201825477

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201825477 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：106134859 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D403/14 (2006.01)*
A61K31/506 (2006.01) *A61P3/12 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2016/10/14 歐洲專利局 16193953.3

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
德商拜耳製藥股份有限公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：吉斯 安佳 GIESE, ANJA (DE)；克拉爾 喬岡 KLAR, JUERGEN (DE)；埃爾曼 亞歷山大 EHRMANN, ALEXANDER (DE)；威爾瓦契 詹恩斯 WILLWACHER, JENS (DE)；安格爾 大衛 ENGEL, DAVID (DE)；迪斯考 安德烈 DIESKAU, ANDRE PHILIPPE (DE)；卡內特 安特耶 KAHNERT, ANTJE (DE)；格羅莫夫 亞列克斯 GROMOV, ALEXEY (RU)；斯梅克 卡斯登 SCHMECK, CARSTEN (DE)；林德納 尼爾斯 LINDNER, NIELS (DE)；穆勒 湯瑪斯 MUELLER, THOMAS (DE)；安德列維斯基 安娜 ANDREEVSKI, ANNA LENA (DE)；德雷赫 簡 DREHER, JAN (DE)；柯林斯 卡爾 COLLINS, KARL (GB)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 940 頁

(54)名稱

經取代之６－（１Ｈ－吡唑－１－基）嘧啶－４－胺衍生物及其用途

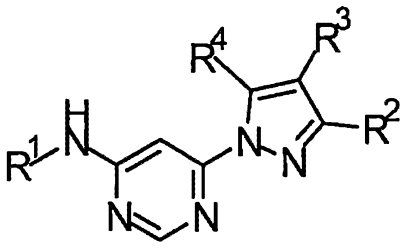
SUBSTITUTED 6-(1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係涵蓋本文所述及定義之通式(I)之 6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺化合物，製備該等化合物之方法、可作為製備該等化合物之中間化合物，包含該等化合物之醫藥組成物及組合物，及該等化合物作為單一藥劑或與其他活性成分組合之用途，其用於製造供治療或預防疾病、特別是治療及/或預防心血管及腎臟疾病之醫藥組成物。

The present invention covers substituted 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-amine compounds of general formula (I) as described and defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular and renal diseases, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

特徵化學式：



(I),

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

經取代之 6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺衍生物及其用途

SUBSTITUTED 6-(1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明係涵蓋本文所述及定義之通式(I)之 6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺化合物，製備該等化合物之方法、可作為製備該等化合物之中間化合物，包含該等化合物之醫藥組成物及組合物，及該等化合物作為單一藥劑或與其他活性成分組合之用途，其用於製造供治療或預防疾病、特別是治療及/或預防心血管及腎臟疾病之醫藥組成物。

【先前技術】

背景

血管鈣化為患有慢性腎臟疾病(CKD)之病患的危及生命的主要併發症(Neven at al Calcif Tissue Int (2016), 99:525-534)。隨 CKD 的進展，腎臟功能下降，所謂的尿素性毒素被保留且因而無機磷酸鹽(Pi)及其他血漿成份之血漿含量後續增加。

此為高磷酸鹽血症(hyperphosphatemia)之起因，其本身已被鑑定為對腎臟功能進一步快速下降原因的獨立危險因子。大量的證據係將高磷酸鹽血症與負面的腎臟及心血管後果直接連繫。此外，患有 CKD 的病患已知會發展 Pi 不平衡及調節腎臟磷酸鹽排泄的磷尿性激素例如 FGF23 之上調，FGF23 可早期被偵測於 CKD 病患的血漿中，升高的 FGF23 含量係與 CKD 病患中增加的心血管疾病風險相關(Isakova JAMA 2011)。因此，控制患有慢性腎臟疾病的病患中磷酸鹽代謝數十年來已為腎臟學家的一種主要治療之挑戰(Evenepoel P. Kidney International 2016, 21-23)。

高磷酸鹽血症之目前治療係摘述於腎臟疾病改良的全球後果(KDIGO)-CKD-礦物及骨質病症(MBD)指引中。使用的磷酸鹽結合劑之選擇係建議為考慮 CKD 階段、CKD-礦物或骨質病症的其他成分之存在或不存在、伴隨的療法及各藥物的副作用型態而針對各病患個人化。目前可得之磷酸鹽結合劑可大致上區分為四種亞類。氫氧化鋁及鈣為主的結合劑(CBB)如醋酸鈣及碳酸鈣代表第一代的磷酸鹽結合劑，然而，其等副作用例如分別對於氫氧化鋁之骨質及中樞神經系統毒性以及使用 CBB 的至多 50%病患中之高鈣血症，係限制了這些類型的磷酸鹽結合劑之使用。非鈣為主的結合劑(NCBBs)例如鹽酸司維拉姆(sevelamer hydrochloride)和碳酸司維拉姆(sevelamer carbonate)、鑭和碳酸鑭及鎂為主的結合劑係常用於治療高磷酸鹽血症。低劑量的 CBB 及 NCBB 組合、新的磷酸鹽結合劑如考來替藍(colestilan)、含鐵的磷酸鹽結合劑、腸及腎近曲小管(proximal tubule)鈉-磷酸鹽共轉運子之抑制劑如菸鹼酸或菸鹼醯胺或其他抑制劑如坦帕諾(tenapanor)(NHE3 抑制劑)亦可用於治療高磷酸血症(Spasovski Expert Opinion 2015, 2589-2599)。

最近，大量的活體內及活體外試驗已顯示除了骨化三醇(calcitriol)、骨化二醇(calcidiol)、副甲狀腺素激素(PTH)以外，纖維母細胞生長因子-23(FGF23)為磷酸鹽恆定之關鍵調節劑，且因而可為對付高磷酸鹽血症之良好標靶(Gattineni Am J Physiol Renal Physiol 2009, F282- F291)。

雖然高磷酸鹽血症特徵係在於無機磷酸鹽(Pi)的高血漿含量，但無機磷酸鹽對於細胞功能及骨骼礦物化極為重要。在成人中正常 Pi 攝取係在 800 至 1600 mg/天，無論 Pi 攝取的含量為何，大約 65%至 75%攝入的 Pi 係在小腸中被吸收，且此過程之激素調節僅在正常 Pi 恆定中扮演次要的角色。大多數吸收的 Pi 係排泄於尿液中，此表示 Pi 恆定及血漿 Pi 濃度主要係視調節小管 Pi 轉運之腎臟功能而定(Tenenhouse H.S. Annu. Rev. Nutr. 2005, 240-247)。

一般而言，SLC 蛋白質(SLC20 及 SLC34)的兩個家族之成員係作用為 Na^+-依賴性、次要-活性的共轉運蛋白以將 Pi 轉運通過細胞膜。SLC34 蛋白

質係在對於 Pi 恆定重要的特定器官中表現：NaPi-IIa (SLC34A1)及 NaPi-IIc (SLC34A3)係符合在腎臟近曲小管中 Pi 的再吸收之必要角色，且 NaPi-IIb (SLC34A2)係媒介腸中 Pi 的再吸收。SLC20 蛋白 PiT-1 (SLC20A1)、PiT-2 (SLC20A2)係無所不在地表現於所有組織中，且雖然通常被認為是「管家」轉運蛋白質，但組織特異性的活性、調控路徑及基因相關的病理生理學之發現係重新界定其等重要性(Foster et al. Molecular Aspects of Medicine 2013,386-395)。

Npt2a 係被鑑定為在腎臟內最重要的 Pi 轉運子且藉此而涉及 Pi 排泄之調控(Biber et al Annu. Rev. Physiol. 2013, 535-550)。因此，Np2ta 抑制劑藉由改變血管鈣化及血漿磷酸鹽含量可具有對付心血管(CV)-死亡率及 CV-發病率之潛力。

Npt2a 抑制劑係提供一種在罹患慢性腎臟疾病的病患及/或在罹患動脈性高血壓、心肥大、缺血性心臟疾病、周邊動脈疾病及視網膜病變的病患中對付血管鈣化之新穎方法。

為腸的鈉-依賴性磷酸鹽轉運子 Npt2b 抑制劑之化合物係敘述於 WO2012/006473、於 WO2012/006474、於 WO2012/006477、於 WO2012/054110、於 WO2013/062065、於 EP1465638、於 EP1815860、於 US6355823、於 WO2016/082751 及於 WO2013/082756 中。

經取代的嘧啶類係敘述例如於 US 9,163,017 B2 中用於治療 C 型肝炎、於 WO2014152716 A1 中用於治療及預防病毒感染、於 EP1841760B1 中作為激酶抑制劑用於治療癌症及於 WO2014181287A1 中用於治療發炎性疾病、自體免疫病症及其他相關病症。

然而，此技藝狀態並未敘述如本文中所述及定義之本發明通式(I)之 6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺化合物。

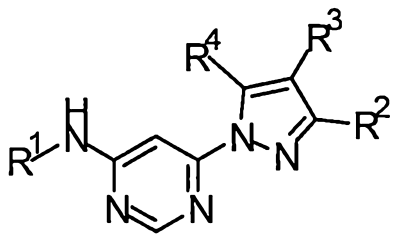
【發明內容】

目前已發現本發明之化合物具有令人意外及有利的性質且此構成本發明基礎。

特定而言，本發明之化合物已令人意外地被發現由於其等 Npt2a 抑制潛力係有效地降低血將磷酸鹽含量且增加尿液 Pi 排泄。此外，本發明之化合物令人意外地已被發現由於其等抑制潛力係有效地降低磷酸鹽含量且增加尿液 Pi 排泄。另外，本發明化合物令人意外地已被發現藉由抑制 Npt2a 而有效抑制血管鈣化及顯著地降低 FGF-23 及甲狀腺激素含量，且因而可用於治療或預防與高磷酸鹽血症相關的疾病及/或病況、具有不平衡磷酸鹽恆定的病患、升高的血漿 FGF23 含量、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化(media calcifications)包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化(intima calcification)、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變(renal dystrophy)、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿(hypophosphaturia)、副甲狀腺功能亢進症(hyperparathyroidism)、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病(Kawasaki disease)、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤(pseudoxanthoma elasticum))、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血(P-thalassemia)、鈣化防禦症(calciphylaxis)、異位性骨化症(heterotrophic ossification)、未足月胎盤鈣化(preterm placental calcification)、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症(morbus fahr)、微鈣化(mircocalcification)及主動脈瓣膜鈣化。

發明說明

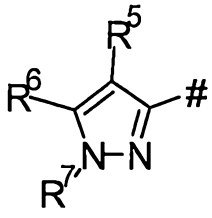
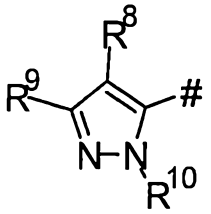
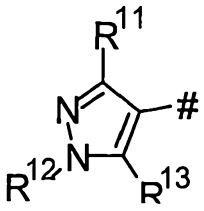
本發明係提供下式之化合物



(I),

其中

R^1 代表下式之基團



或


其中

\# 代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環及(C_1-C_4)-烷基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$-NR^{14}R^{15}$、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{14} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{15} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{14} 及 R^{15} 與其等連接的氮原子一起形成 4 至 5-員雜環，

其中該 4 至 5-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基三氟甲基、二氟甲基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

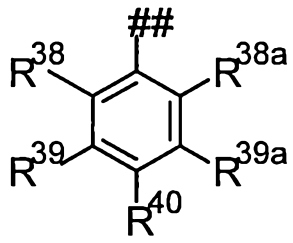
其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^6 代表 6-員雜芳基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、4-至 8-員雜環或(C_4-C_8)-環烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38a} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39a} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40} 代表氫原子、鹵素、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經選擇地至多五個氟原子取代，

其中

n 代表 0 或 1，

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16} 及 R^{17} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 8-員雜環，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及至多五個氟原子，

其中該 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選擇地至多五個氟原子取代，

其中該(C_4-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經(C_3-C_6)-環烷基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^7 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、苯基、5-至 6-員雜芳基或(C_1-C_4)-烷基磺醯基，

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列之基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環、羥基、$-NR^{20}R^{21}$、(C_1-C_4)-烷氧基或苯甲氧基，及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、羥基及至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{21} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{20} 及 R^{21} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其限制條件為若 R^5 為(C_1-C_4)-烷氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 6-員雜芳基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 4-至 8-員雜環，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自下列之基團：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環、(C_1-C_4)-烷基羰基及苯基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$-NR^{22}R^{23}$ (C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{22} 及 R^{23} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

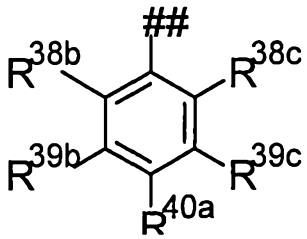
及

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基及三氟甲氧基，

R^9 代表 6-員雜芳基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、$(C_3\text{-}C_8)$-環烷基、4-至 8-員雜環或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

或

代表下是之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子, 鹵素或甲基，

R^{38c} 代表氫原子, 鹵素或甲基，

R^{39b} 代表氫原子、氰基、氟或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基硫烷基，

R^{39c} 代表氫原子、氰基、氟或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基硫烷基，

R^{40a} 代表氫原子、鹵素、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、$(C_1\text{-}C_4)$-

烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、4-至 6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

n 代表 0 或 1,

R^{16a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16a} 及 R^{17a} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 8-員雜環，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 6-員雜芳基基團係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_3-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基，氰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經(C_3-C_6)-環烷基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_5)-環烷基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、5-員雜芳基、$-NR^{28}R^{29}$、(C_1-C_4)-烷氧基或苯甲氧基，及選擇地經至多五個氟原子取代及係選擇地額外經羥基取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{29} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{28}及R^{29}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該5-員雜芳基係選擇地經(C_1-C_4)-烷基取代，

其限制條件為若R^9為6-員雜芳基，則R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^9為2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^9為4-至8-員雜環，則R^{10}係與氫不同，

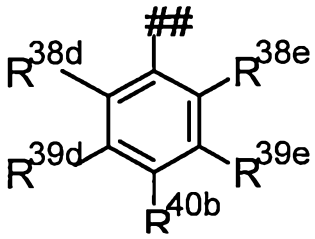
其限制條件為若R^8為(C_1-C_4)-烷氧基，則R^{10}係與氫不同，

R^{11} 代表選自氫原子、氟原子、氯原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^{12} 代表6-員雜芳基基團、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、(C_4-C_8)-環烷基或(C_1-C_4)-烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38e} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39d} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39e} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40b} 代表氫原子、鹵素、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、4-至6-員雜環、

環丙基或環丁基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

n 代表 0 或 1，

R^{16a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基,

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16a} 及 R^{17a} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 8-員雜環，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 6-員雜芳基基團係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-

烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_4-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基或氰基及選擇地至多五個氟原子，

R^{13} 代表選自氫原子、氟原子、氯原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及至多五個氟原子取代，

R^2 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、(C_1-C_4)-烷氧基、環丙基及選擇地至多五個氟原子，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、鹵素原子、氰基、羥基、硝基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、(C_1-C_4)-烷基硫烷基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_6)-環烷基、4-至6-員雜環、5-至6-員雜芳基、-$(CH_2)_qC(=O)$-$NR^{34}R^{35}$、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-NH-C(=O)-OR^{37a}、-$N(CH_3)$-C(=O)-OR^{37a}-NH-C(=O)-R^{37}、-$N(CH_3)$-C(=O)-R^{37}、(C_1-C_4)-烷基羰基、(C_1-C_4)-烷基羰基氧基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_6)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基、4-至6-員雜環、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及環丙基及選擇地至多六個氟原子，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經(C_1-C_4)-烷基或環丙基及選擇地至多二個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經氰基、環丙基及至多五個氟原子取代，

其中單-(C_1-C_4)-烷基胺基之該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該二-(C_1-C_4)-烷基胺基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、羥基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、二氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基羰基、羥基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中

q　　代表 0 或 1，

R^{34}代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35}代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基或苯基，

或

R^{34}及 R^{35}與其等連接的氮原子一起形成 4-至 7-員雜環基環，

其中該 4-至 7-員雜環基環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、環丙基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中

R^{36}代表氫原子或甲基，

R^{37}代表氫原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

R^{37a}　代表甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

其限制條件為若 R^3 為 $-(CH_2)_qC(=O)-NR^{34}R^{35}$,$-O-C(=O)-NR^{36}R^{37}$ 、

-O-C(=O)-OR^{37a} 、 -$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$ 、 -NH-C(=O)-OR^{37a} 、 -NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$ 、 -$N(CH_3)$-C(=O)-OR^{37a}-NH-C(=O)-R^{37} 或-$N(CH_3)$-C(=O)-R^{37}，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^2 及 R^4 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^6 及 R^9 係與 6-員雜芳基不同，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員氮雜環、4-至 7-員氧雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員氮雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 7-員氧雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其限制條件為若 R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 4-至 7-員氮雜環，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成的 4-至 7-員氮雜環之氮原子係經(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及羥基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其限制條件為若R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 4-至 7-員氮雜環，則R^7及R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^7及R^{10}為氫，則R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成的 4-至 7-員氮雜環之氮原子係經(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

「經取代」一詞係表示指定的原子或基團上之一或多個氫原子被由指明的基團之選擇而替代，倘若在現存情況下指定的原子的正常原子價並未超出。取代基之組合及/或變數為可允許的。

「選擇地經取代」一詞係表示取代基數目可相等或不同於 0。除非另外指明，選擇地經取代得基團係經藉由以非氫的取代基在任何可得的碳原子或雜原子上取代氫原子所可能容納如此多的取代基所取代。通常地，選擇得取代基之數目當存在時可能為 1、2、3、4 或 5，特別是 1、2 或 3。

如本文中所使用，例如在本發明的通式(I)化合物之取代基的定義中，「一或多個」一詞係表示「1、2、3、4 或 5 個，特別是 1、2、3 或 4 個，更特別是 1、2 或 3，甚至更特別是 1 或 2」。

當根據本發明的化合物中基團經取代時，除非另外指明，該等基團可能經取代基單-取代或多-取代。在本發明範疇中，重複出現的所有基團之意義係彼此獨立的，在根據本發明化合物中的基團可能經一、二或三個相同或不同取代基所取代。

如本文中所使用，側氧基取代基係代表氧原子，其經由一雙鍵與碳原子或硫原子鍵結。

「環取代基」一詞係表示與芳族或非芳族環連接的取代基，其替代該環上的可得氫原子。

「包含」一詞當使用於說明書中時係包括「由…組成」。

若在本文中任何項目係指稱「如此處所述」，其表示其可於本文中任何地方被提及。

在本文中所提及的名詞具有下列意義：

「鹵素原子」名詞係表示氟、氯、溴或碘原子，特別是氟、氯或溴原子，甚至更特別是氟或氯。

「C_1-C_4-烷基」及「C_1-C_6-烷基」名詞係表示具有 1、2、3 或 4 個碳原子及 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之線形或分支的飽和、單價烴基團，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或 1,3-二甲基丁基基團或其異構物。特別地，該基團具有 1、2、3 或 4 各碳原子(“C_1-C_4-烷基”)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基基團，更特別地 1、2 或 3 個碳原子(“C_1-C_3-烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基基團。

「(C_1-C_4)-烷基硫烷基(sulfanyl)」名詞係表示式(C_1-C_6-烷基)-S-之線形或分支的飽和、單價基團，其中「C_1-C_4-烷基」名詞係如上所定義，例如甲基硫烷基、乙基硫烷基、丙基硫烷基、異丙基硫烷基、丁基硫烷基、二級丁基硫烷基、異丁基硫烷基、三級丁基硫烷基團。

「C_1-C_4-烷氧基」名詞係表示式(C_1-C_6-烷基)-O-之線形或分支的飽和、單價基團，其中「C_1-C_4-烷基」名詞係如上所定義，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、異丁氧基、三級丁氧基或其異構物。

「C_3-C_6-環烷基」及「C_5-C_6-環烷基」名詞係表示飽和、單價之單-或雙環烴環，其含有 3、4、5 或 6 個碳原子("C_3-C_6-環烷基")。該 C_3-C_6-環烷基基團為例如單環烴環，如環丙基、環丁基、環戊基或環己基基團，或雙環烴環。「3-至 6-員環烷基」名詞係等同於「C_3-C_6-環烷基」，因此，「4-員環烷基基團」具有與「C_4-環烷基基團」相同之意義。

「(C_3-C_6)-環烷基」及「C_3-C_8-環烷基」名詞係表示飽和、單價之單-或雙環烴環，其含有 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子("C_3-C_8-環烷基")。該 C_3-C_8-環烷基為例如單環烴環，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基基團，或雙環烴環，例如雙環[4.2.0]辛基或八氫並環戊二烯基(octahydropentalenyl)。

「3-至 6-員雜環」、「4-員雜環」、「4-至 6-員雜環」、「5-至 6-員雜環」、「3-至 8-員雜環」及「4-至 8-員雜環」名詞係表示分別具有 3 至 8、4 至 8、3 至 6、4 至 6、或 4 或 5 或 6 個總環原子之單環、飽和的雜環，其含有一或二個相同或不同支來自 N、S 或 O 系列的環雜原子，該雜環烷基基團可能經由碳原子之任一者與分子其他部分連接。含有至少一個環氮原子之雜環烷基基團可稱為氮雜-雜環烷基，分別地，含有至少一個環氧原子之雜環烷基基團可稱為氧雜-雜環烷基。特別地，氮雜-雜環烷基僅含有環氮原子且氧雜-雜環烷基僅含有環氧原子。

該雜環，非限制於此，可為 4-員環，舉例而言，例如吖丁啶基、氧雜環丁烷基(oxetanyl)或硫咀基(thietanyl)；或 5-員環，舉例而言，例如四氫呋

喃基、1,3-二氧戊環基(dioxolanyl)、硫雜環戊烷基(thiolanyl)、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、1,1-二氧負離子基硫雜環戊烷基(dioxidothiolanyl)、1,2-噁唑啶基、1,3-噁唑啶基或 1,3-噻唑啶基；或 6-員環，舉例而言，例如四氫哌喃基、四氫硫基哌喃基、六氫吡啶基、嗎啉基、二噻𠰌基(dithianyl)、硫代嗎啉基、六氫吡哄基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或 1,2-噁哄烷基；或 7-員環，舉例而言，例如氮呯基、1,4-二氮呯基或 1,4-噁氮呯基。

本發明內文中之「氮雜環基」及「氮雜環」名詞係表示為單環或雙環、飽和或部分不飽和的雜環(其具有明定的特定數目之環原子)，含有一氮原子及可額外含有一或二個來自 N、O、S、SO 及/或 SO_2 之群組的其他環雜原子且其經由環氮原子而連接。較佳實施例包括：吡咯啶基、吡唑啶基、六氫吡啶基、六氫吡哄基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基硫代嗎啉基、六氫氮呼基、六氫-1,4-二氮呼基、1,2,3,4-四氫異喹啉啉基、1,2,3,4-四氫喹啉啉基、吲哚啉基、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、9-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、3-氮雜二環[4.1.0]庚烷基及奎寧環基。

本發明內文中「氧雜環基」及「氧雜環」名詞係表示單環或雙環、飽和或部分不飽和的雜環(其具有明定的特定數目之環原子)，含有一氮原子及可額外含有一或二個來自 N、O、S、SO 及/或 SO_2 之群組的其他環雜原子。

「5-至 6-員雜芳基」、「5-員雜芳基」及「6-員雜芳基」係表示分別具有 5 至 6 或 5 或 6 個總環原子、5 或 6 個環原子之單價、單環芳族環，其含有至少一個環雜原子及選擇地一、二或三個選自 N、O 及/或 S 系列之其他環雜原子，且其可經由環碳原子或選擇地經由環氮原子(若價位允許時)所鍵結。

該雜芳基基團可為 5-員雜芳基，舉例而言，例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基；或為 6-員雜芳基基團，舉例而言，例如吡啶基、嗒哄基、嘧啶基、吡哄基或三哄基；或為三環雜芳基基團，舉例而言，例如咔唑基、吖啶基或啡哄基。

本發明內文中之單-(C_1-C_4)-烷基胺基係表示具有一個含有 1、2、3 或 4

個碳原子的直鏈或分支烷基取代基之胺基基團，例如甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基及三級丁基胺基。

本發明內文中之二-(C_1-C_4)-烷基胺基係表示具有二個相同或不同之各含有 1、2、3 或 4 個碳原子的直鏈或分支烷基取代基之胺基基團，例如 N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基、N-甲基-N-正丙基胺基、N-異丙基-N-甲基胺基、N-異丙基-N-正丙基胺基、N,N-二異丙基胺基、N-正丁基-N-甲基胺基及 N-三級丁基-N-甲基胺基。

本發明內文中之(C_1-C_4)-烷基羰基係表示經由羰基基團[-C(=O)-]鍵結至分子其他部分之具有 1、2、3 或 4 個碳原子的直鏈或分支烷基，例如乙醯基、丙醯基、正丁醯基、異丁醯基、正戊醯基及三甲基乙醯基。

本發明內文中之(C_1-C_4)-烷氧基羰基係表示經由羰基基團[-C(=O)-]鍵結至分子其他部分之具有 1、2、3 或 4 個碳原子的直鏈或分支烷氧基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基及三級丁氧基羰基。

本發明內文中之單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基係表示經由羰基基團[-C(=O)-]鍵結至分子其他部分且其具有一個含有 1、2、3 或 4 個碳原子的直鏈或分支烷基取代基之胺基基團，例如甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、正丙基胺基羰基、異丙基胺基羰基、正丁基胺基羰基及三級丁基胺基羰基。

本發明內文中之二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基係表示經由羰基基團[-C(=O)-]鍵結至分子其他部分且其具有二個相同或不同之在各情況下含有 1、2、3 或 4 個碳原子的直鏈或分支烷基取代基之胺基基團，例如 N,N-二甲基胺基羰基、N,N-二乙基胺基羰基、N-乙基-N-甲基胺基羰基、N-甲基-N-正丙基胺基羰基、N-異丙基-N-甲基胺基羰基、N,N-二異丙基胺基羰基、N-正丁基-N-甲基胺基羰基及 N-三級丁基-N-甲基胺基羰基。

本發明內文中之側氧基取代基係經由雙鍵鍵結至碳原子之氧原子。

通常來說且除非另外提及，雜芳基或雜亞芳基基團包括其所有可能的異構形式，例如關於分子其他部分鏈聯點之互變異構物及位置異構物。因此，對於一些說明性之非限制的實施例，吡啶基一詞包括吡啶-2-基、吡啶

-3-基及吡啶-4-基；或噻吩基一詞包括噻吩-2-基及噻吩-3-基。

如本文中使用之「C_1-C_4」名詞，例如在「C_1-C_4-烷基」、「C_1-C_4-烷氧基」、或「C_1-C_4-烷基硫烷基」的定義內文中，係表示具有 1 至 4 個有限數目的碳原子、即 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基基團。

如本文中所使用之「C_1-C_6」名詞，例如在「C_1-C_6-烷基」的定義內文中，係表示具有 1 至 6 個有限數目的碳原子、即 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基基團。

此外，如此所使用，本文中所使用之「C_3-C_6」名詞，例如在「C_3-C_6-環烷基」的定義內文中，係表示具有 3 至 6 個有限數目的碳原子、即 3、4、5 或 6 個碳原子之環烷基基團。

另外，如此所使用，本文中所使用之「C_3-C_8」名詞，例如在「C_3-C_8-環烷基」的定義內文中，係表示具有 3 至 8 個有限數目的碳原子、即 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環烷基基團。.

當給予數值的範圍時，該範圍係涵蓋各數值及在該範圍下之次範圍。

舉例而言：

「C_1-C_4」包含 C_1、C_2、C_3、C_4、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_4、C_2-C_3 及 C_3-C_4；

「C_1-C_3」包含 C_1、C_2、C_3、C_1-C_3、C_1-C_2 及 C_2-C_3；

「C_2-C_4」包含 C_2、C_3、C_4、C_2-C_4、C_2-C_3 及 C_3-C_4；

「C_3-C_6」包含 C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5 及 C_5-C_6；

如本文所使用，「離去基」名詞係表示在化學反應中經置換形成穩定物質，隨身帶著成鍵電子之原子或一組原子。特別是，這類離去基係選自包含以下之群組：鹵化物，特別是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物，(甲基磺醯基)氧基(甲磺酸(酯))，Ms)，[(三氟甲基)磺醯基]氧基(三氟甲磺酸(酯))，Tf)，[(九氟丁基)磺醯基]氧基(nonaflate，Nf)，(苯基磺醯基)氧基，[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基，[(4-溴苯基)磺醯基]氧基，[(4-硝基苯基)磺醯基]氧基，[(2-硝基苯基)磺醯基]氧基，[(4-異丙基苯基)磺醯基]氧基，[(2,4,6-三

異丙基苯基)磺醯基]氧基，[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基，[(4-三級丁基-苯基)磺醯基]氧基及[(4-甲氧基苯基)磺醯基]氧基。

通式(I)化合物可能呈同位素變體型式。本發明因此包括通式(I)化合物之一或多種同位素變體，特別是通式(I)之含氘化合物。

化合物或試劑之「同位素變體」名詞係定義為顯現構成此化合物的非天然比例之一或多種同位素之化合物。

「通式(I)化合物之同位素變體」之定義為顯現構成此化合物的非天然比例之一或多種同位素之通式(I)化合物。

「非天然比例」之表達係表示此同位素之比例高於其天然豐度(abundance)。此內文中應用之同位素的天然豐度係敘述於"Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998。

此等放射性同位素之實施例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴、及碘之安定及放射性同位素，例如分別為 ^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I及^{131}I。

關於治療及/或預防本文中明確界定之病症，通式(I)化合物之同位素變體較佳含有氘(「通式(I)之含氘化合物」)。以其中併入一或多個放射性同位素(例如 ^{3}H 或 ^{14}C)之通式(I)化合物之同位素變體係有用於例如藥物及/或受質組織分佈研究中。由於其等容易併入及可檢測性，此等同位素係特別較佳的。發射正子之同位素例如 ^{18}F 或 ^{11}C 可被併入於通式(I)化合物中。這些通式(I)化合物之同位素變體係可用於活體內顯影應用上。含氘與含 ^{13}C 之通式(I)化合物可用於臨床前或臨床研究內文之質譜分析中。

通式(I)化合物之同位素變體可通常可經由熟習此項技術者已知之方法，例如本文中流程及/或實施例所述者，藉由將試劑替代為該試劑之同位素變體、較佳係含氘的試劑而製備。視所欲之氘化位點而定，在一些情況下來自 D_2O 之氘可直接併入化合物中或併入可用於合成此等化合物之試劑中(Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Eur. J., 2007, 13,

4052)。氘氣亦可為用於將氘併入分子之有用試劑。一種併入氘之快速途徑為烯烴鍵(H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889)及炔鍵(N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron Letters, 2011, 52, 3865)之催化性氘化法。於氘氣之存在下使用金屬催化劑(亦即 Pd、Pt 及 Rh)可用於在含有官能基之烴類中直接交換氘為氫(J. G. Atkinson et al., US 專利號 3966781)。各種不同氘化試劑與合成建構組元係市面上可得自例如 C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及 CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA 之公司。關於氘-氫交換之此現行技術係提供於例如 Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990；R. P. Hanzlik et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 160, 844, 1989；P. J. Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987；M. Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1995；J. Atzrodt et al., Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744；K. Matoishi et al., Chem. Commun. 2000, 1519–1520；K. Kassahun et al., WO2012/112363 中。

「通式(I)之含氘化合物」名詞係定義為通式(I)化合物，其中一或多個氫原子被一或多個氘原子置換，且其中通式(I)化合物中各氘化位置上氘的豐度高於氘之天然豐度（其為約 0.015%）。特定言之，通式(I)之含氘化合物中，通式(I)化合物中各氘化位置上氘於此（等）位置的豐度高於 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或 80%，較佳係高於 90%、95%、96%或 97%，甚至更佳為高於 98%或 99%。咸了解各氘化位置上氘豐度與其他氘化位置之氘豐度係彼此獨立的。

一或多個氘原子選擇性併入通式(I)化合物中可能改變物化性質(例如，分子之酸性[C. L. Perrin, et al.,J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490；A. Streitwieser et al., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2759]、鹼性[C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641；C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008；C. L. Perrin in Advances in Physical Organic Chemistry, 44, 144]、親脂性[B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])及/或代謝型態，

且可改變母化合物對代謝物之比例或代謝物形成之量。此等變化可能產生特定治療優點且因而在一些狀況下為較佳者。已報導當改變代謝物之比例時，會降低代謝與代謝轉換之速率(A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102；D. J. Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 1999, 77, 79)。在曝露至母藥物及代謝物之這些變化對於通式(I)之含氘化合物之藥效學、耐受性及功效具有重要的影響。在一些情況下，氘取代會降低或消除不欲或有毒之代謝物之形成，並增進所欲代謝物之形成(例如，Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410；Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在其他情況中，氘化之主要效應為降低全身清除速率。因此，可增加化合物之生物半衰期。潛在之臨床效益會包括維持全身曝露量之能力且降低高峰值及提高谷底值。此將會降低副作用及增進功效，其視特定化合物之藥物動力學/藥效學關係而定。此氘效應之實施例為 ML-337(C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)與歐丹卡特(odanacatib)(K. Kassahun et al., WO2012/112363)。亦有其他情況已被報導，其中降低代謝速率係造成藥物之曝露增加，但不會改變全身清除速率(例如，羅非昔布(Rofecoxib)：F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295；特帕威(Telaprevir)：F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。顯示此效應之氘化藥物可能具降低之給藥要求(例如，較低數目的劑量或較低劑量以達到所欲效應)及/或產生較少代謝物負擔。

通式(I)化合物可能具有用於代謝之多重潛在攻擊位點。為了使對物化性質與代謝型態之上述效應最佳化，可選擇具有某些一或多個氘-氫交換形態之通式(I)之含氘化合物。特定言之，通式(I)之含氘化合物之氘原子係連接至通式(I)化合物之碳原子及/或位在通式(I)化合物那些位點，其用於代謝酵素(例如，細胞色素 P_{450})攻擊的位點。

在另一具體實施例中，本發明關於具有 1、2、3 或 4 個氘原子、特別是具有 1、2 或 3 個氘原子之通式(I)之含氘化合物。

當本文使用化合物、鹽類、多形體、水合物、溶劑合物及類似者之複

數形式時，此亦欲表示單一化合物、鹽類、多形體、水合物、溶劑合物或類似者。

「穩定化合物」或「穩定結構」係表示足夠穩固而在自反應混合物分離至有用純度且調配成有效治療劑之後繼續存在的化合物。「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固而在自反應混合物分離至有用純度且調配成有效治療劑之後繼續存在的化合物。

視所欲各種取代基之位置及性質而定，本發明之化合物選擇地含有一或多個不對稱中心。一或多個不對稱碳原子可能以(R)或(S)組態存在，從而在單一不對稱中心之狀況下產生外消旋混合物，且在多個不對稱中心之狀況下產生非鏡像異構物混合物。在某些情況下，不對稱性亦可能因繞指定鍵(例如鄰接特定化合物之兩個經取代芳環之中心鍵)之受限旋轉而存在。

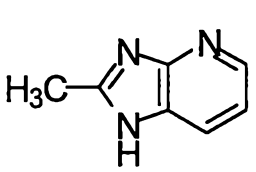
較佳的化合物為產生較理想生物活性之化合物。本發明化合物之經分離、純的或部分純化之異構物及立體異構物或者外消旋或非鏡像異構物混合物亦包括在本發明之範疇內。該等物質之純化及分離可由此技術中已知之標準技術來達成。

光學異構物可藉由根據習知方法，例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非鏡像異構物鹽或藉由形成共價非鏡像異構物來解析外消旋混合物而獲得。適當酸之實施例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸及樟腦磺酸。非鏡像異構物之混合物可基於其物理及/或化學差異性而藉由此技術中已知之方法(例如層析法或分段結晶法)分離成其個別非鏡像異構物。接著由經分離之非鏡像異構物鹽釋放光學活性鹼或酸。用於分離光學異構物之不同方法涉及對掌性層析法(例如使用掌性相之 HPLC 管柱)，其結合或不結合習知衍生法、最佳地選擇以最大程度地分離鏡像異構物。使用掌性相之適合的 HPLC 管柱係為市面上可得者，例如那些由 Diacel 製造，例如 Chiracel OD 及 Chiracel OJ 等，其皆可依常規選擇。亦可結合或不結合衍生法使用酵素促分離法。本發明之光學活性化合物亦同樣可利用光學活性起始物質藉由對掌性合成來獲得。

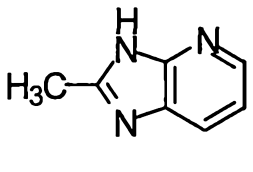
為將不同類型之異構物彼此區分，可參考 IUPAC 準則章節 E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

本發明包括本發明化合物之所有可能立體異構物，其呈單一立體異構物形式或呈該等立體異構物以任何比率之任何混合物形式，例如(R)-或(S)-異構物。本發明化合物之單一立體異構物(例如單一鏡像異構物或單一非鏡像異構物)之分離可藉由任何適合之現行技術方法(例如層析法，尤其是例如對掌性層析法)達成。

此外，本發明之化合物可能以互變異構物形式存在。舉例而言，含有例如咪唑並吡啶部分作為雜芳基之任何本發明化合物可以 1H 互變異構物或 3H 互變異構物或甚至兩種互變異構物以任何量之混合物存在，亦即：

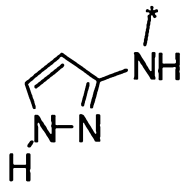


1H 互變異構物

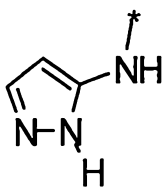


3H 互變異構物

此外，在合成 1H-吡唑基團的過程中，形成 1H-吡唑-3-基互變異構物乙及其互變異構物 1H-吡唑-5-基互變異構物。



1H-吡唑-3-基互變異構物



1H-吡唑-5-基互變異構物

本發明包括本發明化合物之所有可能互變異構物，其呈單一互變異構物形式或呈該等互變異構物以任何比例之任何混合物形式。

本發明亦涵蓋本發明化合物之有用形式，例如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽類，特別是醫藥上可接受的鹽及/或共沉澱物。

本發明之化合物可以水合物或以溶劑合物存在，其中本發明之化合物含有極性溶劑、特別是例如水、甲醇或乙醇作為化合物晶格之結構要素。極性溶劑、特別是水之量可能以化學計量或非化學計量比例存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之狀況下，可能分別為半-(hemi-)、(半-(semi-))、單-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶劑合物或水合物。本發明包括所有該

等水合物或溶劑合物。

此外，本發明化合物可能以游離形式存在，例如以游離鹼或以游離酸或以兩性離子形式存在，或可以鹽形式存在，特別是以游離酸形式存在。該鹽可為任何鹽，有機或無機加成鹽，特別是任何醫藥上可接受之有機或無機加成鹽，其為藥劑學中常用者、或其可例如用於分離或純化本發明化合物。

「醫藥上可接受之鹽類」名詞係指本發明化合物之無機或有機酸加成鹽。例如，參見 S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

本發明化合物之合適的醫藥上可接受之鹽類可為例如在鏈中或在環中帶有氮原子且例如具有足夠鹼性之本發明化合物的酸加成鹽，例如具有以下無機酸或「礦物酸」之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、重硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸；例如，或具有以下有機酸之酸加成鹽：甲酸、醋酸、乙醯醋酸、丙酮酸、三氟醋酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸酸、巴莫酸、果膠酯酸、過硫酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、衣康酸、胺基磺酸、三氟甲磺酸、十二基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、肥酸、海藻酸、馬來酸、富馬酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗壞血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

此外，具有足夠酸性的本發明化合物之另一合適的醫藥上可接受之鹽類係為鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣、鎂或鋰鹽)、銨鹽或鋅鹽、或衍生自銨鹽或來自具有 1 至 20 個碳原子的一級胺、二級胺或三級胺之銨鹽，例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲基胺基乙醇、二乙基胺基乙醇、三(羥基甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲胺、*N*-甲基嗎啉、精胺酸、離

胺酸、1,2-伸乙基二胺、*N*-甲基六氫吡啶、*N*-甲基-葡糖胺、*N,N*-二甲基-葡糖胺、*N*-乙基-葡糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、肌胺酸、絲胺醇、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丙三醇，或具有四級銨離子之具有 1 至 20 個碳原子之鹽類，例如四甲基銨、四乙基銨、四(正丙基)胺、四(正丁基)銨、*N*-苯甲基-*N,N,N*-三甲基銨、膽鹼或苄烷銨(benzalkonium)。

根據第一方面之較佳具體實施例，本發明係涵蓋如上所述通式(I)、(I-C)化合物之醫藥上可接受的鹽類，其為鹼金屬鹽、特別是鈉或鉀鹽，或為衍生自有機三級胺之銨鹽、特別是膽鹼。

熟習此項技術者將進一步認識到，所主張化合物之酸加成鹽可能藉由使化合物與適當無機或有機酸經由多種已知方法中任一者之反應來製備。或者，藉由使本發明化合物與合適的鹼經由多種已知方法反應來製備本發明之酸性化合物之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽。

本發明包括本發明化合物之所有可能的鹽類，其呈單一鹽類或呈該等鹽類以任何比例的任何混合物。

在本文中，特別是在合成本發明之中間體及實施例之實驗部分中，當化合物係以與對應鹼或酸之鹽形式提及時，在大多數情形下如藉由各別製備及/或純化方法獲得之該鹽形式之確切化學計量組成係為未知的。

除非另外指明，否則與鹽相關之化學名稱或結構式之後綴字(例如「鹽酸鹽」、「三氟醋酸鹽」、「鈉鹽」或「x HCl」、「x CF_3COOH」、「x Na+」)係表示鹽形式，並未指定該鹽形式之化學計量。

此類似地適用於以下情形：已藉由所述製備及/或純化方法獲得合成中間體或實施例化合物或其鹽類之溶劑合物，例如具有未知化學計量組成之水合物(若定義時)。

如本文所使用，「活體內可水解之酯」名詞係表示本發明化合物之含有羧基或羥基的活體內可水解酯，例如在人類或動物體內水解產生母酸或醇的醫藥學上可接受之酯。羧基之醫藥上可接受之適合酯包括例如烷酯、環烷酯及選擇地經取代之苯基烷酯，特別是苯甲酯，C_1-C_6烷氧基甲酯，例如甲氧基甲酯，C_1-C_6 烷醯氧基甲酯，例如特戊醯氧基甲酯，酞酯，C_3-C_8

環烷氧基-羰氧基-C_1-C_6 烷酯，例如 1-環己基羰氧基乙基酯；1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯，例如 5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯；及 C_1-C_6 烷氧基羰氧基乙酯，例如 1-甲氧基羰氧基乙酯，且可在本發明化合物中之任何羧基處形成。

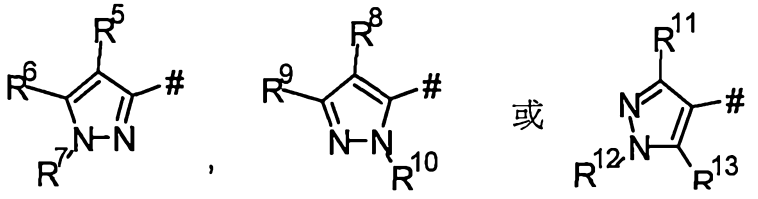
本發明化合物之含有羥基之活體內可水解酯包括無機酯(例如磷酸酯)及[α]-醯氧基烷基醚及相關化合物，其藉由活體內水解酯分解得到母羥基。[α]-醯氧基烷基醚之實施例包括乙醯氧基甲氧基及 2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。羥基之活體內可水解酯形成基團之基團選擇包括烷醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯基乙醯基、烷氧基羰基(得到碳酸烷酯)、二烷基胺甲醯基及 N-(二烷基胺基乙基)-N-烷基胺甲醯基(得到胺基甲酸酯)、二烷基胺基乙醯基及羧基乙醯基。本發明係涵蓋所有此類酯。

此外，本發明包括本發明化合物之所有可能的結晶形式或多形體，其為單一多形體或任何比例之一種以上多形體之混合物。

另外，本發明亦包括根據本發明之化合物的前藥。「前藥」名詞於此係稱為本身可在生物上有活性或無活性、但在其於體內之滯留時間期間轉化(例如以代謝或水解方式)成根據本發明的化合物之化合物。

較佳者為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



其中

\# 代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基、甲基羰基及乙基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：-$NR^{14}R^{15}$、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{14} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{15} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{14}及R^{15}與其等連接的氮原子一起形成 4 至 5-員雜環，

其中該 4 至 5-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、二氟甲基及選擇地至多五個氟原子，

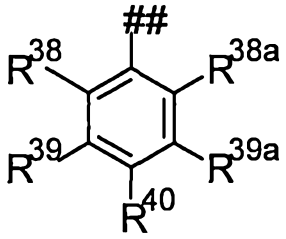
其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^6 代表吡啶基、嘧啶基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、(C_5-C_8)-環烷基或6-至 8-員雜環，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38a} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39a} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、(C_1-C_3)-烷基、(C_1-C_3)-烷氧基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_3)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多

五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_3)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

n 代表 0 或 1，

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{17} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{16} 及 R^{17} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該吡啶基及嘧啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基、

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基及乙基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 6-至 8-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_5-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及氰基、及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^7 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、甲基磺醯基或乙基磺醯基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、羥基、$-NR^{20}R^{21}$、甲氧基、乙氧基或苯甲氧基，及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經羥基及選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{21} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其限制條件為若 R^5 為甲氧基或乙氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為吡啶基或嘧啶基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 6-至 8-員雜環，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、甲基羰基、乙基羰基及(C_3-C_5)-環烷基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經甲氧基、$-NR^{22}R^{23}$ 及環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{22} 及 R^{23} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

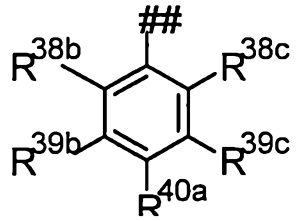
及

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^9 代表吡啶基、嘧啶基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、(C_5-C_8)-環烷基或6-至 8-員雜環或(C_1-C_4)-烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子, 鹵素或甲基，

R^{38c} 代表氫原子, 鹵素或甲基，

R^{39b} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39c} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、-$(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、(C_1-C_3)-烷基、(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、4-至 6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該(C_1-C_3)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_3)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

n 代表 0 或 1，

R^{16a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{17a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{16a}及R^{17a}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環

其中該4-至6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該吡啶基及嘧啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基及乙基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基、

其中該甲基及乙基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 6-至 8-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基、氰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_5-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及氰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基或(C_3-C_5)-環烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、2-甲基-2H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、$-NR^{28}R^{29}$、甲氧基、乙氧基或苯甲氧基及選擇地至多五個氟原子及選擇地額外經羥基取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{29} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其限制條件為若 R^9 為吡啶基或嘧啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^9 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^9 為 6-至 8-員雜環，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為甲氧基或乙氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

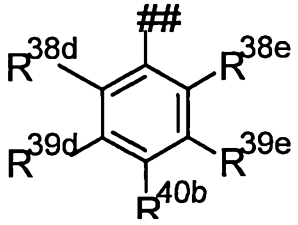
R^{11} 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{12} 代表吡啶基或 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子、氟或甲基，

R^{38e} 代表氫原子、氟或甲基，

R^{39d} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基羰基，

其中該吡啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基及甲氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基及甲氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{13} 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及選擇地經至多五個氟原子取代，

R^2 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基及乙氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基、乙氧基、環丙基及選擇地至多五個氟原子，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、(C_1-C_4)-烷基硫烷基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-NH-C(=O)-OR^{37a}、-$N(CH_3)$-C(=O)-OR^{37a}-NH-C(=O)-R^{37}、-$N(CH_3)$-C(=O)-R^{37}、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、-$(CH_2)_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲基羰基、乙基羰基、(C_1-C_4)-烷基羰基氧基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_6)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、4-至 6-員雜環及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經甲基、乙基或環丙基及選擇地至多二個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經羥基、甲氧基、乙氧基及選擇地至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經羥基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及選擇地至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及甲氧基及選擇地至多四個氟原子，

其中

q 為 0，

R^{34}代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35}代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{34}及R^{35}與其等連接的氮原子一起形成 4-至 7-員雜環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中

R^{36}代表氫原子或甲基，

R^{37}代表氫原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

R^{37a} 代表甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

其限制條件為若 R^3 為 -$(CH_2)_qC(=O)$-$NR^{34}R^{35}$、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-NH-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-$N(CH_3)$-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-R^{37}或-$N(CH_3)$-C(=O)-R^{37}，則R^7及R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^3為氰基，則R^2及R^4係與氫不同，

其限制條件為若R^3為氰基，則R^6及R^9係與 6-員雜芳基不同，

或

R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、5-至 7-員氮雜環、5-至 7-員氧雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 5-至 7-員氮雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 5-至 7-員氧雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

其限制條件為若R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 7-員氮雜環，則R^7及R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^7及R^{10}為氫，則R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 7-員氮雜環之氮原子係經甲基、乙基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、5-至 7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 5-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同

