B 542.3 $[M+H]^+$，在 4.04 min 时。

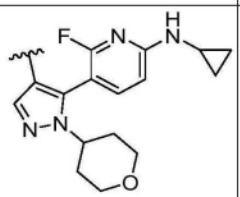
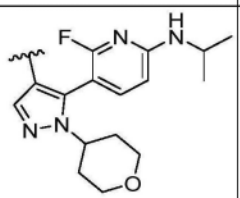
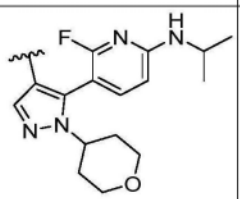
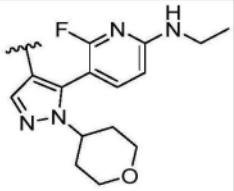
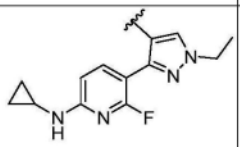
[0363]

				– 0.68 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	
12	F		5-[5-(环丙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H).	LCMS 方法 B 542.3 $[M+H]^+$，在 4.06 min 时。
13	F		1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	LCMS 方法 B 530.4 $[M+H]^+$，在 3.93 min 时
14	H		1-环丙基-5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 6H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 6.38 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.43 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 2H).0.98 (dd, J = 4.3, 2 0.92 – 0.77 (m, 2H).	LRMS 524.2 $[M+H]^+$
15	H		1-环丙基-5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 6H), 7.37 – 7.19 (m, 3H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.45 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.93 – 0.82 (m, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 2H), 0.52 – 0.31 (m, 2H).	LRMS 536.6 $[M+H]^+$

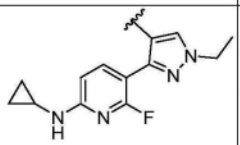
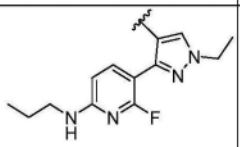
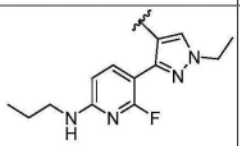
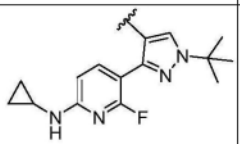
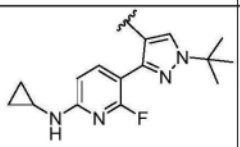
[0364]

16	H		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-丙-2-基吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.86 – 8.83 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 7H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.74 – 0.69 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 方法 D; 538.3 $[M+H]^+$，在 4.36 min 时。
17	F		1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[3-氟-5-(丙-2-基氨基)吡啶-2-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (dq, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 544.3 $[M+H]^+$，在 4.22 min 时。
18	H		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz): 10.83 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 –7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 7H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.52 – 6.47 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 5.05 - 4.67 (m, 4H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 方法 B 552 $[M+H]^+$，在 3.73 min 时。
19	F		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.65 – 7.43 (m, 8H), 7.29 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 4H), 0.72 (td, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.38 (m, 2H).	LRMS 570.2 $[M+H]^+$
20	H		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.93 – 8.85 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 7H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.56 – 6.48 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 0.76 – 0.69	LCMS 方法 D; 580.4 $[M+H]^+$，在 3.94 min 时

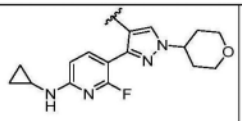
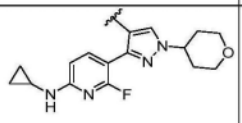
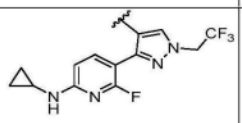
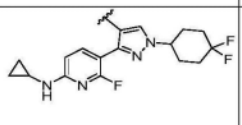
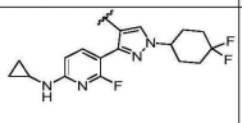
[0365]

				(m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H).	
21	F		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.81 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 8H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 0.73 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 0.53 – 0.42 (s, 2H).	LRMS 598.7 $[M+H]^+$
22	F		N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.92 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 7H), 7.29 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 6.43 – 6.30 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 2.19 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).	LRMS 600.3 $[M+H]^+$
23	H		5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 6H), 7.34 – 7.05 (m, 4H), 6.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.54 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).	LRMS 582.7 $[M+H]^+$
24	F		5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.96 – 8.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 – 7.35 (m, 7H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.79 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 586.1 $[M+H]^+$
25	H		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 – 7.39 (m, 7H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.45 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.70	LRMS 524.6 $[M+H]^+$

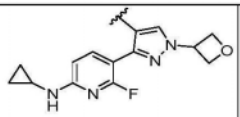
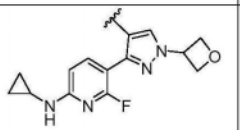
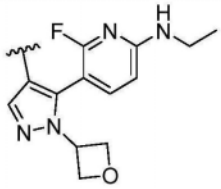
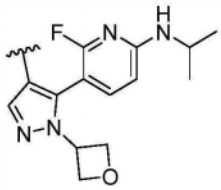
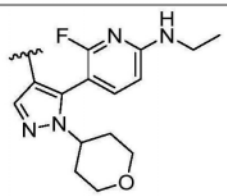
[0366]

				(td, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.54 – 0.31 (m, 2H).	
26	F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 6H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.75 – 0.66 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H).	LRMS 542.5 $[M+H]^+$
27	H		1-乙基-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 6H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 7.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (td, J = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	LRMS 526.7 $[M+H]^+$
28	F		1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-3-[2-氟-6-(丙基氨基)吡啶-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 – 7.39 (m, 7H), 7.30 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.14 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	LRMS 544.7 $[M+H]^+$
29	H		1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.85 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.71 – 7.33 (m, 7H), 7.37 – 7.11 (m, 4H), 6.44 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.69 (td, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 0.51 – 0.28 (m, 2H).	LRMS 552.7 $[M+H]^+$
30	F		1-叔丁基-3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 7H), 7.30 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.06 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.75 – 0.63 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H).	LRMS 570.7 $[M+H]^+$

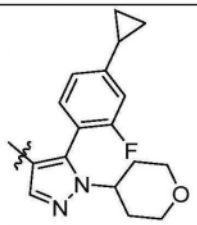
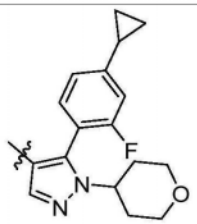
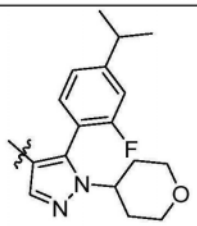
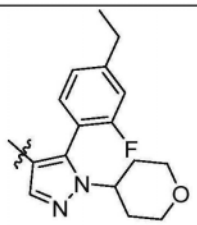
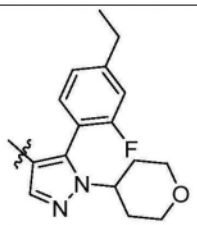
[0367]

31	H		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.69 – 7.44 (m, 7H), 7.43 – 7.17 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 2H), 0.70 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.47 – 0.33 (m, 2H).	LRMS 580.6 $[M+H]^+$
32	F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 7H), 7.38 – 7.10 (m, 3H), 6.45 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 2H), 0.76 – 0.65 (m, 2H), 0.49 – 0.34 (m, 2H).	LRMS 598.5 $[M+H]^+$
33	F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.68 – 7.40 (m, 7H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.54 – 0.26 (m, 2H).	LRMS 596.7 $[M+H]^+$
34	H		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环已基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.69 – 7.38 (m, 7H), 7.36 – 7.16 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.27 – 1.90 (m, 8H), 0.70 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.33 (m, 2H).	LRMS 614.6 $[M+H]^+$
35	F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(4,4-二氟环已基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.26 – 1.94 (m, 8H), 0.75 – 0.65 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H).	LRMS 632.7 $[M+H]^+$

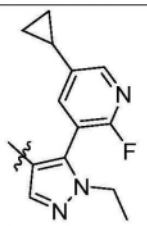
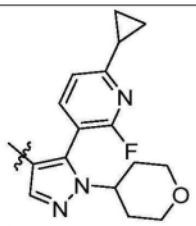
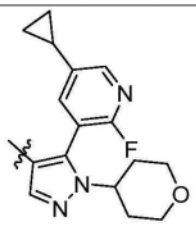
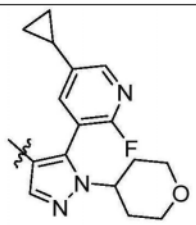
[0368]