地取代：側氧基、甲基、乙基、丙基三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

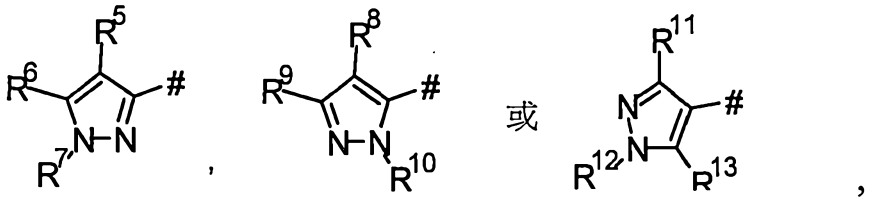
其限制條件為若 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 7-員氮雜環，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 7-員氮雜環之氮原子係經甲基、乙基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物，

較佳者為式(I)化合物，其中：

R^1 代表下式之基團



其中

\# 代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯，(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基及(C_3-C_5)-環烷基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、-$NR^{14}R^{15}$、環丙基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{14} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{15} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

或

R^{14}及R^{15}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經甲基或三氟甲基或選擇地經至多四個氟原子取代，

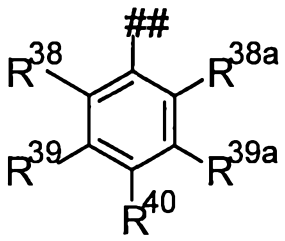
其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_3\text{-}C_5)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^6 代表吡啶基或$(C_5\text{-}C_8)$-環烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子、甲基或氟，

R^{38a} 代表氫原子，

R^{39} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{39a} 代表氫原子、氰基、氟或甲基硫烷基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

其中該甲基係選擇地經氰基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

n 代表0，

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{17} 代表(C_1-C_4)-烷基，

其中該吡啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_5-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及氰基，或選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^7 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經(C_3-C_6)-環烷基、甲氧基或乙氧基取代或選擇地經至多三個氟原子取代，

其限制條件為若R^5為甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則R^7係與氫不同，

其限制條件為若R^6為吡啶基，則R^7係與氫不同，

R^8 代表選自氯、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基及(C_3-C_5)-環烷基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基、$-NR^{22}R^{23}$、環丙基，或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表(C_1-C_4)-烷基，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

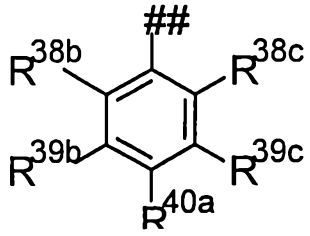
及

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^9 代表吡啶基或(C_5-C_8)-環烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子、甲基或氟，

R^{38c} 代表氫原子或氟，

R^{39b} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{39c} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基、4-至 6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該甲基係選擇地經氰基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

n 代表 0，

R^{16a} 代表氫原子，

R^{17a} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經甲基或選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該吡啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_5\text{-}C_8)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或

不同地取代：甲基、乙基、氰基或選擇地經至多五個氟原子，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基或環丙基，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基、甲氧基、乙氧基、2-甲基-2H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、$-NR^{28}R^{29}$或選擇地經至多三個氟原子取代，及選擇地額外經羥基取代，

其中該$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{29} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

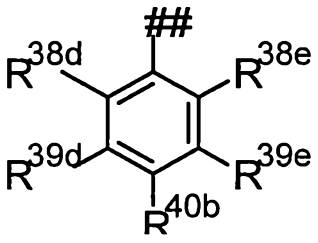
其限制條件為若R^9為吡啶基，則R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^8為甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則R^{10}係與氫不同，

R^{11} 代表環丙基、甲基或乙基，

其中該甲基或乙基係選擇地經環丙基取代或選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{12} 代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子或氟，

R^{38e} 代表氫原子，

R^{39d} 代表氫原子或氟，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氫原子、氟、氯或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經環丙基或選擇地經至多三個氟原子取代，

R^2 代表氫原子或甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、甲基硫烷基、乙基硫烷基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-N(CH_3)-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-NH-C(=O)-OR^{37a}、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環、5-員雜芳基、-(CH_2)$_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、4-至 6-員雜環及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經甲基、乙基或環丙基及選擇地經至多二個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經氰基、環丙基或選擇地至多三個氟原子取代，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經羥基取代或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經羥基或三氟甲基或選擇地經至多四個氟原子取代

其中該 5-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基及甲氧基，

其中

q 為 0，

R^{34}代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35}代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{34}及R^{35}與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中

R^{36}代表氫原子或甲基，

R^{37}代表氫原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

R^{37a}代表甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

其限制條件為若 R^3 為 -$(CH_2)_q$C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-N(CH_3)-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$或-NH-C(=O)-OR^{37a}，則R^7及R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^3為氰基，則R^2及R^4係與氫不同，

其限制條件為若R^3為氰基，則R^6及R^9係與吡啶基或嘧啶基不同，

或

R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、5-至 6-員氮雜環、5-至 6-員氧雜環、6-員雜芳基基團或苯基環，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基,

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員氮雜環係選擇地經側氧基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基、三級丁氧基羰基取代或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員氧雜環係選擇地經側氧基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧

基羰基及乙氧基羰基取代或選擇地經至多四個氟原子取代，

其限制條件為若 R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 6-員氮雜環，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 6-員氮雜環之氮原子係經甲基、乙基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代，

R^4 代表選自氫原子、$(C_1$-$C_4)$-烷基、環丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基之基團，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經選自羥基、甲氧基及環丙基之基團取代或選擇地經至多三個氟原子取代，

或

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、5-至 6-員雜環、6-員雜芳基基團或苯基環，

其中該 5-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、三級丁氧基羰基或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基、甲基、乙基、三氟甲基甲氧基羰基及乙氧基羰基，或選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中任何苯基及任何 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

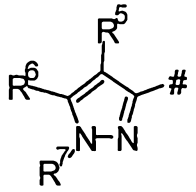
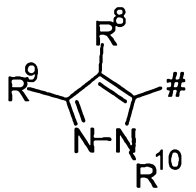
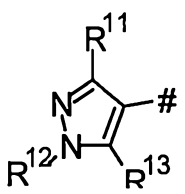
其限制條件為若 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 6-員雜環，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 6-員雜環之氮原子係經甲基、乙基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

較佳者為式(I)化合物，其中：

R^1 代表下式之基團



或

，

其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基或環丙基之基團，

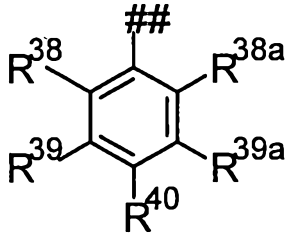
其中該甲基及乙基係選擇地甲氧基取代或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^6 代表 5-氟吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基或環己基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子或氟，

R^{38a} 代表氫原子，

R^{39} 代表氫原子，

R^{39a} 代表氫原子或氰基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

R^7 代表氫原子、甲基、乙基、環丙基甲基、2-環丙基乙基或 2,2-二氟

乙基，

其限制條件為若 R^5 為甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則 R^7 係與氫不同，

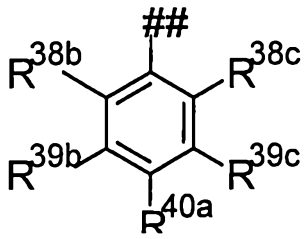
其限制條件為若 R^6 為 2-吡啶基，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

R^9 代表吡啶基或 4-氰基五環[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]辛-1-基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子或氟，

R^{38c} 代表氫原子，

R^{39b} 代表氫原子，

R^{39c} 代表氫原子，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基胺基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或環丙基，

其中該吡啶基係選擇地經氟、甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基取代，

R^{10} 代表氫原子、甲基、乙基、2,2-二氟乙基、環丙基甲基、環丁基甲基、2-環丙基乙基、2-環丙基-2-羥基丙基、2-環丙基-2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、或環丙基，

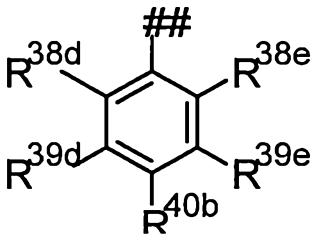
其中該甲基及乙基係選擇地經選自下列的基團取代：環丙基、甲氧基或選擇地至多三個氟原子及選擇地額外經羥基取代，

其限制條件為若 R^9 為吡啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為甲氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

R^{11} 代表甲基，

R^{12} 代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子，

R^{38e} 代表氫原子，

R^{39d} 代表氫原子，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氟或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子或甲基之基團，

R^2 代表氫原子、甲基或二氟甲基，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、乙基胺基、二甲基胺基、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-OR^{37a}、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、環丙基、環丁基、4-員雜環、1,3,4-噁二唑-2-基、2-(三氟甲基)-1,3-二氧戊環-2-基、-$(CH_2)_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、二甲基胺基、4-員氮雜環及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該 4-員氮雜環係選擇地經至多二個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多三個氟原子取代，

其中該環丙基及環丁基係選擇地經羥基取代，

其中該 4-員雜環係選擇地經羥基取代，

其中該 1,3,4-噁二唑-2-基係選擇地經甲基取代，

其中

q 為 0，

R^{34}代表甲基，

R^{35}代表甲基，

或

R^{34}及 R^{35}與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基及三氟甲基，

其中

R^{36}代表甲基，

R^{37}代表氫原子或甲基，

R^{37a} 代表甲基，

其限制條件為若 R^3 為 $-(CH_2)_qC(=O)-NR^{34}R^{35}$ $O-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-O-C(=O)-OR^{37a}$或$-NH-C(=O)-OR^{37a}$，則 R^7及 R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若 R^3為氰基，則 R^2及 R^4係與氫不同，

其限制條件為若 R^3為氰基，則 R^6及 R^9係與吡啶基不同，

或

R^2及 R^3與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、吡咯啶基、吡啶基或苯基環，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、三氟甲基及羥基，

其中該吡咯啶基係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

R^4 代表選自下列之基團：氫原子、甲基、2-羥基丙-2-基、氟甲基、二氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基，

或

R^3及 R^4與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、吡咯啶基環或六氫吡

啶基環、吡啶基或苯基環，

其中該吡咯啶基環係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

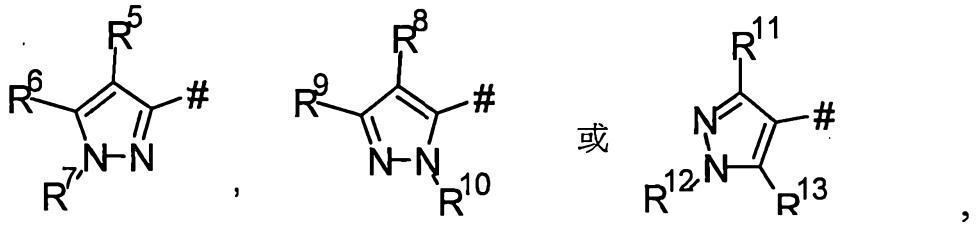
其中該六氫吡啶基係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基及甲基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5代表選自下列之基團：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_6)-環烷基、3-至 6-員雜環及(C_1-C_4)-烷基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、$-NR^{14}R^{15}$、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{14} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{15} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{14}及 R^{15}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及至多五個氟原子,

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^6 代表苯基或(C_4-C_6)-環烷基，

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及$-C(=O)-NR^{18}R^{19}$，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

n 代表 0 或 1，

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16}及R^{17}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 8-員雜環，

其中該 3-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

R^{18} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{19} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{18}及R^{19}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 8-員雜環，

其中該 3-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_4-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經(C_3-C_6)-環烷基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^7 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、苯基、5-至 6-員雜芳基或(C_1-C_4)-烷基磺醯基，

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環、$-NR^{20}R^{21}$、(C_1-C_4)-烷氧基或苯甲氧基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{21} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{20} 及 R^{21} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^8 代表選自鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、3-至 6-員雜環、(C_1-C_4)-烷基羰基及苯基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、-$NR^{22}R^{23}$、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{22} 及 R^{23} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

R^9 代表苯基、(C_4-C_6)-環烷基或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、羥基、-$(CH_2)_mNR^{24}R^{25}$、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及-C(=O)-$NR^{26}R^{27}$，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基取代及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

m 代表 0 或 1，

R^{24} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基,

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{25} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{24}及R^{25}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

R^{26} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{27} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{26}及R^{27}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 8-員雜環，

其中該 3-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_4-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經(C_3-C_6)-環烷基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_5)-環烷基、苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、3-至 6-員雜環、$-NR^{28}R^{29}$、(C_1-C_4)-烷氧基或苯甲氧基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{29} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{28} 及 R^{29} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^{11} 代表選自氫原子、氟原子、氯原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{12} 代表苯基、5-至 6-員雜芳基、(C_4-C_6)-環烷基或(C_1-C_4)-烷基，

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、羥基、$-(CH_2)_pNR^{30}R^{31}$、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及$-C(=O)-NR^{32}R^{33}$，

其中該(C_4-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

p 代表 0 或 1，

R^{30} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{31} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{30} 及 R^{31} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

R^{32} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{33} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{32}及R^{33}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 8-員雜環，

其中該 3-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^{13} 代表選自氫原子、氟原子、氯原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^2 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、(C_1-C_4)-烷氧基、環丙基及選擇地至多五個氟原子，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、鹵素原子、氰基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、3-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、$-(CH_2)_qC(=O)-NR^{34}R^{35}$、$(C_1-C_4)$-烷基羰基及$(C_1-C_4)$-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_6)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、 (C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基,及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基,及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中

q 代表 0 或 1，

R^{34} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35} 代表氫原子、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基或苯基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 7-員雜環基環，

其中該 3-至 7-員雜環基環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基、環丙基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基羰基及$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基羰基及$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基及三氟甲氧基，

R^4 代表選自氫原子、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基及$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基羰基及羥基之基團，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

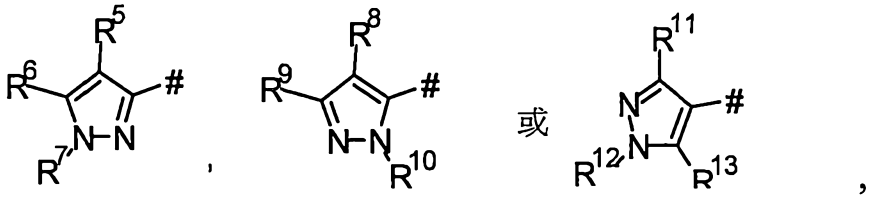
及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5代表選自下列之基團：氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環、甲基羰基及乙基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、$-NR^{14}R^{15}$、甲氧基、乙氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{14} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{15} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{14}及R^{15}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^6 代表苯基或環己基，

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、$-(CH_2)_rCN$、羥基、$-NR^{16}R^{17}$、(C_1-C_3)-烷基、(C_1-C_3)-烷氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及$-C(=O)-NR^{18}R^{19}$，

其中該(C_1-C_3)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_1-C_3)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

r 代表 0 或 1，

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{17} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{16}及R^{17}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多四個氟原子，

其中

R^{18} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{19} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{18}及R^{19}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 8-員雜環，

其中該 3-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多四個氟原子，

其中該環己基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多四個氟原子，

R^7 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_5)-環烷基、甲基磺醯基或乙基磺醯基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、4-至6-員雜環、$-NR^{20}R^{21}$、甲氧基、乙氧基或苯甲氧基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{21} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{20}及R^{21}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^8 代表選自氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環及苯基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經下列取代：羥基、甲氧基、$-NR^{22}R^{23}$ 及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{22}及R^{23}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中該苯基係選擇地經氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基取代，

R^9 代表苯基,環己基或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、$(CH_2)_tCN$、羥基、$-NR^{24}R^{25}$、(C_1-C_3)-烷基、(C_1-C_3)-烷氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及$-C(=O)-NR^{26}R^{27}$，

其中

t 代表 0 或 1，

其中該(C_1-C_3)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_1-C_3)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{24} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{25} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{24} 及 R^{25} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

R^{26} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{27} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{26} 及 R^{27} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 5-員雜環，

其中該 3-至 5-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環己基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^{10} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基或(C_3-C_5)-環烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、4-至6-員雜環、$-NR^{28}R^{29}$、甲氧基、乙氧基或苯甲氧基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{29} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{28} 及 R^{29} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^{11} 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{12} 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基及甲氧基羰基，

R^{13} 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{2} 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基及乙氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基、乙氧基、環丙基及選擇地至多五個氟原子，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、氰基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、$-C(=O)-NR^{34}R^{35}$、甲基羰基、乙基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_6)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基, 乙基及甲氧基及選擇地至多四個氟原子，

其中

R^{34} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成(C_3-C_7)-雜環基環，

其中該(C_3-C_7)-雜環基環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基 1、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

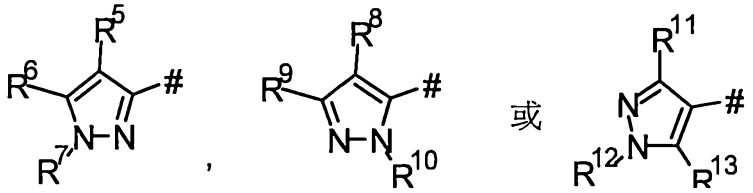
及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中：

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基及 4-至 6-員雜環之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基、$-NR^{14}R^{15}$、環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中

R^{14} 代表(C_1-C_4)-烷基，

R^{15} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{14}及 R^{15}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^6 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、羥基、$-NR^{16}R^{17}$、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及$-C(=O)-NR^{18}R^{19}$，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{16} 代表(C_1-C_4)-烷基，

R^{17} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{16}及 R^{17}與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多四個氟原子，

其中

R^{18} 代表(C_1-C_4)-烷基，

R^{19} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{18} 及 R^{19} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多四個氟原子，

R^7 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基、4-至 6-員雜環、$-NR^{20}R^{21}$ 及選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{21} 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

或

R^{20} 及 R^{21} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^8 代表選自氯、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、甲氧基、乙氧基、$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基及 4-至 6-員雜環之基團，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基、$-NR^{22}R^{23}$、環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中

R^{22} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{23} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

或

R^{22} 及 R^{23} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^9 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、羥基、-$NR^{24}R^{25}$、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及-C(=O)-$NR^{26}R^{27}$，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{24} 代表(C_1-C_4)-烷基，

R^{25} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{24} 及 R^{25} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

R^{26} 代表(C_1-C_4)-烷基，

R^{27} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{26} 及 R^{27} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 5-員雜環，

其中該 3-至 5-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^{10} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基或環丙基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環、-$NR^{28}R^{29}$ 及選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{29} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{28} 及 R^{29} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^{11} 代表環丙基或甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{12} 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^2 代表氫原子或甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、$-C(=O)-NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：羥基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及甲氧基及選擇地至多三個氟原子，

其中

R^{34} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 3-至 6-員雜環，

其中該 3-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成苯基或 4-至 6-員碳環，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、羥基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：羥基、甲氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

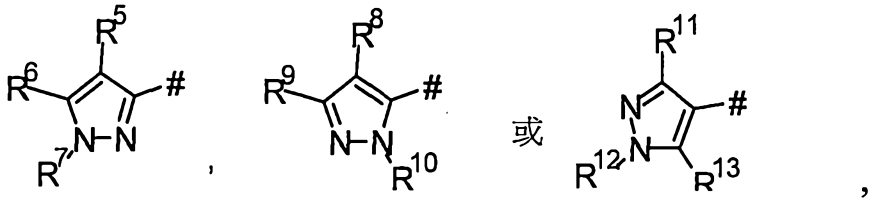
及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中，

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

R^6 代表苯基,

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^7 代表氫原子、甲基、乙基或環丙基，

其中該甲基及乙基係選擇地經環丙基及選擇地經至多三個氟原子取代，

R^8 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

R^9 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、甲基、乙基或環丙基，

其中該甲基及乙基係選擇地經環丙基及選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{11} 代表環丙基或甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{12} 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^2 代表氫原子或甲基，

R^3代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：羥基、乙氧基羰基及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及甲氧基及選擇地至多二個氟原子，

其中

R^{34} 代表氫原子、甲基或乙基，

R^{35} 代表甲基或乙基，

or

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基及三氟甲基，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成苯基或 5-至 6-員碳環，

其中該苯基係選擇地經一或二個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^4 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

或

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子相同或不同地取代，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經至多四個氟原子取代，

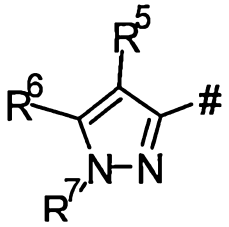
及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基各選擇地經一或二個氟原子取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



，

其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基或環丙基之基團，

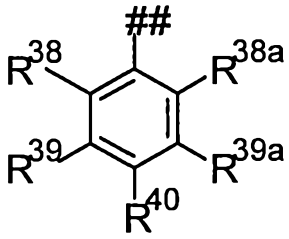
其中該甲基及乙基係選擇地經甲氧基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^6 代表 5-氟吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基或環己基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子或氟，

R^{38a} 代表氫原子，

R^{39} 代表氫原子，

R^{39a} 代表氫原子或氰基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

R^7 代表氫原子、甲基、乙基、環丙基甲基、2-環丙基乙基或 2,2-二氟乙基，

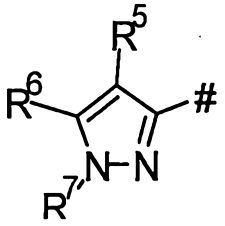
其限制條件為若 R^5 為甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 2-吡啶基，則 R^7 係與氫不同，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



，

其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基或環丙基之基團，

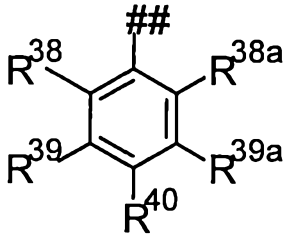
其中該甲基及乙基係選擇地經甲氧基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^6 代表 5-氟吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基或環己基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子，

R^{38a} 代表氫原子，

R^{39} 代表氫原子，

R^{39a} 代表氫原子，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

R^7 代表氫原子、甲基、乙基、環丙基甲基、2-環丙基乙基或 2,2-二氟乙基，

其限制條件為若 R^5 為甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 代表 5-氟吡啶-2-基或 6-三氟甲基吡啶-3-基，則 R^7 係與氫不同，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

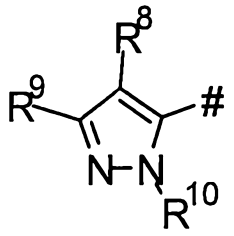
較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^5 代表甲基、乙基或甲氧基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團，

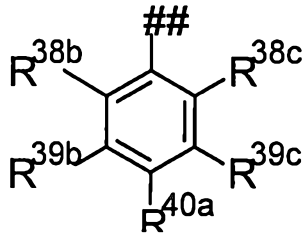


R^8 代表選自氯，甲基，乙基，甲氧基及環丙基之基團，

R^9 代表吡啶基或 4-氰基五環[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]辛-1-基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子或氟，

R^{38c} 代表氫原子，

R^{39b} 代表氫原子，

R^{39c} 代表氫原子，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基胺基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或環丙基，

其中該吡啶基係選擇地經氟、甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基取代，

R^{10} 代表氫原子、甲基、乙基、2,2-二氟乙基、環丙基甲基、環丁基甲基、2-環丙基乙基、2-環丙基-2-羥基丙基、2-環丙基-2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、或環丙基，

其中該甲基及乙基係選擇地經選自下列的基團取代：環丙基、甲氧基或選擇地至多三個氟原子，及選擇地額外經羥基取代，

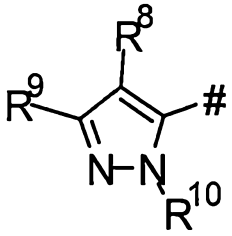
其限制條件為若 R^9 為吡啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為甲氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團，

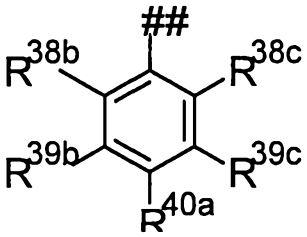


R^8 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

R^9 代表吡啶基或 4-氰基五環[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]辛-1-基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子，

R^{38c} 代表氫原子，

R^{39b} 代表氫原子，

R^{39c} 代表氫原子，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基胺基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或環丙基，

其中該吡啶基係選擇地經氟、甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基取代，

R^{10} 代表氫原子、甲基、乙基、2,2-二氟乙基、環丙基甲基、環丁基甲

基、2-環丙基乙基、2-環丙基-2-羥基丙基、2-環丙基-2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、或環丙基，

其中該甲基及乙基係選擇地經選自下列的基團取代：環丙基、甲氧基或選擇地至多三個氟原子，及選擇地額外經羥基取代，

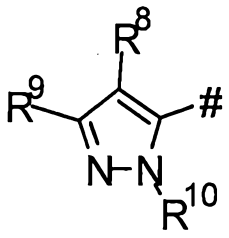
其限制條件為若 R^9 為吡啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為甲氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



R^8 代表係選自甲基, 乙基或甲氧基之基團，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^9 代表吡啶基，

其中該吡啶基係選擇地經氟、甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

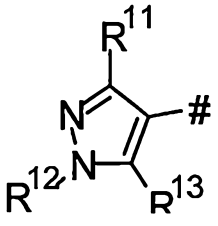
較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^9 代表 4-氰基五環[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]辛-1-基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

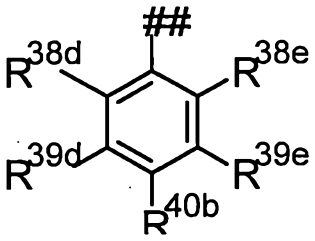
較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



R^{11} 代表甲基，

R^{12} 代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子，

R^{38e} 代表氫原子，

R^{39d} 代表氫原子，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氟或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子或甲基之基團，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^2 代表氫原子,甲基或二氟甲基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 代表選自下列之基團:氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、乙基胺基、二甲基胺基、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-OR^{37a}、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、環丙基、環丁基、4-員雜環、

1,3,4-噁二唑-2-基、2-(三氟甲基)-1,3-二氧戊環-2-基、-$(CH_2)_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、二甲基胺基、4-員氮雜環及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該4-員氮雜環係選擇地經至多二個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多三個氟原子取代，

其中該環丙基及環丁基係選擇地經羥基取代，

其中該4-員雜環係選擇地經羥基取代，

其中該1,3,4-噁二唑-2-基係選擇地經甲基取代，

其中

q 為0，

R^{34}代表甲基，

R^{35}代表甲基，

或

R^{34}及R^{35}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基及三氟甲基，

其中

R^{36}代表甲基原子，

R^{37}代表氫原子或甲基，

R^{37a} 代表甲基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成5-至6-員碳環、吡咯啶基、吡啶基或苯基環，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、三氟甲基及羥基，

其中該吡咯啶基係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^4 代表選自氫原子、甲基、2-羥基丙-2-基、氟甲基、二氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基之基團，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、吡咯啶基環或六氫吡啶基環、吡啶基基團或苯基環，

其中該吡咯啶基環係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

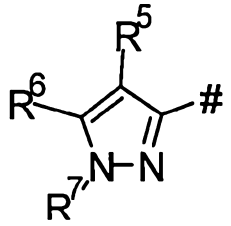
其中該六氫吡啶基環係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基及甲基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



，

其中

代表與胺基基團的連接點，

R^5 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

R^6 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

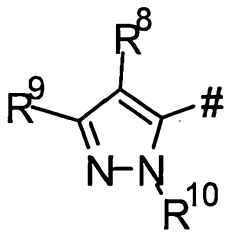
R^7 代表氫原子、甲基、乙基或環丙基，

其中該甲基及乙基係選擇地經環丙基及選擇地經至多三個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團，



其中

代表與胺基基團的連接點，

R^8 代表選自氫、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

R^9 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、氰基、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

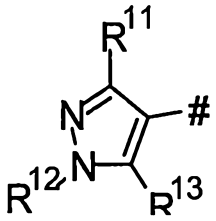
R^{10} 代表氫原子、甲基、乙基或環丙基，

其中該甲基及乙基係選擇地經環丙基及選擇地經至多三個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基基團的連接點，

R^{11} 代表環丙基或甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{12} 代表苯基，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^2 代表甲基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^2 代表氫原子，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基選擇地經選自下列的基團取代：羥基、乙氧基羰基及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及甲氧基及選擇地至多二個氟原子，

其中

R^{34} 代表氫原子、甲基或乙基，

R^{35} 代表甲基或乙基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基及三氟甲基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 代表選自氫原子、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$ 及乙氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：羥基及乙氧基羰基及選擇地至多三個氟原子，

其中

R^{34} 代表甲基或乙基，

R^{35} 代表甲基或乙基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基及三氟甲基，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 代表氫原子，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 代表氯，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成苯基或 5-至 6-員碳環，

其中該苯基係選擇地經一或二個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經至多四個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成苯基或 5-至 6-員碳環，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^4 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^4 代表甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^4 代表甲基,

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子相同或不同地取代，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、4-至 6-員雜環或苯基環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子相同或不同地取代，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個氟原子取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

較佳者亦為式(I)化合物，其中

R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成5-至6-員碳環、4-至6-員雜環或苯基環，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

及其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類以及其等之混合物。

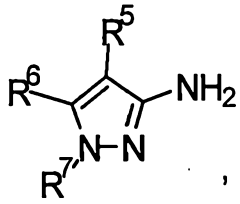
在第一方面之特別額外的具體實施例中，本發明涵蓋在「本發明第一方面其他具體實施例」標題之下兩種或多種上述具體實施例之組合。

本發明係涵蓋在如上述通式(I)化合物之本發明任何具體實施例或方面內之任何次組合。

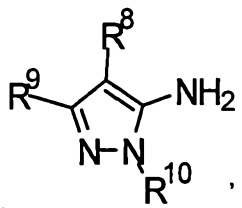
本發明係涵蓋如下述此文中實施例部分所揭示的通式(I)化合物。

根據第二方面，本發明係涵蓋製備如上述定義之通式(I)化合物之方法，該方法包含下列步驟

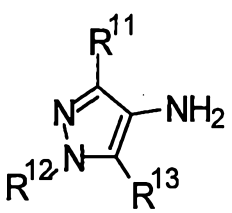
[A] 使通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物：



(II-A)



(II-B)



(II-C)，

其中R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在碘化鈉及合適的鹼存在下與4,6-二氯嘧啶(III)反應，

或

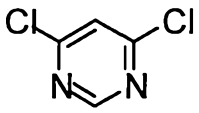
在合適的布忍斯特酸(Broenstedt acid)或路易斯酸(Lewis acid)存在下與4,6-二氯嘧啶(III)反應，

或

在合適的鹼存在下與4,6-二氯嘧啶(III)反應，

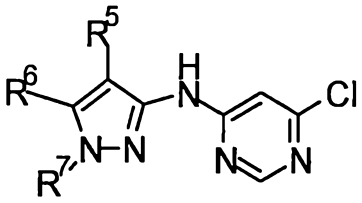
或

在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，

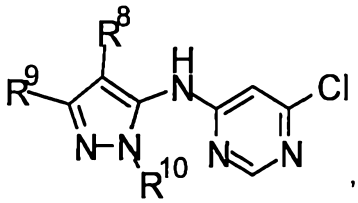


(III),

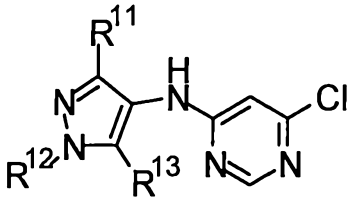
藉此分別得到通式(IV-A)、(IV-B) 及(IV-C)之化合物：



(IV-A)



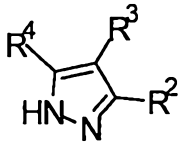
(IV-B)



(IV-C)

其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

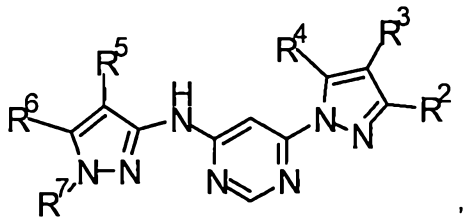
使其在合適的鹼存在下且當適當時合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑存在下，與通式(V)吡唑反應，



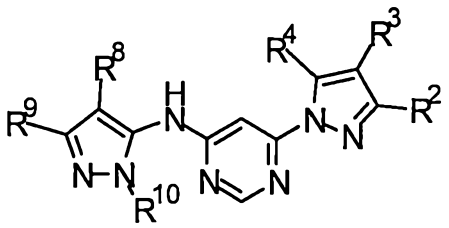
(V)

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

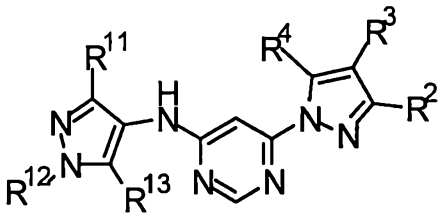
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



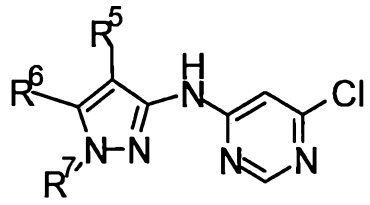
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

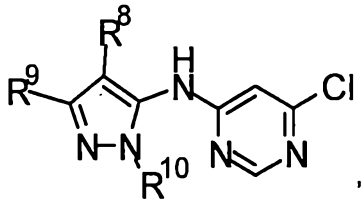
接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

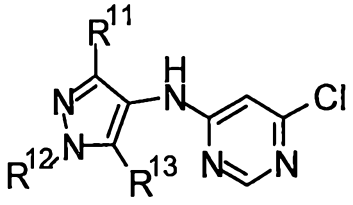
[B] 使通式(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)之中間體化合物：



(IV-A)



(IV-B)

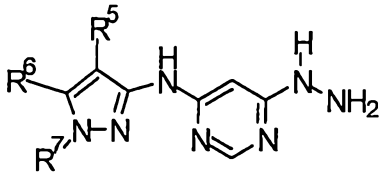


(IV-C)

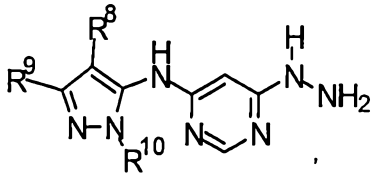
其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在肼等同物、特別是肼單水合物的存在下反應，

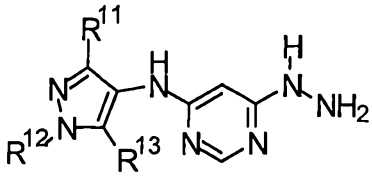
藉此分別得到通式(V-A)、(V-B)及(V-C)之化合物，



(V-A)

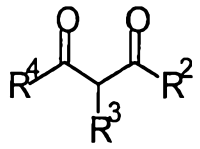


(V-B)



(V-C)

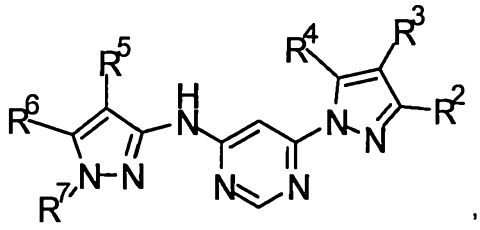
使其在通式(VI)之 1,3 二羰基化合物存在下反應，



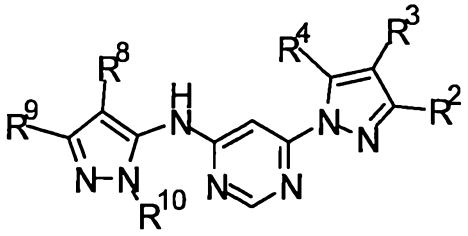
(VI),

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

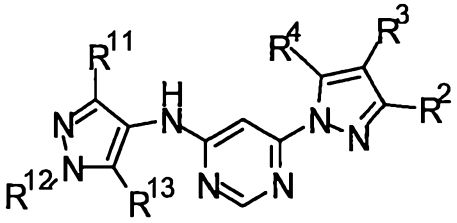
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



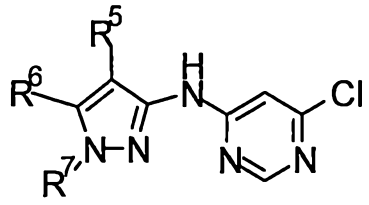
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

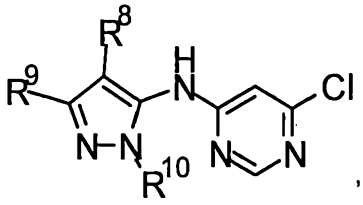
接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

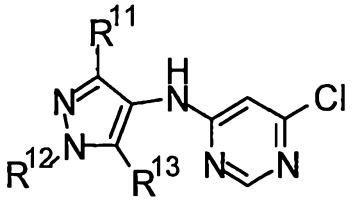
[C] 使通式(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)之中間體化合物：



(IV-A)



(IV-B)

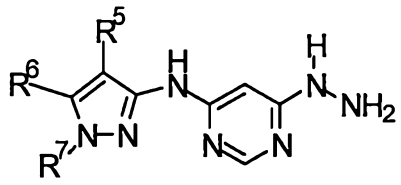


(IV-C)

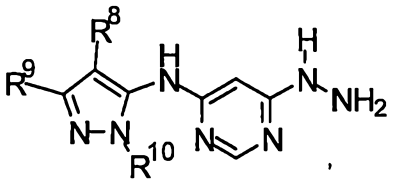
其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在肼等同物、特別是肼單水合物的存在下反應，

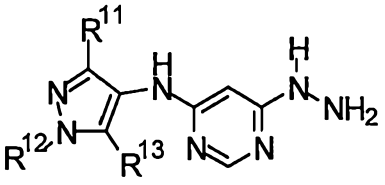
藉此分別得到通式(V-A)、(V-B)及(V-C)之化合物，



(V-A)

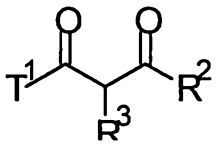


(V-B)



(V-C)

使其在通式(VII)之 1,3 二羰基化合物存在下反應，

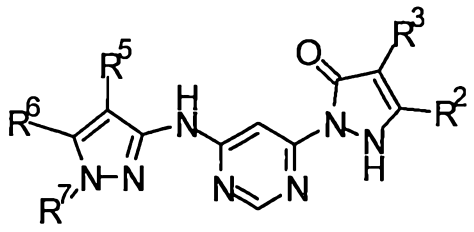


(VII),

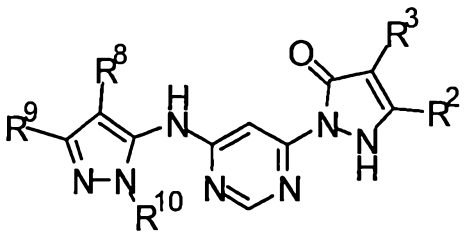
其中 R^2 及 R^3 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

T^1 代表甲氧基或乙氧基，

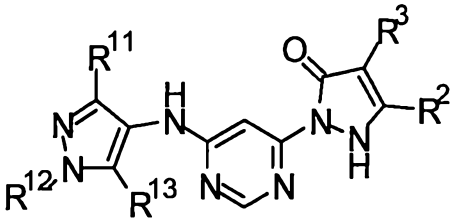
藉此分別得到通式(I-D)、(I-E)及(I-F)之化合物，



(I-D)



(I-E)



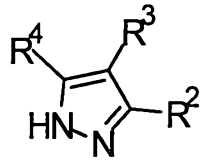
(I-F)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

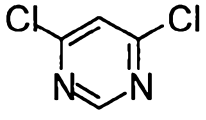
[D] 使通式(VIII)之中間體化合物：



(VIII)，

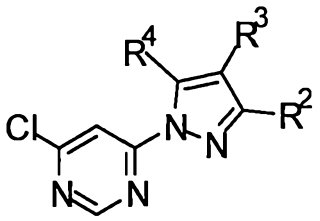
其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在合適的鹼存在下與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，



(III)，

藉此得到通式(IX)之化合物，



(IX),

其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

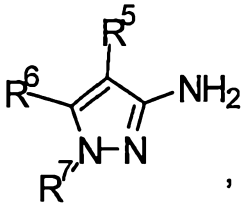
b) 在合適的布忍斯特酸或路易斯酸存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)中間體化合物反應，

或

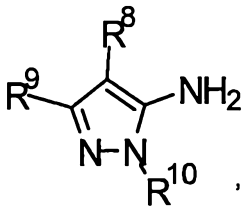
c) 在合適的鹼存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物反應，

或

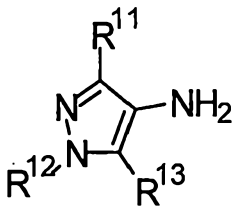
d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與通式(II-A)、(IIB)或(II-C)之中間體化合物反應，



(II-A)



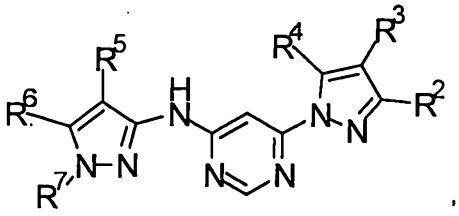
(II-B)



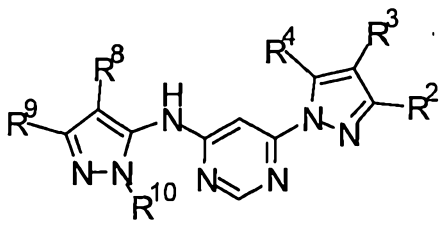
(II-C)

其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

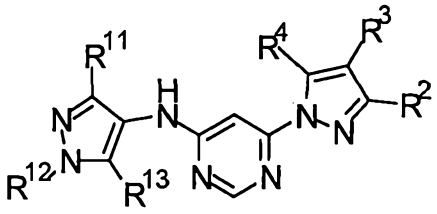
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



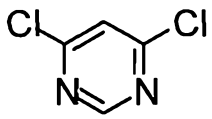
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

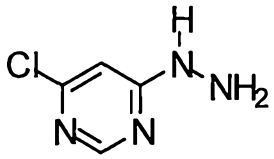
[E] 使 4,6-二氯嘧啶(III)，



(III),

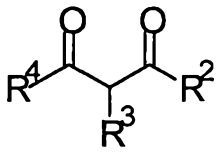
與肼等同物、特別是肼單水合物反應，

藉此得到通式(X)之化合物，



(X),

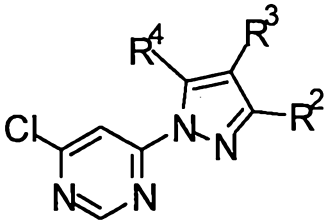
使其在通式(VI)之 1,3 二羰基化合物存在下反應，



(VI),

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

藉此得到通式(VII)化合物，



(IX),

其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

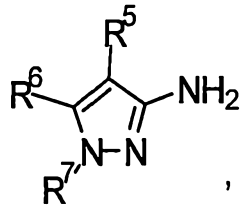
b) 在合適的布忍斯特酸存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物反應，

或

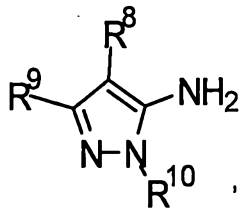
c) 在合適的鹼存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物反應，

或

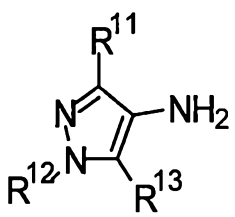
d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與通式(II-A)、(IIB)或(II-C)之中間體化合物反應，



(II-A)



(II-B)

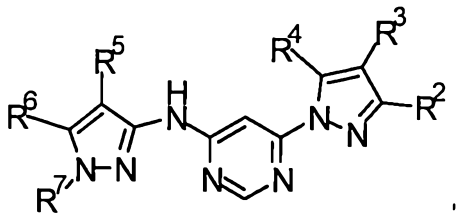


(II-C)

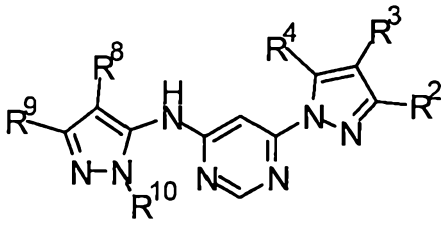
，

其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

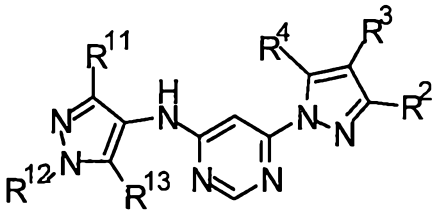
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



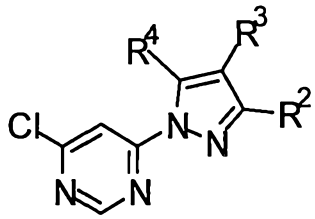
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

[F] 使通式(IX)之化合物，



(IX),

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

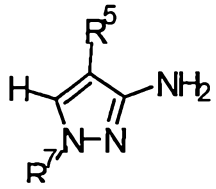
b) 在合適的布忍斯特酸或合適的鹼存在下與通式(X)之中間體化合物反應，

或

c) 在合適的鹼存在下與通式(X)之中間體化合物反應，

或

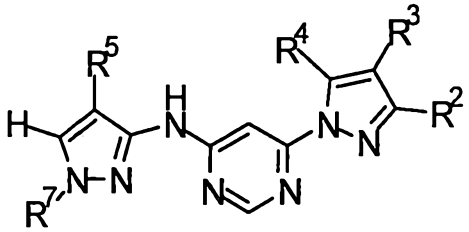
d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與通式(X)之中間體化合物反應，



(X),

其中 R^5 及 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

藉此得到通式(XI)之化合物，



(XI),

其中 R^2、R^3、R^4、R^5 及 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其在合適的鹼及在合適的鈀催化劑存在下與通式(XII)之化合物反應，

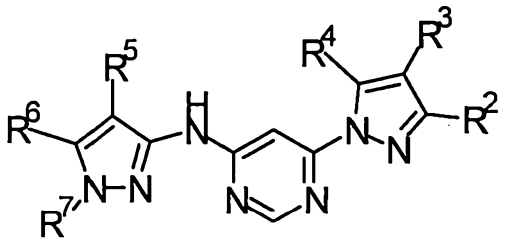


(XII),

其中 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

X 為氯, 溴, 碘或三氟甲磺酸酯(triflate)，

藉此得到通式(I-A)之化合物，



(I-A),

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

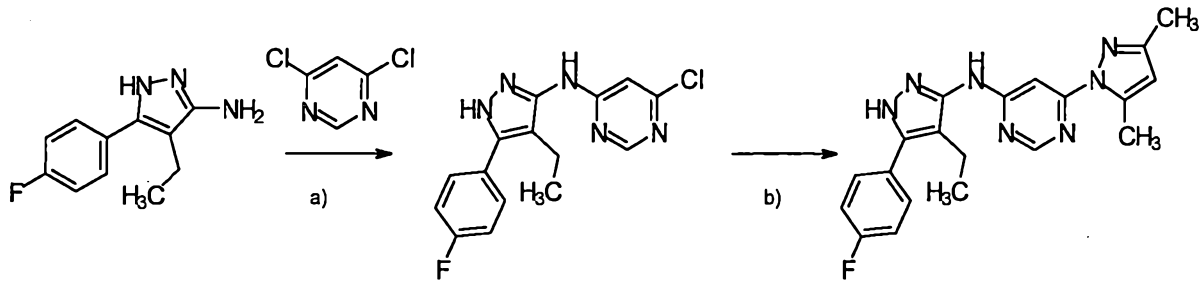
接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物。

式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)及(I-F)之化合物形成根據本發明之式(I)化合物子集。

式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III)、(V)、(VI)、(VII)及(VIII)之化合物為市面上可得者，其已知於文獻中或可由文獻中已知的方法類似地製備。

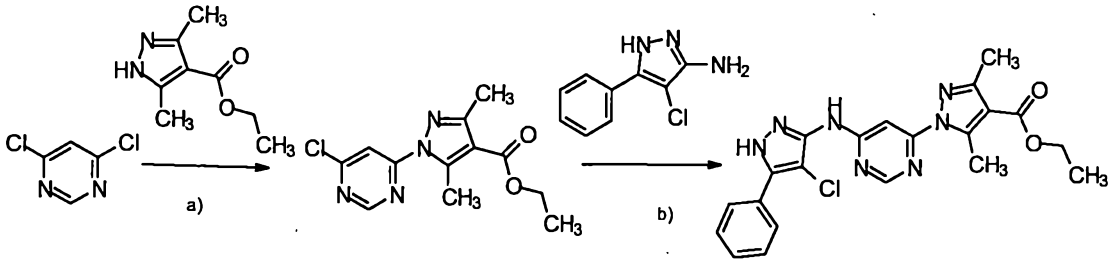
所述製備方法可藉由以下合成流程(流程 1 至 3)以例示方式說明：

流程 1:



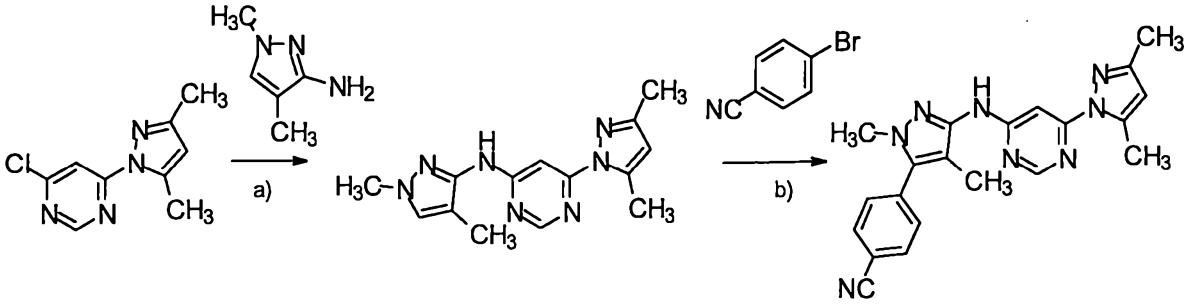
[a): NaI, DIPEA, DMF, 80 °C; b): DBU, NMP, 190 °C]。

流程 2:



[a): Cs_2CO_3, DMF, r.t.; b): $Pd_2(dba)_3$, 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos), NaOPh, 二噁烷, 80°C]。

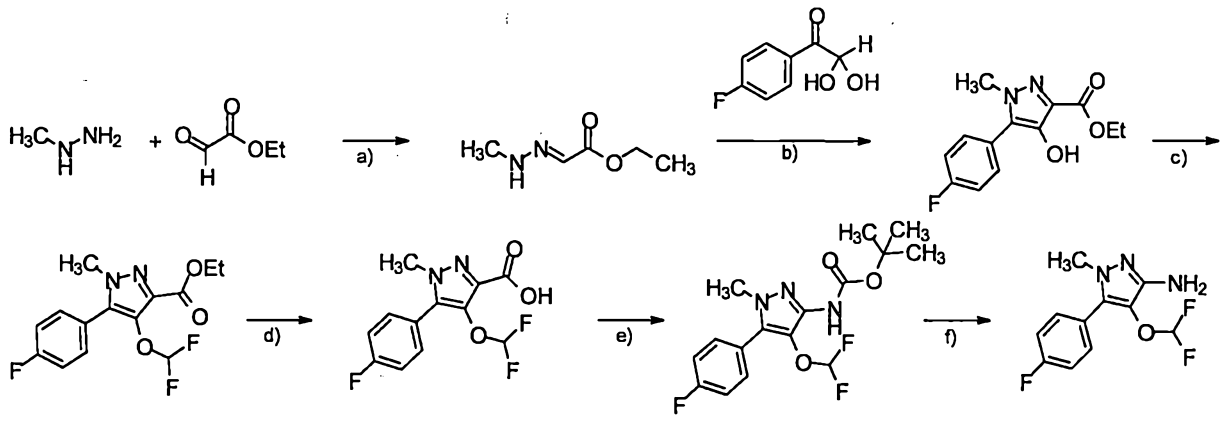
流程 3:



a): $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, NaOPh, 二噁烷, 80°C; b): $PdCl(C_3H_5)dppb$, KOAc, DMAc, 150 °C。

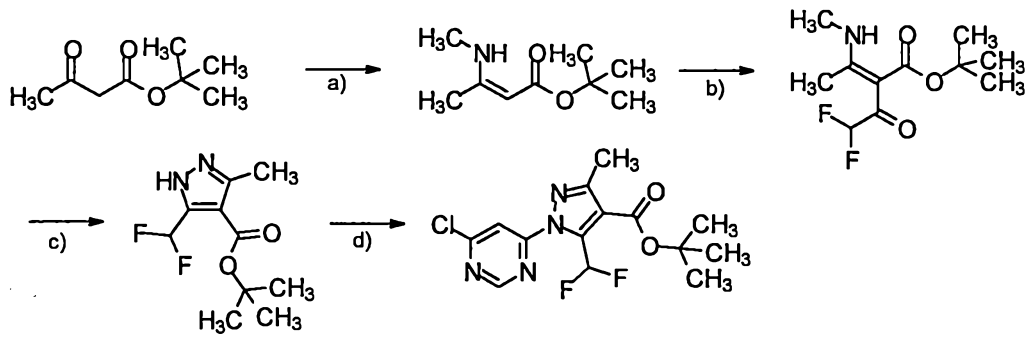
用於製備本發明化合物的額外製備方法可藉由以下合成流程(流程 8 至 13)以例示方式說明：

流程 8:



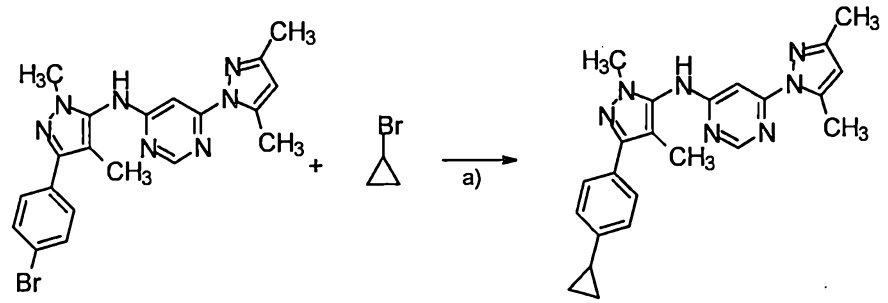
a): THF, 0°C 至室溫; b): $MgSO_4$, 醋酸正丁酯 AcOH, 0°C 至 110°C; c): [溴(二氟)甲基]膦酸二乙酯, KOH, MeCN/H_2O, -20°C; d): NaOH, THF, MeOH, H_2O, 室溫; e): 疊氮磷酸二苯酯, NEt_3, t-BuOH, 甲苯, 室溫至 80°C; f): TFA, CH_2Cl_2, rt.3

流程 9:



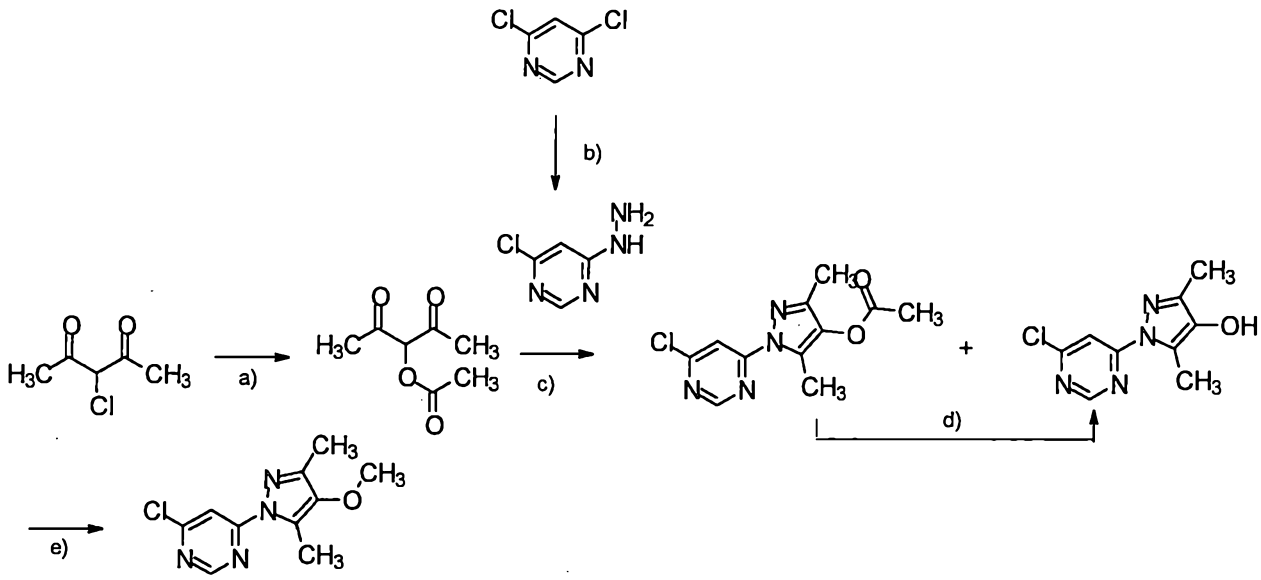
a):甲基胺水溶液, SiO_2; b): 二氟醋酸酐, NEt_3, MTBE, 0°C 至室溫; c): 肼單水合物, MeOH, -20°C 至室溫; d): 4,6-二氯嘧啶, Cs_2CO_3, DMF

流程 10:



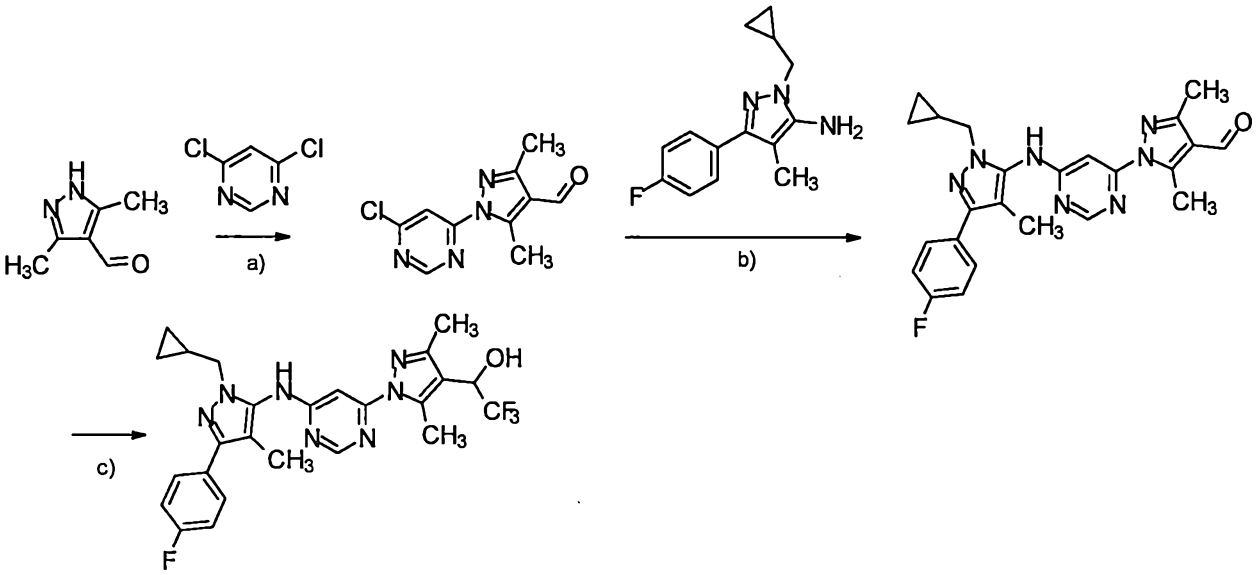
a):二甲氧基乙烷氯化鎳(II)加成物，4,4'-二-三級丁基-2,2'-二吡啶，$Ir(F_2(CF3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$，參(三甲基)矽烷，LiOH，二甲氧基乙烷，二個34W藍色LEDs。

流程 11:



a): NaOAc, DMSO, rt; b)L: 肼單水合物, EtOH, rt; c): (6-氯嘧啶-4-基)肼, EtOH, 回流; d): K_2CO_3, MeOH, 0°C; e): Cs_2CO_3, MeI, DMF, rt。

流程 12:



a): Cs_2CO_3, DMF, rt; b): $Pd(dba)_2$, XantPhos, NaOPh, 85°C; c): $TMSCF_3$, $TBAF*H_2O$, THF/甲苯, -20°C 至室溫。

本發明係涵蓋製備通式(I)的本發明化合物之方法，該等方法包含如本文實驗部分中所述的步驟。

如下所述流程及過程係說明本發明之通式(I)化合物的合成途徑且並非意欲限制。熟習該項技術者清楚得知流程 1、2、3 及 4 所例示的轉換順序可以多種方式修飾，這些流程中所例示的轉化順序因而不意欲為限制。此外，取代基 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^A、T^1、Q 及 X 相互轉換可在例示轉換之前及/或之後達成。這些修飾作用可為例如導入保護基團、保護基團裂解、官能基團之還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習該項技術者已知的其他反應。這些轉換作用包括導入使取代激進一步相互轉換之官能性者。適當的保護基團及其導入予列解為熟習該項技術者所熟知(參見例如 T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999)。特定實施例係在後續章節中敘述。

用於方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)及(II-A)、(II-B)或(II-C)+(IX) →(I-A)、(I-B)或(I-C)中合適的鹼，當使用方法 a)或 c)時，係為習用的無機或有機鹼，這些較佳包括鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫，若適當時添加鹼金屬碘化物，例如碘化鈉或碘化鉀，鹼金屬烷氧化物，例如甲氧化鈉或甲氧化鉀、乙氧化鈉或乙氧化鉀或三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀，鹼金屬氫化物，例如氫化鈉或氫化鉀，醯胺類，例如胺基鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰或雙(三甲基矽基)醯胺鉀或二異丙基醯胺鋰，或有機胺類，例如三乙胺、*N*-甲基嗎啉、*N*-甲基六氫吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、吡啶、4-(*N,N*-二甲基胺基)吡啶(DMAP)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO®)。較佳者為使用 *N,N*-二異丙基乙胺。

用於方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)及(II-A)、(II-B)或(II-C)+(IX) →(I-A)、(I-B)或(I-C)之合適布忍斯特酸，當使用

方法 b)時，為鹽酸、氫溴酸、於二噁烷之鹽酸、醋酸、三氟醋酸、二氟醋酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、甲烷磺酸、過氯酸、硫酸、磷酸。較佳者為鹽酸。用於此方法步驟之合適的路易斯酸為氯化錫。

用於方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)及(II-A)、(II-B)或(II-C)+(IX) →(I-A)、(I-B)或(I-C)及 (IX) + (X) →(XI)之合適的鹼，當使用方法 d)及用於方法步驟(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)+(V) →(I-A)、(I-B)或(I-C)及用於方法步驟(VIII)+(III) →(IX)時，舉例而言，為鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬或鹼土金屬磷酸鹽，例如磷酸鉀，鹼金屬烷氧化物，例如三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀及甲氧化鈉，鹼金屬苯氧化物，例如苯氧化鈉，醯胺類，例如胺基鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰、雙(三甲基矽基)醯胺鈉或雙(三甲基矽基)醯胺鉀或二異丙基醯胺鋰，或有機胺類，例如 1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)；較佳者為苯氧化鈉、碳酸銫、碳酸鉀、三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀或雙(三甲基矽基)醯胺鋰。

用於方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)及(IX) + (X) →(XI)之合適惰性溶劑，舉例而言，當使用方式 a)、b)、c)時，為芳族烴類，例如苯、甲苯或二甲苯，醚類，例如二乙醚、二異丙醚、甲基三級丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、雙-(2-甲氧基乙基)醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷或雙極性惰性溶劑，例如乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲基亞碸(DMSO)、*N,N'*-二甲基丙烯脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啶酮(NMP)或吡啶。可能使用所提及溶劑之混合物，選擇地亦於與水之混合物。較佳者為 a)中使用二甲基甲醯胺，b)中使用 *N*-甲基吡咯啶酮。

用於方法步驟之(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)之合適惰性溶劑，當使用方法 d)及用於方法步驟(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)+(V) →(I-A)、(I-B)或(I-C)及用於方法步驟(IX) + (X) →(XI)、(XI)+(XII) → (I-A)及(VIII)+(III) →(IX)時，舉例而言，為醚類，1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，

醇類，例如三級丁醇或戊醇，或其他溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈，或所提及溶劑之混合物；較佳者為二甲基甲醯胺、三級丁醇、1,4-二噁烷或甲苯。

用於方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)之合適鈀催化劑，當使用方法 d)及用於方法步驟(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)+(V) →(I-A)、(I-B)或(I-C)及用於方法步驟(VIII)+(III) →(IX)、(IX) + (X) →(XI)及(XI)+(XII) → (I-A)時，舉例而言，為活性碳上之鈀、醋酸鈀(II)、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)、四(三苯基膦)鈀(0)、雙(三苯基-膦)氯化鈀(II)、雙(乙腈)氯化鈀(II)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)及對應之二氯甲烷錯合物，其選擇地與額外磷烷配位體合併，例如 1,4-雙(二苯基膦基)丁烷-氯化鈀(II) (Pd(dppb)Cl_2)、二氯[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]鈀(II) (Pd(dppp)Cl_2)、[1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵]二氯鈀(Pd(dppf)Cl_2、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基(BINAP)、(2-聯苯基)二-三級丁基膦、二環己基[2',4',6'-三(1-甲基乙基)聯苯-2-基]磷烷(XPhos)、雙(2-苯基膦基苯基)醚(DPEphos)或 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吖喔(xanthene)(4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos))[參見例如 Hassan J. et al., *Chem. Rev.***2002**, *102*, 1359-1469]、2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯(RuPhos)、2-(二-t-丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯(RockPhos)及 2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(三級丁基 XPhos)。此外，亦可能使用適當的前催化劑(precatalysts)，例如氯-[2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-tri 異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)-苯基]鈀(II)(BrettPhos 前催化劑)[參見例如 S. L. Buchwald et al., *Chem. Sci.***2013**, *4*, 916]，其選擇地與額外磷烷配位體合併，例如 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(BrettPhos)；較佳者為雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)合併 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基吖喔(Xantphos)及氯-[2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]-鈀(II)(BrettPhos 前催化劑)或氯-[2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙

基-1,1′-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)(BrettPhos 前催化劑)及 2-(二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯(BrettPhos)之混合物。

方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C)+(III) →(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)及(IX) + (X) →(XI)當使用方式 a)時通常係在由-10°C 至+220°C 之溫度範圍，較佳地於 a)中由+60°C 至+100°C 於大氣壓力下進行；於 b)及 c)中由+60°C 至+220°C；於 d)中由+10°C 至+150°C 進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴(bar))下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

方法步驟(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)+(V) →(I-A)、(I-B)或(I-C)及方法步驟(VIII)+(III) →(IX)通常係在由-10°C 至+220°C 之溫度範圍，較佳地在 a)中由+60°C 至+150°C 進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

方法步驟(XI)+(XII) → (I-A)通常係在由-20°C 至+250°C 之溫度範圍，較佳地在 a)中由+80°C 至+150°C 進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

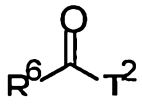
用於方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C) + 肼或肼等同物→(V-A)、(V-B)或(V-C)及(IV-A)、(IV-B)或(IV-C) +肼或肼等同物→(V-A)、(V-B)或(V-C)及(III)+ 肼或肼等同物→(X)之合適惰性溶劑為醚類，例如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，醇類，例如三級丁醇或戊醇，或其他溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈，或所提及溶劑之混合物；較佳者為二甲基甲醯胺、三級丁醇、1,4-二噁烷或甲苯。

方法步驟(II-A)、(II-B)或(II-C) +肼或肼等同物→(V-A)、(V-B)或(V-C)及(IV-A)、(IV-B)或(IV-C) +肼或肼等同物→(V-A)、(V-B)或(V-C)及(III)+肼或肼等同物→(X)通常係在由-20°C 至+250°C 之溫度範圍，較佳地由+50°C 至+120°C 在大氣壓力下進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

用於方法步驟(V-A)、(V-B)或(V-C) + (VII)→(I-A)、(I-B)或(I-C)及(V-A)、(V-B)或(V-C) + (VI)→(I-D)、(I-E)或(I-F)及(X) + (VI)→(IX)之合適惰性溶劑，舉例而言，為 1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，醇類，例如三級丁醇或戊醇，或其他溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈，或所提及溶劑之混合物；較佳者為乙醇。

方法步驟(V-A)、(V-B)或(V-C) + (VI)→(I-A)、(I-B)或(I-C)及(V-A)、(V-B)或(V-C) + (VI)→(I-D)、(I-E)或(I-F)及(X) + (VI)→(IX)通常係在由 -20°C 至+250°C 之溫度範圍，較佳地由+50°C 至+120°C 於大氣壓力下進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

式(II-A)及(II-B)之化合物由文獻中已知或可製備自藉由將式(XIII)之化合物，

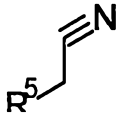

(XIII)

其中 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

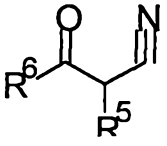
其中 R^9 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

T^2 代表氯、甲氧基、乙氧基或苯氧基，

在合適的鹼存在下與通式(XIV)之化合物反應，


(XIV),

藉此得到通式(XV)之化合物，

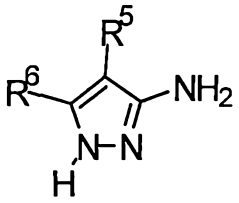

(XV),

其中 R^6 及 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

[G] 與肼等同物、特別是肼單水合物反應，

藉此得到通式(II-A1)之化合物，



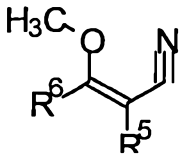
(II-A1),

其中 R^6 及 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

或

[H] 在合適的鹼存在下與硫酸二甲酯反應，

藉此得到通式(XVI)之化合物，

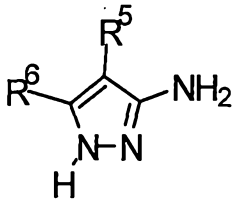


(XVI),

其中 R^6 及 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著使其與肼等同物、特別式肼單水合物反應，

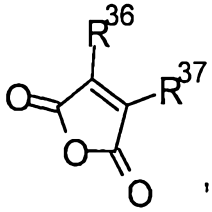
藉此得到通式(II-A1)之化合物，



(II-A1),

其中 R^6 及 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

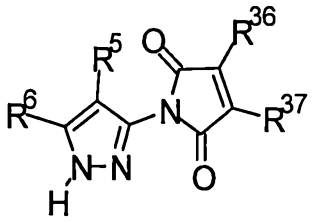
接著使其與通式(XVII)之化合物反應，



(XVII),

其中 R^3 及 R^{37} 為甲基或較佳地與其等連接的原子一起形成苯基環，

藉此得到通式(XVIII-1)之化合物，

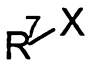


(XVIII-1),

其中 R^5 及 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

R^{36} 及 R^{37} 為甲基或較佳地與其等連接的原子一起形成苯基環，

接著使其在合適的鹼存在下與通式(XIX)之化合物反應，

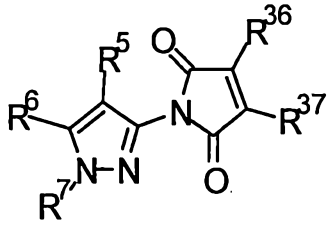


(XIX),

其中 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

X　代表合適的離去基團，特別是氯、溴、碘、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯，

藉此得到通式(XX-1)之化合物，



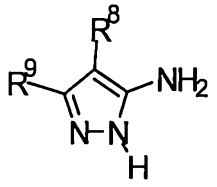
(XX-1),

其中 R^5、R^6 及 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

R^{36} 及 R^{37} 為甲基或較佳地與其等連接的原子一起形成苯基環，

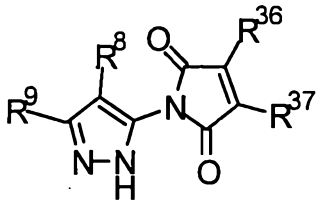
使其與肼等同物、特別是肼單水合物反應。

在方法步驟(XV) + 肼或肼等同物→(II-A1)及(XVI) +肼或肼等同物→(II-A1)對應之互變異構物(II-B1)

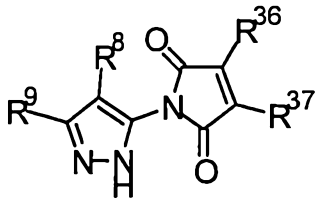


(II-B1),

其中若是 R^6 為 R^9 及 R^5 為 R^8 亦如熟習該項技術者會預期形成，則 R^9 及 R^8 係如上定義的通式(I)化合物所定義者。因此，分別為(XVIII-2)及(XX-2)之(XX-1)及(XVIII-1)之互變異構物亦於下列方法步驟中形成。



(XVIII-2),

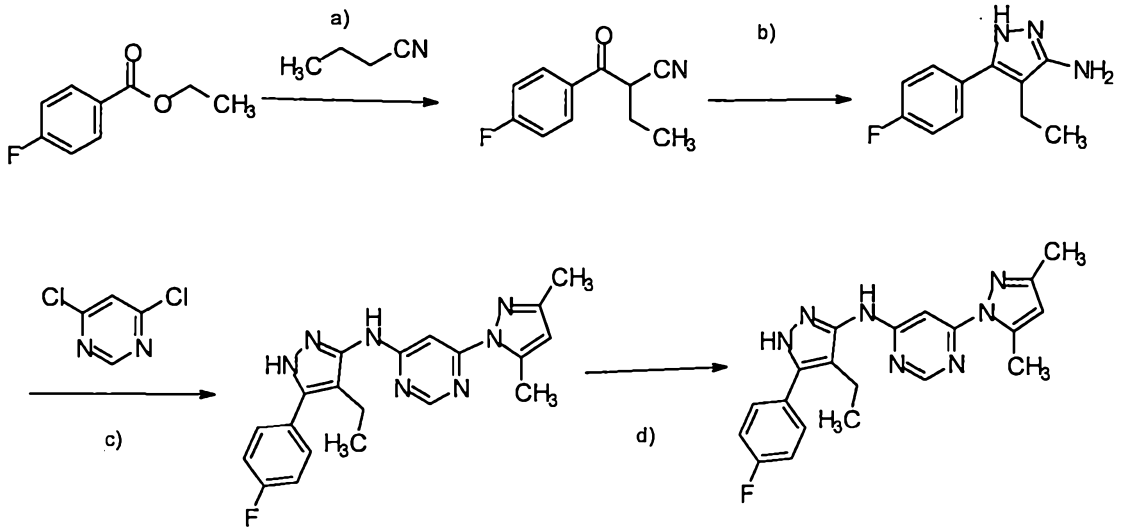


(XX-2),

其中若是 R^6 為 R^9 及 R^5 為 R^8，則 R^9 及 R^8 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

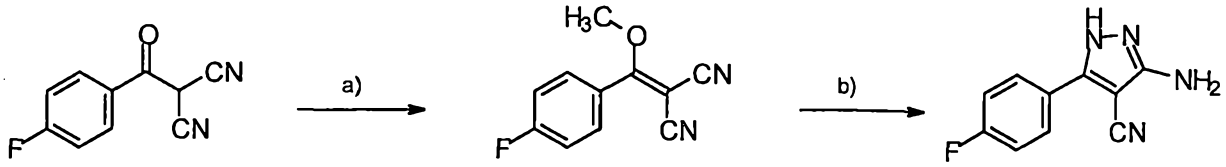
所述方法係以例示方式藉由以下流程(流程 4 - 6)說明：

流程 4:



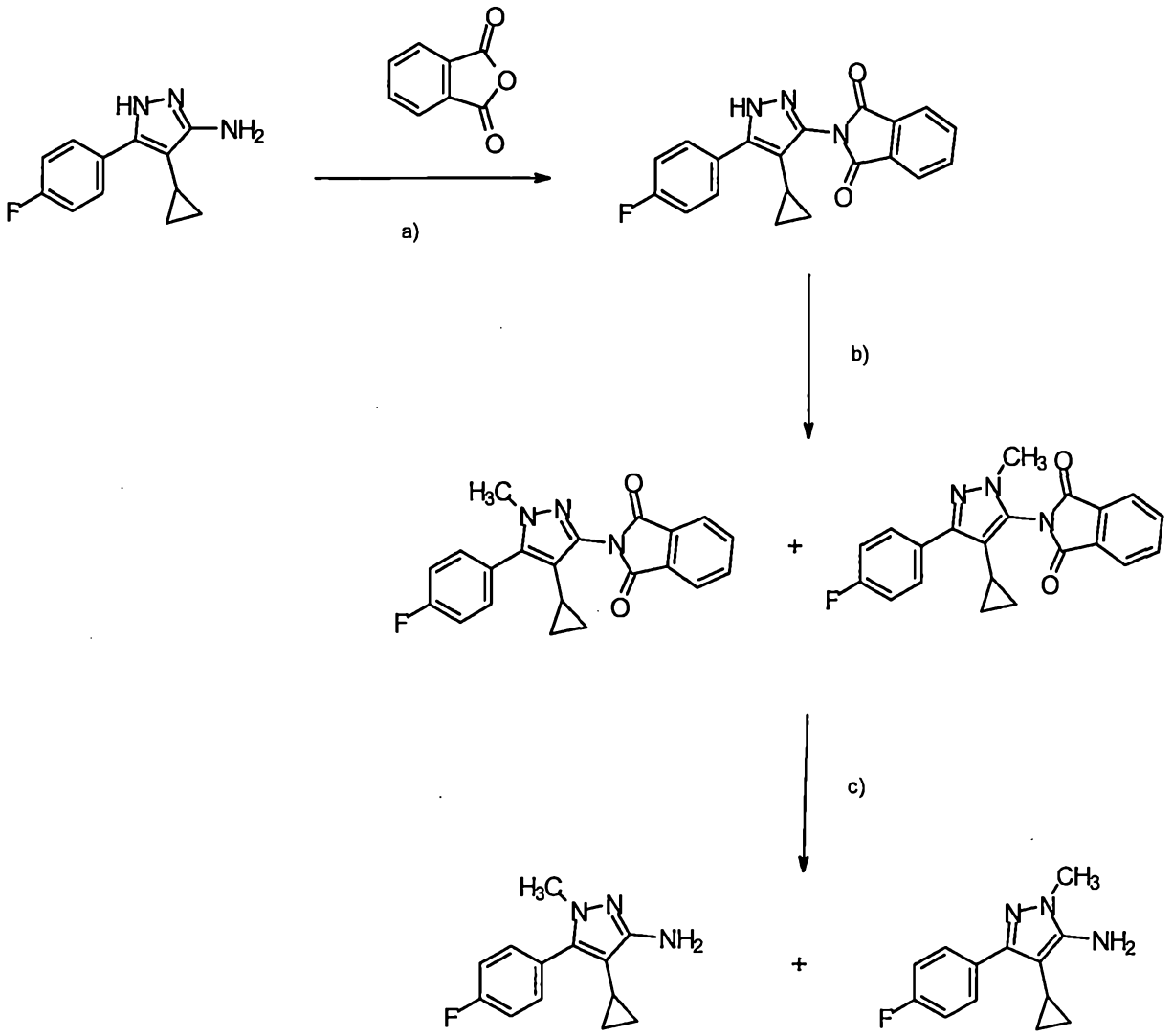
[a): LiHMDS, THF, r.t.; b): 肼單水合物, EtOH, 回流; c): NaI, DIPEA, DMF, 80 °C; d): DBU, NMP, 190 °C]。

流程 5:



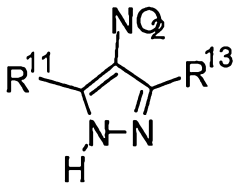
[a): 硫酸二甲酯, 二噁烷/水, $NaHCO_3$, 回流 b): 肼單水合物, 2-丙醇, 回流]。

流程 6:



[a): AcOH, 回流; b): MeI, K_2CO_3, DMF, r.t. c): 肼單水合物, EtOH, 80 °C]。

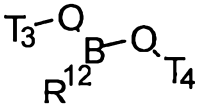
式(II-C)之化合物由文獻中已知或可製備自藉由將式(XXI)之化合物，



(XXI),

其中 R^{11} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在合適的鹼存在下及在合適的銅鹽下與通式(XXII)之化合物反應，

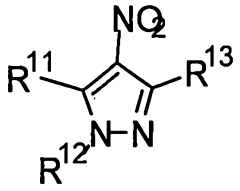


(XXII),

其中 R^{12} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

T^3 及 T^4 係定義為甲基或其等與其等連接的原子一起形成四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷環，

藉此得到通式(XXIII)之化合物，



(XXIII),

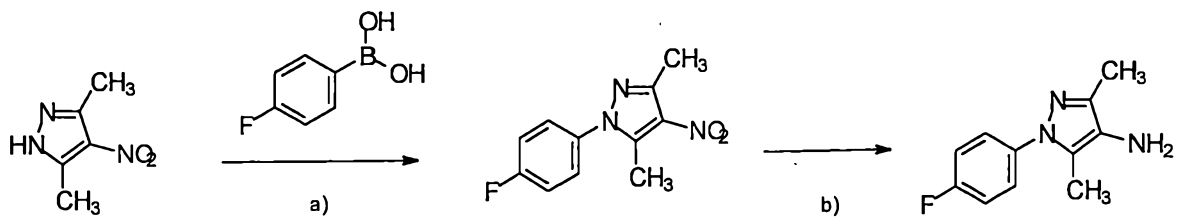
其中 R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

其接著在鐵及鹽酸、氫/鈀、鐵及氯化銨、氫/二氧化鉑或醋酸/鋅之存在下被氫化。

式(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVII)、(XIX)、(XXI)及(XXII)之化合物由文獻中已知或可自文獻中已知之方法類似地製備。

所述的方法係以例示方式藉由以下流程(流程 7)說明：

流程 7:



[a): $Cu(OAc)_2$, 吡啶, DCM, 分子篩, r.t.; b): Fe, HCl, MeOH, 回流].

起始物質為市面上可得或可根據自如可為熟習該項技術者所瞭解的公用領域可得之程序所製備。特定實施例係於實驗部分中說明。

用於步驟方法(XIII)+(XIV)→(XV)之惰性溶劑，舉例而言，為芳族烴類，例如苯、甲苯或二甲苯，醚類，例如二乙醚、二異丙醚、甲基三級丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、雙-(2-甲氧基乙基)醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷。也可能使用所提及溶劑之混合物，選擇地亦於與水之混合物。較佳者為 e)中使用四氫呋喃，b)中使用乙醇。

用於方法步驟(XIII)+(XIV)→(XV)之合適鹼，舉例而言，為鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬或鹼土金屬磷酸鹽，例如磷酸鉀，鹼金屬烷氧化物，例如三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀及甲氧化鈉，鹼金屬苯氧化物，例如苯氧化鈉，醯胺類，例如胺基鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰、雙(三甲基矽基)醯胺鈉或雙(三甲基矽基)醯胺鉀或二異丙基醯胺鋰，或有機胺類，例如 1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)；較佳者為雙(三甲基矽基)醯胺鋰。

方法(XIII)+(XIV)→(XV)通常係在由-80°C 至+220°C、較佳地在 a)中由 0°C 至+60°C 之溫度範圍進行。

用於方法步驟(XV)+肼或肼等同物→(II-A1)、(XVI) +肼或肼等同物→(II-A1)及(XX)+肼或肼等同物→(II-A)之合適惰性溶劑為例如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，醇類，例如甲醇、乙醇、2-丙醇、三級丁醇或戊醇，或其他溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈，或所提及溶劑之混合物；較佳者為乙醇及 2-丙醇。

方法步驟(XV) +肼或肼等同物→(II-A1)、(XVI) +肼或肼等同物→(II-A1)及(XX-1) +肼或肼等同物→(II-A)通常係在由-20°C 至溶劑各別沸點、較佳地由+50°C 至+120°C 之溫度範圍內於大氣壓力下進行。然而，也可能使反應

在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

用於方法步驟(XV)→(XVI)之合適惰性溶劑為芳族烴類，例如苯、甲苯或二甲苯，醚類，例如二乙醚、二異丙醚、甲基三級丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、雙-(2-甲氧基乙基)醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷或雙極性惰性溶劑，例如乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲基亞碸(DMSO)、*N,N'*-二甲基丙烯脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啶酮(NMP)或吡啶。也可能使用所提及溶劑之混合物，選擇地亦於與水之混合物。較佳者為使用 1,4-二噁烷或 1,4-二噁烷與水之混合物。

用於方法步驟(XV)→(XVI)之合適鹼，舉例而言，為鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈣、酸氫鈣或碳酸銫，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬或鹼土金屬磷酸鹽，例如磷酸鉀，鹼金屬烷氧化物，例如三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀及甲氧化鈉，鹼金屬苯氧化物，例如苯氧化鈉，醯胺類，例如胺基鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰、雙(三甲基矽基)醯胺鈉或雙(三甲基矽基)醯胺鉀或二異丙基醯胺鋰，或有機胺類，例如 1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)；較佳者為碳酸氫鈉。

方法步驟(XV) →(XVI)通常係在由-20°C 至溶劑的各別沸點、較佳地由 +50°C 至溶劑的各別沸點之溫度範圍內於大氣壓力下進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

用於方法步驟(II-A1) + (XVII)→(XVIII)之合適惰性溶劑為酸，如醋酸，醚類，例如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，醇類，例如三級丁醇或戊醇，或其他溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈，或所提及溶劑之混合物；較佳者為醋酸。

方法步驟(II-A1) + (XVII)→(XVIII-1)通常係在由-20°C 至溶劑各別沸點、

較佳地由+50°C 至+150°C 之溫度範圍內於大氣壓力下進行。然而，也可能使反應在減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行，可視情況有利地使反應在微波照射下進行。

用於方法步驟(XVIII-1) + (XIX) → (XX-1)之合適惰性溶劑，舉例而言，為鹵化烴類，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、三氯乙烯或氯苯，醚類，例如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，或其他溶劑，例如丙酮、甲基乙酮、醋酸乙酯、乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、二甲基亞碸、*N,N'*-二甲基丙烯脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啶酮(NMP)或吡啶。也可能使用所提及溶劑之混合物，較佳者為使用二甲基甲醯胺或二甲基亞碸。

用於方法步驟(XVIII-1) + (XIX) → (XX-1)之合適鹼為習用無機或有機鹼，這些較佳包括鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫，若適當時添加鹼金屬碘化物，例如碘化鈉或碘化鉀，鹼金屬烷氧化物，例如甲氧化鈉或甲氧化鉀、乙氧化鈉或乙氧化鉀或三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀，鹼金屬氫化物，例如氫化鈉或氫化鉀，醯胺類，例如胺基鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰或雙(三甲基矽基)醯胺鉀或二異丙基醯胺鋰，或有機胺類，例如三乙胺、*N*-甲基嗎啉、*N*-甲基六氫吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、吡啶、4-(*N,N*-二甲基胺基)吡啶(DMAP)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO®)。較佳者為使用碳酸鉀、碳酸銫或甲氧化鈉。

反應通常係在由 0°C 至+120°C，較佳地由+20°C 至+80°C 之溫度範圍，若適當時係於微波中進行。此反應可在大氣、減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行。

用於方法步驟(XXI)+(XXII) →(XXIII)之合適惰性溶劑為醚類，例如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，例如二

氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，例如丙酮、醋酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲基亞碸、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二甲基丙烯脲(DMPU)或 *N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。也可能使用所提及溶劑之混合物，較佳者為使用二氯甲烷。

用於方法步驟(XXI)+(XXII) →(XXIII)之合適鹼為為習用無機或有機鹼，這些較佳包括鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫，若適當時添加鹼金屬碘化物，例如碘化鈉或碘化鉀，鹼金屬烷氧化物，例如甲氧化鈉或甲氧化鉀、乙氧化鈉或乙氧化鉀或三級丁氧化鈉或三級丁氧化鉀，鹼金屬氫化物，例如氫化鈉或氫化鉀，醯胺類，例如胺基鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰或雙(三甲基矽基)醯胺鉀或二異丙基醯胺鋰，或有機胺類，例如三乙胺、*N*-甲基嗎啉、*N*-甲基六氫吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、吡啶、4-(*N,N*-二甲基胺基)吡啶(DMAP)、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO®)。較佳者為使用吡啶。

用於方法步驟(XXI)+(XXII) →(XXIII)之合適銅鹽類為醋酸銅(II)、氧化銅(I)/氧、碘化銅(I)/氧、鐵及鈀、雙(三氟甲烷磺酸)銅(II)。較佳者為使用醋酸銅。

反應通常係在由 0°C 至溶劑的各別沸點，較佳地由+20°C 至+80°C 之溫度範圍，若適當時係於微波中進行。此反應可在大氣、減低或升高壓力(例如由 0.5 至 5 巴)下進行。

用於方法步驟(XXIII)→(II-C)之合適惰性溶劑為例如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲醚或二伸乙甘醇二甲基醚，醇類，例如三級丁醇或戊醇，或其他溶劑，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈，或所提及溶劑之混合物；較佳者為醋酸。

反應通常係在由 0°C 至溶劑的各別沸點，較佳地由+20°C 至+100°C 之溫度範圍，若適當時係於微波中進行。此反應可在大氣、減低或升高壓力(例

如由 0.5 至 5 巴)下進行。

根據本發明的其他化合物亦可選擇地藉由轉換個別取代基的官能基團、特別是那些列於 R^1 下者、以藉由上述方法所得到的式(I)化合物起始而製備。這些轉化作用係以熟習該項技術者已知的習用方法進行，且包括反應，舉例而言，例如親核性及親電子性取代、氧化、還原、氫化、過渡金屬-催化的偶合反應、消去作用、烷基化、胺化、酯化、酯裂解、醚化、羧醯胺形成作用、以及暫時保護基團之導入及移除。

本發明之通式(I)化合物可如本文所述藉由熟習該項技術者已知的任何方法轉換為任何鹽、較佳為醫藥上可接受之鹽類。類似地，本發明之通式(I)化合物的任何鹽可藉由熟習該項技術者已知的任何方法轉換為游離化合物。

本發明之通式(I)化合物係證實不可能被預測之有用的藥學作用譜，本發明之化合物已令人意外地被發現由於其等 Npt2a 抑制潛力係有效降低血漿磷酸鹽含量及增加尿液 Pi 排泄。此外，本發明之化合物已令人意外地被發現有效抑制血管鈣化且藉由抑制 Npt2a 顯著降低 FGF-23 及副甲狀腺激素含量。因此，該等化合物可能用於治療或預防或疾病，較佳地於人類及動物中之軟組織鈣化病症。

本發明之化合物可用於預防及/或治療與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化

症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。此方法包含將一有效治療該病症的量之本發明化合物或其醫藥上可接受的鹽類、異構物、多形體、代謝物、水合物、溶劑合物或酯類投予至需要其之哺乳動物包括人類。

本發明亦提供用於治療與下列相關之疾病及/或病況之方法：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

這些病症已於人類中充分定特徵，但亦於其他哺乳動物中存在類似的病原學，且可藉由投予本發明的醫藥組成物而治療。

用於本文中「治療(treating)」或「治療(treatment)」名詞係依常規使用，例如一個體之管理或照護，其目的為對抗、減輕、降低、減緩、改善疾病或病症之病況，例如軟組織鈣化、如慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化及任何相關的病況。

根據其他的方面，本發明涵蓋如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物，用於治療及/或預防疾病。

根據其他的具體實施例，本發明涵蓋如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物，用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟

疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

根據本發明之化合物的醫藥活性可藉由其等作為 Npt2a 抑制劑之活性而說明。

根據其他的方面，本發明涵蓋如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物之用途，其用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

根據其他的方面，本發明涵蓋如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)

或其等之混合物之用途，其用於治療及/或預防疾病、特別是與下列相關之疾病及/或病況之方法中：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

根據其他的方面，本發明涵蓋如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物之用途，其用於製備醫藥組成物、較佳地藥物，其用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

根據其他的方面，本發明涵蓋一種治療及/或預防疾病之方法，其係於與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性

腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化，該方法係使用有效量之如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物。

根據其他的方面，本發明涵蓋醫藥組成物，特別是藥物，其包含如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物，以及一或多種賦形劑，特別是一或多種醫藥上可接受之賦形劑。可使用製備呈適當劑型之這類醫藥組成物之習知程序。

本發明進一步涵蓋醫藥組成物，特別是藥物，其包含至少一種根據本發明之化合物，習用地與一或多種醫藥上合適的賦形劑，以及其等用於上述目的之用途。

如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物係合適用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝

血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦合適用於治療及/或預防慢性腎臟疾病(CKD)。如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦合適用於治療及/或預防軟組織鈣化病症。如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦合適用於治療及/或預防慢性腎臟疾病相關之鈣化病症及非慢性腎臟疾病相關之鈣化病症。

如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物係合適用於治療及/或預防心血管或腎病症，特別是與下列相關的疾病及/或病症：高磷酸鹽血症、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、特別是慢性腎臟疾病相關之鈣化及非慢性腎臟疾病相關之鈣化、以及慢性腎疾病。

在本發明之意義中，腎功能不全包含腎功能不全之急性及慢性表現，以及在其之下或相關的腎病症，例如糖尿病或非糖尿病腎病變、高血壓腎病變、缺血性腎病症，腎臟灌流不足，透析低血壓，阻塞性尿路病變(obstructive uropathy)，腎狹窄，腎絲球病變(glomerulopathies)，腎絲球腎炎(glomerulonephritis)(例如，舉例而言，原發性腎絲球腎炎；微小病變腎絲球腎炎(類脂性腎病(lipoidnephrosis))；膜狀腎絲球腎炎，局灶節段性腎絲球硬化症(FSGS)；膜增生性腎絲球腎炎；新月型腎絲球腎炎；系膜增生性腎絲球腎炎(mesangioproliferative glomerulonephritis)(IgA 腎炎，柏格氏病(Berger's disease))；感染後腎絲球腎炎；繼發性腎絲球腎炎(secondary glomerulonephritides)：糖尿病，紅斑性狼瘡，類澱粉變性症(amyloidosis)，

古巴士德氏症候群(Goodpasture syndrome)，華格納氏肉芽病(Wegener granulomatosis)，過敏性紫斑症(Henoch-Schönlein purpura)，顯微多血管炎(microscopic polyangiitis)，急性腎絲球腎炎，腎盂腎炎(pyelonephritis)(舉例而言，因尿石症，良性前列腺增生症，糖尿病，畸形，止痛藥濫用，克隆氏病(Crohn's disease)所致)，腎絲球硬化，腎臟動脈壞死(arteriolonecrose)，腎小管間質性疾病，腎病變病症，例如原發性及先天性或後天性腎病症，Alport 症候群，腎炎，免疫性腎臟病症，例如腎臟移植排斥及免疫複合體誘發的腎病症，毒性物質所誘發之腎病變，對比劑所誘發之腎病變，糖尿病及非糖尿病腎病變，腎囊腫，腎硬化，高血壓性腎硬化及腎病症候群，其可，例如藉由異常降低的肌酸酐及/或水排泄、異常升高的尿素、氮、鉀及/或肌酸酐之血液濃度、改變活性之腎臟酵素(例如麩胺醯合成酶)、改變的尿液滲透性或尿液體積、升高的微白蛋白尿(microalbuminuria)、巨白蛋白尿(macroalbuminuria)、腎絲球及小動脈上的損傷、腎小管擴張、高磷酸鹽血症及/或透析需求而經診斷地定特性。本發明亦包含根據本發明的化合物之用途，其係用於治療及/或預防腎功能不全之後遺症，舉例而言，肺水腫、心臟衰竭、尿毒症、貧血、電解質紊亂(例如高鈣血症，低鈉血症)及骨與碳水化合物代謝之紊亂。

如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦可用於治療及/或預防腎功能不全之後遺症，舉例而言，肺水腫、心臟衰竭、尿毒症、貧血、電解質紊亂(例如高鈣血症，低鈉血症)及骨與碳水化合物代謝之紊亂。

如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦可用於治療及/或預防代謝症候群，高血壓，頑固性高血壓，急性及慢性心臟衰竭，冠狀動脈心臟病，穩定及不穩定心絞痛，周邊及心臟血管病症，用於治療及/或血栓性病症及局部缺血，例如心肌缺血，心肌梗塞，中風，心臟肥大，暫時性及腦缺血發作，子癲前症，發炎性心血管病症，冠狀動脈及周邊動

脈之痙攣、水腫形成，例如肺水腫、腦水腫、腎水腫或心臟衰竭所致的水腫，周邊循環紊亂，再灌注損傷，動脈及靜脈血栓，心功能不全，內皮功能異常，以預防再狹窄(例如在血栓溶解治療、經皮腔內血管形成術(PTA)、腔內冠狀動脈血管形成術(PTCA)、心臟移植及旁路術之後)，及微-及大血管損傷(血管炎)，增加含量的纖維蛋白原及低密度脂蛋白(LDL)及增加濃度之纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑 1 (PAI-1)，以及用於治療及/或預防勃起障礙及女性性功能障礙。

如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦可用於治療及/或預防肺動脈高壓(PAH)及肺高壓(PH)的其他形式，包括左心臟疾病，血栓形成(CTEPH)，類肉瘤病，COPD 或肺纖維化相關之肺高壓，慢性阻塞性肺病(COPD)。

由於其等活性及選擇性型態，如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物被認為特別合適用於治療及/或預防子癲前症，周邊動脈疾病(PAD)及冠狀微血管功能障礙(CMD)，雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)，痛經，青光眼，糖尿病視網膜病變，增生性玻璃體視網膜病變及結締組織的病症(舉例而言，sarcoidosisdiabetic、發炎性或高血壓腎病變、纖維化病症、心臟功能不全、心絞痛、高血壓、缺血、血管病症，血栓栓塞病症，勃起障礙，失智症及阿茲海默氏症(Alzheimer)。

如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物係特別合適用於改善認知損傷之後知覺、注意力、學習或記憶，如那些特別發生於例如情況/疾病/症候群有關者，例如輕度認知損傷、年齡相關的學習及記憶損傷、年齡相關的記憶喪失、血管型失智症、顱腦外傷、中風、中風後發生的失智症(中風後失智症)、創傷後顱腦外傷、全身注意力集中損傷、孩童中具有學習及記憶問題之注意力集中損傷。

此外，如上所述之通式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、水合

物、溶劑合物及鹽類(特別是醫藥上可接受的鹽類)或其等之混合物亦合適用於控制腦部血流，且因而代表用於控制偏頭痛之有效藥劑。其等亦可合適用於預防及控制腦梗塞(腦中風)之後遺症，例如中風、腦缺血及顱腦外傷。根據本發明之化合物可同樣地用於控制疼痛及耳鳴之狀態。

本發明進一步提供一種用於治療及/或預防病症之方法，特別是上述提及之病症，其使用有效量之至少一種根據本發明之化合物。

根據本發明之化合物可能具有全身及/或局部活性。為此目的，其等可以合適的方式投予，舉例而言，例如經由口部、非經腸胃、肺部、鼻部、舌下、舌部、頰部、直腸、陰道、皮膚、經皮、經結膜、經耳途徑或作為植入物或支架。