36	F		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 4H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 4H), 0.80 – 0.63 (m, 2H), 0.52 – 0.34 (m, 2H).	LRMS 571.0 $[M+H]^+$
37	H		3-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.40 (m, 5H), 7.33 – 7.15 (m, 4H), 6.46 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.84 (m, 4H), 0.77 – 0.58 (m, 2H), 0.53 – 0.32 (m, 2H).	LRMS 553.0 $[M+H]^+$
40	F		5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺	(700 MHz) 10.81 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 5.05 – 4.75 (m, 4H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 557.7 $[M+H]^+$
41	F		N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-[2-氟-6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环丁-3-基)吡唑-4-甲酰胺	(700 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 4H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).	LRMS 572.6 $[M+H]^+$
42	H		5-[6-(乙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) 10.83 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.12 (m, 5H), 6.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.23 – 2.00 (m, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 568.2 $[M+H]^+$

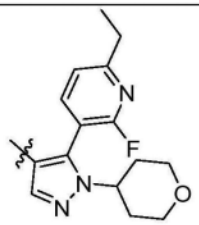
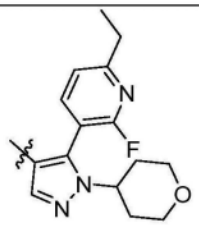
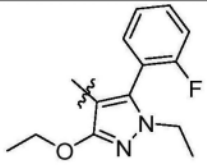
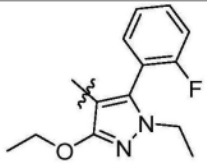
[0369]

43	H		5-(4-环丙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) 10.83 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.11 (m, 4H), 7.11 – 6.92 (m, 2H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 2.17 – 1.93 (m, 3H), 1.86 – 1.56 (m, 2H), 1.07 – 0.90 (m, 2H), 0.80 – 0.69 (m, 2H).	LRMS 564.7 $[M+H]^+$
44	F		5-(4-环丙基-2-氟苯基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.06 – 8.89 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 6H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H), 0.85 – 0.65 (m, 2H).	LRMS 581.6 $[M+H]^+$
45	F		5-(2-氟-4-丙-2-基苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(600 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.42 – 5.36 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).	LRMS 584.2 $[M+H]^+$
46	H		5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(600 MHz) 10.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 14.9, 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 5H), 7.36 – 7.02 (m, 6H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 552.1 $[M+H]^+$
47	F		5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(600 MHz) 10.78 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.01 (m, 3H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz,	LRMS 570.1 $[M+H]^+$

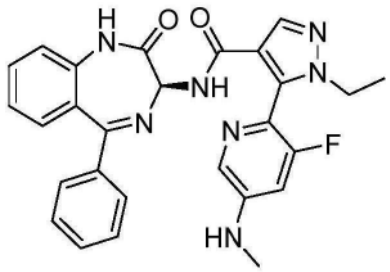
[0370]

				2H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	
48	F		5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) 10.79 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.78 – 0.73 (m, 2H).	LCMS 方法 B 527.4 $[M+H]^+$，在 4.23 min 时
49	F		5-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.43 (m, 6H), 7.43 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 2.27 – 2.01 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.13 – 0.71 (m, 4H).	LRMS 583.3 $[M+H]^+$
50	H		5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) 10.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.15 (m, 3H), 5.33 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.75 (m, 2H), 2.20 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 1H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.83 – 0.64 (m, 2H).	LRMS 565.4 $[M+H]^+$
51	F		5-(5-环丙基-2-氟吡啶-3-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(400 MHz) 10.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 9.23 (dd, *J* = 8.1, 3.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 7H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 3H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 1H), 1.11 – 0.92 (m, 2H), 0.83 – 0.64 (m, 2H).	LRMS 583.4 $[M+H]^+$

[0371]

52	H		5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 9.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.15 (m, 4H), 5.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.68 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 553.3 $[M+H]^+$
53	F		5-(6-乙基-2-氟吡啶-3-基)-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 6H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 571.3 $[M+H]^+$
54	H		3-乙氧基-1-乙基-5-(2-氟苯基)-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) 10.94 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 3.6 Hz, 5H), 7.32 – 7.20 (m, 5H), 5.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	LCMS 方法 C 512.4 $[M+H]^+$, 在 4.99 min 时。
55	F		3-乙氧基-1-乙基-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-5-(2-氟苯基)吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) 10.92 (s, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 5H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 C 530.4 $[M+H]^+$, 在 5.08 min 时

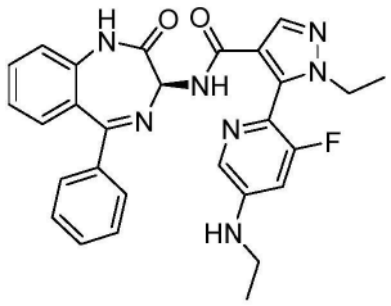
[0372] 38.1-乙基-5-(3-氟-5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-N-((S)-2-氧-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮**䓬**-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0373] 