對於這些投藥途徑，根據本發明之化合物可能以合適投藥形式被投予。

對於經口投藥，可能將根據本發明之化合物調配為此技藝中將本發明之化合物快速及/或以改良方式遞送之已知的劑型，舉例而言，例如錠劑(未塗覆或經塗覆的錠劑，例如以腸衣或控制釋放塗層，其延遲溶解或不可溶)、口服崩解的錠劑、薄膜/薄片、薄膜/冷凍乾燥物、膠囊(例如硬式或軟式明膠膠囊)、糖塗覆的錠劑、顆粒、丸劑、粉末、乳劑、懸浮劑、氣溶膠或溶液。可能將呈結晶及/或非晶形及/或溶解形式之根據本發明之化合物併入該劑型中。

非經腸胃投藥可在避免吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內(intralumbal))或在包括吸收(例如肌內、皮下、皮內或腹膜內)。合適用於非經腸胃投藥之形式特別為呈溶液、懸浮液、乳液、冷凍乾燥物或無菌粉末形式之用於注射及輸注的製劑。

合適用於投藥路徑之實施例為用於吸入之醫藥形式[特別是粉末吸入劑，噴霧器]、鼻用滴劑、鼻用溶液、鼻用噴劑；用於舌部、舌下或頰部投藥之錠劑/薄膜/薄片/膠囊；栓劑；眼部滴劑，眼部油膏，眼部洗液、眼部插入劑、耳部滴劑、耳部噴劑、耳部粉劑、耳部沖洗液、耳部棉塞、陰道用膠囊、水性懸浮液(洗液、搖溶混合物)、親脂性懸浮液、乳液、油膏、乳霜、經

皮醫療系統(例如貼布)、乳劑、糊劑、泡沫劑、灑粉劑、植入物或支架。

根據本發明之化合物可併入於上述投藥形式中。此可以本身已知方式藉由與醫藥上合適之賦形劑混合來達成。此等賦形劑特別包括：

填料與載劑(例如，纖維素、微晶纖維素(例如 Avicel®)、乳糖、甘露糖醇、澱粉、磷酸鈣(例如 Di-Cafos®))，

油膏基質(例如，凡士林、石蠟、三酸甘油酯、蠟類、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性油膏、聚乙二醇)，

栓劑基質(例如，聚乙二醇、可可脂、硬脂)，

溶劑(例如，水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈三酸甘油酯、脂肪油、液態聚乙二醇、石蠟)，

界面活性劑、乳化劑、勻散劑或濕化劑(例如，十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂類、脂肪醇(例如，Lanette®)、山梨糖醇酐脂肪酸酯類(例如，Span®)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類(例如，Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯類(例如，Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪醇醚類、甘油脂肪酸酯類、泊洛沙姆(poloxamer)(例如：Pluronic®))，

緩衝劑、酸類與鹼類(例如，磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、醋酸、鹽酸、氫氧化鈉、碳酸銨、三羥基胺基甲烷(trometamol)、三乙醇胺)，

等滲劑(例如，葡萄糖、氯化鈉)，

吸附劑(例如，高度分散矽石)，

黏度增加劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或結合劑(例如，聚乙烯吡咯烷酮、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素-鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(例如，Carbopol®)、藻酸鹽、明膠)，

崩解劑(例如，改質澱粉、羧甲基纖維素-鈉、澱粉乙醇酸鈉(例如，Explotab®)、交聯聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲纖維素-鈉(例如，AcDiSol®))，

流動調節劑、潤滑劑、助滑劑及釋模劑(例如，硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高度分散矽石(例如，Aerosil®))，

塗覆材料(例如，糖、蟲膠)及用於快速或以修飾方式溶解的薄膜或擴散

膜之膜形成劑(例如，聚乙烯吡咯烷酮(例如，Kollidon®)、聚乙烯醇、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素醋酸酯、纖維素醋酸酯酞酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit®))，

膠囊材料(例如，明膠、羥基丙基甲基纖維素)，

合成性聚合物(例如，聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如，Eudragit®)，聚乙烯吡咯烷酮(例如，Kollidon®)、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、聚環氧乙烷、聚乙二醇與其等共聚物與嵌段共聚物)，

塑化劑(例如，聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯、三乙醯基檸檬酸酯、酞酸二丁酯)，

滲透增強劑，

安定劑(舉例而言，抗氧化劑，例如，抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血基酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙基酯)，

防腐劑(例如，對羥基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、氯化烷基二甲基苄基銨、醋酸氯己定(chlorhexidine acetate)、苯甲酸鈉)，

著色劑(舉例而言，無機色素，例如，氧化鐵、二氧化鈦)，

風味劑、甜味劑、調味劑與/或味道遮蔽劑。

此外，本發明關於一種醫藥組成物，其包含至少一種根據本發明之化合物，習用地一起與一或多種醫藥上合適的賦形劑，以及其根據本發明之用途。

根據另外一方面，本發明係涵蓋醫藥組合物，特別是藥物，其包含至少一種本發明通式(I)之化合物及至少一或多種其他活性成分，特別是用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生

素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

本發明之一具體實施例為醫藥組成物，其包含根據本發明之式(I)化合物、較佳地一起與至少一種惰性、醫藥上可接受的助劑，以及這些醫藥組成物用於如上所引述目的之用途。

特別地，本發明係涵蓋醫藥組合物，其包含：

一或多種地一活性成分，特別是如上所定義之通式(I)之化合物，以及

一或多種其他活性成分，特別是用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

本發明中「組合物」名詞係如熟習此項技術者所已知地使用，該組合物可能為固定組合物、非固定組合物或部件套組(kit-of-parts)。

本發明中「固定組合物」係如熟習此項技術者所已知地使用，且定義為一種組合物，舉例而言，其中第一活性成分(例如本發明通式(I)之化合物)、及其他活性成分係一起存在於一單位劑型中或於單一實體中。「固定組合物」之一實施例為一種醫藥組成物，其中第一活性成分及其他活性成分係

存在於用於同時投藥之混合物(例如於一調配物)中。「固定組合物」之另一實施例為醫藥組合物，其中第一活性成分及其他活性成分係存在於一單元內而未於混合物中。

本發明中非固定組合物或「部件套組」係如熟習此項技術者所已知地使用，且定義為一種組合物，其中第一活性成分及其他活性成分係存在於超過一個單元內。非固定組合物或部件套組之一實施例為一種組合物，其中第一活性成分及其他活性成分係存在於超過一個單元內。非固定組合物或部件套組之一個實施例為一種組合物，其中第一活性成分及其他活性成分為分開地存在。非固定組合物或部件套組之成分可能分開、連續、同時、並存或按時間先後順序交錯地投予。

本發明之化合物可以單一醫藥劑或與一或多種其他醫藥上之活性成分組合投予，其中該組合物不造成不可接受的負面作用。本發明亦涵蓋這類醫藥組合物，舉例而言，本發明之化合物可與相同適應症治療群組之已知藥劑組合，例如用於治療及/或預防與下列相關之疾病及/或病況之藥劑：高磷酸鹽血症、升高的 FGF23 血漿含量、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群(Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化。

本發明化合物可單獨使用或若需要時與其他活性成分組合。本發明進一步提供包含至少一種本發明的化合物及一或多種其他活性成分之藥物，特別是用於治療及/或預防上述病症。合適的活性成分組合物之較佳實施例

包括：

有機硝酸鹽與 NO 供體，例如，硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝基甘油、單硝酸異山梨醇(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1 及吸入性 NO；

抑制環狀鳥苷單磷酸(cGMP)分解之化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)之抑制劑 1、2 及/或 5，尤其是 PDE 5 抑制劑，例如昔多芬(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他達拉非(tadalafil)、烏地那非(udenafil)、達生他非(desantafil)、阿伐那菲(avanafil)、米羅那非(mirodenafil)、羅地那非(lodenafil)或 PF-00489791；

抗血栓劑，作為例子及較佳係來自下列之群組：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑與促纖維蛋白分解物質；

降血壓活性成份，作為例子及較佳係來自下列之群組：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、NEP-抑制劑、血管活性肽酶抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、α-受體阻斷劑、β-受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑、ρ-激酶抑制劑及利尿劑；

抗心律不整劑，作為例子及較佳係來自下列之群組：鈉通道阻斷劑、β-受體阻斷劑、鉀通道阻斷劑、鈣拮抗劑、If-通道阻斷劑、毛地黃屬(digitalis)、副交感神經阻斷藥(迷走神經阻斷劑(vagoliytics))、擬交感神經作用劑及其他抗心律不整劑，例腺苷、腺苷受體促效劑以及維那卡蘭(vernakalant)；

正性肌力藥劑(positive-inotrop agents)，作為例子為強心苷(毛地黃(Dogoxin))、β-腎上腺素能及多巴胺能促效劑，例如異丙腎上腺素(isoprenalin)、腎上腺素、去甲腎上腺素(noradrenalin)、多巴胺或多保他命(dobutamin)；

血管加壓素-受體-拮抗劑，作為例子及較佳係來自下列之群組：考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫札伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070 或 BAY 86-8050，以及敘述於 WO 2010/105770、WO2011/104322 及 WO 2016/071212 中之化合物；

改變脂質代謝之活性成分，作為例子及較佳係來自下列之群組：甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑之群中，作為例子且較佳係為例如HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR-α、PPAR-γ及/或 PPAR-δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑與脂蛋白(a)拮抗劑；

支氣管擴張劑，作為例子及較佳係來自下列之群組：β-腎上腺素能受體促效劑，例如，舉例而言及較佳為沙丁胺醇(albuterol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、異丙喘寧(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特羅(formoterol)或沙美特羅(salmeterol)；或來自抗膽鹼劑之群組，例如，舉例而言及較佳為丙托溴銨(ipratropiumbromid)；

抗發炎劑，舉例而言及較佳係來自糖皮質類固醇之群組，例如，舉例而言及較佳為潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍、氟羥潑尼松龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他美松(betamethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地縮松(budesonide)或氟地縮松(fluticasone)；以及非類固醇的抗發炎劑(NSAIDs)，舉例而言及較佳為乙醯基水楊酸(阿斯匹靈)、伊布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)，5-胺基水楊酸衍生物，白三烯拮抗劑，TNF-α-抑制劑及化學激活素-受體拮抗劑，例如 CCR1、2 及 5 抑制劑；

抑制訊號傳導級聯之藥劑，舉例而言且較佳為來自激酶抑制劑之群組，作為例子且較佳來自酪胺酸激酶抑制劑及/或絲胺酸/蘇胺酸抑制劑；

抑制細胞外基質降解與修飾之化合物，舉例而言及較佳係來自基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑之群阻，舉例而言及較佳為凝乳酶、基質裂解素(stromelysin)、膠原酶、明膠酶及蛋白聚醣酶(aggrecanases)(其中較佳來自MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11 與 MMP-13 之群組)以及金屬彈性蛋白酶(MMP-12)及嗜中性球彈性蛋白酶(HNE)，例如西維來司他(sivelestat)或 DX-890；

阻斷血清素與其受體結合之化合物，舉例而言及較佳為 5-HT_{2b} 受體之拮抗劑；

有機硝酸鹽與NO供體，舉例而言及較佳為硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝基甘油、單硝酸異山梨醇(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇、嗎多明(molsidomine)或SIN-1，以及吸入性NO；

NO-非依賴性、但血色素-依賴性之可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑，舉例而言及較佳為WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647及WO 2012/059549中所敘述之化合物；

NO-非依賴性且血色素-非依賴性之可溶性鳥苷酸環化酶活化劑，舉例而言及較佳為WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462及WO 02/070510中所敘述之化合物；

刺激cGMP合成之藥劑，例如sGC調節劑，舉例而言及較佳為利希奎特(riociguat)、西那奎特(cinaciguat)、維利奎特(vericiguat)或BAY 1101042；

前列環素類似物，舉例而言及較佳為伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、曲前列素(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol)；

抑制可溶性環氧化物水解酶(sEH)之化合物，舉例而言及較佳為 N,N'-二環己基脲、12-(3-金剛烷-1-基-脲基)十二烷酸或1-金剛烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脲；

與葡萄糖代謝相互作用之藥劑，舉例而言及較佳為胰島素、雙胍、噻唑啶二酮、磺醯基脲、阿卡波糖(acarbose)、DPP4抑制劑、GLP-1類似物或SGLT-1抑制劑；

鈉利尿劑肽類，舉例而言及較佳為動脈利鈉肽(ANP)、利鈉肽B型(BNP, Nesiritid)、利鈉肽C型(CNP)或腎利尿素(urodilatin)；

心肌肌球蛋白之活化劑，舉例而言及較佳為 omecamtiv mecarbil (CK-1827452)；

鈣-增敏劑，舉例而言及較佳為左西孟旦(levosimendan)；

影響心臟能量代謝之藥劑，舉例而言及較佳為乙莫克舍(etomoxir)、二氯醋酸鹽(dichloracetate)、雷諾嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)，全部或部分腺苷A1受體促效劑，例如GS-9667 (先前已知為CVT-3619)、卡

帕諾生(capadenoson)、納雷德生(neladenoson)及 BAY 1067197；

影響心跳速率之藥劑，舉例而言及較佳為伊伐布雷定(ivabradin)；

抗血栓劑係較佳地被理解為表示來自下列群組之化合物：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑或促纖維蛋白分解物質；

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明化合物係與血小板凝集抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為阿斯匹靈、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、百無凝(ticagrelor)、噻氯匹定(ticlopidine)或潘生丁(dipyridamole)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明化合物係與凝血酶抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為希美加群(ximelagatran)、達比加群(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克賽(Clexane)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明化合物係與 GPIIb/IIIa 拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明化合物係與因子 Xa 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為利伐沙班(rivaroxaban)(BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班(apixaban)、奧米沙班(otamixaban)、非地沙班(fidexaban)、瑞拉沙班(razaxaban)、雷塔沙班(letaxaban)、伊里巴沙班(eribaxaban)、磺達肝癸鈉(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、達里沙班(darexaban)(YM-150)、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明化合物係與肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物組合投藥。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明化合物係與維生素 K 拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為香豆素。

降血壓藥劑較佳被理解為表示來自下列群組之化合物：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、NEP-抑制劑、血管活性肽酶抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、α-受體阻斷劑、β-受體阻斷劑、礦物皮質酮

受體拮抗劑、ρ-激酶抑制劑及利尿劑。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與鈣拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫䓬(diltiazem)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 α-1-受體阻斷劑組合投藥，舉例而言及較佳為哌唑嗪(prazosin)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 β-受體阻斷劑組合投藥，舉例而言及較佳為普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、噻嗎洛爾(timolol)、吲哚洛爾(pindolol)、心得舒(alprenolol)、心得平(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、布拉洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、美平多爾(mepindolol)、卡瑞洛爾(carazolol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿大普爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與血管收縮素 AII 拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、纈沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或愛普沙坦(embursatan)，或與雙重血管收縮素 AII 拮抗劑/腦啡肽酶(neprilysin)抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 LCZ696 (纈沙坦/沙卡布曲(sacubitril))。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 ACE 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、賴諾普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或群多普利(trandopril)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與內皮素拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或司他生坦(sitaxsentan)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與腎素抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為阿利吉崙(aliskiren)、SPP-600 或 SPP-800。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與礦物性皮質素受體拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為安體舒通(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與環利尿劑組合投藥，舉例而言，托拉塞米(furosemide)、呋塞米(torasemide)、布美他尼(bumetanide)及吡咯他尼(piretanide)，及與保鉀利尿劑例如阿米洛利(amiloride)及氨苯喋啶(triamterene)組合，與醛固酮拮抗劑組合，例如安體舒通(spironolactone)、坎利酸鉀(potassium canrenoate)及依普利酮(eplerenone)，以及與噻嗪類利尿劑組合，例如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、希伯胺(xipamide)及吲達帕胺(indapamide)。

脂肪代謝調節劑較佳被理解為表示來自下列群組之化合物：CETP 抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑例如 HMG-CoA-還原酶或角鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR-α、PPAR-γ 及/或 PPAR-δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚合膽汁酸吸附劑、膽汁酸再吸收抑制劑、脂肪酶抑制劑及脂蛋白拮抗劑(a)拮抗劑。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 CETP 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為達賽曲匹(dalcetrapib)、安那賽曲匹(anacetrapib)、托斯賽曲匹(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705 或 CETP 疫苗(Avant)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與甲狀腺受體促效劑組合投藥，舉例而言及較佳為 D-甲狀腺素(thyroxine)、3,5,3'-三碘甲狀腺素(T3)、CGS 23425 或阿昔替羅(axitirome)(CGS 26214)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與來自斯他汀

類的 HMG-CoA-還原酶抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與角鯊烯合成抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 BMS-188494 或 TAK-475。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 ACAT 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為阿伐麥布(avasimibe)、油甲苄胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或 SMP-797。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 MTP 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 PPAR-γ 激動劑組合投藥，舉例而言及較佳為吡格列酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 PPAR-δ 促效劑組合投藥，舉例而言及較佳為 GW 501516 或 BAY 68-5042。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與膽固醇吸收抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕馬苷(pamaqueside)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與脂肪酶抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為奧利司他(orlistat)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與聚合膽汁酸吸附劑組合投藥，舉例而言及較佳為消膽胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、考來維倫(colesolvam)、CholestaGel 或考來替蜜(colestimide)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與膽汁酸再吸收抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 ASBT (= IBAT)抑制劑，例如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與脂蛋白拮抗劑(a)拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為吉卡濱鈣(gemcabene calcium)(CI-1027)或菸鹼酸。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與脂蛋白拮抗劑(a)拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為吉卡濱鈣(gemcabene calcium)(CI-1027)或菸鹼酸。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與 sGC 調節劑組合投藥，舉例而言及較佳為利希奎特(riociguat)、西那奎特(cinaciguat)或維利奎特(vericiguat)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與影響葡萄糖代謝之藥劑組合投藥，舉例而言及較佳為胰島素、磺醯基脲、阿卡波糖(acarbose)、DPP4 抑制劑、GLP-1 類似物或 SGLT-1 抑制劑。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 TGFβ 拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為吡非尼酮(pirfenidone)或夫蘇木單抗(fresolimumab)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 CCR2 拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為 CCX-140。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 TNFα 拮抗劑組合投藥，舉例而言及較佳為阿達木單抗(adalimumab)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與半乳糖凝集素-3 (galectin-3)抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 GCS-100。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 Nrf-2 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為巴多索隆(bardoxolone)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 BMP-7 促效劑組合投藥，舉例而言及較佳為 THR-184。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 NOX1/4 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 GKT-137831。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與影響為

升素 D 代血之藥物組合投藥，舉例而言及較佳為骨化三醇(calcitriol)、阿法鈣化醇(alfacalcidol)、度骨化醇(doxercalciferol)、馬沙骨化醇(maxacalcitol)、帕立骨化醇(paricalcitol)、膽鈣化醇(cholecalciferol)或帕拉骨化醇(paracalcitol)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與細胞生長抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為環磷醯胺。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與免疫抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為環孢素(ciclosporin)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與磷酸鹽結合劑組合投藥，舉例而言及較佳為考來替藍(colestilan)及鹽酸司維拉姆(sevelamer hydrochloride)、鑭及碳酸鑭。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與腎近曲小管鈉-磷酸鹽共轉運子組合投藥，舉例而言及較佳為菸鹼酸或菸鹼醯胺。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與擬鈣劑(calcimimetic)組合投藥，用於治療副甲狀腺功能亢進症。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與用於缺鐵治療的藥劑組合投藥，舉例而言及較佳為鐵產品。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與用於高尿酸血症(hyperurikaemia)治療的藥劑組合投藥，舉例而言及較佳為別嘌呤醇(allopurinol)或拉布立酶(rasburicase)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與用於貧血治療的醣蛋白激素組合投藥，舉例而言及較佳為紅血球生成素。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與用於免疫療法的生物劑組合投藥，舉例而言及較佳為阿巴西普(abatacept)、利妥昔單抗(rituximab)、依庫珠單抗(eculizumab)或貝利單抗(belimumab)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與用於治療心臟衰竭之血管加壓素拮抗劑(vaptanes 群)組合投藥，舉例而言及較佳為托伐普坦(tolvaptan)、考尼伐坦(conivaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫札伐

普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)或瑞考伐普坦(relcovaptan)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 Jak 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為魯索替尼(ruxolitinib)、託法替尼(tofacitinib)、巴利替尼,(baricitinib)、CYT387、GSK2586184、來他替尼(lestaurtinib)、帕克替尼(pacritinib)(SB1518)或 TG101348。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與用於治療微血栓(microthrombi)之前列腺環素類似物組合投藥。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與鹼療法組合投藥，舉例而言及較佳為碳酸氫鈉。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 mTOR 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為伊維莫司(everolimus)或雷帕黴素(rapamycin)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 NHE3 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 AZD1722 或坦帕諾(tenapanor)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 eNOS 調節劑組合投藥，舉例而言及較佳為沙丙喋呤(sapropterin)。

在本發明之一個較佳具體實施例中，根據本發明之化合物係與 CTGF 抑制劑組合投藥，舉例而言及較佳為 FG-3019。

在本發明之一個較佳具體實施例中，本發明之化合物係與一或多種選自下列的群組之其他藥劑組合投藥：降血壓活性化合物、抗發炎劑/免疫抑制劑、磷酸鹽結合劑、鈉-磷酸鹽共轉運子、NHE3 抑制劑、抗心律不整劑、改變脂質代謝之藥劑及/或調節維生素 D 代謝之活性化合物。

根據評估用於治療與下列相關之疾病及/或病況之已知標準實驗技術：高磷酸鹽血症、慢性腎臟疾病(CKD)、慢性腎臟疾病相關之鈣化、非慢性腎臟疾病相關之鈣化、中層鈣化包括孟凱堡氏中膜鈣化性硬化(Moenckeberg's medial sclerosis)、動脈粥樣硬化、內膜鈣化、CKD 相關的心臟肥大、CKD 相關的腎臟病變、骨質疏鬆症、停經後骨質疏鬆症、第 II 型糖尿病、慢性腎臟疾病、老化、低磷酸鹽尿、副甲狀腺功能亢進症、維生素 D 病症、維

生素 K 缺乏、維生素 K 拮抗劑凝血劑、川崎氏病、ACDC (由於缺乏 CD73 所致之動脈鈣化)、GACI (嬰兒廣泛性動脈鈣化)、IBGC (特發性基底核鈣化)、PXE (彈性纖維偽黃瘤)、類風濕性關節炎、辛-梅二氏症候群 (Singleton-Merten syndrome)、P-地中海型貧血、鈣化防禦症、異位性骨化症、未足月胎盤鈣化、子宮鈣化、鈣化子宮纖維瘤、特發性大腦基底核石灰化症、微鈣化及主動脈瓣膜鈣化，藉由標準毒性測試及藉由用於測定哺乳動物中如上所見定的病況之標準藥理分析，且藉由將這些結果與用於治療這些病況之已知活性成分或藥物比較，本發明之化合物的有效劑量用於治療各所欲適應症可容易被確定。在治療這些病況之一者將被投予的活性成分之量可根據這些考量如使用之特定化合物及劑量單位、投藥模式、治療時間、被治療的病患之年齡及性別以及被治療的病況之性質與程度而廣泛變化。

被投予的活性成份之總量通常將為每天約 0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg 體重，及較佳地每天約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 體重，及更佳地每天約 0.01 mg/kg 至約 20 mg/kg 體重之範圍。臨床上有用的給藥計畫將為每天給藥一至三次至每四週給藥一次之範圍。此外，「藥物假期」為可能的，其中病患不以藥物給藥一段特定時期，其對於藥理學作用及可容忍性之間的整體平衡為有利的。單位劑量可能含有約 0.5 mg 至約 1500 mg 之活性成分，且可每天投予一或多次或一天少於一次。經由注射(包括靜脈內、肌內、皮下及非經腸胃注射)投予之平均每日劑量及輸注技術使用將較佳地為由 0.01 至 200 mg/kg 之總體重。平均每日直腸劑量方案將較佳為由 0.01 至 200 mg/kg 之總體重。平均每日陰道劑量方案將較佳為由 0.01 至 200 mg/kg 之總體重。平均每日局部劑量方案將較佳為由 0.01 至 200 mg/kg，每天投予一至四次。經皮濃度將較佳為維持 0.01 至 200 mg/kg 的每日劑量所需者。平均每日吸入劑量方案將較佳為由 0.01 至 100 mg/kg 之總體重。平均每日口服劑量方案將較佳為由 0.01 至 30 mg/kg 之總體重。

當然，對於每一病患而言，特定起始及持續劑量方案將根據如主治診斷醫師所確定之病況的性質及嚴重性、所使用特定化合物之活性、病患之

年齡及總體狀況、投予時間、投予途徑、藥物排泄速率、藥物組合及類似者而變化。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或酯或組成物之所欲治療模式及投藥次數可由熟習此項技術者使用習用治療測試來確定。

儘管如此，仍可視情況有必要偏離上述量，亦即視體重、投藥途徑、個人對活性化合物之反應、製劑型態及當施用發生時投藥時間點或間隔而定。因此，在依些情況下，低於上述最低量可能已足夠，而在其他情況下，可能需超過上述上限量才足夠。若施用較大量時，宜在一天內將這些分成數個個別劑量投藥。

根據另一個具體實施例，根據本發明之式(I)化合物係一天口服投予一次或二次或三次。根據另一個具體實施例，根據本發明之式(I)化合物係一天口服投予一次或二次。根據另一個具體實施例，根據本發明之式(I)化合物係一天口服投予一次。用於口服投予，可使用快速釋放或修飾性釋放劑型。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實驗章節

下述表 1 盡可能列出未在內文主體中解釋而用於此段落與實例章節之縮寫。其他縮寫則按具有通常知識者習慣有其自身意思。

表1：縮寫

縮寫	意義
DBU	1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯
dichloromethane	二氯甲烷
DMSO	二甲亞碸
EDTA	伸乙二胺四醋酸

MTBE	甲基三級丁基醚
NMR	核磁共振
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
MS	質譜學
R_t	遲滯時間
HPLC, LC	高效能液相層析術
H	小時
min	分鐘
ppm	化學位移 δ 百萬分之一
S	單峰
D	雙峰
dd	二重雙峰
M	多峰
ESI	電灑游離
phosphazen-base P(2)-Et	1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲胺基)-2λ5,4λ5-連二(膦氮烯)
pos	正
neg	負
DAD	二極體陣列偵檢器
m/z	質荷比(於質譜中)
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
tBuBrettPhos Pd G3	甲磺酸-[(2-二-三級丁基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II)
SFC	超臨界流體層析法
XantPhos	4,5-雙(聯苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃

其他於此未描述之縮寫則依具有通常知識者習慣之意思。

於本案中所描述之發明各種態樣係以下述實例例示，然其非意味以任何形式限制本發明。

此述實例測試實驗係作為說明本發明之用，而本發明不限於所提供之實例。

實驗章節–概要部分

未於實驗部分描述其合成之所有試劑係商業上可得亦或為已知化合物，或者可由具有通常知識者藉由已知方法自化合物形成。

依據本發明方法所產生的化合物與中間體可能需要純化。有機化合物純化為具有通常知識者所熟知，且可能有數種方式來純化相同的化合物。於某些情況下，可能不需要純化。於某些情況下，可藉由結晶來純化化合物。於某些情況下，可使用合適的溶劑攪拌出雜質。於某些情況下，可藉由層析法特別是驟沸塔層析法來純化化合物，其使用例如預裝填之矽膠匣如 Biotage SNAP 匣 KP-Sil®或 KP-NH®結合 Biotage 自動純化儀系統(SP4®或 Isolera Four®)以及溶析液，例如己烷/醋酸乙酯或 DCM/甲醇之梯度。於某些情況下，化合物可以製備性 HPLC 純化，其使用例如配備二極體陣列偵檢器及/或線上電灑游離質譜儀的 Waters 自動純化儀，結合合適的預裝填逆向管柱與溶析液例如水與乙腈乙腈之梯度，溶析液可包含添加劑例如三氟醋酸、甲酸或氨水。

於某些情況下，如上述之純化方法可提供本發明在鹽類形式上具有足夠鹼或酸官能度的該些化合物，舉例而言，足夠鹼之本發明化合物的情況，例如三氟基醋酸鹽或甲酸鹽，或足夠酸之本發明化合物的情況，例如銨鹽。藉由具有通常知識者所知之各種方法，此類型鹽可分別轉換成其游離鹼或游離酸形式，或可作為鹽類用於後續生物檢測中。當理解的是經分離及於此述之本發明化合物的特定形式(例如鹽、游離鹼等)非僅為此形式之該化合物可用於生物檢測，以定性特定之生物活性。

NMR 波峰形式以其在光譜中之呈現描述，並未考量可能較高的次序效應(order effects)。

所選化合物之 ^{1}H-NM 數據以 ^{1}H-NMR 峰列表(peaklists)形式列出。就各訊號波峰，提供 ppm 之 δ 值，接著於圓括弧中報導訊號強度。來自不同波峰的 δ 值-訊號強度對以逗號分隔。因此，峰列表藉由如下通用形式描述：δ_1 (強度 $_1$)，δ_2 (強度 $_2$)，.....，δ_i (強度 $_i$)，....，δ_n (強度 $_n$)。

於列印 NMR 光譜中敏銳的訊號強度與訊號高度(cm 表示)相關。當與其他訊號相較，此數據可與訊號強度實際比例相關聯。在廣泛訊號的情況下，與光譜中所呈現最強的訊號相較，顯示超過一個波峰，或者是訊號中心連同其相對強度。^{1}H-NMR 峰列表與典型 ^{1}H-NMR 示值讀數(readout)相似，因而通常包含所有列在典型 NMR 判讀中的波峰。此外，與典型 ^{1}H-NMR 輸出(printouts)相似，峰列表可顯示溶劑訊號、自標的化合物(亦即發明主旨)之立體異構物衍生的訊號、及/或雜質的波峰。立體異構物波峰、及/或雜質波峰與標的化合物波峰(例如：具有>90%純度)相較，通常顯示較低強度。該立體異構物及/或雜質就特定製程而言為特有的，因而基於"副產物指紋圖譜"，其波峰可有助於辨識我們製程的再現。以已知方法(MestReC、ACD 模擬、或藉由使用經驗上的評估期望值)標的化合物波峰的專家可依所需分離標的化合物波峰，視情況使用其他強度過濾器。這類操作與典型 ^{1}H-NMR 判讀中的波峰挑選相似。以峰列表形式之 NMR 數據報導的詳細描述可於刊物"專利申請案內 NMR 峰列表數據之引文(Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications)"找到(參見 Research Disclosure Database Number 605005，2014，2014 年 8 月 1 日，或 http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures)。在波峰挑選程序中，如 Research Disclosure Database Number 605005 所述，參數"最小高度"可調整在介於 1%與 4%之間。視化學結構而定及/或視所測化合物濃度而定，其可合理的將參數"最小高度"設定<1%。

化學名稱的產生使用來自 ACD/Labs ACD/Name 軟體於某些情況下，使用商業上可得試劑之通常可接受名稱，取代 ACD/Name 產生的名稱。

採用微波輻射之反應可以視情況配備有機器人單元的 Biotage Initator® 微波爐進行。所報告之採用微波加熱的反應次數當理解為在達到所指定的

反應溫度之後的固定反應次數。依據本發明之方法所產生的化合物與中間體可能需要純化。有機化合物的純化乃具有通常知識者所熟知且可能有多種方式純化相同化合物。於某些情況下，可能必須不純化。於某些情況下，化合物可藉由結晶純化。於某些情況下，可使用合適的溶劑攪拌出雜質。於某些情況下，化合物可藉由層析法純化，特別是快速管柱層析法，使用例如來自 Separtis 之預裝填矽膠匣，例如 Isolute® Flash 矽膠或 Isolute® Flash NH2 矽膠結合 Isolera 自動純化儀(Biotage)與溶析液例如己烷/EE 或二氯甲烷/甲醇之梯度。於某些情況下，化合物可藉由製備性 HPLC 純化，其使用例如配備有二極體陣列偵檢器及/或連線電灑游離質譜儀之 Waters 自動純化儀結合合適的預裝填逆向管柱與溶析液例如水與乙腈之梯度，其可包含添加劑例如三氟醋酸、甲酸或氨水。於某些情況下，上述純化方法可提供在鹽類形式上具有足夠鹼或酸官能度之本發明該些化合物，舉例而言，足夠鹼之本發明化合物的情況，例如三氟基醋酸鹽或甲酸鹽或足夠酸之本發明化合物的情況，例如銨鹽。藉由具有通常知識者所知之各種方法，此類型鹽可分別轉換成其游離鹼或游離酸形式，或可作為鹽類用於後續生物檢測中。當理解的是經分離及於此述之本發明化合物的特定形式(例如鹽、游離鹼等)非僅為此形式之該化合物可用於生物檢測，以定性特定之生物活性。

於以下實例中所報告的百分率產率係基於以最低莫耳量使用之起始成分。空氣與溼氣敏感之液體與溶液經由注射器或插管移轉，並經由橡膠隔墊導入反應容器中。商業級試劑與溶劑係經使用而未進一步純化。用語"於真空下濃縮"係指於約 15 mm 汞柱最小壓力下使用 Buchi 旋轉蒸發器。所有溫度乃以未校正攝氏度(°C)報告。

為使此發明可更易理解，列舉以下實例。該些實例僅為例示之用，而非建構成發明範圍之任何形式限制。所有此述之任何公開刊物全部併入作為參考。

方法

製備性 HPLC

於後續特定實驗敘述中所提供藉由製備性 HPLC 之純化方法係指以下條件(除非另外指明)：

方法 1：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：2%氨水溶液，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 59%溶析液 A，29%溶析液 B，2-10 min 59 至 29%溶析液 A，29 至 59%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 2：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：2%甲酸水溶液，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 59%溶析液 A，29%溶析液 B，2-10 min 59 至 29%溶析液 A，29 至 59%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 3：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：於水中之 2%水性甲酸，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 59%溶析液 A，29%溶析液 B，2-10 min 59 至 29%溶析液 A，29 至 59%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 4：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：於水中之 2%水性甲酸，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400

nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 49%溶析液 A，39%溶析液 B，2-10 min 49 至 19%溶析液 A，39 至 69%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 5：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：於水中之 2%水性甲酸，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 29%溶析液 A，59%溶析液 B，2-10 min 29 至 0%溶析液 A，59 至 88%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 6：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：2%氨水溶液，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 49%溶析液 A，39%溶析液 B，2-10 min 49 至 39%溶析液 A，39 至 49%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 7：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：於水中之 2%水性甲酸，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 69%溶析液 A，19%溶析液 B，2-10 min 69 至 39%溶析液 A，19 至 49%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 8：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：2%氨水溶液，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；

梯度：0-2 min 29%溶析液 A，59%溶析液 B，2-10 min 29 至 0%溶析液 A，59 至 88%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 17：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：2%氨水溶液，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 69%溶析液 A，19%溶析液 B，2-10 min 69 至 19%溶析液 A，19 至 69%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 18：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈，溶析液 C：2%氨水溶液，溶析液 D：乙腈/水 80/20。流速：80 ml/min，室溫，偵測波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 min 79%溶析液 A，9%溶析液 B，2-10 min 79 至 49%溶析液 A，9 至 39%溶析液 B，10-12 min 0%溶析液 A，88%溶析液 B，溶析液 C 與 D 於整個運轉時間各固定在 6%。

方法 19：

儀器：Knauer Azura，管柱：Chromatorex C18 10 μm, 125 mm x 40 mm；溶析液 A：水，溶析液 B：乙腈；流速：100ml/min；室溫，波長 210 nm，梯度：0-3 min 20%溶析液 B，3-21 min 20%溶析液 B 至 95%溶析液 B，21-24 min 95%溶析液B，24-25 min 95%溶析液B至20%溶析液B，25-27.5 min 20%溶析液 B。

方法 20：

儀器：Waters Prep LC/MS 系統，管柱：Daicel Chiralpak IF 5 μm, 250 mm x 20 mm；溶析液：乙醇；流速：15ml/min；溫度 70 C，波長 220 nm；梯度：0 -15 min 100%乙醇。

分析 HPLC / LC/MS

於後續特定實驗敘述中所提供之 LC-MS-數據係指以下條件(除非另外指明)：

方法 9：

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm；溶析液 A：1 l 水＋0.25 ml 99%ige 甲酸，溶析液 B：1 l 乙腈＋0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A 溫度：50°C；流速：0.40 ml/min；UV-偵測：208 – 400 nm。

方法 10：

儀器：Thermo Scientific FT-MS；儀器 UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000；管柱：Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μm；溶析液 A：1 l 水+ 0.01%甲酸；溶析液 B：1 l 乙腈＋0.01%甲酸；梯度：0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B；溫度：50°C；流速：0.90 ml/min；UV-偵測：210 nm/最佳積分路徑 210-300 nm。

方法 11：

儀器：Agilent MS Quad 6150;HPLC: Agilent 1290；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 2.1 mm；溶析液 A：1 l 水＋0.25 ml 99%甲酸，溶析液 B：1 l 乙腈＋0.25 ml 99%ige 甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A 溫度：50°C；流速：1,20 ml/min；UV-偵測：205 – 305 nm。

方法 12：

儀器 MS: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; type HPLC: Agilent 1200SL；管柱：Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 mm, SB – C18 2.7 μm；溶析液 A：1 l 水＋0.1% TFA；溶析液 B：1 l 乙腈＋0.1% TFA；梯度：0.0 min 2% B → 0.3 min 2% B → 5.0 min 95% B → 10.0 min 95% B；溫度：40°C；流速：0.75 ml/min；UV-偵測：210 nm。

方法 13：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 50x2.1mm；溶析液 A：水＋0.1 體積% TFA (99%)，溶析液 B：

乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速 0.8 ml/min；溫度：60 °C；DAD 掃描：210-400 nm。

方法 14：

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 µ 50 x 1 mm；溶析液 A：1 l 水＋0.25 ml 甲酸(99%)，溶析液 B：1 l 乙腈＋0.25 ml 甲酸(99%)；梯度：0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A 溫度：50°C；流速：0.35 ml/min；UV-偵測：210 – 400 nm。

方法 16：

儀器：Waters Single Quad MS System；儀器 Waters UPLC Acquity；管柱：Waters BEH C18 1.7 µ 50 x 2.1 mm；溶析液 A：1 l 水＋1.0 mL (25%氨)/L，溶析液 B：1 l 乙腈；梯度：0.0 min 92% A → 0.1 min 92% A → 1.8 min 5% A → 3.5 min 5% A；溫度：50°C；流速：0.45 mL/min; UV-偵測：210 nm (208-400 nm)。

方法 21：

儀器：Waters Single Quad MS System；儀器 Waters UPLC Acquity；管柱：Waters BEH C18 1.7 µm 50 x 2.1 mm；溶析液 A：1 l 水＋1.0 mL (25% 氨)/L，溶析液 B：1 l 乙腈：梯度：0.0 min 92% A → 0.1 min 92% A → 1.8 min 5% A → 3.5 min 5% A；溫度：50°C；流速：0.45 mL/min；UV-偵測：210 nm (208-400 nm)。

GC-MS

於後續特定實驗敘述中所提之 GC-MS-數據係指以下條件(除非另外指明)：

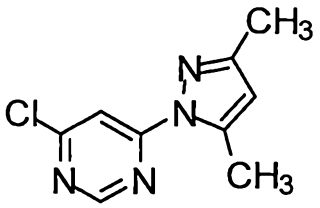
方法 15：

儀器：Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra；管柱：Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0.33 µm；氦固定流速：1.20 ml/min；溫度：60°C；入口：220°C；梯度：60°C，30°C/min → 300°C (維持 3.33 min)。

合成中間體

中間體 1

4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



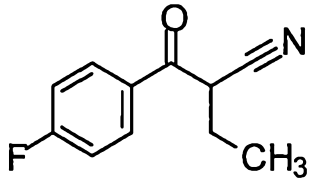
於 DMF (42 mL)中的 4,6-二氯嘧啶(10.0 g, 67.1 mmol)與 3,5-二甲基-1H-吡唑(6.45 g, 67.1 mmol)溶液係以碳酸銫(21.9 g, 67.1 mmol)處理。所產生的混合物於室溫下攪拌整晚。混合物倒入 700 mL 水中，所產生的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 4.8 g(產率 34%)所需化合物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 209 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.016 (0.62), 2.218 (16.00), 2.654 (13.00), 6.259 (2.71), 7.886 (2.77), 8.891 (2.48).

中間體 2

2-(4-氟苯甲醯基)丁腈



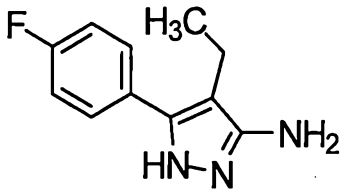
於 THF (100 mL)中的丁腈(3.8 mL, 43 mmol)溶液係於 30 °C 下以雙(三甲矽)醯胺化鋰處理(1M 於 THF 中; 130 mL, 1.0 M, 130 mmol)。之後逐滴加入 4-氟苯甲酸乙酯(19 ml, 130 mmol)。所產生的混合物攪拌 1 小時。加水以淬熄反應，並以 MTBE 萃取一次。水相以氯化氫水溶液酸化至 pH 2 並接著以二氯甲烷萃取三次。合併的有機相通過硫酸鈉洗出並在減壓下移除溶劑，以產出所需粗產物(8.31 g，產率 79%)，其用於下一步驟中而無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.87 min; MS (ESIneg): m/z = 190 [M-H]-^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.008 (7.45), 1.026 (16.00), 1.045 (8.04), 1.069 (1.74), 1.088 (3.54), 1.106 (1.75), 1.164 (0.61), 1.182 (1.20), 1.199 (0.61), 1.783 (0.97), 1.801 (1.56), 1.818 (1.97), 1.837 (2.21), 1.855 (1.41), 1.920 (0.42), 1.939

(1.38), 1.952 (1.59), 1.957 (1.80), 1.971 (1.79), 1.995 (2.77), 2.005 (0.87), 2.281 (0.58), 2.300 (1.71), 2.318 (1.65), 2.337 (0.54), 3.346 (0.47), 4.028 (0.54), 4.046 (0.53), 5.147 (2.40), 5.160 (2.72), 5.167 (2.73), 5.180 (2.35), 7.295 (0.92), 7.299 (0.88), 7.317 (1.89), 7.339 (1.13), 7.410 (3.19), 7.433 (6.51), 7.455 (3.58), 7.599 (1.03), 7.613 (1.18), 7.621 (1.07), 7.634 (0.92), 7.998 (0.45), 8.013 (0.52), 8.020 (0.48), 8.034 (0.46), 8.109 (4.31), 8.114 (2.38), 8.123 (4.89), 8.131 (4.74), 8.145 (4.13), 10.860 (0.97).

中間體 3

4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺



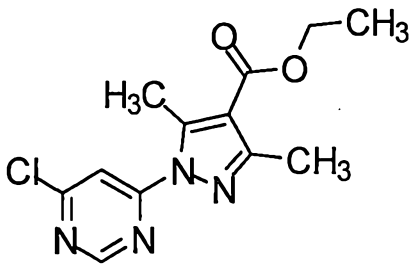
於乙醇(80 mL)中的 2-(4-氟苯甲醯基)丁腈(6.50 g, 34.0 mmol)溶液係以水合肼(1:1)(2.0 ml, 41 mmol)處理。回流混合物 3 小時。在冷卻至室溫後，將混合物倒入碳酸氫鈉溶液(1M)。在減壓下移除乙醇，所產生的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 5.68 g(81%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 206 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.014 (7.35), 1.032 (16.00), 1.051 (7.67), 2.388 (2.65), 2.407 (7.99), 2.425 (7.79), 2.444 (2.46), 3.327 (5.49), 4.487 (1.85), 7.238 (2.73), 7.260 (5.64), 7.282 (3.26), 7.495 (3.91), 7.509 (4.88), 7.515 (4.60), 7.529 (3.35), 11.519 (2.77).

中間體 4

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



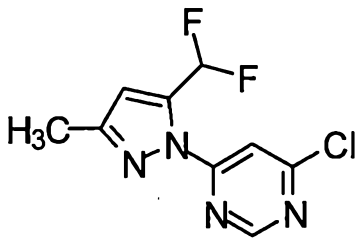
所需產物係以與所述用於 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶相同

方式獲得，始於 4,6-二氯嘧啶(2.00 g, 13.4 mmol)與 3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(2.26 g, 13.4 mmol)，以產出 3.42 g(90%產率)所需產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.47), 0.008 (0.43), 1.298 (4.21), 1.316 (9.05), 1.325 (0.56), 1.334 (4.30), 2.415 (15.87), 2.441 (0.55), 2.947 (16.00), 2.991 (0.53), 4.248 (1.31), 4.266 (4.11), 4.284 (4.07), 4.301 (1.29), 7.994 (3.67), 7.996 (3.62), 9.013 (3.52), 9.015 (3.52).

中間體 5

4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶



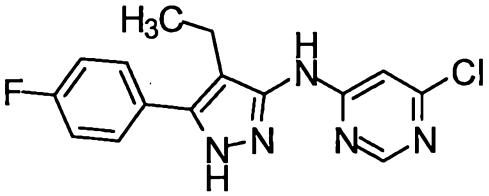
於乙醇(10 mL)中的 4-氯-6-肼基嘧啶(1.00 g, 6.92 mmol，其合成描述於例如 Synlett 2010 (14), 2179-2183)與 1,1-二氟戊烷-2,4-二酮(941 mg, 6.92 mmol)溶液係回流整晚。在冷卻至室溫後，在減壓下移除乙醇。所產生的粗產物以逆向 HPLC 純化(管柱：Daicel IC, 250 x 20 mm，流速 20 mL/min，95% 異己烷/ 5%乙醇，室溫，以 220 nM 偵測)，以產出 432 mg(25%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.152 (0.03), 0.144 (0.03), 2.072 (0.10), 2.170 (0.09), 2.332 (16.00), 2.365 (0.07), 2.669 (0.05), 2.709 (0.04), 6.911 (3.24), 7.633 (1.27), 7.768 (2.50), 7.903 (1.23), 7.959 (2.80), 8.961 (2.76).

中間體 6

6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



於 DMF (33 mL)中的 4,6-二氯嘧啶(2.18 g, 14.6 mmol)與 4-乙基-5-(4-氟

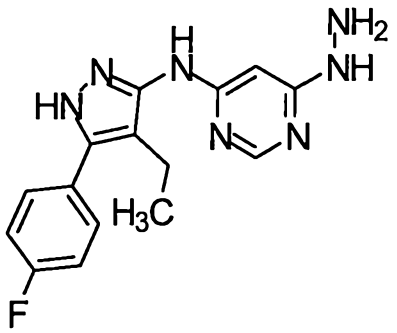
苯基)-1H-吡唑-3-胺(3.00 g, 14.6 mmol)溶液以碘化鈉(2.63 g, 17.5 mmol)與N,N-二異丙基乙基胺(2.8 mL, 16 mmol)處理。所產生的混合物於 80 °C 攪拌整晚。在減壓下減少 DMF 的量。殘留物以醋酸乙酯稀釋。有機層以水、鹵水清洗，並通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，剩下的殘留物以乙醚研磨以產出粗產物，其進一步以急速層析法在矽膠上純化(溶析液：環己烷/醋酸乙酯)以產出 1.54 g(33%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.977 (6.99), 0.995 (16.00), 1.014 (7.42), 1.912 (2.37), 7.060 (0.88), 7.330 (2.55), 7.352 (5.11), 7.374 (2.89), 7.584 (3.62), 7.598 (4.37), 7.605 (3.97), 7.619 (2.95), 8.418 (6.63), 9.682 (3.10), 12.802 (1.02).

中間體 7

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺



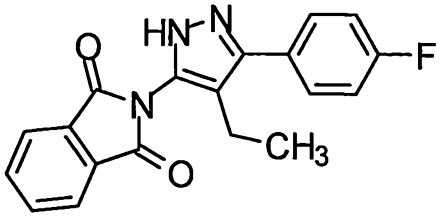
於 1,4-二噁烷(10 mL)中的 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(500 mg, 1.57 mmol)溶液以水合肼(1:1)(230 µl, 4.7 mmol)處理。所產生的混合物於 70 °C 攪拌整晚。在減壓下移除溶劑且剩下的殘留物懸浮在乙腈中。結晶以過濾收集，以乙腈清洗並乾燥，以產出 509 mg(99%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.008 (0.43), 0.982 (7.51), 1.001 (16.00), 1.019 (7.13), 2.075 (0.53), 2.479 (3.24), 4.157 (0.41), 6.255 (0.51), 7.093 (1.10), 7.323 (3.07), 7.596 (3.51), 7.714 (0.89), 7.954 (4.54), 12.623 (0.45).

中間體 8

2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



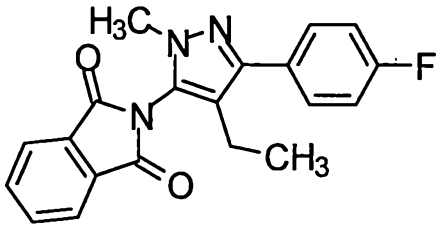
於醋酸(10 mL)中的 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(1.00 g, 4.87 mmol)及 2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.08 g, 7.31 mmol)溶液回流整晚。混合物倒入水中並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。粗產物以 MTBE 研磨以提供 1.37 g(84%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.929 (7.10), 0.948 (16.00), 0.967 (7.59), 1.994 (0.59), 2.419 (2.05), 2.437 (6.19), 2.456 (6.07), 2.475 (1.97), 3.340 (3.09), 7.372 (3.70), 7.394 (7.88), 7.417 (4.38), 7.650 (4.81), 7.664 (5.46), 7.672 (4.90), 7.685 (4.17), 7.953 (4.07), 7.961 (4.99), 7.967 (5.39), 7.974 (7.34), 7.985 (1.68), 8.011 (1.41), 8.021 (7.32), 8.029 (5.16), 8.035 (4.95), 8.042 (4.04), 13.386 (5.95).