[0374] 将HCl(4.0M,在二**噁**烷中;50μL,0.200mmol)添加至中间体34A(30mg,0.050mmol)在CH_2Cl_2(1mL)中的溶液中,并在rt下搅拌。1h后,添加进一步的HCl(4.0M,在二**噁**烷中;200μL,0.800mmol),并将反应在rt下搅拌经过周末。将反应在CH_2Cl_2(10mL)和饱和aq.$NaHCO_3$(10mL)之间分配,分离并用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下去除溶剂。通过快速色谱法[50-100%(10%MeOH/EtOAc)/异

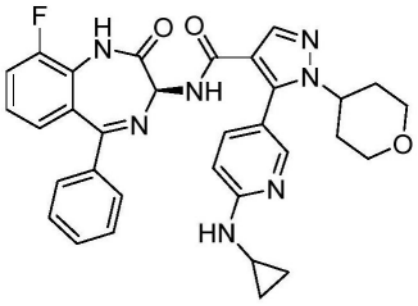
己烷]纯化得到白色固体(14mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),8.96(d,J=7.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.92(t,J=1.9Hz,1H),7.62(ddd,J=8.6,7.2,1.6Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.51-7.45(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.32-7.26(m,2H),7.26-7.20(m,1H),6.80(dd,J=12.5,2.3Hz,1H),6.67(s,1H),5.32(d,J=7.8Hz,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),2.74(d,J=5.0Hz,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(方法B)m/z 498.2[M+H]$^+$,在3.49min时。

[0375] 39.1-乙基-5-[5-(乙基氨基)-3-氟吡啶-2-基]-N-[(3S)-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮**䓬**-3-基]吡唑-4-甲酰胺

[0376] 

[0377] 通过与关于实施例38的化合物所述类似的程序由中间体34B制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.83(s,1H),8.96(d,J=7.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.93(t,J=1.9Hz,1H),7.62(ddd,J=8.6,7.1,1.6Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.51-7.45(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.32-7.26(m,2H),7.26-7.20(m,1H),6.81(dd,J=12.6,2.3Hz,1H),6.65-6.59(m,1H),5.32(d,J=7.8Hz,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),3.15-3.06(m,2H),1.25(t,J=7.2Hz,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法B)m/z 512.3[M+H]$^+$,在3.86min时。

[0378] 56.5-[6-(环丙基氨基)吡啶-3-基]-1-(氧杂环己-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮**䓬**-3-基]吡唑-4-甲酰胺

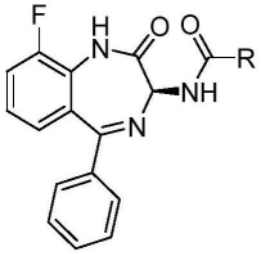
[0379] 

[0380] 将中间体300(296mg,0.83mmol)和LiOH(1M.aq.,6.64mL,6.64mmol)在THF:MeOH(16mL)中的溶液在55℃下加热3h。将反应冷却至rt,用1M aq.HCl酸化(pH≈2)并在减压下去除溶剂。将残留物悬浮在DMF(6mL)中,然后添加DIPEA(0.23mL,1.33mmol)和HATU(278mg,0.732mmol),并将反应在rt下搅拌10min。添加(3S)-3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮**䓬**-2-酮(179mg,0.67mmol)并将反应在rt下搅拌4h。将混合物倒入水(50mL)中,并通过过滤收集所得沉淀,用水(2×15mL)洗涤。将沉淀溶解在CH_2Cl_2(50mL)中,干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩并通过快速色谱法(EtOAc)纯化,以得到白色固体(105mg,27%)。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),8.66(d,J=7.8Hz,1H),8.33(s,1H),8.02-7.93(m,1H),7.60-7.49(m,4H),7.51-7.41(m,3H),7.32-7.25(m,1H),7.17-7.09(m,2H),6.65(d,J

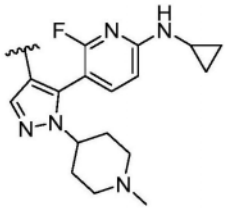
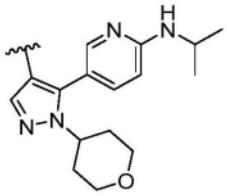
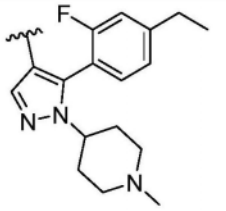
=8.6Hz,1H),5.38(d,J=7.7Hz,1H),4.20-4.11(m,1H),3.95-3.85(m,2H),2.18-2.06(m,2H),1.81-1.72(m,2H),0.74-0.62(m,2H),0.48-0.33(m,2H)。LRMS m/z:580.1[M+H]$^+$