中間體 9

2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於 DMF (10 mL)中的 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.32 g, 3.94 mmol)溶液以碳酸鉀(1.09 g, 7.88 mmol)與碘甲烷(490 µl, 7.9 mmol)處理。混合物於室溫下攪拌整晚。將混合物倒入水中並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以水、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 ml/min / 溶析液：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯

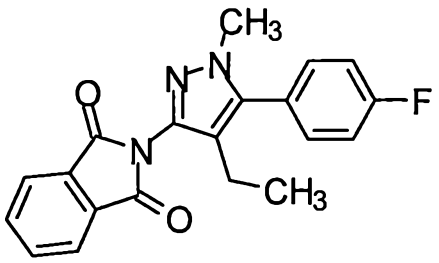
度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)，以產出977.9 mg呈位置異構混合物的所需產物。在經由使用二氧化碳/甲醇作為溶析液之 SFC 分離位置異構物之後，在具有開環酞醯亞胺之混合物中獲得 312 mg 所需產物(13%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.907 (3.03), 0.925 (6.88), 0.944 (3.12), 1.050 (3.20), 1.069 (7.26), 1.088 (3.29), 2.438 (0.89), 2.457 (2.66), 2.476 (2.65), 2.564 (2.73), 2.583 (2.64), 2.601 (0.83), 3.316 (10.74), 3.723 (14.19), 3.821 (16.00), 7.246 (1.92), 7.268 (5.18), 7.291 (5.16), 7.314 (1.92), 7.638 (2.40), 7.652 (2.79), 7.660 (3.40), 7.667 (1.74), 7.674 (2.63), 7.682 (3.15), 7.695 (2.35), 7.703 (2.16), 7.717 (2.08), 7.736 (4.04), 7.739 (3.93), 7.754 (1.36), 7.865 (2.10), 7.884 (1.68), 7.975 (1.95), 7.983 (2.19), 7.989 (2.32), 7.997 (3.16), 8.007 (0.55), 8.044 (0.51), 8.055 (3.24), 8.063 (2.31), 8.069 (2.20), 8.076 (1.92), 10.309 (3.44).

中間體 10

2-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



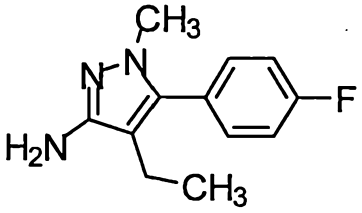
自描述於 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮之合成實驗程序中的位置異構物之分離法獲得 24%產率(383 mg)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 0.82 (t, 3H), 2.23 (q, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 2H).

中間體 11

4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺



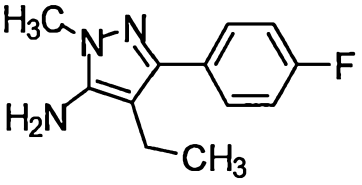
於乙醇(7.5 mL)中的 2-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(380 mg, 1.09 mmol)溶液以水合肼(1:1)(260 µl, 5.4 mmol)處理。混合物回流整晚。在冷卻至室溫後，過濾掉於此發生之沉澱物。在減壓下濃縮濾液，並以製備性 HPLC(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 ml/min / 溶析液：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)純化粗產物，以獲得 142.6 mg(57%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 220 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.905 (7.15), 0.924 (16.00), 0.943 (7.20), 2.165 (2.18), 2.184 (6.66), 2.203 (6.43), 2.221 (1.95), 3.580 (0.87), 7.296 (2.64), 7.301 (1.18), 7.318 (7.81), 7.324 (1.99), 7.335 (1.62), 7.340 (5.83), 7.346 (1.22), 7.354 (1.05), 7.360 (5.70), 7.366 (2.29), 7.374 (6.24), 7.382 (3.70), 7.391 (1.32), 7.396 (2.55), 8.139 (1.15).

中間體 12

4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺



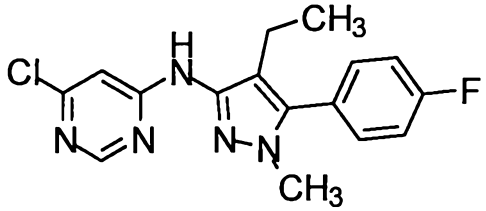
以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相同方式製備所需產物，其始於 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(307 mg, 879 µmol)，以產出 68.9 mg 所需產物(36%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 220 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.976 (7.01), 0.995 (16.00), 1.013 (7.22), 2.398 (2.16), 2.416 (6.63), 2.435 (6.45), 2.454 (2.01), 3.326 (0.79), 3.376 (0.45), 4.995 (1.25), 7.168 (4.18), 7.190 (8.66), 7.212 (4.68), 7.517 (0.63), 7.524 (4.99), 7.530 (2.17), 7.539 (5.62), 7.546 (5.07), 7.555 (1.95), 7.560 (4.38), 8.135 (0.94).

中間體 13

6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



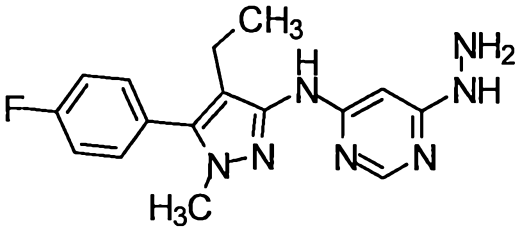
於 DMF(10 mL)中的 4,6-二氯嘧啶(1.00 g, 6.71 mmol)與 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(1.47 g, 6.71 mmol)溶液以 N,N-二異丙基乙基胺(1.3 ml, 7.4 mmol)與碘化鈉(1.21 g, 8.05 mmol)處理。所產生的混合物於 80 °C 攪拌整晚。在減壓下移除 DMF。殘留物以醋酸乙酯稀釋並以水與鹵水清洗。有機相係通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。在以二乙基醚與 MTBE 研磨粗產物之後，獲得所需的純產物。濾液之製備性 HPLC (方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 ml/min / 溶析液：A = 水(0.01% 甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)產生額外的產物。整體而言獲得 922 mg 所需產物(41%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.855 (3.17), 0.874 (7.29), 0.892 (3.31), 2.281 (0.84), 2.300 (2.49), 2.319 (2.43), 2.337 (0.80), 2.734 (13.43), 2.894 (16.00), 3.320 (10.85), 7.108 (1.02), 7.354 (1.69), 7.376 (3.82), 7.398 (2.27), 7.490 (2.35), 7.496 (1.05), 7.504 (2.67), 7.511 (2.00), 7.521 (0.89), 7.525 (1.67), 7.956 (2.14), 8.416 (2.81), 9.700 (1.21).

中間體 14

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺



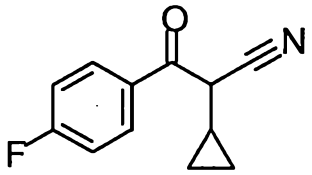
於 1,4-二噁烷(13 mL)中的 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(645 mg, 1.94 mmol)溶液以水合肼(1:1)(280 µl, 5.8 mmol)處理。所產生的混合物於 70 °C 攪拌整晚。在減壓下移除溶劑。殘留物以乙腈研磨以產出 574 mg(90%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 328 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.87 (t, 3H), 2.29 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.90 (br s, 2H), 7.28 - 7.42 (m, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 1H), 8.38 (s, 1H).

中間體 15

2-環丙基-3-(4-氟苯基)-3-側氧丙腈

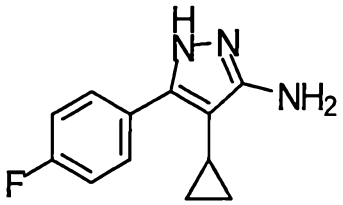


將二異丙胺鋰(34 ml, 2.0 M, 68 mmol in THF)冷卻至-78°C。接著，於此溫度下緩緩加入於 50 mL THF 中的環丙基乙腈(5.7 ml, 62 mmol)。反應混合物於此溫度攪拌 10 min 且接著逐滴加入於 50 mL THF 中的 4-氟苯甲醯氯(4.0 ml, 34 mmol)溶液。使反應混合物達到室溫並攪拌 10 min。小心加入 2 M 氯化氫溶液。接著，加入醋酸乙酯。水層以醋酸乙酯萃取 3 次。收集有機相，經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。藉快速管柱層析法在矽膠上使用環己烷/醋酸乙酯純化粗產物，以提供 4.36 g(75%純度, 47%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.17 min; MS (ESIneg): m/z = 202 $[M-H]^-$

中間體 16

4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺

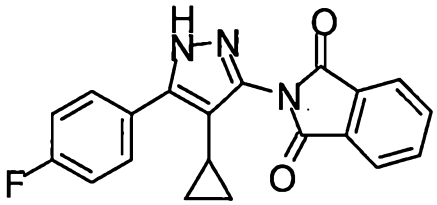


以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺相同方式製備所述實例，其始於 2-環丙基-3-(4-氟苯基)-3-側氧丙腈(4.36 g, 18.4 mmol)以獲得 4.49 g(78%純度, 88%產率)所需產物，其用於下一步驟中無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 218 $[M+H]^+$

中間體 17

2-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

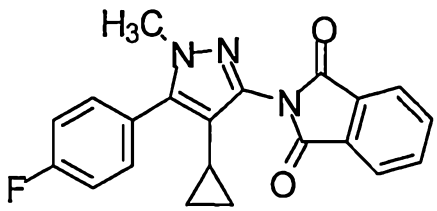


以與所述用於合成 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮相同方式製備所述實例，其始於 4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺(4.1 g, 14.7 mmol)以獲得 7.44 g(68%純度, 99%產率)所需產物，其用於下一步驟中無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 348 [M+H]+

中間體 18

2-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於 DMF (35 mL)中 2-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(7.44 g, 68%純度, 14.6 mmol)的溶液以碳酸鉀(4.03 g, 29.1 mmol)與碘甲烷(1.8 ml, 29 mmol)處理。混合物於室溫下攪拌 20 小時。添加

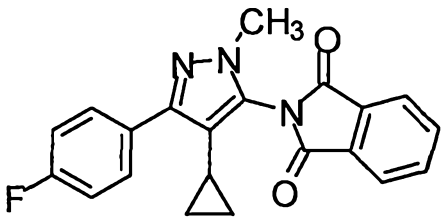
醋酸乙酯與水。水層以醋酸乙酯萃取兩次。收集有機相，經硫酸鎂乾燥且在真空下濃縮。將乙醚加至棕色油性固體，並過濾白色沉澱物以提供所述位置異構物。濃縮濾液並藉由快速管柱層析法在矽膠上使用環己烷/醋酸乙酯純化，以提供兩種位置異構物。所獲得產物有 31%產率(1.63 g)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.007 (3.24), 0.011 (3.22), 0.020 (3.27), 0.024 (2.82), 0.034 (0.95), 0.448 (0.90), 0.458 (2.50), 0.462 (2.48), 0.468 (1.33), 0.479 (2.62), 0.483 (2.44), 0.494 (0.82), 1.474 (0.76), 1.481 (0.80), 1.486 (0.54), 1.494 (1.39), 1.502 (0.53), 1.507 (0.76), 1.515 (0.69), 3.739 (0.90), 3.753 (16.00), 7.374 (1.91), 7.396 (4.06), 7.418 (2.30), 7.622 (2.40), 7.636 (2.73), 7.643 (2.44), 7.657 (1.99), 7.960 (2.30), 7.968 (2.69), 7.974 (2.88), 7.982 (3.93), 7.992 (0.79), 8.021 (0.85), 8.031 (3.87), 8.039 (2.77), 8.045 (2.57), 8.052 (2.15).

中間體 19

2-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於 2-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.77 g)合成中，所述位置異構物自位置異構混合物之分離獲得 34%產率。

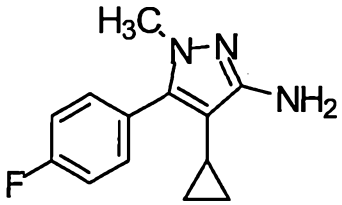
LC-MS (方法 11): R_t = 1.42 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (2.94), 0.007 (2.77), 0.060 (2.44), 0.069 (2.50), 0.653 (1.99), 0.658 (1.97), 0.673 (2.07), 0.678 (1.95), 1.680 (1.16), 2.327 (0.58), 2.669 (0.60), 3.735 (16.00), 7.265 (2.01), 7.287 (4.10), 7.309 (2.13), 7.889 (2.15), 7.903 (2.34), 7.911 (2.28), 7.925 (2.03), 7.997 (2.44), 8.005 (2.61), 8.011 (2.52), 8.018 (3.77), 8.081 (3.91), 8.088 (2.61), 8.094 (2.67),

8.102 (2.40).

中間體 20

4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺



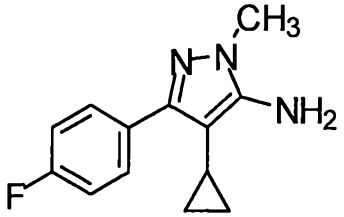
所需產物以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相同方式獲得，其始於 2-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.64 g, 4.53 mmol)以產出 1.02 g(97%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 232 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.45), 0.008 (0.41), 0.037 (0.74), 0.047 (2.30), 0.052 (2.43), 0.060 (2.62), 0.065 (2.27), 0.074 (0.81), 0.514 (0.80), 0.523 (2.14), 0.528 (2.14), 0.534 (1.03), 0.538 (0.99), 0.544 (2.22), 0.549 (2.14), 0.559 (0.74), 1.396 (0.65), 1.403 (0.67), 1.408 (0.41), 1.416 (1.21), 1.424 (0.40), 1.429 (0.63), 1.436 (0.59), 3.417 (16.00), 3.538 (0.48), 4.351 (3.94), 7.281 (1.70), 7.286 (0.63), 7.298 (0.86), 7.304 (3.89), 7.309 (0.85), 7.320 (0.73), 7.326 (2.32), 7.419 (2.34), 7.425 (0.95), 7.433 (2.58), 7.441 (1.94), 7.450 (0.75), 7.455 (1.66).

中間體 21

4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺



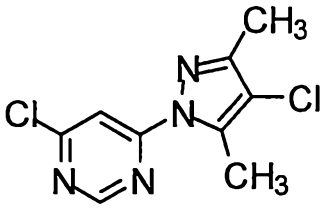
所需產物以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相同方式獲得，其始於 2-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.77 g, 4.90 mmol)以產出 1.09 g(96%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 233 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.149 (2.50), 0.159 (7.93), 0.163 (8.80), 0.172 (8.96), 0.176 (8.13), 0.186 (2.67), 0.751 (2.50), 0.760 (7.11), 0.765 (7.18), 0.770 (3.80), 0.780 (7.55), 0.785 (7.29), 0.795 (2.47), 1.511 (1.10), 1.523 (2.29), 1.530 (2.39), 1.536 (1.63), 1.543 (4.28), 1.550 (1.58), 1.556 (2.28), 1.563 (2.14), 1.576 (0.95), 2.270 (0.44), 3.319 (7.71), 3.364 (0.45), 3.746 (0.55), 4.911 (16.00), 7.141 (0.81), 7.148 (6.92), 7.170 (14.33), 7.193 (7.73), 7.756 (0.92), 7.763 (7.61), 7.768 (3.32), 7.777 (8.56), 7.785 (8.45), 7.794 (3.04), 7.799 (7.27).

中間體 22

4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



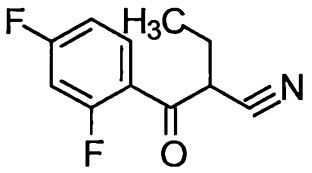
所需產物以與所述用於合成 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶相同方式製備，其始於 4,6-二氯嘧啶(2.00 g, 13.4 mmol)與 4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑(1.75 g, 13.4 mmol)以產出 2.16 g(66%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.060 (0.07), 2.092 (0.09), 2.255 (16.00), 2.277 (0.21), 2.327 (0.12), 2.366 (0.04), 2.414 (0.09), 2.665 (15.71), 2.699 (0.19), 2.730 (0.04), 2.827 (0.09), 2.889 (0.04), 5.290 (0.04), 7.912 (2.83), 8.942 (2.94).

中間體 23

2-(2,4-二氟苯甲醯基)丁腈

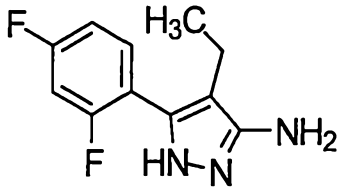


所需產物以與所述用於合成 2-(4-氟苯甲醯基)丁腈相同方式製備，其始於 2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.2 ml, 58 mmol)與丁腈(1.3 ml, 14 mmol)以獲得 2.73 g(90%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 210 $[M+H]^+$

中間體 24

5-(2,4-二氟苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-胺

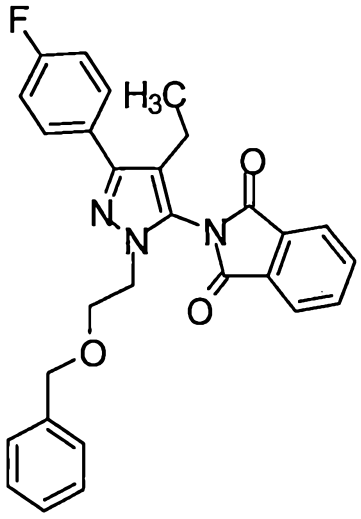


所需產物以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺相同方式製備，其始於 2-(2,4-二氟苯甲醯基)丁腈(2.73 g, 13.1 mmol)以獲得 2.13 g(73%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$

中間體 25

2-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於 DMF (5.0 mL)中的 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.00 g, 2.98 mmol)溶液以苄基 2-溴乙基醚(940 µl, 6.0 mmol)與碳酸鉀(824 mg, 5.96 mmol)處理。所產生的混合物於室溫下攪拌整晚。將混合物倒入水中並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以水、鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 ml/min / 溶析液：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10%B，6.50 min = 20% B，

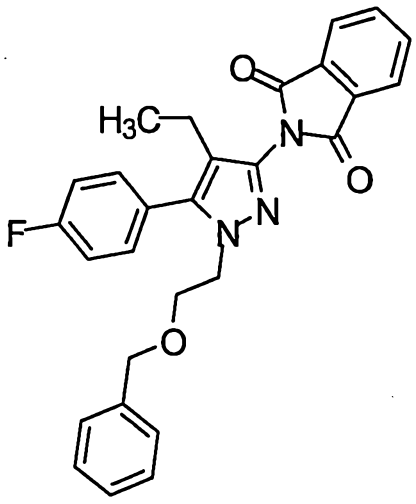
17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)。所獲得的位置異構混合物使用 SFC 二氧化碳/乙醇作為溶析系統分離以提供 252 mg(18%產率)指定產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.42 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.919 (5.80), 0.938 (12.81), 0.956 (5.98), 2.446 (1.77), 2.465 (5.27), 2.484 (6.64), 3.667 (3.55), 3.681 (7.47), 3.694 (3.83), 4.194 (3.73), 4.207 (6.98), 4.221 (3.33), 4.337 (16.00), 5.754 (3.57), 7.126 (3.40), 7.136 (4.28), 7.144 (4.44), 7.216 (8.33), 7.220 (8.53), 7.229 (4.59), 7.242 (1.07), 7.275 (3.43), 7.297 (6.64), 7.319 (3.59), 7.683 (3.89), 7.697 (4.52), 7.704 (4.26), 7.718 (3.50), 7.947 (3.28), 7.955 (4.02), 7.961 (4.47), 7.968 (6.43), 7.978 (1.49), 7.994 (1.51), 8.004 (6.58), 8.012 (4.28), 8.018 (3.98), 8.026 (3.08).

中間體 26

2-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於 2-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮製備中，自位置異構物之分離獲得 9%產率(127 mg)所述產物。

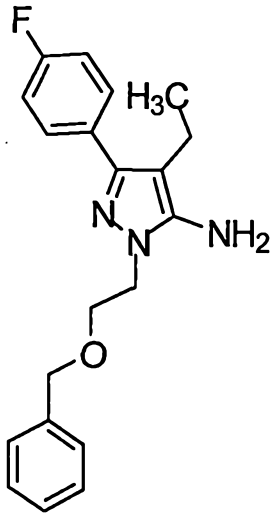
LC-MS (方法 10): R_t = 2.40 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.81 (t, 3H), 2.22 (q, 2H), 3.74 (t,

2H), 4.16 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.23 - 7.37 (m, 5H), 7.49 (dd, 2H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 2H).

中間體 27

1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



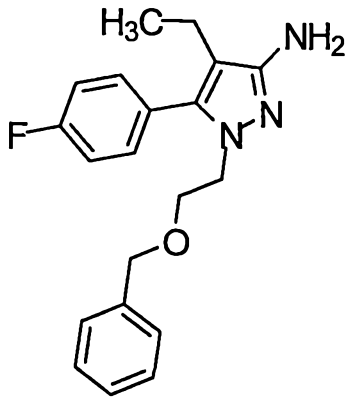
所述產物以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相同方式製備，其始於 2-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(230 mg, 490 μmol)以獲得 150 mg(90%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.91 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.988 (5.85), 1.006 (13.43), 1.025 (6.05), 1.909 (0.49), 2.414 (1.76), 2.433 (5.46), 2.451 (5.33), 2.470 (1.65), 3.728 (3.49), 3.743 (8.09), 3.757 (3.99), 4.107 (4.00), 4.121 (7.83), 4.136 (3.43), 4.491 (16.00), 4.925 (8.16), 5.754 (3.70), 7.173 (3.36), 7.195 (6.99), 7.217 (3.79), 7.243 (0.58), 7.249 (0.61), 7.260 (2.83), 7.267 (3.62), 7.283 (10.10), 7.295 (7.24), 7.309 (3.09), 7.313 (3.19), 7.330 (1.16), 7.530 (0.57), 7.537 (4.36), 7.543 (1.86), 7.552 (4.94), 7.559 (4.48), 7.569 (1.72), 7.573 (3.86).

中間體 28

1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺

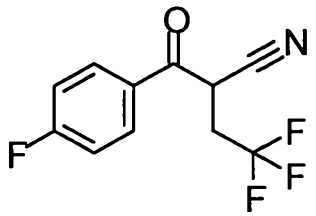


所述產物以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相同方式製備，其始於 2-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(125 mg, 266 μmol)以獲得 76.4 mg(85%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.91 min; MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

中間體 29

4,4,4-三氟-2-(4-氟苯甲醯基)丁腈

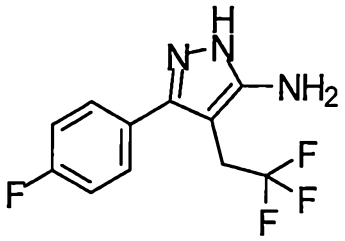


於 THF (50 mL)中 4,4,4-三氟丁腈(4.90 g, 39.8 mmol)的溶液於室溫下以於 THF (50 ml, 1.0 M, 50 mmol)中雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 處理。對此溶液逐滴加入 4-氟苯甲酸乙酯(3.35 g, 19.9 mmol)。攪拌反應混合物兩天。將混合物倒入中水；在減壓下移除 THF。以 MTBE 萃取水相並接著藉由添加 1 M 氯化氫酸化，其再以 MTBE 萃取。合併的有機相以滷水清洗；在減壓下移除溶劑以獲得 5.65 g(76%產率，66%純度)所需粗產物，其使用時無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

中間體 30

3-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟基乙基)-1H-吡唑-5-胺



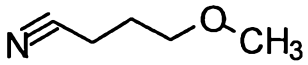
於乙醇(30 mL)中的 4,4,4-三氟基-2-(4-氟苯甲醯基)丁腈(5.40 g, 66%純度, 14.5 mmol)溶液以水合肼(1:1)(1.8 ml, 80 %純度, 29 mmol)處理。混合物於 90 °C 攪拌 4 小時並於室溫下攪拌整晚。在減壓下移除溶劑且殘留物以製備性逆向 HPLC 純化(乙腈/水＋0.1%甲酸)以獲得 884 mg 所需產物(22%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.670 (0.47), 3.420 (5.54), 3.449 (16.00), 3.477 (15.21), 3.504 (4.75), 4.837 (1.25), 7.234 (5.08), 7.255 (9.46), 7.276 (5.57), 7.540 (11.63), 7.554 (13.43), 7.561 (12.57), 7.575 (10.01), 11.814 (1.07).

中間體 31

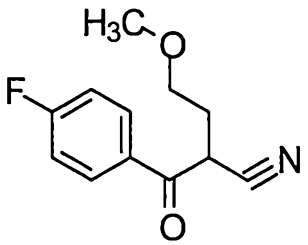
4-甲氧基丁腈



於甲醇(6.8 mL)中的 4-溴丁腈(670 µl, 6.8 mmol)溶液以甲氧化鈉(3.8 ml, 5.4 M, 20 mmol)處理。混合物於室溫下攪拌整晚。在減壓下移除溶劑；殘留物以水/二氯甲烷稀釋。在將兩層分離之後，水相以二氯甲烷萃取兩次。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以獲得 594 mg(89%產率)所需產物。

中間體 32

2-(4-氟苯甲醯基)-4-甲氧基丁腈



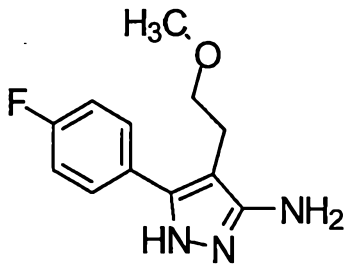
所需產物以與所述用於合成 2-(4-氟苯甲醯基)丁腈相同方式製備，其始於 4-甲氧基丁腈(590 mg, 5.95 mmol)與 4-氟苯甲酸乙酯(3.5 ml, 24 mmol)以獲得 1.22 g(95%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.54 min; MS (ESIneg): m/z = 220 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.014 (1.27), -0.008 (4.21), -0.006 (3.87), 0.008 (3.01), 2.052 (0.61), 2.067 (0.81), 2.074 (0.41), 2.087 (0.67), 2.137 (0.69), 2.155 (0.79), 2.168 (0.64), 2.172 (0.45), 3.188 (16.00), 3.275 (7.84), 3.453 (1.22), 3.458 (2.12), 3.467 (2.23), 3.471 (1.76), 3.475 (3.16), 3.482 (1.14), 3.491 (1.24), 5.131 (0.98), 5.144 (1.10), 5.152 (1.05), 5.165 (0.93), 7.295 (0.90), 7.300 (1.40), 7.305 (0.51), 7.317 (2.15), 7.322 (2.62), 7.339 (1.36), 7.344 (1.34), 7.404 (1.58), 7.410 (0.59), 7.427 (3.17), 7.444 (0.60), 7.449 (1.69), 7.579 (0.90), 7.585 (0.41), 7.593 (0.96), 7.601 (0.86), 7.615 (0.78), 7.985 (1.11), 7.990 (0.44), 7.999 (1.18), 8.007 (1.19), 8.016 (0.44), 8.021 (1.09), 8.056 (1.71), 8.061 (0.77), 8.069 (1.83), 8.078 (1.80), 8.086 (0.72), 8.092 (1.63), 10.988 (1.28).

中間體 33

5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-胺



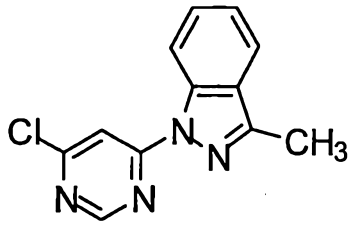
所需產物以與所述用於合成 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺相同方式製備，其始於 2-(4-氟苯甲醯基)-4-甲氧基丁腈(1.22 g, 5.51 mmol)以獲得 953 mg(73%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 236 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.598 (1.60), 2.616 (3.31), 2.633 (1.70), 3.222 (16.00), 3.387 (1.53), 7.259 (1.13), 7.525 (1.25), 7.540 (1.63), 7.559 (1.10).

中間體 34

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑



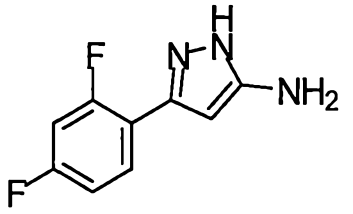
於 DMF (10 mL)中的 4,6-二氯嘧啶(1.13 g, 7.57 mmol)與 3-甲基-1H-吲唑(1.00 g, 7.57 mmol)溶液以碳酸銫(2.47 g, 7.57 mmol)處理並於室溫下攪拌整個週末。將水加入並將所產生的混合物於室溫下攪拌 30 min。過濾沉澱物，以水清洗並在減壓下乾燥以提供 1.55 g(84%產率)所需產物，其含有少量的位置異構產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.50 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.327 (0.09), 2.365 (0.09), 2.456 (0.11), 2.619 (16.00), 2.670 (0.18), 2.709 (0.09), 2.778 (0.09), 3.035 (0.89), 3.097 (0.09), 7.072 (0.10), 7.093 (0.09), 7.362 (0.10), 7.377 (0.09), 7.408 (1.15), 7.426 (2.35), 7.445 (1.46), 7.593 (0.14), 7.616 (0.13), 7.638 (1.25), 7.658 (2.00), 7.677 (1.15), 7.773 (0.13), 7.794 (0.13), 7.897 (2.29), 7.912 (3.32), 8.280 (0.17), 8.685 (1.81), 8.706 (1.75), 8.960 (2.96), 9.100 (0.18).

中間體 35

3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-胺

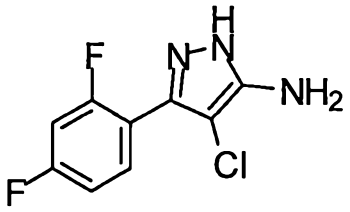


於乙醇中的 3-(2,4-二氟苯基)-3-側氧丙腈(9.00 g, 49.7 mmol，其合成描述於例如 J. Med. Chem. 1079, 22(11), 1385 中)溶液以水合肼(1:1)(2.9 ml, 60 mmol)處理。混合物回流 3.5 小時。在冷卻至室溫後，加入飽和碳酸氫鈉溶液，在減壓下移除乙醇，且殘留物以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以產出 8.36 g(77%產率)所需產物，其於使用時無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 196 $[M+H]^+$

中間體 36

4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-胺

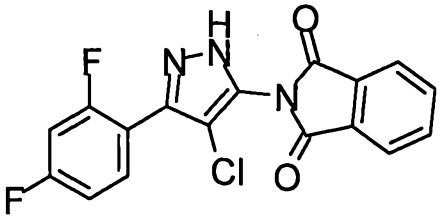


於乙腈(20 mL)中的 3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(2.30 g, 11.8 mmol)溶液以 1-氯吡咯啶-2,5-二酮(1.57 g, 11.8 mmol)處理並於室溫下攪拌 30 min。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以產出 2.53 g(93%產率)所需粗產物，其於使用時無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 230 $[M+H]^+$

中間體 37

2-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於醋酸(25 mL)中之 4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(1.97 g, 8.56 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.90 g, 12.8 mmol)回流整晚。在減壓下移除醋酸。殘留物分隔於滷水與醋酸乙酯之間。有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。粗產物以 MTBE 研磨以產出所需產物。濾液進一步藉由製備性 HPLC 純化(Sunfire C18 5 µm, 75x30 mm，流速 80 mL/min，40 °C，210 nM，溶析液 A：水，溶析液 B：水+ 1%甲酸，溶析液 C：乙腈，梯度：0-1 min 於 60/5/35 A/B/C，1-5 min 至 47.5/5/47.5，5.0-5.31 min 至 0/5/95，5.31-6.74 於 0/5/95)。總共獲得 2.02 g(63.7%產率)所需產物。

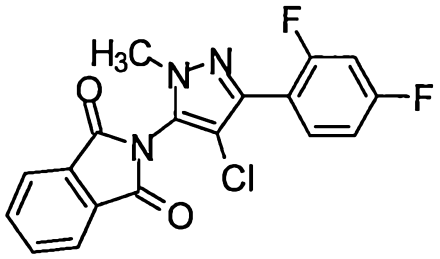
LC-MS (方法 10): R_t = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7.23 - 7.40 (m, 1H), 7.49 - 7.63

(m, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.92 - 8.11 (m, 4H), 14.07 (s, 1H).

中間體 38

2-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

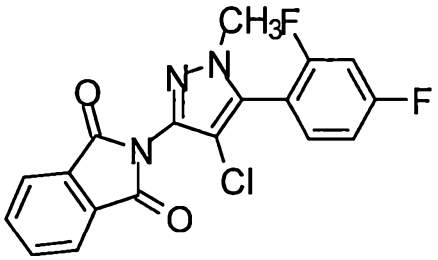


於 DMF (10 mL)中的 2-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.50 g, 4.17 mmol)溶液以碘甲烷(520 µl, 8.3 mmol)與碳酸鉀(1.15 g, 8.34 mmol)處理。於室溫下混合物攪拌 3 小時。混合物分隔於水與醋酸乙酯之間。有機層以滷水清洗並通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑之後，使用製備性 HPLC (Daicel Chiralpeak ID 5 µM 20x250 mm，流速：80 mL/min，以 210 nm 偵測，40 °C，0.0-8.0 min 於 81%二氧化碳/9%甲醇)分離位置異構物。以產出 446.4 mg(27%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

中間體 39

2-[4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

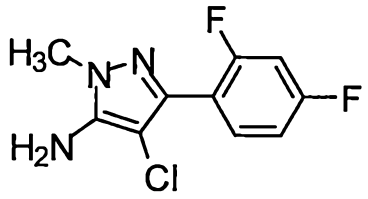


所需位置異構物係藉由在合成 2-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮中分離位置異構物而獲得。產出 788 mg(50%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

中間體 40

4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺



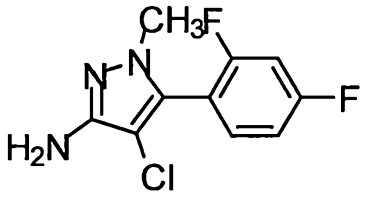
於乙醇(15 mL)中的 2-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(446 mg, 1.19 mmol)溶液以水合肼(1:1)(290 µl, 6.0 mmol)處理並於 80 °C 攪拌 1 h。在冷卻至室溫後，過濾移除沉澱物。乾燥濾液以產出所需產物(281 mg, 97%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.317 (16.00), 5.536 (6.97), 7.119 (0.75), 7.124 (0.81), 7.140 (1.58), 7.146 (1.68), 7.161 (0.88), 7.167 (0.92), 7.288 (0.92), 7.294 (0.87), 7.312 (1.43), 7.318 (1.39), 7.337 (0.95), 7.344 (0.88), 7.469 (1.00), 7.487 (1.29), 7.491 (1.96), 7.508 (1.98), 7.511 (1.12), 7.529 (0.92).

中間體 41

4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺



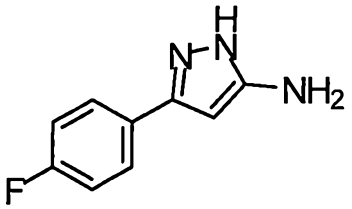
以與所述製備 4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-[4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(788 mg, 2.11 mmol)以產出 384 mg 所需產物(75%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.007 (1.21), 0.006 (0.99), 2.521 (0.42), 3.321 (16.00), 4.913 (12.76), 7.259 (1.43), 7.263 (1.51), 7.276 (3.00), 7.280 (3.06), 7.293 (1.64), 7.297 (1.68), 7.464 (1.99), 7.469 (1.97), 7.483 (2.79), 7.484 (2.83), 7.488 (2.76), 7.503 (2.05), 7.508 (1.99), 7.521 (2.04), 7.534 (2.43), 7.538 (3.83), 7.551 (3.83), 7.555 (2.11), 7.568 (1.79).

中間體 42-1

3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺

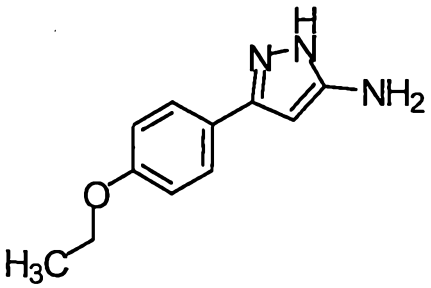


於乙醇(3.6 mL)中的 3-(4-氟苯基)-3-側氧丙腈(470 mg, 60 %純度, 1.73 mmol, CAS 4640-67-9)溶液以水合肼(1:1)(100 µl, 2.1 mmol)處理。混合物回流 3 h 並於室溫下攪拌整個週末。混合物以初始的(started)碳酸氫鈉溶液稀釋，在減壓下移除乙醇。所產生的沉澱物以過濾收集。濾液亦經乾燥並與沉澱物結合，以產出 360 mg 接近 2:1 的 3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺以及 3-(4-乙氧苯基)-1H-吡唑-5-胺混合物。混合物用於下一個反應。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 178 $[M+H]^+$ / R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 204 $[M+H]^+$

中間體 42-2

3-(4-乙氧苯基)-1H-吡唑-5-胺

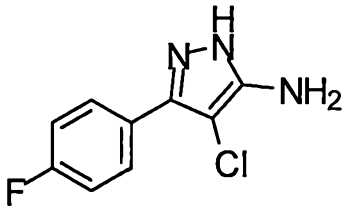


於乙醇(3.6 mL)中的 3-(4-氟苯基)-3-側氧丙腈(470 mg, 60 %純度, 1.73 mmol, CAS 4640-67-9)溶液以水合肼(1:1)(100 µl, 2.1 mmol)處理。混合物回流 3 小時並於室溫下攪拌整個週末。混合物以初始的(started)碳酸氫鈉溶液稀釋，在減壓下移除乙醇。所產生的沉澱物以過濾收集。濾液經乾燥並與沉澱物結合，以產出 360 mg 接近 2:1 的 3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺以及 3-(4-乙氧苯基)-1H-吡唑-5-胺混合物。混合物用於下一個反應。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 178 $[M+H]^+$ / R_t = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 204 $[M+H]^+$

中間體 43

4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺

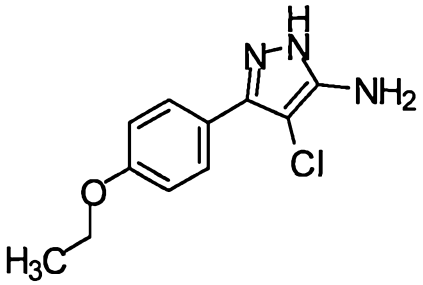


於乙腈(1.1 ml, 20 mmol)中的 3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 564 µmol，與出自先前步驟的乙氧基-副產物混合)溶液以 1-氯吡咯啶-2,5-二酮(75.4 mg, 564 µmol)處理。混合物於室溫下攪拌 30 min。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物三次。合併的有機相以水與鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法 7)，以產出 36 mg(30%產率)所需產物。對應的乙氧基-衍生物亦經分離。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 212 $[M+H]^+$

中間體 44

4-氯-3-(4-乙氧苯基)-1H-吡唑-5-胺



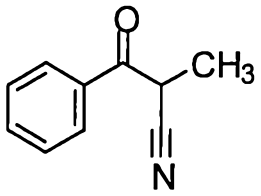
藉由將合成 4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺中的兩成分分離，獲得 20%產率(27 mg)的所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.42 min; MS (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.34 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.03 (br d, 2H), 7.63 (br d, 2H), 12.06 (s, 1H).

中間體 45

2-甲基-3-側氧基-3-苯基丙腈



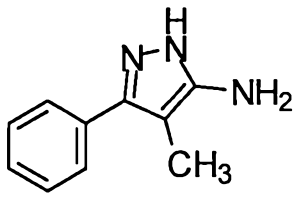
於 THF (130 mL)中的丙腈(3.0 ml, 42 mmol)溶液以 THF(120 mL, 1.0 M, 120 mmol)的雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 處理。接著，於室溫下加入乙基苯甲酸酯(24 ml, 170 mmol)。混合物於室溫下攪拌 4 小時。加入水並以二氯甲烷萃取混合物。丟棄合併的有機相。水相以氯化氫水溶液酸化並以二氯甲烷萃取。有機相以水、鹵水清洗，並通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，獲得 7.83 g(98%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 160 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.485 (15.70), 1.503 (16.00), 1.679 (2.50), 1.876 (11.52), 1.878 (13.95), 5.125 (1.69), 5.142 (5.29), 5.160 (5.26), 5.178 (1.64), 7.420 (0.40), 7.429 (0.41), 7.462 (0.76), 7.473 (3.07), 7.477 (3.42), 7.485 (6.48), 7.490 (7.04), 7.496 (1.65), 7.500 (1.30), 7.505 (2.29), 7.525 (1.49), 7.547 (1.82), 7.549 (2.38), 7.552 (2.14), 7.555 (2.00), 7.559 (2.21), 7.565 (1.64), 7.569 (1.70), 7.571 (1.78), 7.574 (1.47), 7.582 (3.45), 7.586 (1.47), 7.600 (7.32), 7.620 (5.31), 7.711 (2.34), 7.714 (1.39), 7.729 (3.48), 7.748 (1.35), 7.751 (0.75), 7.956 (0.68), 7.960 (1.26), 7.964 (1.23), 7.977 (0.93), 7.981 (1.24), 8.031 (6.27), 8.050 (6.00), 10.835 (3.58).

中間體 46

4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺



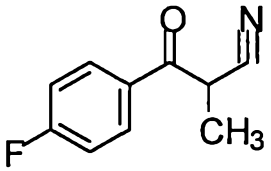
以與所述製備 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-甲基-3-側氧基-3-苯基丙腈(7.83 g, 83 %純度, 40.8 mmol)以產出 3.47 g 所需產物(49%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 174 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.007 (0.91), 1.983 (16.00), 4.467 (1.03), 7.299 (1.65), 7.313 (1.32), 7.418 (3.61), 7.514 (3.90), 7.531 (3.04), 11.566 (0.82).

中間體 47

3-(4-氟苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈



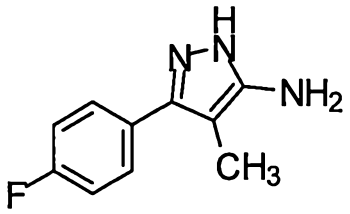
以與所述製備 2-甲基-3-側氧基-3-苯基丙腈相似之方式製備所述產物，其始於丙腈(6.4 ml, 89 mmol)與 4-氟苯甲酸乙酯(4.4 ml, 30 mmol)以產出 4.12 g 所需產物(77%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 178 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.493 (15.61), 1.511 (16.00), 1.688 (1.74), 1.881 (12.92), 2.560 (1.31), 5.125 (1.23), 5.143 (3.77), 5.161 (3.74), 5.179 (1.20), 7.296 (1.59), 7.318 (3.35), 7.340 (1.84), 7.412 (3.38), 7.434 (6.92), 7.455 (3.62), 7.617 (1.92), 7.631 (2.22), 7.638 (2.09), 7.652 (1.71), 8.121 (4.30), 8.135 (4.95), 8.143 (4.78), 8.157 (4.13), 10.881 (2.02).

中間體 48

3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



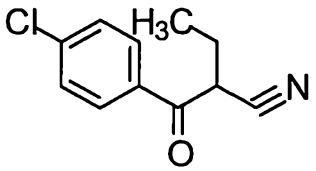
以與所述製備 4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺相似之方式製備所述產物，其始於 3-(4-氟苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(4.10 g, 23.1 mmol)以產出 3.86 g 所需產物(86%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 192 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.931 (0.42), 1.965 (16.00), 3.336 (1.15), 4.451 (0.49), 7.258 (1.43), 7.554 (1.59), 11.570 (0.45).

中間體 49

2-(4-氯苯甲醯基)丁腈



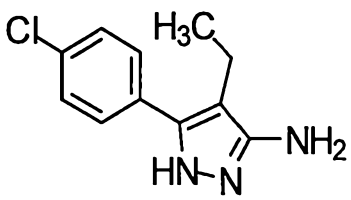
以與所述製備 2-甲基-3-側氧基-3-苯基丙腈相似之方式製備所述產物，其始於丁腈(710 µl, 8.2 mmol)與 4-氯苯甲酸甲基酯(5.56 g, 32.6 mmol)以產出 1.57 g 所需產物(93%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 208 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.989 (7.60), 1.008 (16.00), 1.026 (7.89), 1.057 (2.39), 1.076 (4.91), 1.095 (2.44), 1.763 (0.90), 1.782 (1.44), 1.798 (1.75), 1.817 (2.06), 1.835 (1.34), 1.922 (1.28), 1.935 (1.40), 1.941 (1.51), 1.945 (0.92), 1.953 (1.53), 1.957 (1.42), 1.970 (1.07), 1.975 (1.01), 1.989 (0.79), 2.270 (0.79), 2.289 (2.33), 2.308 (2.25), 2.327 (0.80), 5.136 (2.44), 5.149 (2.73), 5.156 (2.68), 5.169 (2.39), 7.421 (0.62), 7.538 (1.06), 7.544 (1.16), 7.551 (5.96), 7.558 (10.61), 7.563 (3.37), 7.575 (2.31), 7.580 (6.97), 7.654 (1.07), 7.660 (6.98), 7.665 (3.09), 7.677 (2.78), 7.682 (8.02), 7.688 (1.36), 7.924 (0.92), 7.930 (6.97), 7.935 (2.27), 7.947 (2.05), 7.952 (6.41), 8.015 (1.34), 8.022 (8.65), 8.026 (3.25), 8.038 (2.87), 8.043 (7.78), 8.049 (1.16).

中間體 50

5-(4-氯苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-胺



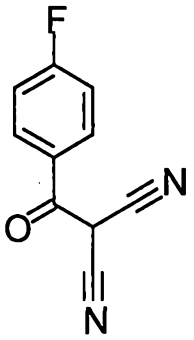
以與所述製備 4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-(4-氯苯甲醯基)丁腈(1.57 g, 7.54 mmol)以產出 1.39 g 所需產物(83%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.07), 0.008 (1.06), 0.966 (0.72), 0.981 (0.63), 0.984 (0.66), 1.000 (1.93), 1.011 (7.53), 1.030 (16.00), 1.049 (8.81), 2.367 (0.57), 2.399 (3.87), 2.418 (12.08), 2.437 (11.78), 2.455 (3.63), 3.291 (0.63), 3.509 (2.51), 4.444 (1.13), 7.432 (3.66), 7.435 (1.93), 7.490 (10.19), 11.600 (1.36).

中間體 51

(4-氟苯甲醯基)丙二腈



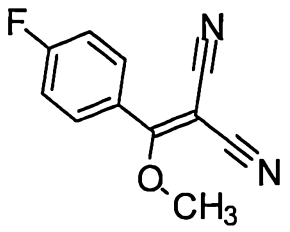
對在 0 至 5°C 下 THF (10 mL)中的氫化鈉(2.52 g, 60 %純度, 63.1 mmol)逐滴加入 THF (10 mL)的丙二腈(2.08 g, 31.5 mmol)溶液。混合物攪拌 15 分鐘，接著，加入 4-氟苯甲醯氯(3.7 ml, 32 mmol)。使混合物回溫至室溫並攪拌 1 小時，將混合物酸化至 pH 1 並以醋酸乙酯萃取兩次。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥，在減壓下移除溶劑。粗產物自 MTBE 研磨，以產出 4.15 g(67% 產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.49 min; MS (ESIneg): m/z = 187 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.19), 0.008 (1.10), 1.175 (0.51), 1.988 (0.99), 3.575 (2.69), 7.145 (0.89), 7.153 (7.89), 7.158 (2.62), 7.169 (3.36), 7.175 (16.00), 7.180 (3.22), 7.192 (2.84), 7.197 (8.67), 7.204 (0.99), 7.605 (0.93), 7.612 (8.57), 7.617 (3.25), 7.626 (9.32), 7.634 (8.54), 7.643 (3.07), 7.648 (7.91), 7.656 (0.84).

中間體 52

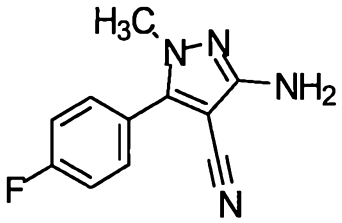
[(4-氟苯基)(甲氧基)亞甲基]丙二腈



於水(4.0 mL)與 1,4-二噁烷(25 mL)中的碳酸氫鈉(8.45 g, 101 mmol)混合物，加入(4-氟苯甲醯基)丙二腈(2.37 g, 12.6 mmol)。對此混合物逐滴加入硫酸二甲酯(8.9 ml, 93 mmol)且反應混合物經回流 2 小時，在冷卻至室溫後，混合物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以產出 2 g(79%產率)所需產物，其於下一步驟中使用時無需任何進一步純化。

中間體 53

3-胺基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-腈



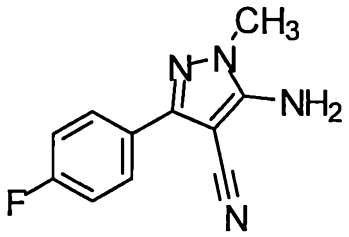
於 2-丙醇(9.3 mL)中的[(4-氟苯基)(甲氧基)亞甲基]丙二腈(930 mg, 4.60 mmol)溶液以甲基肼(290 µl, 5.5 mmol)處理。反應混合物經回流 2 天。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物。合併的有機相以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。粗的位置異構混合物經由製備性 HPLC(管柱：Daicel Chiracel OJ-H-5 5 µM, 250 x 20 mm，流速 80 mL/min，92%二氧化碳 / 8% 甲醇，40 °C，以 210 nM 偵測)分離，以產出 62 mg 所需產物(5%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 217 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.168 (1.37), 3.178 (1.37), 3.318 (13.07), 5.640 (16.00), 7.405 (1.04), 7.411 (6.70), 7.415 (2.60), 7.429 (14.37), 7.442 (2.92), 7.446 (7.97), 7.452 (1.03), 7.602 (1.25), 7.608 (7.98), 7.612 (3.73), 7.619 (8.71), 7.625 (7.47), 7.632 (3.17), 7.636 (6.55), 7.642 (0.74).