[0381] 本发明的以下化合物通过与关于实施例56的化合物所述类似的程序制备。

[0382] 如实施例56通过酰胺偶联制备的化合物。

[0383] 

[0384]

实施例	R	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*
57		5-[6-(环丙基氨基)-2-氟吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]-1-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-4-甲酰胺	(600 MHz) 10.79 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 19.4, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 8H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H).	611.6 $[M+H]^+$
58		1-(氧杂环己-4-基)-5-[6-(丙-2-基氨基)吡啶-3-基]-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(600 MHz) 10.79 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.15 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 6H).	582.1 $[M+H]^+$
59		5-(4-乙基-2-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-N-[(3S)-9-氟-2-氧-5-苯基-1,3-二氢-1,4-苯并二氮䓬-3-基]吡唑-4-甲酰胺	(500 MHz) 10.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 – 7.38 (m, 6H), 7.38 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 3H), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 5H), 1.92 – 1.60 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	583.4 $[M+H]^+$

[0385] 实施例60:体外效力

[0386] 根据以下方案对化合物进行RSV斑块(plaque)减少测定。

[0387] 斑块减少测定。

[0388] 使Hep-G2细胞(ECACC,85011430)在烧瓶中传代并将其接种在24孔板中的含有抗生素和补充10%FBS的DMEM中。在接种和随后的培育期间,将细胞在含有2%FBS的DMEM中培养。将RSV(RSV A2 ECACC,0709161v)的100个斑块形成单位/孔与化合物的八个连续稀释液混合。随后,将100μL病毒/化合物混合物添加至汇合的Hep-G2细胞单层中。将细胞和病毒/化合物混合物在湿润的5%CO_2培养箱中于37℃下培养2h,然后去除接种物并添加1mL含有化合物稀释液的覆盖物(含有2%FBS和0.8%CMC的DMEM)。将细胞在湿润的5%CO_2培养箱中于37℃下培养2天。

[0389] 将细胞在添加75/25%v/v EtOH/MeOH之前用PBS洗涤3min。去除固定剂

(Fixative)并用PBS洗涤平板。将预先滴定量的一抗添加至200μL PBS/2％奶粉中,并将平板在37℃下培育90min。将平板用PBS/0.05％Tween20洗涤3次,然后添加在200μL PBS/2％奶粉中的兔抗山羊辣根过氧化物酶,并在37℃下培育1h。在使用PBS/0.05％Tween20进行三个洗涤步骤后,添加200μL即用的TrueBlue并将平板在rt下培育10-15min,然后用水洗涤。在去除水后,将平板在黑暗中风干。

[0390] 利用Immunospot S6 Macro分析仪对平板进行扫描和分析,其配备有BioSpot分析软件以计数免疫染色斑块(virospots)。斑块计数用于计算相对于RSV病毒对照孔中斑块计数平均值的感染％。通过在Dotmatics中可变斜率的4参数非线性回归拟合的抑制曲线的内插(interpolation),EC_{50}值分别以50％信号减少被计算。斑块EC_{50}和细胞毒性CC_{50}值是至少两次实验的平均值,并且数字四舍五入为整数单位。

[0391] 结果

[0392]

实施例	RSV A2 斑块 EC_{50} (nM)	细胞毒性 CC_{50} (nM)
1	91	>25000
2	88	>25000
3	97	>25000
4	42	>25000
5	87	>25000
6	32	>25000
7	69	>25000
8	32	>25000
9	73	>25000
10	89	>25000
11	62	>25000
12	45	>25000
13	68	>25000
14	95	>25000
15	51	>25000

[0393]

16	50	>25000
17	52	>25000
18	83	>25000
19	37	>25000
20	59	>25000
21	21	>25000
22	40	>25000
23	50	>25000
24	33	>25000
25	49	>25000
26	36	>25000
27	57	>25000
28	39	>25000
29	54	>25000
30	32	>25000
31	55	>25000
32	58	>25000
33	80	>25000
34	96	>25000
35	60	>25000
36	45	>25000
37	78	>25000
38	105	>25000
39	62	>25000
40	67	>25000
41	91	>25000
42	41	>25000
43	48	>25000
44	48	>25000
45	38	>25000
46	34	>25000
47	30	>25000
48	92	>25000
49	100	>25000
50	81	>25000
51	53	>7790
52	87	>25000
53	72	>25000
54	51	>25000
55	33	>25000