中間體 54

5-胺基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-腈



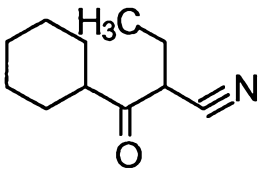
自實例 3-胺基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-腈之位置異構物分離，獲得 8%產率(78.5 mg)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 217 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.59 (s, 3H), 6.69 (s, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 2H), 7.73 - 7.85 (m, 2H).

中間體 55

2-(環己羰基)丁腈

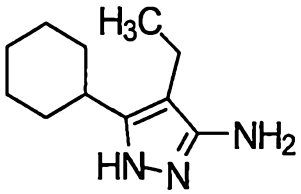


以與所述製備 2-甲基-3-側氧基-3-苯基丙腈相似之方式製備所述產物，其始於丁腈(1.3 ml, 14 mmol)與環己烷羧酸甲酯(8.3 ml, 58 mmol)，以產出 2.13 g 所需產物(82%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.96 min; MS (ESIneg): m/z = 178 $[M-H]^-$

中間體 56

5-環己基-4-乙基-1H-吡唑-3-胺



以與所述製備 4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-(環己羰基)丁腈(2.13 g, 11.9 mmol)，以產出 2.16 g 所需產物(94%產率)。

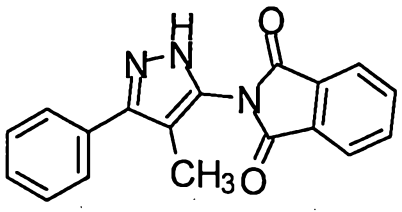
LC-MS (方法 9): R_t = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 194 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.946 (6.97), 0.965 (16.00),

0.984 (7.33), 1.141 (0.68), 1.149 (1.15), 1.172 (0.94), 1.180 (1.53), 1.204 (0.64), 1.211 (0.95), 1.248 (1.11), 1.255 (0.75), 1.279 (2.61), 1.286 (1.68), 1.311 (2.65), 1.342 (1.17), 1.374 (1.17), 1.379 (1.14), 1.405 (2.65), 1.411 (2.61), 1.436 (2.57), 1.442 (2.54), 1.467 (0.92), 1.473 (0.88), 1.658 (4.22), 1.686 (3.41), 1.725 (2.85), 1.757 (2.53), 2.187 (2.22), 2.206 (6.79), 2.225 (6.56), 2.243 (1.99), 2.408 (0.59), 2.416 (1.02), 2.425 (0.65), 2.438 (1.16), 2.446 (1.90), 2.454 (1.09), 2.468 (0.69), 2.476 (1.05), 3.507 (0.47), 4.140 (1.36), 10.860 (0.46).

中間體 57

2-(4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



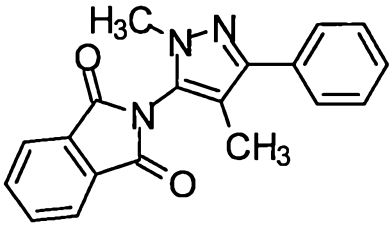
以與所述製備 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮相似之方式製備所述產物，其始於 4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(3.47 g, 20.0 mmol)以獲得 6.66 g(99%產率)所需產物，其用於下一步驟中無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.69 min; MS (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.921 (1.69), 2.029 (16.00), 7.421 (0.74), 7.439 (1.88), 7.457 (1.33), 7.523 (2.34), 7.543 (3.95), 7.562 (2.15), 7.580 (0.94), 7.589 (1.02), 7.595 (1.01), 7.603 (1.32), 7.646 (4.08), 7.665 (3.18), 7.668 (2.35), 7.673 (1.60), 7.681 (0.95), 7.687 (0.92), 7.696 (0.79), 7.935 (0.56), 7.944 (2.50), 7.951 (2.80), 7.957 (2.79), 7.965 (3.92), 7.975 (0.81), 8.000 (0.96), 8.012 (4.19), 8.019 (2.79), 8.026 (2.55), 8.033 (2.13).

中間體 58

2-(1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



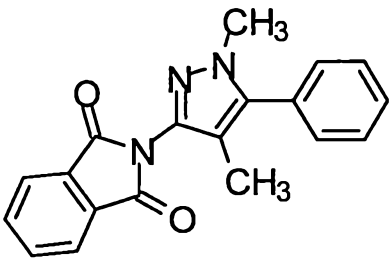
以與所述製備 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮相似之方式製備所述產物，其始於 2-(4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.50 g, 8.24 mmol)，以獲得 1.08 g(41%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.87 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.832 (16.00), 3.320 (10.09), 3.745 (0.43), 7.491 (0.64), 7.510 (3.71), 7.529 (6.44), 7.554 (3.89), 7.571 (3.37), 7.589 (1.10), 7.939 (2.61), 7.947 (3.49), 7.953 (3.69), 7.959 (3.62), 8.004 (4.25), 8.012 (3.42), 8.018 (2.74), 8.025 (1.90).

中間體 59

2-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

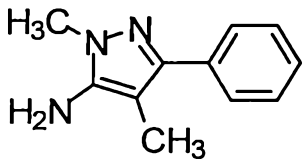


於 2-(1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮製備中，自位置異構物之分離獲得 19%產率所需產物(509 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.830 (0.71), 1.869 (0.09), 2.030 (16.00), 2.188 (0.09), 2.327 (0.05), 2.668 (0.05), 3.315 (13.69), 3.563 (0.08), 3.785 (0.75), 3.915 (0.08), 5.753 (0.13), 7.345 (0.68), 7.363 (1.92), 7.381 (1.39), 7.443 (2.52), 7.462 (4.21), 7.481 (2.06), 7.512 (0.18), 7.530 (0.29), 7.553 (0.19), 7.571 (0.15), 7.682 (4.21), 7.700 (3.54), 7.965 (2.44), 7.973 (2.91), 7.978 (3.15), 7.986 (3.91), 7.996 (0.87), 8.032 (0.78), 8.042 (3.80), 8.050 (2.99), 8.056 (2.74), 8.063 (2.26).

中間體 60

1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺



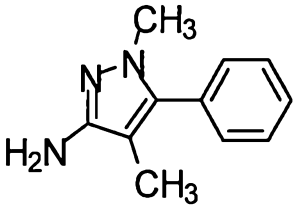
以與所述製備 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-(1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.08 g, 3.40 mmol)以獲得 404 mg(50%產率)所需產物。

LC-MS (方法 16): R_t = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 188 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.006 (1.54), 1.771 (16.00), 1.808 (0.74), 1.862 (1.29), 3.320 (2.48), 3.630 (1.33), 3.643 (0.74), 7.329 (2.78), 7.346 (3.33), 7.349 (3.41), 7.388 (0.50), 7.407 (1.89), 7.425 (1.72), 7.470 (2.64), 7.489 (3.52), 7.508 (1.32), 7.532 (0.51), 8.152 (0.40).

中間體 61

1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺



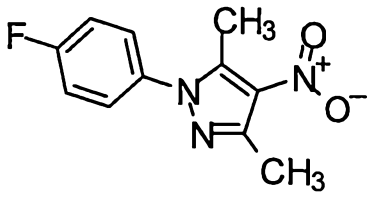
以與所述製備 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(500 mg, 1.58 mmol)以獲得 161 mg(54%產率)所需產物。

LC-MS (方法 16): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 188 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.435 (0.90), 1.455 (0.80), 1.768 (0.88), 1.984 (16.00), 2.011 (0.43), 3.329 (1.15), 3.350 (0.99), 3.453 (0.92), 3.644 (0.54), 4.929 (1.26), 7.224 (0.70), 7.243 (1.74), 7.260 (1.28), 7.337 (2.31), 7.355 (3.86), 7.374 (1.84), 7.422 (1.05), 7.437 (0.61), 7.551 (4.46), 7.571 (3.64), 7.903 (0.56), 7.923 (0.54), 8.169 (1.35).

中間體 62

1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑



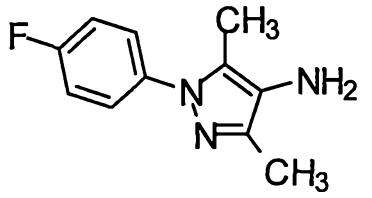
於二氯甲烷(6.0 mL)之 3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑(630 mg, 4.47 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(625 mg, 4.47 mmol)、醋酸銅(無水物, 1.22 g, 6.80 mmol)與吡啶(3.6 mL)之混合物，於室溫下以 1.0 g 分子篩攪拌 2 天。反應混合物經矽鈣石過濾並以二氯甲烷清洗。有機層以水清洗。水層以二氯甲烷萃取兩次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並在真空下揮發。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 10% B，4.50 min = 20% B，15.50 min = 85% B，16.00-18.50 min = 100% B，18.75-22.00 min = 20% B)，以提供 591 mg(56%產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 236 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.46), 2.490 (16.00), 7.416 (1.59), 7.421 (0.56), 7.438 (3.34), 7.454 (0.66), 7.459 (2.02), 7.608 (2.02), 7.614 (0.76), 7.620 (2.11), 7.625 (1.13), 7.631 (1.70), 7.638 (0.67), 7.643 (1.58).

中間體 63

1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺



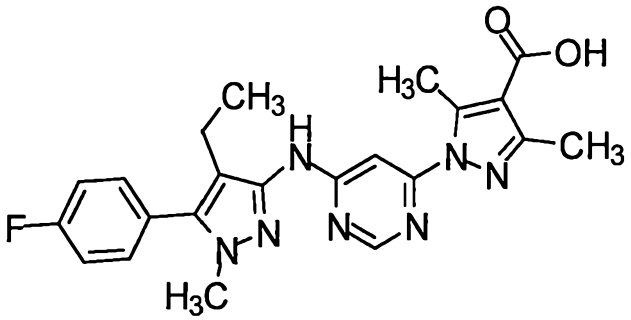
於甲醇(20 mL)中之 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑(490 mg, 2.08 mmol)溶液中加入鐵(582 mg, 10.4 mmol)及濃縮氯化氫(4.9 ml)。反應混合物之後經加熱回流 2 小時。冷卻反應混合物並以碳酸氫鈉飽和溶液中和，之後經過濾。水層以醋酸乙酯萃取兩次。收集有機層，經硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮，以提供 386 mg 所需產物(90%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.42 min; MS (ESIpos): m/z = 206 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.104 (15.64), 2.184 (16.00), 3.317 (0.72), 7.259 (2.36), 7.264 (0.86), 7.281 (4.94), 7.297 (0.99), 7.303 (2.98), 7.433 (0.40), 7.441 (2.98), 7.446 (1.20), 7.453 (3.13), 7.458 (1.66), 7.463 (2.49), 7.471 (0.99), 7.476 (2.25).

中間體 64

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸

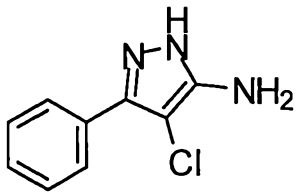


於 THF 中的 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(400 mg, 863 μmol)溶液以氫氧化鉀水溶液(2.6 mL, 2.0 M, 5.2 mmol)與氫氧化鋰水溶液(4.3 ml, 1.0 M, 4.3 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物 4 小時。加入另外的氫氧化鋰溶液(4.3 mL, 1.0 M, 4.3 mmol)並於 90°C 攪拌混合物 2 天。混合物以水稀釋並以乙醚萃取。水層以氯化氫酸化至 pH 3 並以醋酸乙酯萃取。有機層以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以產出 310 mg(67%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.78 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

中間體 65

4-氯-3-苯基-1H-吡唑-5-胺



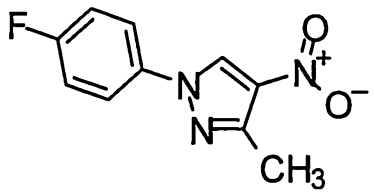
於乙腈(47 mL)中的 3-苯基-1H-吡唑-5-胺(4.00 g, 25.1 mmol)溶液以 1-氯吡咯啶-2,5-二酮(3.36 g, 25.1 mmol)處理並於室溫下攪拌 30 min。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以水、滷水清洗，通過硫酸鈉乾

燥並在減壓下移除溶劑，以產出 5.31 g(定量產率(quant.))所需產物，其於使用時無需任何進一步純化。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4.63 - 5.43 (m, 2H), 7.24 - 7.59 (m, 3H), 7.73 (br s, 2H), 11.72 - 12.33 (m, 1H).

中間體 66

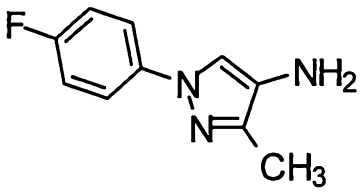
1-(4-氟苯基)-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑



以與所述製備 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑相似之方式製備所述產物，其始於 3-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.00 g, 7.87 mmol)與(4-氟苯基)硼酸(2.20 g, 15.7 mmol)，以獲得 1.67 g 粗產物，其用於下一步驟中無需任何進一步純化。

中間體 67

1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-胺



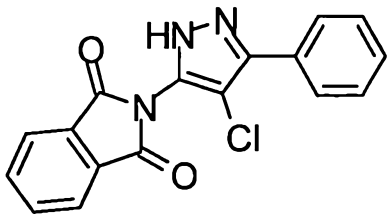
於乙醇(50 mL)與醋酸乙酯(50 mL)中的 1-(4-氟苯基)-3-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.67 g, 7.55 mmol)溶液加入活性碳載鈀(402 mg, 10%純度, 377 μmol)，且懸浮液於室溫在氫氛圍下攪拌整晚。混合物經矽鈣石®(Celite®)過濾。揮發濾液以產出 1.61 g(定量產率)所需產物。

LC-MS (方法 12): R_t = 3.96 min; MS (ESIpos): m/z = 192 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.910 (0.57), 2.116 (16.00), 2.136 (0.61), 2.162 (3.81), 4.038 (0.57), 7.171 (1.37), 7.194 (1.95), 7.216 (3.78), 7.238 (2.01), 7.278 (0.46), 7.300 (0.92), 7.322 (0.52), 7.465 (0.60), 7.477 (0.65), 7.487 (0.50), 7.499 (0.44), 7.590 (5.25), 7.615 (2.42), 7.627 (2.56), 7.638 (2.23), 7.650 (1.99).

中間體 68

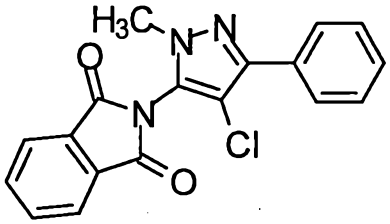
2-(4-氯-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



將 4-氯-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(2.50 g, 12.9 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(2.87 g, 19.4 mmol)溶解於醋酸(26 mL)中並於回流下加熱整晚。在旋轉濃縮所有揮發物之後，粗產物(4.18 g, 定量產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

中間體 69

2-(4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



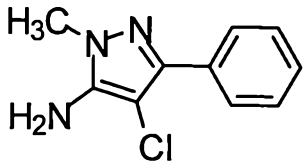
2-(4-氯-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(4.18 g, 12.9 mmol)與碳酸銫(60%純度, 14.0 g, 25.8 mmol)溶解於乾燥 DMF (32 mL)中並以碘甲烷(1.6 mL, 26 mmol)處理。反應混合物於環境溫度下攪拌整晚。其以水淬熄且混合物再攪拌 15 min。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗(3x)並乾燥以產出所需產物(4.8 g, 1:1 位置異構物的混合物, 70%純度)，其用於下一步驟中而未進一步純化。

位置異構物 1：LC-MS (方法 9): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

位置異構物 2：LC-MS (方法 9): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

中間體 70

4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺

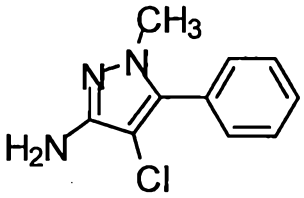


2-(4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(4.80 g, 14.2 mmol)溶解於乙醇(120 mL)中並以肼單水合物(3.5 mL, 71 mmol)處理。回流加熱反應混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，藉由過濾移除經沉澱的固體並以乙醇清洗。結合的濾液藉由快速管柱層析法在矽膠上(溶析液：二氯甲烷/甲醇)以及製備性 HPLC 純化(管柱：Daicel Chiracel OJ-H 5 µM, 250 x 20 mm，流速 100 mL/min，80%二氧化碳 / 20%甲醇，40 °C，以 210 nM 偵測)，以分離兩種位置異構物。獲得所需產物呈白色固體(431 mg, 15%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.309 (16.00), 4.846 (6.68), 7.443 (3.94), 7.464 (6.84), 7.486 (2.33), 7.510 (4.29), 7.529 (4.30), 7.546 (1.30).

中間體 71

4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺



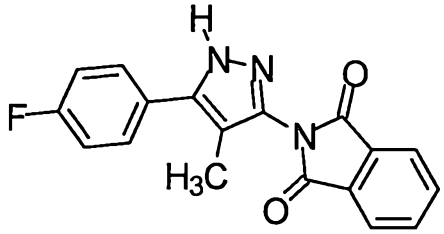
自 4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺合成中所述位置異構物分離獲得所需產物(576 mg, 20%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.39 min; MS (ESIpos): m/z = 208 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.007 (0.35), 1.038 (0.09), 1.055 (0.20), 1.072 (0.10), 2.327 (0.11), 2.365 (0.08), 2.669 (0.12), 2.709 (0.08), 3.434 (0.09), 3.611 (16.00), 3.783 (0.08), 5.494 (3.59), 7.295 (0.47), 7.314 (1.45), 7.319 (0.47), 7.332 (1.11), 7.382 (1.99), 7.401 (3.20), 7.415 (0.54), 7.420 (1.43), 7.760 (2.67), 7.778 (2.68), 7.781 (1.97).

中間體 72

2-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



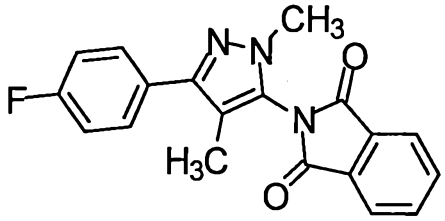
5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺(1.50 g, 7.84 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.74 g, 11.8 mmol)懸浮醋酸(15 mL)中，並於回流加熱 1 小時在冷卻至環境溫度後，在減壓下移除溶劑且殘留物於 50 °C 再溶解於甲基三級丁基醚中。殘餘的不溶固體以過濾收集並進一步以甲基三級丁基醚清洗。獲得所需產物，其用於下一步驟中而未進一步純化(2.2 g, 87%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 322 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.908 (0.50), 1.996 (16.00), 2.327 (0.20), 2.366 (0.15), 2.669 (0.22), 2.709 (0.17), 7.361 (1.84), 7.382 (3.67), 7.404 (2.02), 7.565 (0.21), 7.573 (0.23), 7.579 (0.23), 7.587 (0.30), 7.666 (2.60), 7.680 (3.21), 7.687 (3.04), 7.701 (2.42), 7.940 (3.30), 7.948 (3.94), 7.954 (4.10), 7.962 (6.07), 7.972 (1.27), 7.993 (1.11), 8.003 (5.18), 8.011 (3.63), 8.017 (3.44), 8.025 (2.75), 13.370 (2.34).

中間體 73

2-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

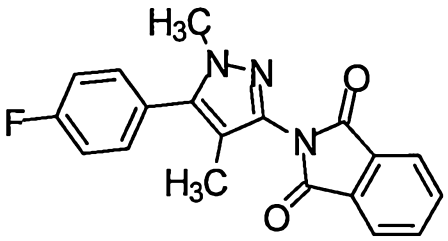


2-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.20 g, 6.85 mmol)與碳酸鉀係懸浮於 DMF (10 mL)中。加入碘甲烷(0.85 mL, 14 mmol)且於環境溫度下攪拌所產生的反應混合物整晚。藉由添加水淬熄反應並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並濃縮。兩種生成的位置異構物藉由快速管柱層析法在矽膠上(溶析液：醋酸乙酯/環己烷 0:100 至 50:50 梯度)分離。所需產物經單離而呈自其位置異構物分離之白色固體(965 mg, 42%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.156 (0.32), 1.174 (0.67), 1.191 (0.33), 1.396 (1.96), 1.987 (1.30), 2.017 (15.46), 3.735 (16.00), 4.019 (0.31), 4.037 (0.29), 7.265 (1.96), 7.287 (4.06), 7.309 (2.15), 7.705 (2.15), 7.711 (0.89), 7.719 (2.38), 7.727 (2.19), 7.736 (0.84), 7.742 (1.96), 7.963 (2.25), 7.971 (2.46), 7.977 (2.43), 7.985 (3.72), 7.995 (0.56), 8.030 (0.54), 8.040 (3.89), 8.047 (2.54), 8.053 (2.57), 8.061 (2.24).

中間體 74

2-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

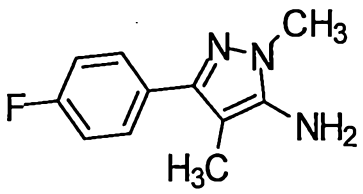


自 2-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮中所述位置異構物分離獲得所需產物(904 mg, 39%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.156 (0.26), 1.173 (0.53), 1.191 (0.27), 1.656 (0.08), 1.817 (15.98), 1.976 (0.10), 1.987 (0.98), 2.017 (0.09), 2.327 (0.08), 2.365 (0.06), 2.669 (0.09), 2.709 (0.06), 3.595 (0.08), 3.735 (0.11), 3.773 (16.00), 3.947 (0.08), 4.001 (0.08), 4.019 (0.24), 4.037 (0.23), 4.054 (0.08), 7.377 (1.84), 7.399 (3.98), 7.421 (2.25), 7.574 (2.33), 7.579 (1.03), 7.587 (2.64), 7.595 (2.15), 7.609 (1.84), 7.934 (2.16), 7.942 (2.49), 7.948 (2.57), 7.955 (3.92), 7.966 (0.73), 7.987 (0.69), 7.998 (3.84), 8.006 (2.45), 8.012 (2.32), 8.020 (1.95).

中間體 75

3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



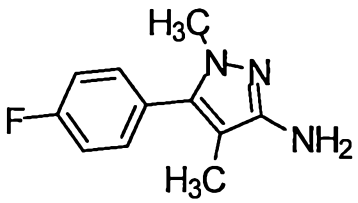
2-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(965 mg, 2.88 mmol)溶解於乙醇(24 mL)中且於環境溫度下加入肼單水合物(0.70 mL, 14 mmol)。反應混合物於回流下加熱 2 小時。於在冷卻至室溫後，沉澱的白色固體藉由過濾移除並以乙醇清洗。所結合的濾液經濃縮，且殘留物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化(溶析液：二氯甲烷/甲醇 92:8)，以產出 515 mg 的所需產物(85%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 206 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (0.15), 0.007 (0.15), 1.234 (0.05), 1.753 (0.07), 1.810 (0.08), 1.970 (15.83), 2.125 (0.08), 2.327 (0.06), 2.366 (0.05), 2.669 (0.07), 2.709 (0.05), 3.377 (0.09), 3.439 (0.07), 3.552 (16.00), 3.724 (0.08), 4.948 (3.84), 7.151 (0.19), 7.158 (1.78), 7.163 (0.60), 7.175 (0.76), 7.181 (3.78), 7.186 (0.75), 7.198 (0.65), 7.203 (2.07), 7.211 (0.24), 7.557 (0.22), 7.564 (2.01), 7.570 (0.80), 7.578 (2.19), 7.586 (2.07), 7.595 (0.76), 7.600 (1.85), 7.608 (0.21).

中間體 76

5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺



2-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(904 mg, 2.70 mmol)溶解於乙醇(22.6 mL)中且於環境溫度下加入肼單水合物(0.65 mL, 13.5 mmol)。反應混合物於回流下加熱 2 小時在冷卻至室溫後，沉澱的白色固體藉由過濾移除並以乙醇清洗。所結合的濾液經濃縮，且殘留物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化(溶析液：二氯甲烷/甲醇 92:8)，以產出 451 mg 呈白色固體的所需產物(82%產率)。

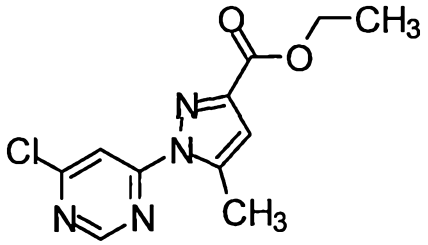
LC-MS (方法 11): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 206 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.753 (15.74), 2.669 (0.14), 3.439 (16.00), 4.442 (3.93), 7.293 (1.45), 7.298 (0.57), 7.309 (0.86), 7.315

(3.99), 7.321 (0.83), 7.332 (0.74), 7.337 (2.71), 7.372 (2.60), 7.378 (0.97), 7.386 (2.85), 7.394 (1.76), 7.402 (0.65), 7.408 (1.41).

中間體 77

1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3 羧酸乙酯



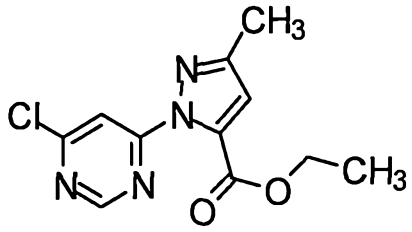
於乙醇(40 ml)中的 4-氯-6-肼基嘧啶(2.00 g, 13.8 mmol)與 2,4-二氧代戊酸乙酯(2.19 g, 13.8 mmol)溶液經回流整晚。在冷卻至室溫後，形成沉澱物，其經過濾並乾燥以提供 2.25 g(61%產率)所需產物。濾液進一步處置以產出位置異構產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1.32 (t, 4H), 4.34 (q, 3H), 6.88 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.05 (d, 1H).

中間體 78

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



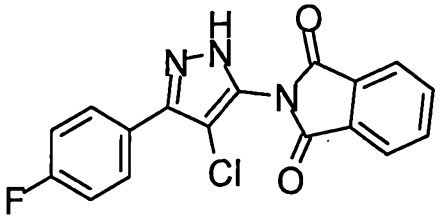
得自 1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3 羧酸乙酯合成之濾液經濃縮並經再製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 10% B，4.50 min = 20% B，15.50 min = 85% B，16.00-18.50 min = 100% B，18.75-22.00 min = 20% B)，以提供所需產物(544mg, 15%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.214 (4.65), 1.232 (9.58), 1.250 (4.68), 1.304 (0.72), 1.322 (1.49), 1.340 (0.82), 2.289 (0.52), 2.316 (16.00), 2.722 (2.13), 4.280 (1.61), 4.298 (4.62), 4.315 (4.72), 4.333 (2.02), 4.349 (0.72), 6.883 (0.57), 6.914 (4.78), 7.985 (3.83), 8.026 (0.61), 8.933 (3.80), 9.047 (0.60).

中間體 79

2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



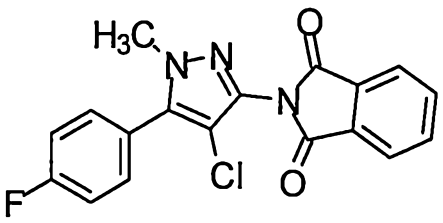
以與所述製備 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮相似之方式製備所述產物，其始於 4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(1.14 g, 5.39 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.20 g, 8.08 mmol)以產出 2.0 g 的所需產物[定量產率]。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.52), -0.008 (4.13), 0.008 (3.94), 0.146 (0.50), 1.910 (0.92), 2.074 (1.32), 2.329 (0.50), 2.368 (0.52), 2.525 (1.57), 2.667 (0.40), 2.672 (0.54), 2.712 (0.52), 7.427 (6.99), 7.449 (14.26), 7.471 (7.64), 7.571 (1.75), 7.579 (1.92), 7.585 (1.83), 7.593 (2.62), 7.603 (0.41), 7.670 (1.29), 7.678 (1.19), 7.683 (1.19), 7.691 (0.92), 7.848 (8.15), 7.862 (9.33), 7.870 (8.83), 7.883 (7.57), 7.978 (8.99), 7.986 (10.59), 7.992 (11.17), 8.000 (16.00), 8.010 (3.32), 8.021 (1.02), 8.038 (2.68), 8.048 (13.92), 8.056 (10.03), 8.062 (9.64), 8.070 (8.09), 8.081 (1.45), 8.095 (0.54), 8.103 (0.48), 14.071 (8.74).

中間體 80

2-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



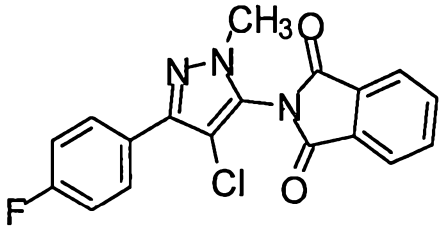
以與所述製備 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮相似之方式製備所述產物，其始於 2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.20 g, 6.44 mmol)與碘甲烷(800 µl, 13 mmol)以於分離位置異構物之後產出 601 mg 的所需產物(23%產率)(儀器：THAR SFC-Super Chrom Prep 200，管柱：Chirapak AD-H (SFC) 5µm, 250x30mm，溶析液：二氧化碳 / 甲醇 76:24，壓力：135bar，溶析液溫度：38 °C，溫度 Zyklon: 40 °C，壓力 Zyklon 24 bar，流速：108 g/min，UV 210 nm)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 356 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3.764 (0.61), 3.784 (1.31), 3.873 (16.00), 7.434 (2.11), 7.456 (4.30), 7.478 (2.35), 7.688 (2.38), 7.693 (1.22), 7.701 (2.60), 7.710 (2.33), 7.718 (0.97), 7.723 (1.99), 7.973 (2.24), 7.981 (2.53), 7.987 (2.62), 7.995 (3.88), 8.005 (0.67), 8.035 (0.65), 8.045 (3.91), 8.053 (2.60), 8.059 (2.63), 8.066 (2.23).

中間體 81

2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



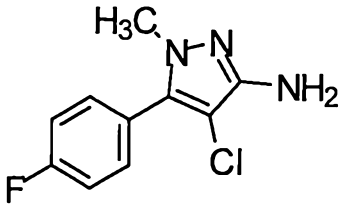
於 2-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(789 mg, 34%)製備中，自位置異構物之分離獲得所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.14 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 3.87 (s, 3H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 7.98 - 8.04 (m, 2H), 8.07 - 8.14 (m, 2H).

中間體 82

4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺

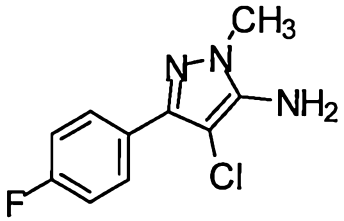


以與所述製備 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(600 mg, 1.69 mmol)與水合肼(1:1)(410 µl, 8.4 mmol)，以於自乙腈結晶之後產出 370 mg 所需產物(97%產率)。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 3.52 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H).

中間體 83

4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺

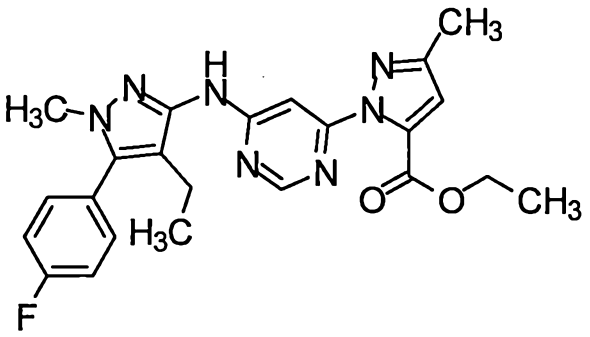


以與所述製備 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺相似之方式製備所述產物，其始於 2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(790 mg, 2.22 mmol)以於自乙腈結晶之後產出 490 mg 所需產物(96%產率)。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 3.60 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.17 - 7.32 (m, 2H), 7.72 - 7.91 (m, 2H).

中間體 84

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



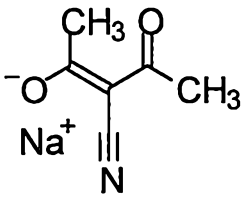
以與所述製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺相似之方式製備所述產物，其始於 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 456 μmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(122 mg, 456 μmol)以產出所需產物 106 mg(52 %產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.67), 0.008 (0.46), 0.877 (3.86), 0.896 (8.85), 0.914 (3.98), 1.074 (0.65), 1.091 (1.28), 1.109 (0.65), 1.196 (5.36), 1.214 (11.31), 1.231 (5.47), 2.272 (16.00), 2.299 (0.98), 2.318 (2.72), 2.336 (2.64), 2.355 (0.85), 3.314 (7.67), 3.375 (0.66), 3.392 (0.63), 4.239 (1.72), 4.257 (5.40), 4.275 (5.33), 4.293 (1.66), 6.750 (5.30), 7.256 (1.59), 7.358 (2.08), 7.363 (0.78), 7.380 (4.69), 7.402 (2.78), 7.506 (2.79), 7.511 (1.21), 7.519 (3.13), 7.527 (2.45), 7.536 (1.02), 7.541 (2.07), 8.413 (3.12), 9.581 (1.76).

中間體 85

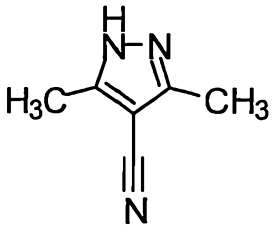
(2E)-3-氰基-4-側氧基 pent-2-烯-2-醇鈉鹽



1-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)乙酮(1000 mg, 7.99 mmol, CAS 6497-21-8)溶解於乙醇中且將混合物加至於乾冰中冷卻的氫氧化鈉之乙醇溶液(320 mg, 7.99 mmol)。沉澱的白色粉末經過濾並以乙醇清洗。粗產物如於下一步驟中使用。995 mg(84 %產率)。

中間體 86

3,5-二甲基-1H-吡唑-4-腈



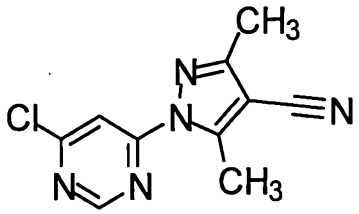
於水(10 mL)中之(2E)-3-氰基-4-氧代戊-2-烯-2-醇鈉鹽(995 mg, 6.78 mmol)與水合肼(1:1)(390 µl, 8.0 mmol)的混合物回流整晚。在冷卻至室溫後，反應混合物在真空下濃縮以提供 1.03 g(定量產率)的所需產物，其如於下一步驟中使用。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.58 min; MS (ESIpos): m/z = 122 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.609 (0.43), 2.041 (0.70), 2.084 (16.00), 2.242 (3.61), 3.473 (0.45).

中間體 87

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-腈



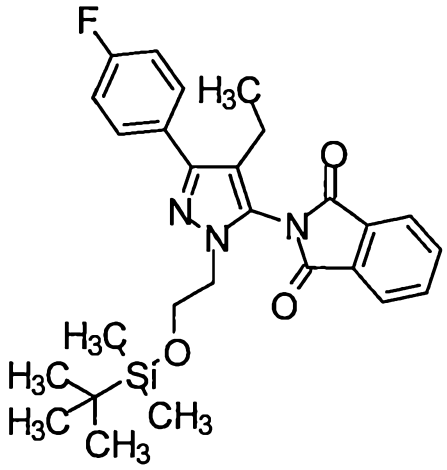
4,6-二氯嘧啶(1.27 g, 8.50 mmol)、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-腈(1.03 g, 8.50 mmol)與碳酸銫溶解於 DMF 中。反應混合物於室溫下攪拌整晚。加入水且所產生的混合物於室溫下攪拌 30 min。沉澱物經過濾，以水清洗並在減壓下乾燥以提供所需產物 1.06 g(53 %產率)，其如於下一步驟中使用。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 234 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.339 (0.76), 2.378 (15.68), 2.403 (1.58), 2.732 (0.44), 2.781 (0.70), 2.826 (16.00), 2.868 (1.38), 2.891 (0.55), 5.754 (0.68), 8.014 (2.62), 9.038 (2.54).

中間體 88

2-[1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



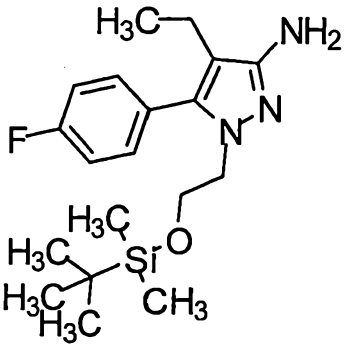
於 DMF (7.0 ml)中的 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.27 g, 3.80 mmol)與(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(1.6 ml, 7.6 mmol)溶液以碳酸鉀(1.05 g, 7.60 mmol)處理並於室溫下攪拌 4 天。混合物以水與醋酸乙酯稀釋。水層以醋酸乙酯萃取兩次。收集有機相，通過硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。以管柱層析法使用環己烷/醋酸乙酯在矽膠上純化粗產物，以提供兩種位置異構物。獲得 31%產率(575 mg)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.80 min; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.221 (0.06), -0.071 (11.32), -0.042 (0.17), -0.006 (1.77), 0.041 (0.14), 0.076 (0.05), 0.617 (0.08), 0.774 (16.00), 0.790 (2.87), 0.809 (1.41), 0.848 (0.21), 0.929 (0.08), 1.049 (0.03), 1.151 (0.07), 1.168 (0.14), 1.186 (0.07), 1.982 (0.25), 2.187 (0.38), 2.206 (1.07), 2.225 (1.03), 2.244 (0.32), 2.322 (0.03), 2.362 (0.03), 2.665 (0.03), 3.896 (0.61), 3.909 (1.30), 3.922 (0.74), 4.014 (0.09), 4.045 (0.81), 4.058 (1.25), 4.071 (0.53), 7.365 (0.61), 7.387 (1.29), 7.409 (0.72), 7.566 (0.83), 7.580 (0.95), 7.588 (0.79), 7.602 (0.63), 7.937 (0.80), 7.945 (0.91), 7.951 (0.94), 7.959 (1.26), 7.969 (0.25), 7.997 (0.29), 8.007 (1.31), 8.015 (0.90), 8.020 (0.82), 8.028 (0.68).

中間體 89

1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺



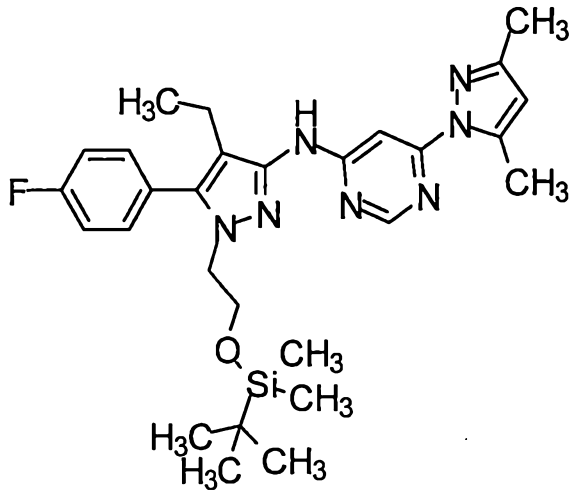
2-[1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(875 mg, 1.77 mmol)溶解於乙醇中並以水合肼(1:1)(430 µl, 8.9 mmol)處理。反應混合物於 90°C 下攪拌 2 小時。冷卻反應混合物並過濾。濾液在真空下濃縮並如於下一步驟中使用。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.096 (0.56), -0.089 (12.22), -0.081 (0.57), 0.774 (16.00), 0.889 (0.98), 0.907 (2.34), 0.926 (1.05), 2.169 (0.91), 2.188 (0.88), 3.724 (0.93), 3.736 (0.74), 3.771 (0.76), 3.783 (0.97), 4.480 (0.88), 7.280 (0.50), 7.302 (1.24), 7.325 (0.77), 7.386 (0.79), 7.400 (0.88), 7.408 (0.63), 7.422 (0.52).

中間體 90

N-[1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



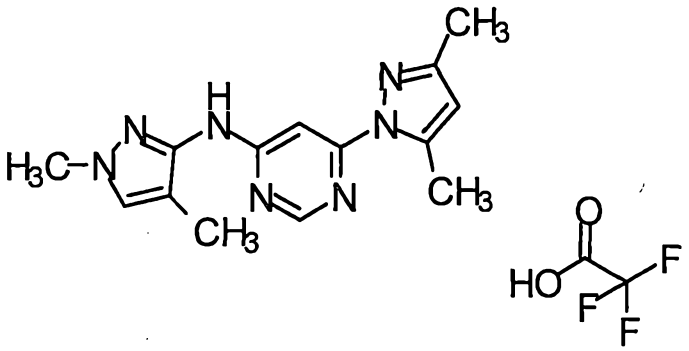
於配備有回流冷凝器之火焰乾燥三頸圓底燒瓶裝填 1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(347 mg, 1.5 mmol)、1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-乙

基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺(551 mg, 1.5 mmol)與苯氧化鈉(264 mg, 2.3 mmol)。於乾燥的 1,4-二噁烷(10 mL)中懸浮固體，且將氬氣通入溶液 3 min 藉鼓泡作用除氣混合物。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(27 mg, 30 μmol)與 XantPhos(43 mg, 78 μmol)，且再次除氣混合物 1 min。於 85 °C 加熱反應混合物 16 小時，在冷卻至環境溫度後，藉由製備性 HPLC (方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 20% B，4.50 min = 70% B，15.50 min = 85% B，16.00-23.00 min = 100% B，23.00-27.00 min = 20% B)純化混合物，以提供所需產物(250 mg, 31%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.99 min; MS (ESIpos): m/z = 536 $[M+H]^+$

中間體 91

N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺三氟基醋酸鹽



於配備有回流冷凝器之火焰乾燥三頸圓底燒瓶裝填 1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(1.00 g, 9.00 mmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(2.06 g, 9.90 mmol)與苯氧化鈉 (1.57 g, 13.5 mmol)。於乾燥的 1,4-二噁烷(18 mL)中懸浮固體，且將氬氣通入溶液 3 min 藉鼓泡作用除氣混合物。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(124 mg, 135 μmol)與 XantPhos (156 mg, 270 μmol)並將混合物再次除氣 1 min。於 80 °C 加熱反應混合物 16 小時，在冷卻至環境溫度後，以醋酸乙酯稀釋混合物並經通過矽鈣石過濾。將合併的洗滌液濃縮且殘留物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 250*40 mm, 10 μM，流速 100 mL/min，梯度乙腈/水(含有 0.1%三氟醋酸)90/10 至 5/95)，以產出呈

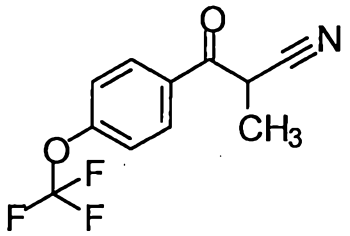
其三氟基醋酸鹽之所需產物(1.05 g, 29%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.26), 0.008 (0.69), 1.878 (12.45), 2.073 (0.47), 2.169 (14.25), 2.519 (0.73), 2.524 (0.65), 2.609 (12.08), 3.688 (0.42), 3.751 (16.00), 6.117 (3.23), 7.171 (3.60), 7.484 (3.07), 8.415 (3.31), 9.254 (2.53).

中間體 92

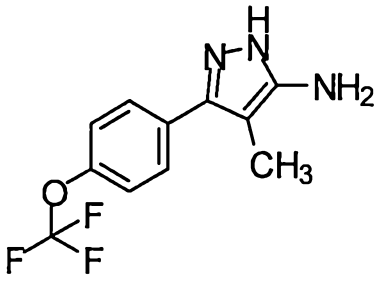
2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]丙腈



將 4-(三氟基甲氧基)苯甲酸甲酯(5.00 g, 22.7 mmol)與丙腈(2.4 mL, 34 mmol)溶解於 THF 中並以水浴冷卻至 20°C。緩慢加入六甲基二矽氮烷鋰鹽(lithium 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan-2-ide)(1.0 M, 35 mL, 35 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物 2 h。藉由添加水淬熄反應混合物並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機萃取物經硫酸鎂乾燥並濃縮。所獲得的殘留物用於下一步驟中而未進一步純化(4.00 g, 55%產率, 76%純度)。

中間體 93

4-甲基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



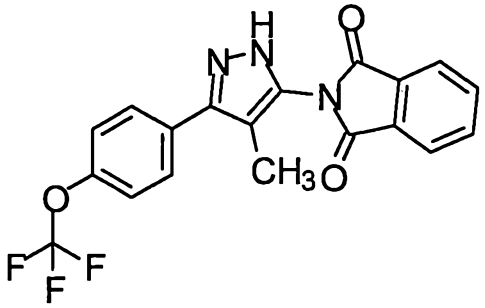
2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]丙腈(4.00 g, 16.4 mmol, 76%純度)溶解於乙醇中並經由注射器逐滴加入肼單水合物(1.6 mL, 33 mmol)。反應混合物於回流下加熱整晚。在減壓下移除所有揮發物且殘留物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 250*40 mm, 10 μM，流速 100

mL/min，梯度乙腈/水(含有 0.1%三氟醋酸) 90/10 至 5/95)以產出呈黃色固體之所需產物(3.0 g, 80%純度, 56%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.015 (0.51), 1.278 (0.11), 1.297 (0.24), 1.316 (0.12), 1.885 (0.08), 2.047 (16.00), 2.205 (0.08), 2.322 (0.09), 2.361 (0.09), 2.664 (0.10), 2.705 (0.09), 2.798 (0.11), 2.817 (0.11), 7.508 (2.65), 7.530 (3.25), 7.693 (0.66), 7.700 (5.14), 7.705 (1.55), 7.717 (1.49), 7.722 (4.07), 7.729 (0.46), 7.970 (0.37), 7.977 (2.89), 7.982 (0.90), 7.994 (0.92), 7.999 (2.59), 8.141 (0.13), 8.163 (0.13), 11.057 (0.09).

中間體 94

2-{4-甲基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

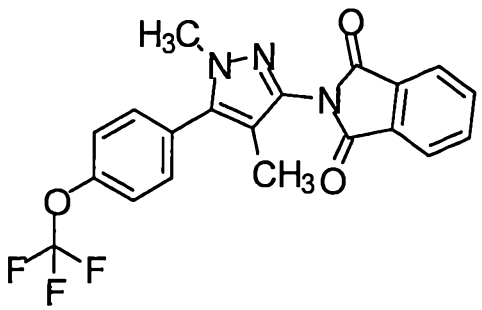


將4-甲基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(2.00 g, 7.78 mmol)與2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.73 g, 11.7 mmol)懸浮於醋酸(15 mL)中並於回流下加熱。於加熱 30 min 之後，所有固體完全溶解。反應混合物於回流下攪拌整晚直到起始材料完全轉換。在冷卻至環境溫度後，混合物在減壓下濃縮並以甲醇共揮發(co-evaporated)(3x)。因而所獲得的殘留物係用於下一步驟中而未進一步純化(3.0 g, 99%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.00 min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$

中間體 95

2-{1,4-二甲基-5-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

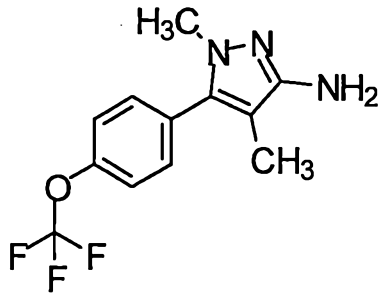


當逐滴加入碘甲烷(960 μL, 15 mmol)時，將 2-{4-甲基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(3.00 g, 7.75 mmol)與碳酸鉀(2.14 g, 15.5 mmol)懸浮於 DMF(11 mL)中。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。其藉由添加水淬熄並以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法在矽膠上純化(環己烷/醋酸乙酯 梯度)，以產出所需產物及其位置異構物之混合物(~1:1)，呈黃色固體(2.0 g, 64%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$

中間體 96

1,4-二甲基-5-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-胺



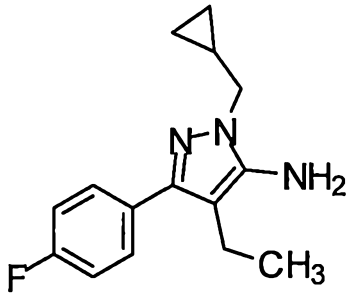
將 2-{1,4-二甲基-5-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮及其位置異構物之混合物(2.00 g, 4.98 mmol)溶解於乙醇(43 mL)中並加入肼單水合物(1.2 mL, 25 mmol)。反應混合物於回流下加熱整晚。在冷卻至環境溫度後，所有揮發物在減壓下移除且殘留物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Daicel Chiralpak IF 250 x 20 mm, 5 μm，流速：15 mL/min，T = 35 °C，溶析液：正庚烷/乙醇 75:25)，以產出呈單一異構物之所需產物(329 mg, 24%產率)與其位置異構物(參見中間體 106)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]:) 1.77 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.46 – 7.52 (m, 4H).

中間體 97

1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



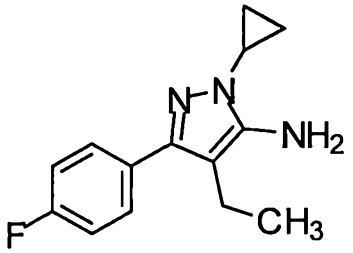
2-(4-氟苯甲醯基)丁腈(300 mg, 1.57 mmol)溶解於 2-丙醇(10 ml)中。接著，加入(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(299 mg, 1.88 mmol)並於回流下攪拌反應混合物整晚。在冷卻至室溫後，加入 1 M 碳酸氫鈉溶液並於真空下濃縮反應混合物。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 10% B，4.50 min = 20% B，15.50 min = 85% B，16.00-18.50 min = 100% B，18.75-22.00 min = 20% B)，以提供 154 mg(38 % 產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.31 - 0.49 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 1.13 - 1.29 (m, 1H), 2.43 (q, 2H), 3.79 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.11 - 7.26 (m, 2H), 7.47 - 7.65 (m, 2H).

中間體 98

1-環丙基-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



2-(4-氟苯甲醯基)丁腈(300 mg, 1.57 mmol)溶解於 2-丙醇(10 ml)中。接

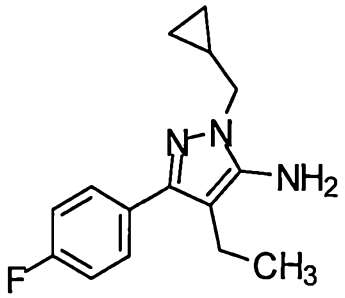
著，加入環丙基肼雙鹽酸鹽(273 mg, 1.88 mmol)且於回流下攪拌反應混合物整晚。在冷卻至室溫後，加入 1 M 碳酸氫鈉溶液並於真空下濃縮反應混合物。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 10% B，4.50 min = 20% B，15.50 min = 85% B，16.00-18.50 min = 100% B，18.75-22.00 min = 20% B)，以提供 209 mg(54 %產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.84), 0.008 (0.73), 0.888 (1.03), 0.904 (3.46), 0.909 (3.52), 0.920 (4.25), 0.927 (3.61), 0.935 (3.47), 0.951 (2.66), 0.962 (6.82), 0.972 (9.67), 0.981 (2.34), 0.990 (16.00), 1.009 (6.89), 2.387 (1.94), 2.405 (6.08), 2.424 (5.97), 2.443 (1.86), 3.251 (1.03), 3.261 (1.76), 3.269 (2.27), 3.279 (2.75), 3.283 (1.88), 3.288 (1.88), 3.296 (1.77), 3.306 (1.09), 5.017 (4.79), 7.149 (0.46), 7.157 (3.96), 7.162 (1.43), 7.174 (1.85), 7.179 (8.35), 7.185 (1.84), 7.197 (1.53), 7.202 (4.61), 7.209 (0.55), 7.498 (0.60), 7.506 (4.61), 7.511 (1.88), 7.519 (5.10), 7.527 (4.66), 7.536 (1.79), 7.541 (4.12), 7.549 (0.54), 8.182 (0.93).

中間體 99

1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



將 2-(4-氟苯甲醯基)丁腈(300 mg, 1.57 mmol)溶解於 2-丙醇(10 ml)中。接著，加入(環丙基甲基)肼雙鹽酸鹽(299 mg, 1.88 mmol)並於回流下攪拌反應混合物整晚。加入 1 M 碳酸氫鈉溶液加入並於真空下濃縮反應混合物。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm /流速：45 ml/min /溶析液：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25

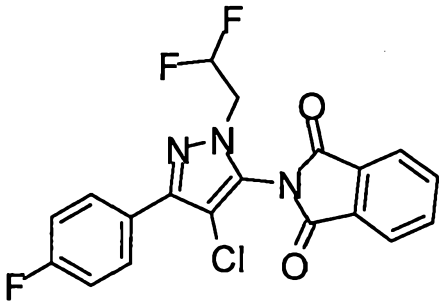
min = 10% B，4.50 min = 20% B，15.50 min = 85% B，16.00-18.50 min = 100% B，18.75-22.00 min = 20% B)，以提供 154 mg(38 %產率)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 261.2 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.29 - 0.50 (m, 4H), 1.00 (t, 3H), 1.14 - 1.28 (m, 1H), 2.43 (q, 2H), 3.79 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H).

中間體 100

2-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

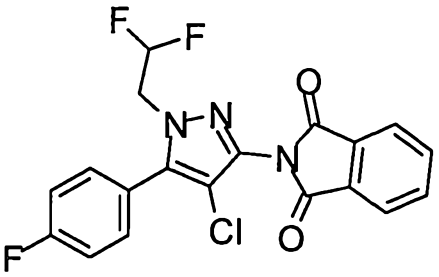


於 DMF (30 ml)中的 2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(3.00 g, 8.78 mmol)溶液以 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(1.3 ml, 9.7 mmol)與(5.72 g, 17.6 mmol)處理。於室溫下攪拌反應混合物 1 h。反應混合物以水處理。加入醋酸乙酯且萃取水層兩次。有機相以滷水清洗，經硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮。粗產物藉由管柱急速層析法純化(環己烷/醋酸乙酯)，以提供對應於所需產物之兩種位置異構物的兩個部分。所需的那一部分係以 20 %產率(709 mg)獲得。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

中間體 101

2-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

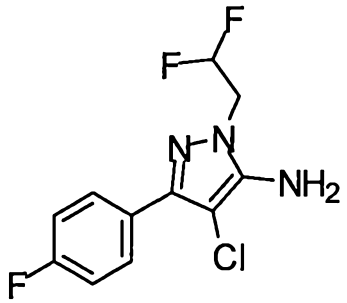


於 DMF (30 ml)中的 2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(3.00 g, 8.78 mmol)溶液以 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(1.3 ml, 9.7 mmol)與(5.72 g, 17.6 mmol)處理。反應混合物於室溫下攪拌 1 h。LC/MS 顯示不再有起始材料。以水淬熄反應混合物。加入醋酸乙酯且萃取水層兩次。有機相以滷水清洗，經硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮。粗產物藉由管柱急速層析法純化(環己烷/醋酸乙酯)，以提供對應於所需產物之兩種位置異構物的兩個部分。所需的位置異構物以 12 %產率(427 mg)獲得。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[m+H]^+$

中間體 102

4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺

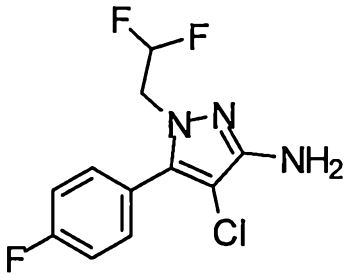


2-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(709 mg, 17.5 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中並以水合肼(0.42 mL, 8.7 mmol)處理。反應混合物於 80°C 攪拌 1 h。反應混合物經冷卻並過濾。在真空下濃縮濾液。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 20% B，4.50 min = 70% B，15.50 min = 85% B，16.00-23.00 min = 100% B，23.00-27.00 min = 20% B)，以提供 79.2 mg 所需產物(16%)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.21 min; MS (ESIneg): m/z = 274 $[M-H]^-$

中間體 103

4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺



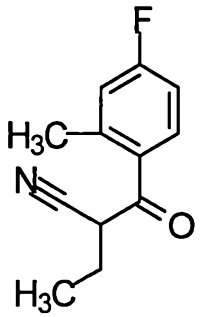
2-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(427 mg, 1.05 mmol)溶解於乙醇(5.0 ml)中並以水合肼(1:1)(260 µl, 5.3 mmol)處理。於 80°C 攪拌反應混合物 1 h。冷卻反應混合物並過濾。在真空下濃縮濾液。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：45 ml/min / 溶析液：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-4.25 min = 20% B，4.50 min = 70% B，15.50 min = 85% B，16.00-23.00 min = 100% B，23.00-27.00 min = 20% B)，以提供 193 mg(67 % 產率)的所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4.18 (td, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.03 - 6.39 (m, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 2H).

中間體 104

2-(4-氟-2-甲基苯甲醯基)丁腈



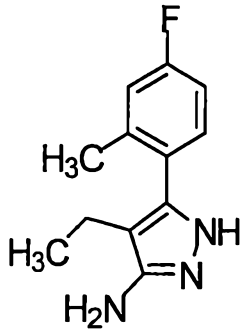
將 4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.00 g, 11.9 mmol)與丁腈(3.1 ml, 36 mmol)放入置於氬氣下的燒瓶中，並溶解於 THF (30 ml, 370 mmol)中。溶液以水浴冷卻以保持於室溫下反應。於 10 分鐘內對此溶液緩慢加入六甲基二矽氮烷鋰鹽(37 ml, 1.0 M, 37 mmol)。加入水與醋酸乙酯，接著，攪拌混合物 10

分鐘並以氯化氫水溶液酸化。混合物以醋酸乙酯萃取三次，合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物(定量產率)無需任何進一步純化而於下一步驟中使用。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 206 $[M+H]^+$

中間體 105

4-乙基-5-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-胺

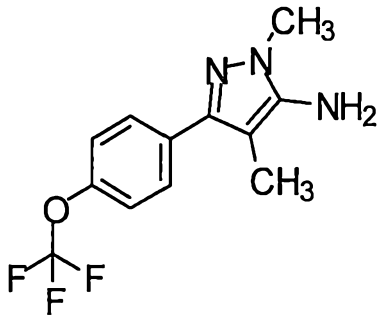


2-(4-氟-2-甲基苯甲醯基)丁腈(2.50 g, 12.2 mmol)溶解於乙醇(13 ml, 220 mmol)中，經由注射器加入肼(1.5 ml, 64 %純度, 30 mmol)。混合物於 95 °C 浴溫下加熱整晚。在冷卻至室溫後，以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物並以醋酸乙酯萃取兩次。合併的有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/甲醇)，以產出所需產物(定量產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 221 [M+H]+

中間體 106

1,4-二甲基-3-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



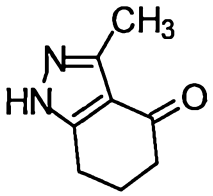
在如上述藉由製備性 HPLC (管柱：Daicel Chiralpak IF 250 x 20 mm, 5 µm，流速：15 mL/min，T = 35 °C，溶析液：正庚烷/乙醇 75:25)(單一異構物, 467 mg, 34%產率)分離 1,4-二甲基-5-[4-(三氟基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-胺位置異構物期間，獲得此化合物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.00 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.99 (br s, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 – 7.71 (m, 2H).

中間體 107

3-甲基-1,5,6,7-四氫-4H-吲唑-4-酮



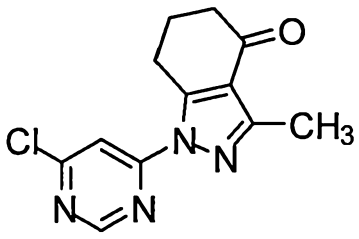
將 2-乙醯基環己烷-1,3-二酮(1.30 g, 8.43 mmol)、肼單水合物(2.1 ml, 42 mmol)與對甲苯磺酸單水合物(80.2 mg, 422 μmol)懸浮於乙醇(70 mL)中，且回流加熱反應混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，其以四氫呋喃(65 mL)與氯化氫水溶液(2 M, 75 mL)稀釋並進一步劇烈攪拌 5 h。在減壓下移除所有有機相溶劑且以醋酸乙酯萃取殘餘水相。以氫氧化鈉水溶液鹼化水相並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮，以產出用於下一步驟中而未進一步純化的所需產物(1.16 g, 89%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.42 min; MS (ESIpos): m/z = 151 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.55), -0.008 (4.91), 0.008 (4.60), 0.146 (0.56), 1.175 (0.57), 1.908 (1.40), 1.970 (5.21), 1.988 (6.92), 2.006 (5.54), 2.021 (3.61), 2.286 (16.00), 2.315 (9.86), 2.329 (13.89), 2.344 (8.13), 2.367 (1.52), 2.396 (15.12), 2.524 (1.38), 2.669 (3.83), 2.681 (5.70), 2.696 (3.71), 2.764 (3.98), 2.778 (5.96), 2.792 (3.40), 12.741 (1.73), 12.888 (1.29).

中間體 108

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-4H-吲唑-4-酮

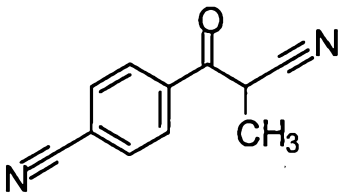


4,6-二氯嘧啶(1.15 g, 7.71 mmol)、3-甲基-1,5,6,7-四氫-4H-吲唑-4-酮(1.16 g, 7.71 mmol)與碳酸銫(2.51 g, 7.71 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(55 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。之後加入水以形成白色固體沉澱。於攪拌 5 分鐘之後，以過濾收集沉澱的固體並於烘箱中以 40°C 乾燥整晚，以產出所需產物(1.34 g, 58%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

中間體 109

4-(2-氰基丙醯基)苯甲腈



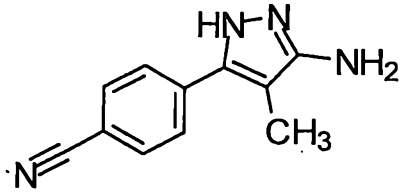
將 4-氰基苯甲酸乙酯(10.0 g, 57.1 mmol)與丙腈(8.1 ml, 110 mmol)溶解於四氫呋喃(170 mL)中，並將雙-(三甲基矽基)鋰胺(1.0 m 於四氫呋喃中, 120 mL, 120 mmol)於環境溫度下逐滴加至此溶液。讓反應混合物攪拌整晚。藉由添加水淬熄反應混合物並以二氯甲烷萃取。丟棄有機相。以氯化氫水溶液(6 M)酸化含有產物之水相並以二氯甲烷(2x)萃取。以水清洗合併的有機相萃取物，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物再懸浮於二乙基醚中並劇烈攪拌。過濾剩下的固體，以二乙基醚清洗並乾燥。產物(7.83 g, 75%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.70 min; MS (ESIneg): m/z = 183 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.473 (3.09), 1.491 (3.18), 1.669 (2.16), 1.892 (16.00), 5.178 (0.78), 5.196 (0.77), 7.616 (0.53), 7.637 (0.59), 7.736 (3.94), 7.757 (4.82), 7.950 (4.87), 7.971 (4.05), 8.047 (0.42), 8.073 (1.09), 8.094 (1.90), 8.155 (2.02), 8.176 (1.19), 11.149 (1.39).

中間體 110

4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



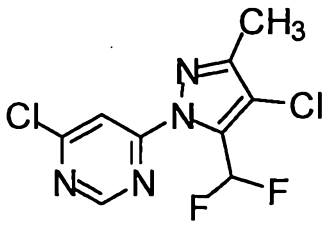
4-(2-氰基丙醯基)苯甲腈(7.00 g, 38.0 mmol)溶解於乙醇(85 mL)中並於環境溫度下加入肼單水合物(2.4 ml, 49 mmol)。以回流加熱反應混合物並攪拌 3 h。在冷卻至環境溫度後，以碳酸氫鈉水溶液(1 M, 50 mL)淬熄反應混合物。藉由旋轉濃縮移除所有揮發物使得黃色固體沉澱。過濾固體，以在真空下水清洗並乾燥以產出所需產物(6.8 g, 90%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 199 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.02 (s, 3 H) 4.68 (s, 2 H) 7.75 (d, *J*=8.44 Hz, 2 H) 7.87 (d, *J*=8.44 Hz, 2 H) 11.50 - 12.16 (br s, 1 H).

中間體 111

4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶



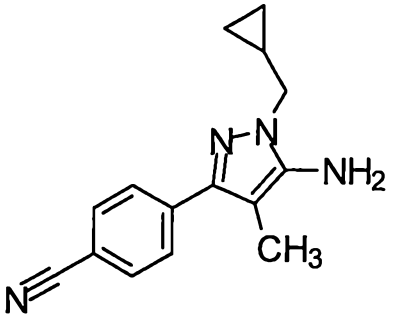
4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(1.00 g, 4.09 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中並於環境溫度下以 *N*-氯丁二醯亞胺(655 mg, 4.91 mmol)處理。攪拌反應混合物整晚。由於 LC-MS 並未顯示完全的轉換，加入第二等分的 *N*-氯丁二醯亞胺(700 mg, 5.24 mmol)並使反應混合物攪拌整晚。加入水(75 mL)以使經過濾之米色固體沉澱，在真空下以水清洗並乾燥，以產出所需產物(975 mg, 78%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.327 (16.00), 7.817 (1.38), 7.947 (2.75), 8.015 (2.73), 8.078 (1.33), 9.001 (2.65).

中間體 112

4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



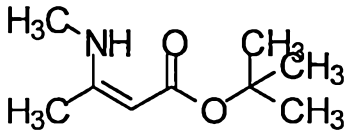
4-(2-氰基丙醯基)苯甲腈(35.0 g, 190 mmol)溶解於 2-丙醇(500 mL)中並加熱反應混合物至 80°C。逐滴加入(環丙基甲基)肼雙鹽酸鹽溶液(2 M 於乙醇中, 103 mL, 206 mmol)並使反應混合物於回流下攪拌 3 天。在冷卻至 0°C 之後，過濾沉澱的固體並丟棄，濃縮濾液(但不要至全乾)。其以水稀釋並以固體碳酸氫鈉鹼化至 pH 7-8。以甲基三級丁基醚(3x)萃取此混合物。合併的有機相萃取物經硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(750g 矽膠，梯度：環己烷 / 醋酸乙酯 80/20 至 50/50)以產出所需產物(29.6 g, 61% 產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.21), 0.354 (3.82), 0.365 (4.26), 0.402 (0.40), 0.431 (3.12), 0.451 (3.41), 1.184 (0.44), 1.199 (0.92), 1.214 (1.17), 1.231 (0.88), 2.033 (15.49), 2.034 (15.43), 3.824 (5.03), 3.841 (4.95), 5.022 (6.26), 7.778 (1.20), 7.798 (16.00), 7.821 (1.09).

中間體 113

(2Z)-3-(甲基胺基)丁-2-烯酸三級丁基酯(帶有(2E)-異構物之 10:1 混合物)



於 3-側氧基丁酸三級丁基酯(17 ml, 100 mmol)與矽膠(1.05 g)之懸浮液加入甲胺水溶液(40%, 10 mL, 120 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。GC-MS 顯示完全轉換成產物。加入鹵水並以二氯甲烷萃取反應混合物(3x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥、濃縮且乾燥以產出呈 10:1 烯

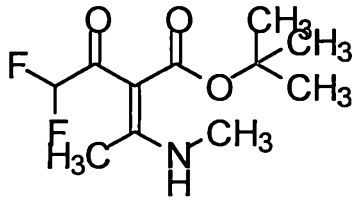
烴異構物之混合物的所需產物(16.9 g, 99%產率)。產物用於下一步驟中而未進一步純化。

GC-MS (方法 15): R_t = 3.61 min; MS (EI): m/z = 171 [M].

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.371 (16.00), 1.837 (4.88), 2.122 (0.45), 2.819 (2.83), 2.833 (2.81), 4.260 (1.34).

中間體 114

(2Z)-2-(二氟乙醯基)-3-(甲基胺基)丁-2-烯酸三級丁基酯(與(2E)-異構物之 10:1 混合物)



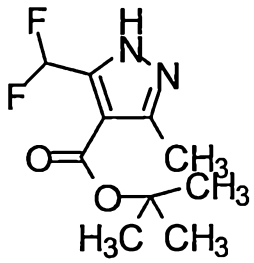
(2Z)-3-(甲基胺基)丁-2-烯酸三級丁基酯(16.8 g, 98.1 mmol, 與(2E)-異構物之 10:1 混合物)與三乙基胺(21 ml, 150 mmol)在氬氣氛圍下溶解於甲基三級丁基醚中(190 mL)，且所形成的溶液冷卻至 0°C。將二氟乙酐 (15 ml, 120 mmol)逐滴加入並使反應混合物回溫至環境溫度並攪拌整晚。反應混合物以甲基三級丁基醚稀釋並以水清洗(3 x 20 mL)。有機相通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以己烷混磨(titurated)，以產出呈白色固體之所需產物(20.0g, 82%產率, 10:1 烯烴異構物)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.70 min; MS (ESIneg): m/z = 248 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6, 僅顯示主要異構物) δ [ppm]: 1.46 (s, 9 H) 2.22 (s, 3 H), 3.06 (d, *J*=5.14 Hz, 3 H), 6.47 (t, *J*=54.3 Hz, 1 H) 11.74 (br s, 1 H)

中間體 115

5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4 羧酸三級丁基酯



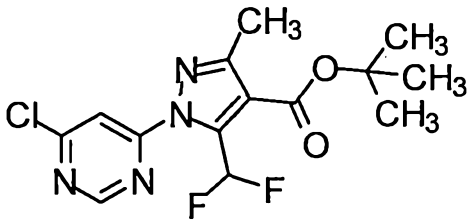
(2*Z*)-2-(二氟乙醯基)-3-(甲基胺基)丁-2-烯酸三級丁基酯(10.0 g, 40.1 mmol, 與(2E)-異構物之 10:1 混合物)於氬氣氛圍下溶解於甲醇(94 mL)中，且所形成的溶液冷卻至-20°C。逐滴加入肼單水合物(2.9 mL, 60 mmol)並使反應混合物於-20°C 下攪拌 1 h，及於環境溫度下攪拌整晚。濃縮反應混合物並使殘留物再溶解於醋酸乙酯中。溶液以滷水清洗 (3x)而有機相通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(6.70 g, 72%產率)，其未進一步純化而於下一步驟中使用。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.86 min; MS (ESIneg): m/z = 231 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm 1.50 (s, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 7.11 (t, *J*=54.2 Hz, 1 H), 13.24 - 13.68 (br s, 1 H).

中間體 116

1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4 羧酸三級丁基酯



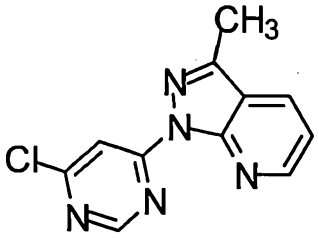
將4,6-二氯嘧啶(2.57 g, 17.2 mmol)與5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4羧酸三級丁基酯(4.00 g, 17.2 mmol)於氬氣氛圍下懸浮於二甲基甲醯胺(10 mL)中，並加入碳酸銫(5.61 g, 17.2 mmol)。使反應混合物於環境溫度下攪拌 72 h。將反應混合物倒入水中(200 mL)並攪拌 30 min。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並乾燥以產出所需產物(4.4 g, 59%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.55 (s, 9H), 2.94 (s, 3H), 7.26 (t, *J*=53.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

中間體 117

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑 o[3,4-b]吡啶



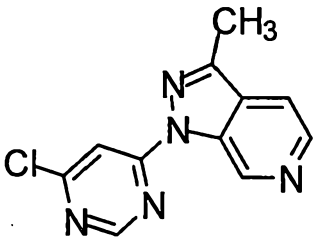
將 4,6-二氯嘧啶(1.02 g, 6.88 mmol)與 3-甲基-1H-吡唑 o[3,4-b]吡啶(916 mg, 6.88 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(8.4 mL)中，並加入碳酸銫(2.24 g, 6.88 mmol)，且於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入水(80 mL)並攪拌 30 min。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並乾燥以產出所需產物(1.21g, 50%產率)，與其位置異構物 2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-吡唑 o[3,4-b]吡啶呈 70:30 之混合物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.626 (16.00), 2.674 (0.53), 3.051 (4.99), 3.112 (0.47), 3.129 (0.58), 7.119 (0.51), 7.129 (0.57), 7.141 (0.64), 7.151 (0.63), 7.480 (1.32), 7.492 (1.51), 7.497 (1.67), 7.509 (1.49), 8.325 (1.37), 8.349 (0.75), 8.420 (2.11), 8.439 (2.08), 8.643 (2.73), 8.739 (0.85), 8.754 (2.53), 8.766 (2.51), 8.985 (3.46), 9.128 (1.23).

中間體 118

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑 o[3,4-c]吡啶



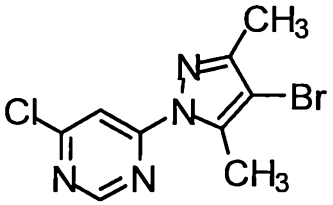
將 4,6-二氯嘧啶(559 mg, 3.76 mmol)與 3-甲基-1H-吡唑 o[3,4-c]吡啶(500 mg, 3.76 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(4.6 mL)中，加入碳酸銫(1.22 g, 3.76 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入水並再攪拌混合物 30 min。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並於高度真空下乾燥以產出所需產物(670 mg, 62%產率, 85%純度)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.67 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.321 (1.43), 2.399 (2.82), 2.448 (1.25), 2.663 (16.00), 2.715 (1.63), 2.732 (0.85), 2.813 (2.92), 2.892 (0.73), 3.044 (0.70), 3.112 (1.11), 7.592 (1.17), 7.761 (0.97), 7.957 (7.17), 7.970 (3.35), 8.559 (2.67), 8.572 (2.82), 8.597 (0.84), 8.611 (1.08), 8.630 (1.13), 8.940 (0.87), 9.042 (4.58), 9.509 (0.67), 10.001 (4.18).

中間體 119

4-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-氯嘧啶



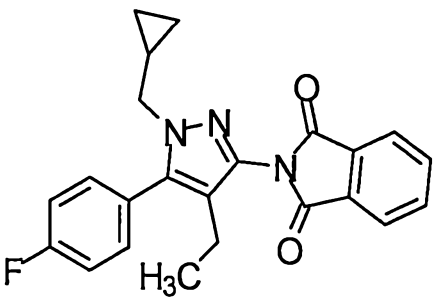
將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(300 mg, 1.44 mmol)溶解於乙腈(6.0 mL)中並加入 1-溴吡咯啶-2,5-二酮(307 mg, 1.73 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。將水加入沉澱物並攪拌混合物 5 分鐘。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗，於高真空烘箱中在 40°C 乾燥整晚以產出所需產物(373 mg, 90%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.227 (0.61), 2.258 (11.76), 2.262 (15.88), 2.662 (0.76), 2.687 (12.00), 2.690 (16.00), 7.941 (3.30), 8.955 (3.01).

中間體 120

2-[1-(環丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於二甲基甲醯胺(51 ml, 660 mmol)中之 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑

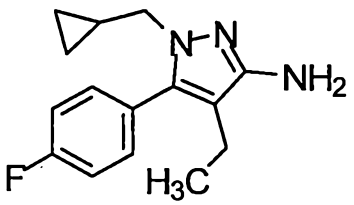
-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(5.00 g, 14.9 mmol)與(9.72 g, 29.8 mmol)溶液，以(溴甲基)環丙烷(4.3 ml, 45 mmol)處理。於環境溫度下攪拌所產生的混合物整晚。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物三次。合併的有機相以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Daicel Chiralcel OX-H; 250*20 mm, 5 µM，流速 15 mL/min，梯度：正庚烷/乙醇 50/50)，以產出 1.73 g 所需產物(30%)與其位置異構物(2.96 g, 48%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.21 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.103 (1.38), 0.112 (4.98), 0.115 (4.07), 0.122 (4.35), 0.124 (4.60), 0.133 (1.43), 0.409 (1.59), 0.417 (4.05), 0.421 (3.97), 0.425 (2.04), 0.430 (2.13), 0.433 (4.07), 0.436 (3.81), 0.446 (1.30), 0.802 (6.97), 0.817 (16.00), 0.832 (6.97), 1.056 (0.51), 1.058 (0.48), 1.066 (0.95), 1.068 (0.89), 1.072 (0.94), 1.075 (0.78), 1.082 (1.52), 1.088 (0.76), 1.091 (0.86), 1.096 (0.83), 1.098 (0.83), 1.105 (0.40), 1.107 (0.40), 2.083 (1.05), 2.196 (1.77), 2.211 (5.34), 2.226 (5.18), 2.242 (1.59), 3.329 (10.70), 3.867 (7.22), 3.881 (7.03), 7.379 (0.52), 7.385 (3.62), 7.389 (1.37), 7.398 (1.88), 7.403 (7.73), 7.407 (1.67), 7.416 (1.47), 7.420 (4.30), 7.426 (0.49), 7.545 (0.69), 7.551 (4.30), 7.555 (1.98), 7.562 (4.76), 7.568 (4.05), 7.575 (1.63), 7.579 (3.48), 7.944 (0.43), 7.947 (0.60), 7.954 (5.16), 7.960 (5.38), 7.965 (4.71), 7.971 (7.64), 7.979 (1.13), 7.981 (0.92), 8.007 (1.05), 8.009 (1.20), 8.017 (8.38), 8.023 (5.07), 8.028 (5.68), 8.034 (4.99).

中間體 121

1-(環丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺



於乙醇(30 ml, 520 mmol)中的 2-[1-(環丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.73 g, 4.44 mmol)溶液以肼單水合物(1.1 ml, 22 mmol)處理。使混合物回流整晚。在冷卻至室溫後，過濾

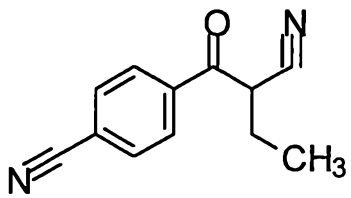
掉一併產生的白色固體。在減壓下濃縮濾液。粗產物再溶解於乙腈中，再次以過濾移除沉澱物並移除濾液至乾燥以獲得 1.15 g 所需產物(90%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.015 (1.55), -0.012 (1.57), 0.005 (13.53), 0.021 (1.78), 0.317 (1.59), 0.321 (1.56), 0.331 (6.50), 0.342 (2.99), 0.351 (6.61), 0.362 (1.48), 0.888 (7.30), 0.907 (16.00), 0.925 (7.84), 0.938 (0.89), 0.955 (1.48), 0.958 (1.46), 0.962 (1.37), 0.971 (1.99), 0.983 (1.33), 0.987 (1.36), 0.991 (1.35), 1.003 (0.66), 2.141 (2.52), 2.159 (7.42), 2.178 (7.18), 2.197 (2.27), 3.511 (9.88), 3.528 (9.75), 4.459 (11.57), 7.289 (1.71), 7.293 (1.71), 7.311 (7.59), 7.315 (6.56), 7.332 (12.07), 7.343 (8.93), 7.365 (1.47).

中間體 122

4-(2-氰基丁醯基)苯甲腈



於四氫呋喃(170 ml, 2.1 mol)中的丁腈(10 ml, 110 mmol)溶液於 30°C 下以雙(三甲矽)醯胺化鋰(1.0 M 於四氫呋喃中; 120 mL, 1.0 M, 120 mmol)處理。之後，逐滴加入 4-氰基苯甲酸乙基酯(10.0 g, 57.1 mmol)。攪拌所產生的混合物 4 小時， 藉由添加水淬熄反應並以二氯甲烷萃取一次。以氯化氫水溶液酸化水相至 pH 2，接著，以二氯甲烷萃取三次。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑。藉由急速層析法在矽膠上純化(溶劑二氯甲烷)粗產物。收集含有所需產物之部分，移除溶劑並以乙醚研磨產物以產出 8.51 g 所需產物(75%)。

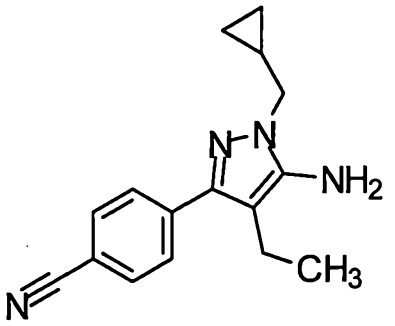
LC-MS (方法 10): R_t = 1.50 min; MS (ESIneg): m/z = 197 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.973 (1.48), 0.991 (6.78), 1.008 (11.80), 1.027 (6.35), 1.043 (0.86), 1.068 (7.61), 1.087 (16.00), 1.106 (7.94), 1.753 (0.68), 1.771 (1.14), 1.788 (1.47), 1.807 (1.62), 1.825 (1.05), 1.909 (0.62), 1.928 (1.78), 1.937 (1.24), 1.946 (1.87), 1.955 (1.45), 1.972 (1.02), 1.990

(0.68), 2.296 (2.58), 2.315 (7.53), 2.333 (7.39), 2.352 (2.34), 3.375 (0.44), 3.392 (0.41), 5.194 (1.84), 5.206 (2.09), 5.214 (1.95), 5.226 (1.69), 5.753 (1.44), 7.583 (1.42), 7.603 (1.62), 7.726 (7.45), 7.747 (9.12), 7.948 (9.70), 7.968 (8.16), 8.067 (4.07), 8.088 (6.82), 8.151 (7.11), 8.172 (4.68), 11.133 (1.45).

中間體 123

4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



於乙醇(20 ml, 340 mmol)中的 4-(2-氰基丁醯基)苯甲腈(2.00 g, 10.1 mmol)與(環丙基甲基)肼雙鹽酸鹽(2.09 g, 13.1 mmol)溶液以 N,N-二異丙基乙基胺(4.6 ml, 26 mmol)處理並回流整晚。轉換未完全完成，因此將混合物放置 2 天，之後加入額外的二異丙基乙基胺(2.28 mL, 13.1 mmol)，並使其再回流一晚。在冷卻至環境溫度後濃縮混合物，且剩餘材料分隔於水與醋酸乙酯之間。以飽和碳酸鈉溶液、水與滷水清洗有機相，並通過硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機相。粗材料以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00 - 5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0 - 19.75 min = 100% B，19.75 -23.00 min = 90% B)以產出所需產物(1.1.9 g, 39%)。

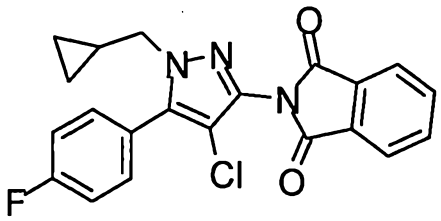
LC-MS (方法 10): R_t = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.343 (1.68), 0.356 (6.33), 0.368 (7.09), 0.380 (2.23), 0.395 (0.63), 0.404 (0.71), 0.416 (1.20), 0.430 (2.95), 0.439 (5.68), 0.459 (5.80), 0.475 (1.26), 0.558 (0.44), 0.917 (0.65), 0.936 (0.74), 0.955 (1.06), 0.969 (1.05), 0.988 (0.74), 1.007 (7.45), 1.026 (16.00), 1.044 (7.32), 1.106 (0.44), 1.133 (0.50), 1.152 (1.20), 1.170 (1.26), 1.189 (1.04), 1.203

(1.52), 1.210 (1.38), 1.222 (2.06), 1.234 (1.37), 1.239 (1.32), 1.252 (0.66), 1.989 (0.56), 2.441 (0.42), 2.471 (2.48), 3.165 (0.46), 3.178 (0.47), 3.316 (12.97), 3.817 (9.79), 3.834 (9.55), 5.020 (12.64), 7.582 (0.45), 7.603 (0.50), 7.677 (0.59), 7.694 (0.74), 7.746 (7.11), 7.767 (13.35), 7.807 (12.82), 7.827 (6.69), 7.849 (0.58), 7.859 (0.41), 7.953 (0.79), 7.973 (0.73), 7.988 (0.45), 8.009 (0.61), 8.054 (0.56).

中間體 124

2-[4-氯-1-(環丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於二甲基甲醯胺(10 ml, 130 mmol)中的 2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.41 g, 4.13 mmol)溶液以碳酸銫(2.69 g, 8.25 mmol)與(溴甲基)環丙烷(1.2 ml, 12 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物分配於水與醋酸乙酯之間。以水與鹽水清洗有機相，通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由急速層析法於矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯)，以產出 328 mg 所需產物(18%)與其位置異構物(360 mg, 20%)。

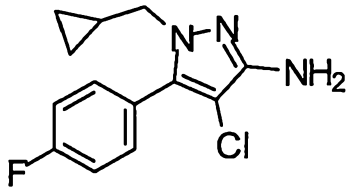
LC-MS (方法 14): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.79), 0.006 (0.57), 0.148 (2.46), 0.157 (9.48), 0.160 (7.73), 0.166 (8.39), 0.169 (8.90), 0.178 (2.64), 0.437 (2.80), 0.445 (7.43), 0.449 (7.31), 0.453 (3.76), 0.461 (7.76), 0.464 (7.28), 0.473 (2.45), 1.086 (0.66), 1.090 (0.97), 1.095 (0.67), 1.099 (1.83), 1.106 (1.77), 1.109 (1.46), 1.115 (2.88), 1.122 (1.44), 1.125 (1.64), 1.129 (1.66), 1.136 (0.60), 1.139 (0.82), 1.145 (0.55), 2.468 (0.62), 2.482 (1.64), 2.496 (1.94), 3.335 (9.81), 4.020 (13.86), 4.034 (13.82), 4.171 (1.59), 4.185 (2.82), 4.199 (1.49), 4.980

(2.68), 5.003 (1.22), 5.013 (1.17), 5.016 (0.86), 5.616 (0.59), 5.635 (0.49), 5.638 (0.45), 5.648 (0.45), 5.652 (0.43), 5.670 (0.49), 5.761 (3.10), 7.433 (0.91), 7.439 (7.17), 7.442 (3.91), 7.447 (1.37), 7.456 (15.46), 7.460 (6.28), 7.470 (2.96), 7.474 (8.54), 7.478 (2.67), 7.638 (1.81), 7.642 (0.89), 7.649 (2.25), 7.652 (2.09), 7.658 (8.27), 7.662 (4.15), 7.669 (8.92), 7.676 (7.61), 7.682 (3.18), 7.686 (6.74), 7.692 (0.77), 7.969 (0.84), 7.972 (1.17), 7.979 (10.94), 7.985 (11.67), 7.990 (11.12), 7.996 (16.00), 8.004 (2.35), 8.006 (1.88), 8.039 (2.08), 8.041 (2.16), 8.049 (15.04), 8.054 (10.57), 8.059 (10.65), 8.066 (9.24), 8.073 (0.85), 8.076 (0.58).

中間體 125

4-氯-1-(環丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺



於乙醇(5.7 ml, 97 mmol)中的 2-[4-氯-1-(環丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(328 mg, 829 μmol)溶液以肼單水合物(200 μl, 4.1 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物分配於水與醋酸乙酯之間。水溶液以醋酸乙酯另外萃取兩次。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉水溶液與滷水清洗，並通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以產出所需的粗產物(204 mg, 68%)。

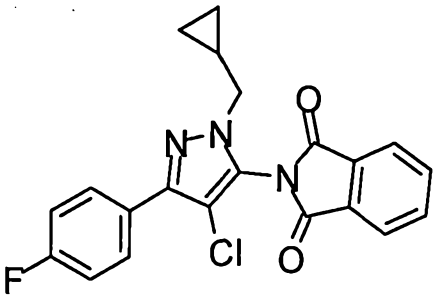
LC-MS (方法 10): R_t = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.73), 0.006 (0.55), 0.021 (2.43), 0.031 (9.25), 0.033 (7.72), 0.040 (8.38), 0.043 (8.72), 0.052 (2.68), 0.347 (2.92), 0.356 (7.67), 0.359 (7.63), 0.363 (3.80), 0.368 (4.03), 0.371 (7.76), 0.375 (7.42), 0.384 (2.59), 0.712 (2.71), 0.727 (6.68), 0.742 (3.24), 0.966 (0.73), 0.971 (0.93), 0.973 (0.85), 0.976 (0.67), 0.980 (1.73), 0.983 (1.65), 0.987 (1.71), 0.990 (1.44), 0.997 (2.77), 1.003 (1.43), 1.006 (1.60), 1.010 (1.59), 1.012 (1.52), 1.017 (0.61), 1.020 (0.78), 1.022 (0.76), 1.026 (0.59), 1.060 (0.48), 1.064 (0.91),

1.079 (1.48), 1.094 (1.47), 1.109 (0.84), 1.533 (0.42), 1.548 (1.12), 1.562 (1.54), 1.577 (1.10), 3.329 (11.01), 3.642 (14.68), 3.656 (14.26), 3.749 (1.55), 3.763 (2.85), 3.777 (1.67), 4.901 (4.50), 4.914 (16.00), 7.346 (0.90), 7.352 (6.62), 7.355 (3.55), 7.359 (1.25), 7.365 (3.66), 7.369 (15.65), 7.372 (6.12), 7.383 (2.99), 7.387 (9.44), 7.390 (3.02), 7.442 (0.40), 7.447 (2.29), 7.451 (1.86), 7.457 (9.35), 7.461 (4.60), 7.468 (9.97), 7.475 (7.44), 7.481 (2.99), 7.485 (6.25), 7.491 (0.70).

中間體 126

2-[4-氯-1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於二甲基甲醯胺(10 ml, 130 mmol)中的 2-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.41 g, 4.13 mmol)溶液以碳酸銫(2.69 g, 8.25 mmol)與(溴甲基)環丙烷(1.2 ml, 12 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物分配於水與醋酸乙酯之間。有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯)，以產出 360 mg 所需產物(20%)與其位置異構物(320 mg, 18%)。

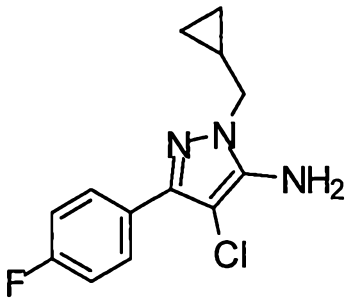
LC-MS (方法 14): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.007 (1.08), 0.317 (2.07), 0.326 (8.24), 0.329 (7.16), 0.336 (7.98), 0.338 (7.88), 0.347 (2.69), 0.453 (2.72), 0.461 (6.80), 0.464 (6.64), 0.469 (3.68), 0.477 (7.06), 0.481 (6.41), 0.490 (2.04), 1.237 (0.66), 1.242 (0.98), 1.252 (1.81), 1.258 (1.72), 1.261 (1.44), 1.268 (2.74), 1.274 (1.45), 1.277 (1.62), 1.283 (1.69), 1.292 (0.84), 1.298 (0.55), 2.088 (1.24),

2.520 (0.77), 2.523 (0.92), 2.566 (0.54), 3.327 (16.00), 4.042 (13.04), 4.056 (12.66), 4.223 (1.46), 4.238 (2.31), 4.252 (1.42), 4.980 (0.89), 4.983 (0.88), 5.001 (0.92), 5.004 (0.95), 5.048 (0.90), 5.052 (0.86), 5.082 (1.02), 5.086 (0.93), 5.732 (0.56), 5.752 (0.74), 5.766 (0.75), 5.787 (0.49), 7.339 (2.45), 7.345 (7.14), 7.348 (2.73), 7.357 (5.65), 7.362 (14.66), 7.366 (3.24), 7.376 (3.56), 7.380 (7.52), 7.386 (0.86), 7.899 (1.84), 7.904 (1.11), 7.913 (8.22), 7.917 (4.98), 7.924 (8.87), 7.928 (6.24), 7.931 (7.77), 7.937 (3.23), 7.942 (6.85), 7.948 (0.78), 8.002 (1.16), 8.009 (9.68), 8.015 (10.42), 8.020 (10.52), 8.027 (13.72), 8.034 (2.00), 8.082 (1.54), 8.083 (1.79), 8.092 (13.13), 8.097 (12.13), 8.102 (11.51), 8.109 (10.12), 8.114 (2.48), 8.119 (0.69).

中間體 127

4-氯-1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



於乙醇(8.4 ml, 140 mmol)中的2-[4-氯-1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(360 mg, 909 μmol)溶液以肼單水合物(220 μl, 4.5 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物分配於水與醋酸乙酯之間。水溶液另外以醋酸乙酯萃取兩次。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉水溶液與鹵水清洗，並通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑以產出所需的粗產物(236 mg, 79%)。

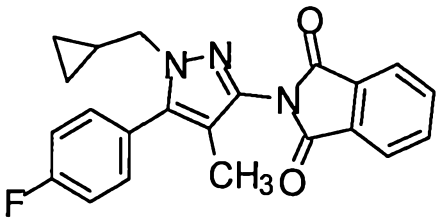
LC-MS (方法 10): R_t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.348 (1.49), 0.361 (6.51), 0.373 (7.67), 0.385 (2.45), 0.405 (0.61), 0.423 (0.70), 0.440 (2.31), 0.450 (5.63), 0.470 (6.14), 0.485 (1.45), 0.875 (1.59), 0.894 (3.55), 0.912 (1.84), 1.185 (0.82), 1.198 (1.57), 1.205 (1.45), 1.216 (2.28), 1.229 (1.48), 1.234 (1.60), 1.246 (0.87),

1.263 (0.73), 1.281 (1.03), 1.300 (1.00), 1.319 (0.55), 1.653 (0.77), 1.672 (1.07), 1.690 (0.72), 3.843 (11.37), 3.860 (11.20), 3.916 (1.03), 3.934 (1.83), 3.951 (0.98), 5.503 (16.00), 5.541 (0.68), 7.221 (5.38), 7.244 (10.59), 7.266 (5.40), 7.785 (1.92), 7.793 (6.18), 7.798 (3.89), 7.807 (7.89), 7.815 (6.62), 7.824 (3.07), 7.829 (5.44).

中間體 128

2-[1-(環丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於二甲基甲醯胺(10 ml, 130 mmol)中的 2-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.26 g, 3.93 mmol)溶液以碳酸銫(2.56 g, 7.87 mmol)與(溴甲基)環丙烷(1.1 ml, 12 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物分配於水與醋酸乙酯之間。有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由急速層析法於矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯)，以產出 513 mg 所需產物(30%)與其位置異構物(848 mg, 48%)。

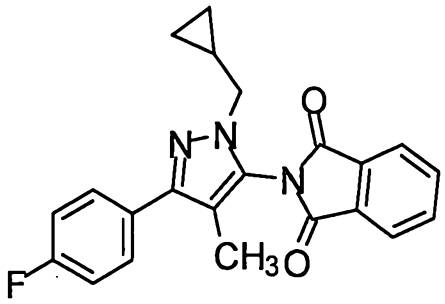
LC-MS (方法 10): R_t = 2.11 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.43), 0.092 (0.67), 0.103 (2.77), 0.106 (2.47), 0.118 (2.86), 0.129 (0.85), 0.387 (0.83), 0.398 (2.20), 0.402 (2.33), 0.407 (1.24), 0.418 (2.33), 0.422 (2.32), 0.433 (0.74), 1.046 (0.51), 1.053 (0.51), 1.065 (0.82), 1.077 (0.49), 1.083 (0.49), 1.794 (16.00), 1.989 (0.69), 2.460 (0.41), 2.524 (0.53), 3.914 (4.13), 3.932 (4.08), 4.056 (0.45), 4.074 (0.63), 7.376 (1.89), 7.398 (4.35), 7.420 (2.60), 7.528 (0.47), 7.544 (2.68), 7.550 (1.54), 7.558 (2.79), 7.566 (2.44), 7.574 (0.91), 7.580 (1.94), 7.936 (2.60), 7.944

(2.98), 7.950 (2.95), 7.958 (4.87), 7.967 (0.90), 7.988 (0.78), 7.998 (4.45), 8.005 (2.70), 8.012 (2.76), 8.019 (2.31).

中間體 129

2-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

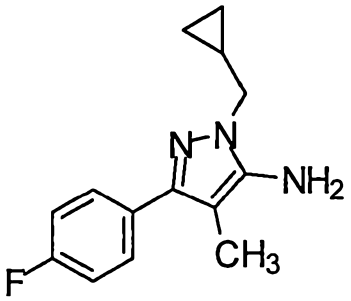


於二甲基甲醯胺(10 ml, 130 mmol)中的 2-[3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.26 g, 3.93 mmol)溶液以碳酸銫(2.56 g, 7.87 mmol)與(溴甲基)環丙烷(1.1 ml, 12 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物分配於水與醋酸乙酯之間。有機相以水與鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯)，以產出 848 mg 所需產物(48%)與其位置異構物(513 mg, 30%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.18 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

中間體 130

1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



於乙醇(90 ml, 1.5 mol)中的 2-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(3.70 g, 9.86 mmol)溶液以肼單水合物(2.4 ml, 49 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，

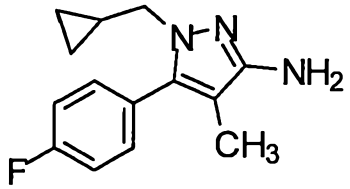
混合物分配於水與醋酸乙酯之間。以醋酸乙酯萃取水相兩次。合併的有機相以 1.0 M 碳酸氫鈉水溶液、鹵水清洗並通過硫酸鈉乾燥。濃縮溶液以產出所需產物(2.37 g, 96%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.330 (0.48), 0.342 (1.93), 0.346 (1.95), 0.354 (2.33), 0.357 (2.12), 0.367 (0.93), 0.411 (0.92), 0.420 (1.80), 0.424 (1.53), 0.431 (1.19), 0.440 (2.01), 0.444 (1.53), 0.456 (0.55), 1.180 (0.47), 1.188 (0.45), 1.200 (0.75), 1.212 (0.44), 1.217 (0.44), 1.975 (16.00), 3.787 (4.04), 3.804 (3.98), 4.905 (4.30), 7.164 (2.01), 7.170 (0.70), 7.181 (0.91), 7.187 (4.12), 7.192 (0.88), 7.204 (0.74), 7.209 (2.23), 7.578 (2.22), 7.584 (0.94), 7.593 (2.45), 7.601 (2.27), 7.609 (0.83), 7.615 (2.00).