[0394]

56	78	>25000
57	84	>9409
58	99	>25000
59	107	15209

[0395] 实施例61:体外药代动力学

[0396] 对化合物进行以下测定以研究肝微粒体稳定性、渗透性和血浆蛋白结合。

[0397] 微粒体培育:实验程序

[0398] 汇集的肝微粒体购自信誉良好的商业供应商,并在使用前储存在-80℃下。将微粒体(最终蛋白质浓度0.5mg/mL)、0.1M磷酸盐缓冲液pH 7.4和测试化合物(最终底物浓度1μM;最终DMSO浓度0.25%)在37℃下预培育,然后添加NADPH(最终浓度1mM)以开始反应。最终培育体积为50μL。对每种测试的化合物包括对照培育,其中添加0.1M磷酸盐缓冲液pH 7.4,代替NADPH(NADPH-)。各物种包括两种对照化合物。对每种测试化合物单独进行所有培育。将每种化合物培育0、5、15、30和45min。对照(NADPH-)仅培育45min。通过在适当时间点以1:3的比将培育物转移到乙腈中来停止反应。将终止平板在4℃下以3,000rpm离心20min以沉淀蛋白质。蛋白质沉淀后,将样品上清液在上至4种化合物的盒中合并,添加内标,并通过LC-MS/MS分析样品。根据ln峰面积比(化合物峰面积/内标峰面积)vs时间的作图,确定线的梯度。随后,计算半衰期($t_{1/2}$)和内在清除率(CL_{int})。在测定条件下具有低清除率(在45min下保留>80%)的化合物以$t_{1/2}$>140min表示。

[0399] 结果

[0400]

实施例	*肝微粒体稳定性:* $t_{½}$ (min):大鼠/犬/人
1	24.4 / 11.1 / 48.1
2	30.3 / 23.9 / 44.4
3	88.8 / 45.3 / 287
4	68.5 / 14.4 / 52.0
5	47.4 / 45.7 / 50.1
6	31.5 / 72.5 / 23.0
7	595 / 85.8 / 97.0
8	>140 / 104 / 193
9	141 / 89.1 / 220
10	20.2 / 85.8 / 48.1
11	76.3 / 24.0 / 82.4
12	51.1 / 68.5 / 193
13	9.6 / 35.6 / 42.9
14	37.9 / 59.3 / 93.7
15	69.8 / 57.7 / 72.3

实施例	*肝微粒体稳定性:* $t_{½}$ (min):大鼠/犬/人
27	23.9 / 12.6 / 43.1
28	22.7 / 30.8 / 41
29	45.2 / 44.0 / 73.9
30	53.1 / 63.7 / 253
31	36.3 / 65.7 / 116
32	127 / 331 / 298
33	56 / 81 / 80.3
34	121 / 85.8 / 119
35	181 / 90.9 / 164
36	93.2 / 191 / 68.5
38	42.0 / 48.6 / 35.2
39	21.4 / 45.7 / 62.0
40	81.1 / 72.9 / 49.6
42	85.8 / 480 / 194
43	44.9 / 161 / 170

[0401]

16	72.7 / 22.2 / 50.6
17	318 / 68.9 / 120
18	93.5 / 149 / 144
19	>140 / 90.8 / 154
20	116 / 325 / 83.1
21	87.6 / 124 / 170
22	>140 / 88.6 / 287
24	484 / 198 / >140
25	46.3 / 17.0 / 82.8
26	70.2 / 30.8 / 84.9

44	55.9 / 90 / 201
47	33.1 / 81.4 / 105
48	118 / >140 / 355
49	73.4 / 110 / 181
50	44.2 / 163 / 94.3
51	92.8 / 212 / 171
53	200 / 183 / >140
55	26.5 / 39 / 41.3
57	116 / 175 / 84.7

[0402] 肝细胞培育:实验程序

[0403] 冷冻保存的汇集的肝细胞购自信誉良好的商业供应商并在使用前储存在液氮中。将补充有2mM L-谷氨酰胺和25mM HEPES的Williams E培养基和测试化合物(最终底物浓度3mM;最终DMSO浓度0.25%)在37℃下预培育,然后添加冷冻保存的肝细胞悬浮液(补充有2mM L-谷氨酰胺和25mM HEPES的Williams E培养基中的最终细胞密度为0.5x 10^6个活细胞/mL)以开始反应。最终培育体积为500μL。每个物种包括两种对照化合物,以及适当的媒介物对照。通过在适当的时间点将50μL培育物转移到含有内标的100μL乙腈中来停止反应。经60min的实验进程,在6个时间点(0、5、15、30、45和60min)取出样品。将终止平板在4℃下以2500rpm离心30min以沉淀蛋白质。蛋白质沉淀后,将样品上清液在上至4种化合物的盒中合并,并利用通用LC-MS/MS条件进行分析。根据ln峰面积比(化合物峰面积/内标峰面积)vs时间的作图,确定线的梯度。随后,计算半衰期(t1/2)和内在清除率(CL_{int})。在测定条件下具有低清除率(在60min下保留>80%)的化合物以$t_{1/2}$>186min表示。

[0404] 结果

[0405]

实施例	*肝细胞稳定性:* $t_{½}$ (min):大鼠/犬/人
3	73.8 / 67.4 / 52.6
4	47.3 / 42.1 / 53.5
11	151 / 48.2 / 194
19	185 / 72.2 / >186
20	115 / >186 / 190
21	284 / >186 / >186
22	120 / 90.7 / 207
23	96.7 / 127 / >186
24	228 / 139 / 162
25	>186 / 68.1 / 506
26	>186 / 160 / >186
30	98.5 / >186 / 71.3

[0406]

32	376 / >186 / >186
42	72.3 / 100 / 421

[0407] 实施例62:体内药代动力学

[0408] 在大鼠中以1mg/kg(IV)和10mg/kg(PO)的剂量在体内研究化合物的药代动力学。

[0409] 大鼠药代动力学

[0410] 方法

[0411] 通过静脉内给予(IV;n=3;1mg/kg)或口服给予(PO;n=3;10mg/kg),用实验化合物处理外科准备以颈静脉插管的雄性大鼠(Sprague Dawley)。将化合物配制成在40:60二甲基乙酰胺:盐水中的溶液(IV给予)、在1%甲基纤维素中的悬浮液(粘度:15cP)、在水中的0.1%Tween80(PO给予:实施例3)、在10%DMSO/10%Cremaphor/80%水中的溶液(PO给予:实施例4、11、21、23、25、26、32)或在10%DMSO/20%Cremaphor/70%水中的溶液(PO给予:实施例19、20、22、24、30)。观察动物的任何明显的临床体征或症状。在化合物的IV给予后0.02、0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24h,以及在化合物的口服给予后0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24h,通过插管收集系列血液样品,并通过离心制备血浆并立即储存在-80℃下。随后将样品解冻,通过用乙腈沉淀蛋白质而准备用于分析,并通过串联LCMS、利用电喷雾电离、采用基质匹配的校准曲线进行分析。PK参数由所得数据计算。

[0412] 结果

[0413]

实施例	**3**	**4**	**11**	**19**	**20**	**21**	**22**
PO AUC 最后 (hr*ng/mL)	2072	9022	11220	7293	1166	8185	14896
Cl (mL/min/kg)	13.3	22.7	13.9	14.3	32.9	18.6	10
V_d (L/kg)	2.4	2.0	2.0	1.6	2.9	2.1	1.9
C 最大(ng/mL)	199	1344	984	1325	258	1587	1442
C 8 h (ng/mL)	108	470	673	315	25.7	385	734
IV t½ (h)	2.2	1.3	3.2	1.7	1.5	1.7	2.4
PO t½ (h)	4.6	2.2	2.2	3.0	1.4	3.2	2.6
F (%)	17.1%	124.0%	93.0%	64.6%	23.9%	98.2%	88.3%

[0414]

实施例	**23**	**24**	**25**	**26**	**30**	**32**
PO AUC 最后 (hr*ng/mL)	4626	5539	7470	19394	8538	1939
Cl (mL/min/kg)	12.2	15	15.9	8.2	11.2	17.7
V_d (L/kg)	1.7	1.4	0.9	1.1	1.4	1.1
C 最大(ng/mL)	930	791	1150	2116	918	452
C 8 h (ng/mL)	146	182	294	919	444	84
IV t½ (h)	2.2	1.3	1.3	2.6	1.8	1.2

[0415]

PO t½ (h)	3.0	3.4	2.7	2.6	3.0	5.2
F (%)	34.7%	50.0%	71.5%	95.6%	57.0%	19.3%

[0416] 犬药代动力学

[0417] 在犬中体内研究本发明化合物的药代动力学。

[0418] 方法

[0419] 将雄性比格犬通过静脉内给予(n＝2;0.5mg/kg)或口服给予(n＝2;3mg/kg或4mg/kg)用实验化合物处理。将化合物配制成在20％二甲基乙酰胺/80％(2-羟丙基)-β-环糊精(20％w/v)中的溶液(IV给予)或在10％二甲基乙酰胺/90％(2-羟丙基)-β-环糊精(20％w/v)中的溶液(PO给予)。观察动物的任何明显临床体征或症状。在化合物的IV给予后0.03、0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24h,以及在化合物的口服给予后0.08、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24h,从颈静脉收集系列血液样品,并通过离心制备血浆并立即储存在-80℃下。随后将样品解冻,通过用乙腈沉淀蛋白质而准备用于分析,并通过串联LCMS、利用电喷雾电离、采用基质匹配的校准曲线进行分析。PK参数由所得数据计算。

[0420] 结果

[0421]

实施例	4	21	22	24
剂量:IV/PO(mg/kg)	0.5/4	0.5/3	0.5/4	0.5/4
PO $AUC_{最后}$(hr*ng/mL)	2679	3608	6052	2302
Cl(mL/min/kg)	10.3	4.2	4.1	6.5
V_d(L/kg)	0.79	1.3	1.4	0.86
$C_{最大}$(ng/mL)	780	500	692	450
C 8h(ng/mL)	56.1	146	281	67
IV $t_{1/2}$(h)	1	7.6	4.9	1.5
PO $t_{1/2}$(h)	2.3	5.6	6.8	2.4
F(％)	41.5％	33.6％	40.1％	22.7％

[0422] 实施例63:水性制剂

[0423] 根据以下程序,将实施例1的化合物配制成pH4的在30％w/v Captisol(即磺丁基醚-β-环糊精)中的溶液。

[0424] 载体30％w/v Captisol(即磺丁基醚-β-环糊精)通过以下制备:将所需量的Captisol称重到合适的容器中,添加最终体积的大约80％的水并磁力搅拌直至溶液形成。然后将载体用水补足体积。

[0425] 实施例1的化合物的水溶液是通过将175mg化合物称重到合适的容器中并添加所需体积的大约80％的载体而制备的。利用盐酸水溶液,将pH调节至pH2,并将所得混合物磁力搅拌直至溶液形成。然后用载体将制剂补足体积,并利用氢氧化钠水溶液将pH调节至pH4。

[0426] 实施例64:片剂组合物

[0427] 如下制造片剂,每个片剂重0.15g并含有25mg本发明的化合物:

[0428] 10,000个片剂的组成

[0429] 本发明的化合物(250g)

[0430] 乳糖(800g)

[0431] 玉米淀粉(415g)

[0432] 滑石粉(30g)

[0433] 硬脂酸镁(5g)

[0434] 将本发明的化合物、乳糖和一半的玉米淀粉混合。然后迫使混合物通过0.5mm网孔尺寸的筛。将玉米淀粉(10g)悬浮在温水(90mL)中。利用所得糊状物将粉末造粒。将颗粒干燥并在1.4mm网孔尺寸的筛上破碎成小碎片。添加剩余量的淀粉、滑石和镁,仔细混合并加工成片剂。

[0435] 实施例65:可注射制剂

[0436]

本发明的化合物	200 mg
盐酸溶液 0.1M 或 氢氧化钠溶液 0.1M q.s.，至 pH	4.0 至 7.0
无菌水 q.s.至	10 mL

[0437] 将本发明的化合物溶解在大部分水(35℃-40℃)中,并酌情用盐酸或氢氧化钠将pH调节至4.0至7.0。然后将该批次用水补足体积,并通过无菌微孔过滤器过滤到无菌10mL琥珀色玻璃小瓶(1型)中,并用无菌封盖和密封件密封。

[0438] 实施例66:肌内注射

[0439]

本发明的化合物		200 mg
苄醇		0.10 g
Glycofurol 75	1.45 g	
注射用水 q.s，至		3.00 mL

[0440] 将本发明的化合物溶解在glycofurol中。然后添加苯甲醇并溶解,并添加水至3mL。然后将混合物通过无菌微孔过滤器过滤,并密封在无菌3mL玻璃小瓶(1型)中。

[0441] 实施例67:糖浆制剂

[0442]

本发明的化合物	250 mg
山梨糖醇溶液	1.50 g
甘油	2.00 g
苯甲酸钠	0.005 g
调味剂	0.0125 mL
纯净水 q.s.，至	5.00 mL

[0443] 将本发明的化合物溶解在甘油和大部分纯净水的混合物中。然后将苯甲酸钠水溶液添加至溶液中,然后山梨糖醇溶液,最后调味剂。用纯净水补足体积并充分混合。