中間體 131

1-(環丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺



於乙醇(11 ml, 180 mmol)中的 2-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(517 mg, 1.38 mmol)溶液以肼單水合物(330 µl, 6.9 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物分配於水與醋酸乙酯之間。以醋酸乙酯萃取水相兩次。合併的有機相以 1.0 M 碳酸氫鈉水溶液、鹵水清洗並通過硫酸鈉乾燥。濃縮溶液以產出所需產物(314 mg, 77%)。

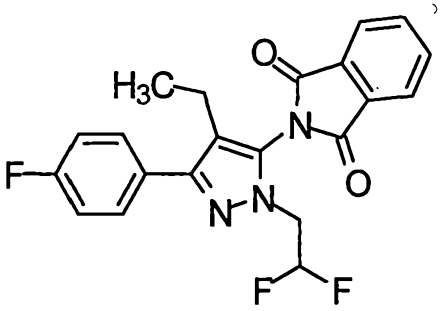
LC-MS (方法 10): R_t = 1.51 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.019 (0.73), -0.008 (3.14), 0.018 (0.73), 0.304 (0.80), 0.315 (2.28), 0.318 (2.17), 0.324 (1.08), 0.335 (2.34), 0.350 (0.66), 0.703 (0.57), 0.721 (1.31), 0.739 (0.69), 0.941 (0.56), 0.948 (0.52), 0.961 (0.82), 0.973 (0.48), 0.978 (0.50), 1.530 (0.40), 1.728 (4.37), 1.733 (16.00), 3.317 (5.54), 3.560 (4.30), 3.577 (4.23), 3.681 (0.69), 4.483 (4.40),

7.290 (1.15), 7.312 (4.02), 7.334 (4.22), 7.339 (3.93), 7.353 (3.46), 7.360 (1.75), 7.369 (0.61), 7.375 (0.98).

中間體 132

2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



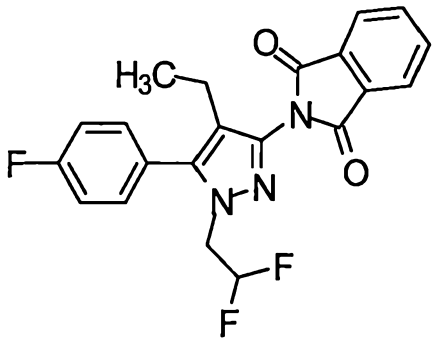
於二甲基甲醯胺(32 ml, 420 mmol)中的 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.50 g, 7.46 mmol)溶液以碳酸銫(4.86 g, 14.9 mmol)與 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(2.0 ml, 15 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。加入另一當量的 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(0.99 mL, 7.45 mmol)並於環境溫度下再次攪拌混合物 4 小時。混合物分配於水與醋酸乙酯之間。有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯 60:1, Biotage SNAP Ultra 50 g)，以產出 1.20 g 所需產物(40%)與其位置異構物(655 mg, 22%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.12 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.897 (7.24), 0.916 (16.00), 0.935 (7.14), 2.074 (2.49), 2.441 (2.14), 2.460 (6.26), 2.478 (6.48), 2.524 (0.73), 4.572 (2.02), 4.581 (2.17), 4.608 (4.05), 4.618 (4.02), 4.645 (2.03), 4.654 (1.80), 6.109 (0.67), 6.119 (1.32), 6.128 (0.57), 6.246 (1.28), 6.256 (2.65), 6.265 (1.20), 6.384 (0.59), 6.393 (1.21), 6.403 (0.59), 7.293 (4.33), 7.316 (8.52), 7.338 (4.46), 7.706 (5.02), 7.712 (2.39), 7.720 (5.50), 7.728 (4.92), 7.737 (2.02), 7.742 (4.22), 7.966 (0.87), 7.975 (5.05), 7.982 (5.52), 7.988 (5.61), 7.996 (7.71), 8.006 (1.29), 8.042 (1.54), 8.052 (8.33), 8.059 (5.73), 8.066 (5.45), 8.073 (4.65), 8.082 (0.42).

中間體 133

2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

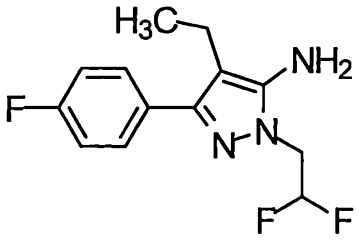


於二甲基甲醯胺(32 ml, 420 mmol)中的 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.50 g, 7.46 mmol)溶液以碳酸銫(4.86 g, 14.9 mmol)與 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(2.0 ml, 15 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。加入另一當量的 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(0.99 mL, 7.45 mmol)並於環境溫度下再次攪拌混合物 4 小時。混合物分配於水與醋酸乙酯之間。有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯 60:1, Biotage SNAP Ultra 50 g)，以產出 655 mg 所需產物(22%)與其位置異構物(1.20 g, 40%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

中間體 134

1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



於乙醇(20 ml, 340 mmol)中的 2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.20 g, 3.00 mmol)溶液以肼單水合物(730 µl, 15 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物分配於水與醋酸乙酯之間。以醋酸乙酯萃取水相兩次。合併

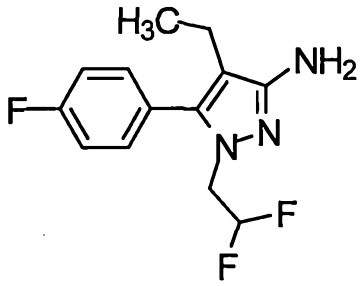
的有機相以 1.0 M 碳酸氫鈉水溶液、滷水清洗並通過硫酸鈉乾燥。濃縮溶液以產出所需產物(800 mg, 98%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.62 min; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.981 (7.32), 0.999 (16.00), 1.018 (7.26), 2.428 (6.81), 2.446 (6.56), 2.465 (2.20), 4.355 (2.48), 4.366 (2.63), 4.391 (4.85), 4.402 (4.81), 4.427 (2.47), 4.438 (2.23), 5.147 (11.45), 6.147 (0.71), 6.158 (1.40), 6.169 (0.64), 6.286 (1.39), 6.297 (2.80), 6.307 (1.30), 6.425 (0.66), 6.435 (1.32), 6.446 (0.64), 7.190 (4.22), 7.212 (8.47), 7.234 (4.56), 7.549 (5.25), 7.554 (2.68), 7.563 (6.04), 7.571 (5.38), 7.585 (4.46).

中間體 135

1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺



於乙醇(10 ml, 170 mmol)中的 2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(655 mg, 1.64 mmol)溶液以肼單水合物(400 µl, 8.2 mmol)處理。於 90°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物分配於水與醋酸乙酯之間。以醋酸乙酯萃取水相兩次。合併的有機相以 1.0 M 碳酸氫鈉水溶液、滷水清洗並通過硫酸鈉乾燥。濃縮溶液以產出所需產物(470 mg，定量產率)。

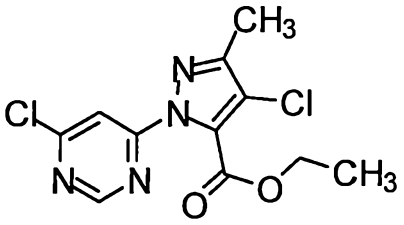
LC-MS (方法 10): R_t = 1.69 min; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.58), 0.894 (4.65), 0.913 (10.80), 0.932 (4.95), 2.151 (1.41), 2.170 (4.35), 2.189 (4.24), 2.207 (1.30), 3.992 (1.41), 4.002 (1.50), 4.028 (2.87), 4.038 (2.88), 4.063 (1.44), 4.074 (1.33), 4.670 (5.64), 6.021 (0.42), 6.031 (0.89), 6.159 (0.82), 6.170 (1.79), 6.180

(0.82), 6.309 (0.86), 6.319 (0.41), 7.310 (0.44), 7.319 (0.44), 7.334 (9.33), 7.353 (16.00).

中間體 136

4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



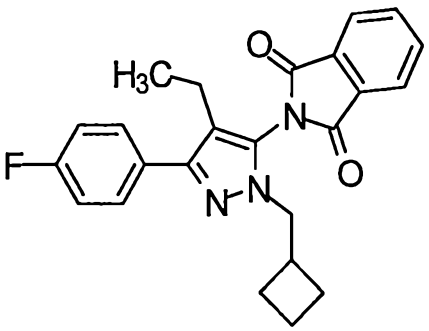
於乙腈(8.8 ml, 170 mmol)中的 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(480 mg, 1.80 mmol)溶液以 1-氯吡咯啶-2,5-二酮(288 mg, 2.16 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物 2 天。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物(3x)。合併的有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x40 mm / 流速：75 mL/min / 溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00 - 5.50 min = 10% B，17.65 - 19.48 min = 95% B，19.66 min = 10% B)，以產出 240 mg 所需產物(63%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.21 min; MS (ESIpos): m/z = 301 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.12), 0.008 (1.07), 1.240 (4.60), 1.258 (9.37), 1.276 (4.53), 2.322 (16.00), 2.524 (0.58), 4.359 (1.55), 4.377 (4.54), 4.395 (4.45), 4.413 (1.41), 8.008 (3.31), 8.947 (3.50).

中間體 137

2-[1-(環丁基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



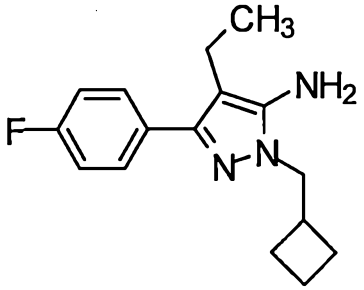
於二甲基甲醯胺(26 ml, 340 mmol)中的 2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.00 g, 5.96 mmol)溶液以碳酸銫(3.89 g, 11.9 mmol)與(溴甲基)環丁烷(1.78 g, 11.9 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。以水稀釋混合物並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水與鹽水清洗並通過硫酸鈉乾燥。粗產物使用急速層析法在矽膠上純化(方法：管柱：Biotage Snap Ultra 25g/ 流速：75mL/min. / 溶劑 = 二氯甲烷(100%))以獲得 904 mg 所需產物及其位置異構物(320 mg, 13%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.44 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.48), 0.008 (1.25), 0.889 (6.83), 0.908 (16.00), 0.926 (7.12), 1.710 (0.71), 1.716 (0.91), 1.732 (3.35), 1.744 (7.41), 1.752 (6.01), 1.758 (4.72), 1.761 (4.97), 1.774 (1.98), 1.791 (1.33), 1.798 (0.89), 1.817 (0.66), 1.864 (0.41), 1.879 (0.81), 1.892 (1.58), 1.903 (2.64), 1.908 (2.20), 1.918 (2.75), 1.924 (3.44), 1.934 (1.06), 1.938 (0.99), 1.948 (0.42), 2.074 (0.94), 2.406 (1.88), 2.425 (5.83), 2.443 (5.71), 2.462 (1.77), 2.524 (0.45), 2.691 (0.47), 2.710 (1.26), 2.729 (1.39), 2.742 (0.92), 2.747 (1.08), 2.766 (0.55), 4.001 (8.81), 4.019 (8.63), 7.267 (4.04), 7.289 (8.37), 7.306 (1.57), 7.311 (4.50), 7.318 (0.51), 7.672 (0.59), 7.680 (4.66), 7.685 (2.06), 7.694 (5.15), 7.702 (4.86), 7.710 (1.87), 7.716 (4.23), 7.723 (0.49), 7.973 (0.51), 7.982 (4.84), 7.989 (5.33), 7.996 (5.39), 8.003 (7.88), 8.013 (1.20), 8.049 (1.15), 8.059 (8.02), 8.067 (5.27), 8.073 (5.36), 8.081 (4.66), 8.090 (0.40).

中間體 138

1-(環丁基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺



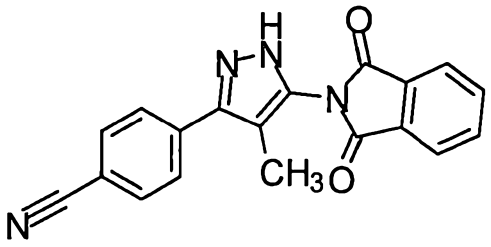
於乙醇(280 ml, 4.8 mol)中的 2-[1-(環丁基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(900 mg, 2.23 mmol)溶液以肼單水合物(540 µl, 11 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取三次。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉水溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出所需產物(578 mg, 85%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.72 min; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.976 (7.30), 0.995 (16.00), 1.013 (7.27), 1.049 (0.65), 1.068 (1.28), 1.087 (0.59), 1.772 (1.10), 1.780 (1.99), 1.798 (4.84), 1.816 (8.42), 1.825 (7.95), 1.840 (3.63), 1.851 (1.37), 1.858 (1.67), 1.867 (1.09), 1.888 (0.45), 1.908 (0.72), 1.934 (1.93), 1.945 (3.44), 1.950 (4.10), 1.966 (3.26), 2.002 (0.42), 2.397 (2.32), 2.415 (6.73), 2.434 (6.53), 2.453 (2.17), 2.575 (0.51), 2.689 (0.64), 2.707 (1.45), 2.724 (1.79), 2.745 (1.31), 2.764 (0.71), 3.910 (9.91), 3.928 (9.51), 4.102 (0.80), 4.120 (0.68), 4.892 (11.01), 7.160 (4.17), 7.182 (8.34), 7.204 (4.52), 7.236 (0.40), 7.258 (0.79), 7.280 (0.50), 7.523 (0.96), 7.530 (5.29), 7.536 (2.55), 7.545 (6.07), 7.552 (5.51), 7.561 (2.58), 7.566 (5.07), 7.629 (0.79), 7.636 (0.43), 7.644 (0.66), 7.651 (0.59), 7.666 (0.46), 10.085 (0.49).

中間體 139

4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將 4-(5-胺基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(6.80 g, 34.3 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(7.62 g, 51.5 mmol)懸浮於醋酸(150 mL)中，並將反應混合物加熱至 120°C 浴溫整晚。在冷卻至環境溫度後，加入甲基三級丁基醚並以

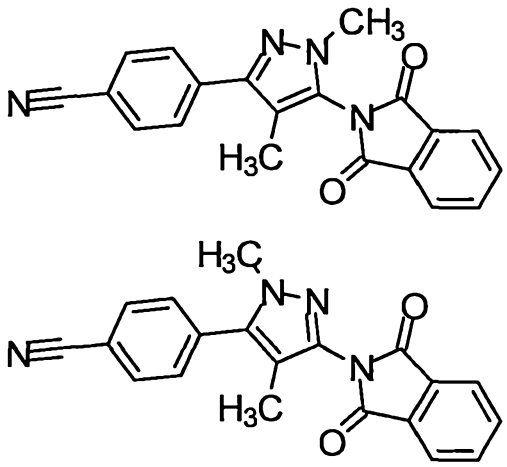
過濾收集經沉澱的固體，其進一步以甲基三級丁基醚清洗並於高度真空下乾燥整晚，且進一步在乾燥箱中在真空下於 40°C 乾燥，以產出所需產物(11.7 g, 104%產率, 依據 NMR 含有 24% AcOH)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.62), 0.008 (1.32), 1.909 (12.37), 2.059 (16.00), 2.367 (0.43), 2.524 (1.09), 2.711 (0.42), 7.842 (4.06), 7.863 (5.29), 7.945 (2.96), 7.953 (3.62), 7.959 (3.95), 7.967 (5.31), 7.976 (1.61), 8.002 (6.36), 8.008 (6.35), 8.022 (7.34), 13.648 (3.22).

中間體 140

與 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈呈混合物的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



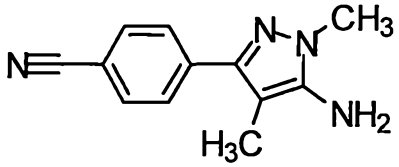
於二甲基甲醯胺(140 ml, 1.8 mol)中的 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(14.1 g, 42.9 mmol)溶液於-20°C 以碳酸銫(27.9 g, 85.8 mmol)與碘甲烷(5.3 ml, 86 mmol)處理。使混合物回溫至環境溫度並攪拌 2 小時。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水(2x)、滷水清洗並通過硫酸鈉乾燥。藉由與乙腈混磨(titruation)可能部分分離位置異構物：獲得 1.52 g(8%, 92% 純度)的純 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈，0.19 g(1%)的純-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈與 5.75 g(31%)位置異構混合物。

LC-MS (方法 11，4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

LC-MS (方法 11，4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

中間體 141

4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



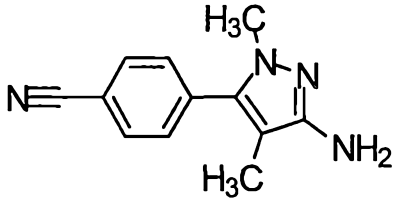
於乙醇(150 ml, 2.6 mol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈/4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈約 1:1 (5.85 g, 17.1 mmol)溶液以肼單水合物(4.2 ml, 85 mmol)處理。混合物經回流 2.5 小時。在冷卻至室溫後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉水溶液、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。3.2 g 位置異構混合物分離成位置異構物(管柱：Chiralpak IG, 5 µM, 250 x 20 mm，流速：15 mL/min，正庚烷/乙醇 30/70)以產出 2.30 g 所需產物(63%)及其位置異構物(680 mg, 19%)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.066 (11.06), 3.422 (0.66), 5.091 (3.28), 7.810 (16.00).

中間體 142

4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



於乙醇(150 ml, 2.6 mol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈/4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲

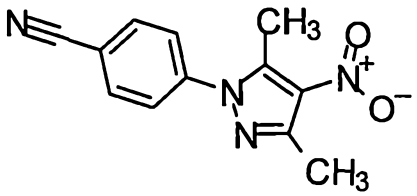
唑-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈約 1:1 (5.85 g, 17.1 mmol)溶液以肼單水合物(4.2 ml, 85 mmol)處理。混合物回流 2.5 小時。在冷卻至室溫後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉水溶液、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。3.2 g 位置異構混合物分離成位置異構物(管柱：Chiralpak IG, 5 μM, 250 x 20 mm，流速：15 mL/min，正庚烷/乙醇 30/70)以產出680 mg所需產物(19%)及其位置異構物(2.30 g, 63%)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.818 (16.00), 2.091 (0.42), 3.367 (2.38), 4.572 (4.39), 7.571 (4.29), 7.575 (1.55), 7.584 (1.73), 7.588 (4.52), 7.591 (0.88), 7.946 (1.05), 7.949 (4.66), 7.953 (1.57), 7.963 (1.63), 7.966 (4.13), 7.970 (0.75).

中間體 143

4-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈



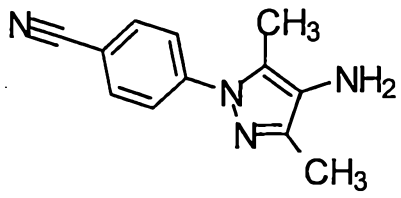
於二氯甲烷(50 ml, 780 mmol)中的 3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑(5.00 g, 35.4 mmol)與(4-氰基苯基)硼酸(5.21 g, 35.4 mmol)溶液以無水醋酸銅(9.65 g, 53.1 mmol)、吡啶(29 ml, 350 mmol)與分子篩(7.93 g)處理。於氬氣氛圍下於環境溫度下攪拌混合物 2 天。混合物通過矽藻土墊(kieselgur)過濾，剩餘濾餅以二氯甲烷清洗。濾液以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1，管柱：SNAP Ultra 100 g)以產出 2.60 g(30%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.625 (16.00), 7.797 (0.49), 7.802 (3.48), 7.807 (1.24), 7.819 (1.33), 7.824 (4.13), 7.829 (0.63), 8.076 (0.59), 8.081 (3.97), 8.086 (1.28), 8.098 (1.17), 8.103 (3.35), 8.109 (0.49).

中間體 144

4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈



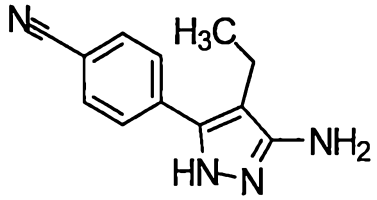
於甲醇(100 ml)中的 4-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(2.60 g, 10.7 mmol)溶液以氯化氫水溶液(20 ml, 12 M, 240 mmol)與鐵(3.00 g, 53.7 mmol)處理。混合物回流 2 小時。過濾反應混合物。以飽和碳酸氫鈉水溶液中和濾液並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉水溶液、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 1.70 g(63%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.074 (0.73), 2.107 (16.00), 2.283 (14.84), 2.409 (0.41), 3.848 (1.72), 3.858 (2.53), 7.613 (0.43), 7.634 (0.45), 7.663 (3.45), 7.685 (4.10), 7.858 (3.83), 7.879 (3.01), 7.988 (0.63), 8.009 (0.44).

中間體 145

4-(3-胺基-4-乙基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



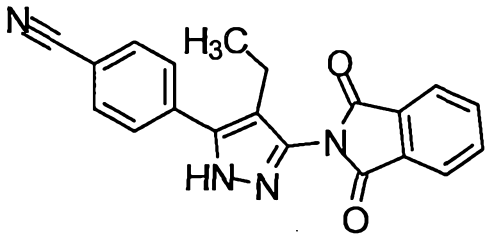
於乙醇(50 ml, 860 mmol)中的 4-(2-氰基丁醯基)苯甲腈(3.88 g, 19.5 mmol)溶液以水合肼(1:1)(1.1 ml, 23 mmol)處理並回流整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋。在減壓下移除乙醇，所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出所需產物(4.06 g, 98%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.022 (8.30), 1.040 (16.00), 1.058 (7.78), 2.452 (3.40), 2.470 (8.84), 2.489 (9.63), 4.650 (1.64), 7.695 (5.47), 7.713 (6.04), 7.859 (7.60), 7.878 (5.87), 11.790 (2.67).

中間體 146

4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



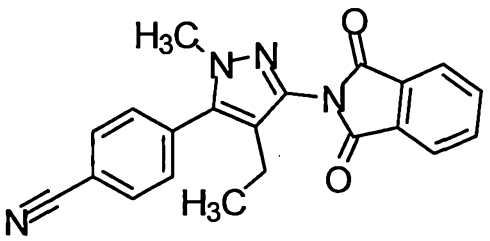
4-(3-胺基-4-乙基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈(3.00 g, 14.1 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(3.14 g, 21.2 mmol)以醋酸(25 ml, 440 mmol)處理並於 140°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，以水稀釋混合物。所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 4.92 g(98%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.950 (5.55), 0.968 (11.73), 0.987 (5.71), 1.919 (16.00), 7.833 (3.92), 7.853 (4.73), 7.960 (3.84), 7.968 (5.02), 7.974 (5.60), 7.981 (6.07), 7.992 (2.28), 8.006 (5.09), 8.027 (9.40), 8.048 (3.51), 13.656 (1.36).

中間體 147

4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



於二甲基甲醯胺(10 ml)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(2.00 g, 5.84 mmol)溶液以碳酸銫(3.81 g, 11.7 mmol)與碘甲烷(1.1 ml, 18 mmol)處理。攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水(2x)、鹽水清洗並通過硫酸

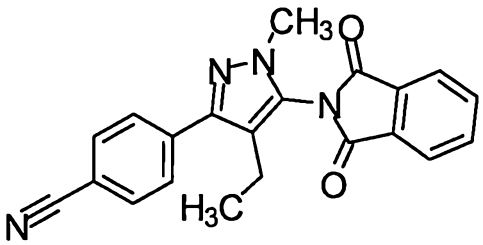
鈉乾燥。粗產物使用急速層析法於矽膠上純化(SNAP Ultra 50 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯)以獲得 480 mg 所需產物(23%)及其位置異構物(650.5 mg, 31%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.811 (7.18), 0.826 (16.00), 0.842 (7.14), 1.178 (0.70), 1.992 (1.39), 2.260 (1.84), 2.275 (5.58), 2.290 (5.42), 2.305 (1.67), 3.331 (9.52), 7.768 (7.97), 7.772 (2.87), 7.782 (3.27), 7.785 (8.91), 7.945 (0.40), 7.948 (0.56), 7.955 (5.16), 7.961 (5.42), 7.966 (5.11), 7.972 (7.75), 7.980 (1.11), 8.012 (1.01), 8.013 (1.13), 8.021 (8.29), 8.027 (5.63), 8.032 (6.59), 8.037 (11.96), 8.046 (1.03), 8.050 (3.10), 8.054 (7.88).

中間體 148

4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈

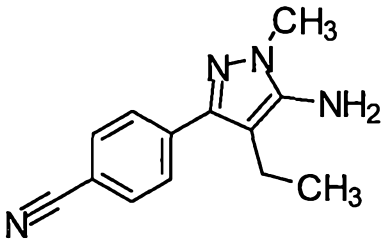


於二甲基甲醯胺(10 ml, 130 mmol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(2.00 g, 5.84 mmol)溶液以碳酸銫(3.81 g, 11.7 mmol)與碘甲烷(1.1 ml, 18 mmol)處理。攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水(2x)、鹽水清洗並通過硫酸鈉乾燥。粗產物使用急速層析法於矽膠上純化(SNAP Ultra 50 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯)以獲得 650.5 mg 所需產物(31%)及其位置異構物(480 mg, 23%)。

LC-MS (methd 9): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

中間體 149

4-(5-胺基-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



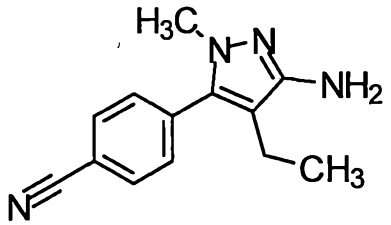
於乙醇(6.5 ml, 110 mmol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(643 mg, 1.80 mmol)溶液以肼單水合物(440 µl, 9.0 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 379 mg(93%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.010 (1.29), 0.991 (5.70), 1.010 (12.56), 1.028 (6.32), 2.460 (1.99), 2.478 (5.79), 3.324 (16.00), 5.059 (12.12), 7.726 (5.57), 7.746 (10.37), 7.794 (8.73), 7.814 (5.21).

中間體 150

4-(3-胺基-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



於乙醇(5.0 ml, 86 mmol)中的 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(475 mg, 1.33 mmol)溶液以肼單水合物(320 µl, 6.7 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 255 mg(83%)所需產物。

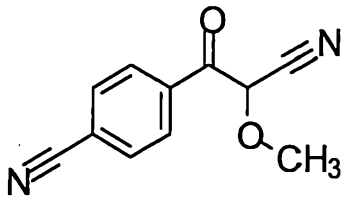
LC-MS (方法 10): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.919 (7.41), 0.937 (16.00), 0.956 (7.96), 0.999 (0.66), 2.204 (2.59), 2.222 (7.39), 2.241 (7.20), 2.259 (2.43),

3.330 (14.88), 3.506 (0.62), 3.539 (0.73), 3.556 (0.43), 4.526 (13.13), 7.544 (8.74), 7.564 (9.27), 7.945 (8.78), 7.965 (7.83).

中間體 151

4-[氰基(甲氧基)乙醯基]苯甲腈



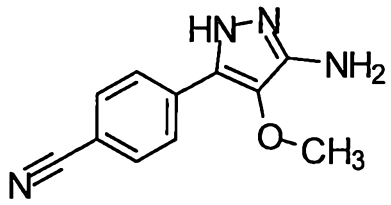
於四氫呋喃(150 ml, 1.8 mol)中的 4-氰基苯甲酸乙酯(10.0 g, 57.1 mmol)與甲氧基乙腈(8.5 ml, 110 mmol)溶液以於四氫呋喃(120 ml, 1.0 M, 120 mmol)中的雙-(三甲基矽基)-胺基鋰 1,0 M 溶液處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。將混合物倒入中水並以醋酸乙酯萃取。水相以氯化氫水溶液酸化並以二氯甲烷萃取(2x)。合併的有機相以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 9.20 g 所需產物(52%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.72 min; MS (ESIneg): m/z = 199 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.01), 0.008 (1.08), 1.909 (0.77), 2.524 (0.82), 3.246 (1.44), 3.291 (1.02), 3.320 (10.48), 3.347 (0.79), 3.353 (0.58), 3.378 (0.70), 3.385 (0.60), 3.401 (2.69), 3.451 (0.44), 3.488 (3.57), 3.510 (4.28), 3.565 (12.46), 3.629 (0.45), 3.716 (0.62), 3.727 (1.69), 3.757 (0.90), 3.780 (4.13), 3.935 (9.19), 4.364 (0.70), 5.081 (0.81), 5.217 (1.07), 6.353 (1.33), 7.746 (0.90), 7.762 (3.33), 7.767 (2.22), 7.783 (3.82), 7.810 (11.32), 7.815 (4.74), 7.827 (5.10), 7.832 (16.00), 7.925 (3.07), 7.930 (1.44), 7.940 (15.74), 7.945 (7.05), 7.957 (4.40), 7.962 (11.09), 7.972 (4.40), 7.989 (2.33), 7.994 (6.36), 7.998 (2.80), 8.010 (1.80), 8.020 (1.51), 8.040 (0.74), 8.065 (1.96), 8.073 (5.63), 8.078 (2.16), 8.081 (1.54), 8.087 (3.66), 8.095 (3.83), 8.113 (1.60), 8.135 (0.62), 8.153 (2.44), 8.175 (1.49), 8.653 (1.00), 8.691 (0.86), 8.739 (0.68), 11.168 (4.18), 13.561 (0.42).

中間體 152

4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



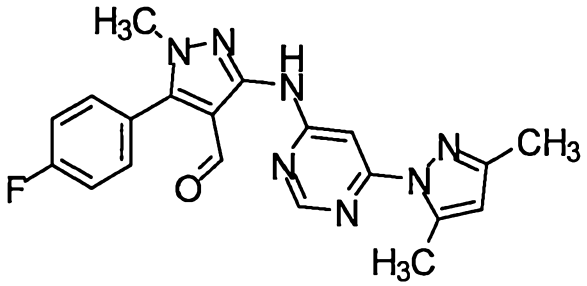
於乙醇(340 ml, 5.9 mol)中的 4-[氰基(甲氧基)乙醯基]苯甲腈(9.20 g, 46.0 mmol)溶液以水合肼(1:1)(4.5 ml, 92 mmol)處理並回流 2 小時。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋。在減壓下移除乙醇，剩餘物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 5.88 g(58%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 215 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.175 (0.57), 1.195 (0.49), 1.252 (0.54), 1.989 (0.93), 3.196 (0.63), 3.335 (0.54), 3.633 (1.24), 3.641 (2.48), 3.666 (16.00), 3.762 (1.92), 4.655 (1.34), 4.906 (0.49), 7.414 (0.54), 7.435 (0.57), 7.558 (0.71), 7.580 (0.89), 7.660 (0.50), 7.665 (0.41), 7.682 (0.73), 7.687 (0.51), 7.727 (1.01), 7.749 (1.07), 7.754 (1.20), 7.771 (0.87), 7.776 (0.96), 7.879 (4.77), 7.909 (4.01), 7.928 (3.65), 7.951 (2.99), 7.959 (2.90), 8.008 (0.84), 8.029 (0.44), 9.784 (0.51), 11.899 (1.21).

中間體 153

3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-醛



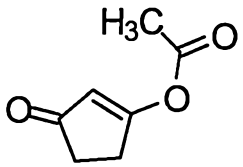
以圓底燒瓶裝填 3-胺基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-醛(1.00 g, 4.56 mmol)與酚鈉(722 mg, 6.22 mmol)且內容物懸浮於 1,4-二噁烷(10 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(49.4 mg, 53.9 μmol)、XantPhos (72.0 mg, 124 μmol)與 4-氯-6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)嘧啶

(0.865 g, 4.15 mmol)且反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 90°C 加熱整晚同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物並濃縮。殘留物溶解於醋酸乙酯中並以滷水清洗。有機相經硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。殘留物藉由製備性 SFC 純化(Chiralpak AD SFC 250 x 20 mm，流速：80 mL/min，等度(isocratic)二氧化碳/2-丙醇 80/20)以產出所需產物(267 mg, 16%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.20 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

中間體 154

3-氧代環戊-1-烯-1-基醋酸酯



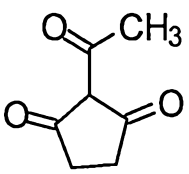
於氬氣氛圍下，環戊烷-1,3-二酮(18.0 g, 183 mmol)溶解於二氯甲烷中並加入吡啶(15 ml, 180 mmol)。乙醯氯(14 ml, 200 mmol)經由注射器緩慢加入並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入冰冷水並進行相分離。有機相進一步以氯化氫水溶液(1 M)、飽和碳酸氫鈉水溶液與水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而所獲得的產物(23.3 g, 90%產率)用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.35 min; MS (ESIpos): m/z = 141 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.291 (16.00), 2.351 (2.40), 2.356 (1.60), 2.363 (2.48), 2.370 (1.70), 2.375 (2.80), 2.723 (1.53), 2.727 (1.96), 2.735 (1.60), 2.740 (1.65), 2.747 (1.69), 2.752 (1.42), 6.011 (1.04), 6.015 (2.05), 6.019 (1.18).

中間體 155

2-乙醯基環戊烷-1,3-二酮



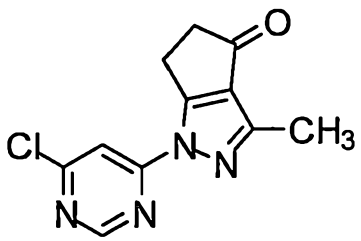
於氬氣氛圍下，3-氧代環戊-1-烯-1-基醋酸酯(23.3 g, 166 mmol)溶解於乙腈(350 mL)與三乙基胺(32 mL, 230 mmol)中，並後續加入 2-羥基-2-甲基丙腈(6.1 mL, 67 mmol)且於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。以氯化氫水溶液(160 mL, 1 M)稀釋反應混合物並以二氯甲烷萃取。為了較佳的相分離，加入小量的鹽酸(Chydrochloric $acid_3$)。其進一步以二氯甲烷萃取且合併的有機相萃取物以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出產物(19.2 g, 82%產率)，其用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.23 min; MS (ESIneg): m/z = 139 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 2.512 (0.78), 2.527 (16.00), 2.541 (1.08), 2.740 (1.02), 2.755 (1.01), 2.769 (0.70).

中間體 156

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-4(1H)-酮



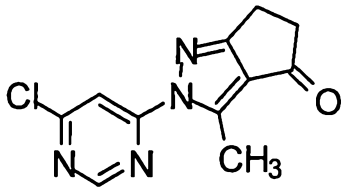
於氬氣氛圍下，將 4-氯-6-肼基嘧啶(11.3 g, 78.5 mmol)與 2-乙醯基環戊烷-1,3-二酮(10.0 g, 71.4 mmol)懸浮於乙醇(140 mL)中並加入對-甲苯磺酸單水合物(679 mg, 3.57 mmol)。於輕微回流下於 85°C 浴溫攪拌反應混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，其藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄並以醋酸乙酯萃取(3x)。於萃取期間過濾掉不溶固體並在進一步分析後丟棄。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。於 60°C 將含有兩種位置異構物之殘留物溶解於甲醇/乙腈(1:1, 800 mL)中，並藉由製備性 SFC 純化(Chiralpak AZ 20µ, 500x400mm，流速 300 mL/min，等度梯度二氧化碳/乙醇 60/40，每 25 min 疊加注射(stacked injection)18 mL)，以產出所需產物(5.36 g, 27%產率)與其位置異構物 2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-4(2H)-酮(參見下述)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.47), 0.008 (0.45), 2.350 (16.00), 2.394 (1.72), 2.523 (0.48), 2.983 (2.11), 2.989 (1.74), 2.996 (2.34), 3.002 (1.84), 3.008 (2.39), 3.368 (2.27), 3.374 (1.75), 3.381 (2.20), 3.387 (1.65), 3.393 (1.93), 7.929 (3.50), 9.004 (3.30).

中間體 157

2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-4(2H)-酮



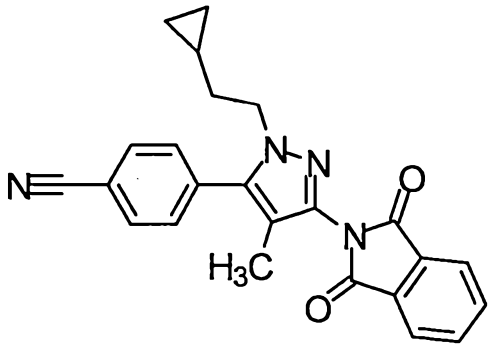
此中間體係於合成 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-4(1H)-酮期間呈位置異構物獲得，並藉由製備性 SFC 純化(Chiralpak AZ 20μ, 500x400mm，流速 300 mL/min，等度梯度二氧化碳/乙醇 60/40，每 25 min 疊加注射 18 mL)以產出所需產物(2.56 g, 13%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.845 (16.00), 2.915 (0.88), 2.919 (1.00), 2.928 (2.08), 2.933 (1.53), 2.939 (1.58), 2.948 (2.90), 2.980 (2.87), 2.995 (1.43), 3.000 (1.79), 3.009 (0.95), 3.162 (0.48), 3.175 (0.50), 8.078 (3.79), 9.036 (3.78).

中間體 158

4-[1-(2-環丙基乙基)-3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈

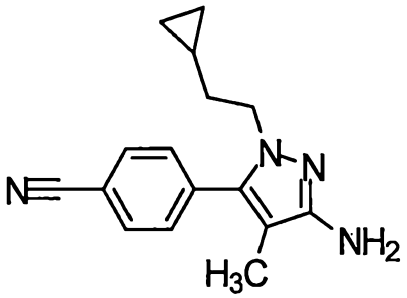


於氬氣氛圍下，將 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(2.00 g, 6.09 mmol)與碳酸鉀(1.68 g, 12.2 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(8.9 mL)中，並加入(2-溴乙基)環丙烷(1.3 ml, 12 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。之後加入水，並過濾混濁溶液。將油性殘留物溶解於醋酸乙酯中並以水清洗。結合濾液與水相並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物溶解於甲醇/乙腈(50 mL)中並藉由製備性 SFC 純化(Chiralpak AD-H 5µm, 250x20mm，流速：80 mL/min，等度二氧化碳/*2-丙醇* 80/20，每 20 min 注射 0.8 mL)以產出所需產物(270 mg, 63%純度, 7%產率)與其位置異構物 4-[1-(2-環丙基乙基)-5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(參見下述)。

LC-MS (方法 14): R_t = 3.49 min; MS (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

中間體 159

4-[3-胺基-1-(2-環丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈

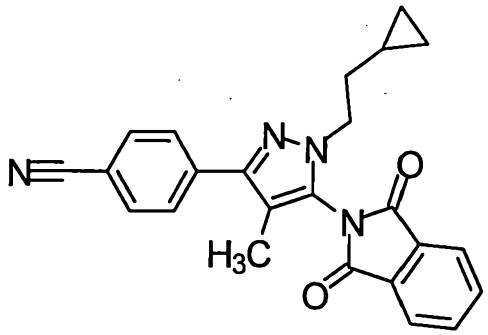


將 4-[1-(2-環丙基乙基)-3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(270 mg, 681 µmol)溶解於乙醇(6.4 mL)中並加入肼單水合物(170 µL, 3.4 mmol)。加熱反應混合物以回流 4 h。在冷卻至環境溫度後，其以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液與滷水清洗，並通過硫酸鈉乾燥。濃縮殘留物以產出所需產物(168 mg, 67%純度, 62%產率)，且未進一步純化而使用。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

中間體 160

4-[1-(2-環丙基乙基)-5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



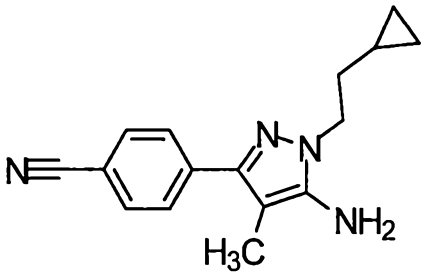
此化合物係於合成其位置異構物 4-[1-(2-環丙基乙基)-3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈期間獲得。藉由製備性 SFC (Chiralpak AD-H 5µm, 250x20mm，流速：80 mL/min，等度二氧化碳/*2-丙醇* 80/20，每 20 min 注射 0.8 mL)分離位置異構物產出標題化合物 (269 mg, 11%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.061 (0.46), -0.052 (1.68), -0.049 (1.57), -0.042 (1.71), -0.031 (0.50), 0.274 (0.51), 0.282 (1.42), 0.286 (1.40), 0.291 (0.70), 0.294 (0.69), 0.298 (1.49), 0.301 (1.37), 0.310 (0.48), 0.611 (0.51), 1.612 (0.61), 1.626 (1.55), 1.640 (1.53), 1.654 (0.59), 2.070 (9.83), 4.071 (1.18), 4.086 (1.87), 4.100 (1.14), 7.918 (16.00), 7.981 (1.70), 7.988 (1.72), 7.992 (1.76), 7.998 (2.45), 8.058 (2.64), 8.065 (1.82), 8.069 (1.80), 8.075 (1.69).

中間體 161

4-[5-胺基-1-(2-環丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈

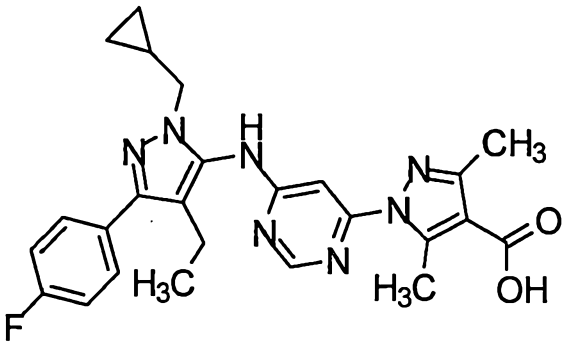


4-[1-(2-環丙基乙基)-5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(264 mg, 666 μmol)溶解於乙醇(10 mL)中並加入肼單水合物(160 μL, 3.3 mmol)。加熱反應混合物以回流 4.5 h。在冷卻至環境溫度後，藉由過濾移除經沉澱的固體。濃縮濾液以產出所需產物(209 mg, 57%純度, 67%產率)，且未進一步純化而使用。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

中間體 162

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸



於四氫呋喃(2.5 ml, 31 mmol)中的 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(175 mg, 348 μmol)溶液以氫氧化鋰水溶液處理(1.7 ml, 1.0 M, 1.7 mmol)並於 80°C 攪拌整晚，再於 90°C 攪拌一天。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取一次。丟棄有機相。以氯化氫酸化水相並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 71.7 mg(37%)所需產物。

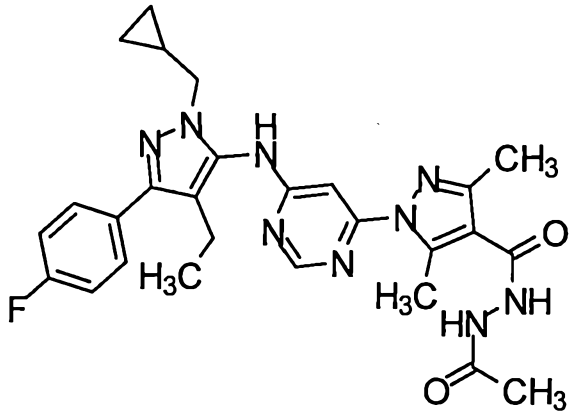
LC-MS (方法 10): R_t = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.49), -0.008 (4.42), 0.008 (3.94), 0.146 (0.49), 0.298 (3.16), 0.309 (3.34), 0.437 (3.50), 0.456 (3.66), 0.975 (5.18), 0.993 (11.22), 1.012 (5.36), 1.040 (1.18), 1.057 (2.36), 1.075 (1.20), 1.175 (0.56), 1.188 (1.00), 1.194 (0.99), 1.206 (1.47), 1.218 (0.94), 1.224 (0.99), 1.235 (0.68), 1.910 (1.02), 2.357 (11.03), 2.376 (2.32), 2.443 (1.27), 2.461 (2.79), 2.479 (2.88), 2.811 (8.97), 2.910 (16.00), 2.931 (0.80), 3.433

(0.70), 3.451 (0.68), 3.798 (2.68), 3.814 (2.64), 6.568 (1.44), 7.254 (3.27), 7.276 (6.65), 7.298 (3.68), 7.670 (2.01), 7.685 (2.76), 7.703 (1.89), 8.317 (1.76), 8.522 (0.57), 9.464 (0.45), 12.627 (0.99).

中間體 163

N'-乙醯基-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-二胺脲

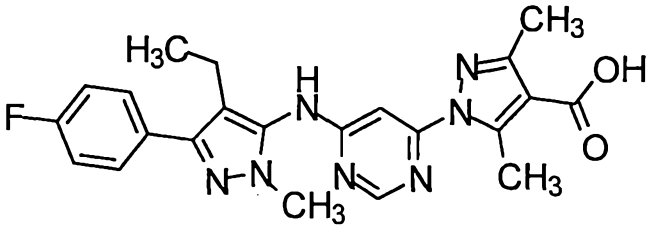


於二甲基甲醯胺(1.0 ml, 13 mmol)中的 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(68.9 mg, 145 μmol)與乙烷肼(32.2 mg, 435 μmol)溶液以 HATU (82.6 mg, 217 μmol)與 N,N-二異丙基乙基胺(76 μl, 430 μmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過 Extrelut NT3 乾燥並在減壓下濃縮以產出 95.4 mg(定量產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$

中間體 164

1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸



於四氫呋喃(2.5 ml, 31 mmol)中的 1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(177 mg,

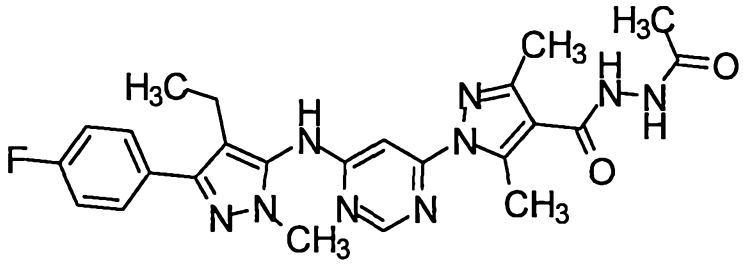
383 μmol)溶液以氫氧化鋰水溶液處理(1.9 ml, 1.0 M, 1.9 mmol)並 85°C 攪拌整晚，再於 90°C 攪拌一天。在冷卻至環境溫度之後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取一次。丟棄有機相。以氯化氫酸化水相並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 50.3 mg(30%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.973 (4.48), 0.991 (9.78), 1.010 (4.67), 1.032 (3.19), 1.047 (3.17), 1.910 (0.49), 2.369 (3.06), 2.448 (1.13), 2.467 (2.85), 2.486 (3.06), 2.913 (16.00), 3.645 (11.42), 7.248 (2.43), 7.270 (5.06), 7.292 (2.88), 7.649 (1.94), 7.664 (2.55), 7.669 (2.49), 7.684 (1.88), 8.536 (0.74), 9.519 (0.96), 12.634 (1.08).

中間體 165

N'-乙醯基-1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-二胺脲

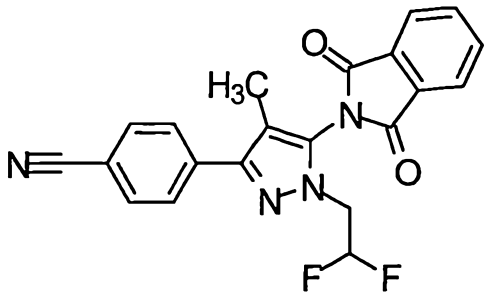


於二甲基甲醯胺(1.0 ml, 13 mmol)中的 1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(43.8 mg, 101 μmol)與乙烷肼(22.4 mg, 302 μmol)溶液以 HATU (57.4 mg, 151 μmol)與 N,N-二異丙基乙基胺(53 μl, 300 μmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過 Extrelut NT3 乾燥並在減壓下濃縮以產出 65.1 mg(定量產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.45 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

中間體 166

4-[1-(2,2-二氟乙基)-5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



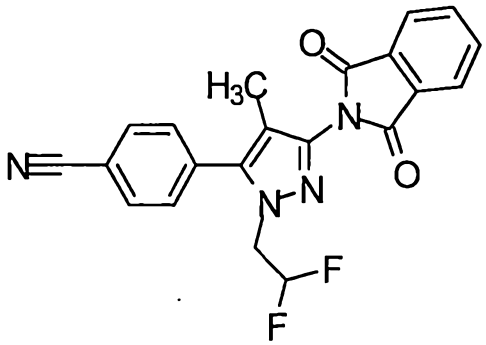
於二甲基甲醯胺(20 ml, 260 mmol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(2.50 g, 7.61 mmol)溶液以碳酸銫(4.96 g, 15.2 mmol)與 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(2.0 ml, 15 mmol)處理並於環境溫度下攪拌整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水、鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(Biotage SNAP Ultra 50 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1)以產出 1.45 g 所需產物(48%)及其位置異構物(0.30 g, 10%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.076 (2.67), 2.083 (16.00), 4.638 (0.84), 4.646 (0.91), 4.668 (1.69), 4.675 (1.73), 4.697 (0.84), 4.704 (0.75), 6.174 (0.57), 6.276 (0.55), 6.283 (1.14), 6.290 (0.54), 6.393 (0.50), 7.921 (1.03), 7.923 (0.81), 7.926 (0.60), 7.939 (10.08), 7.943 (10.02), 7.955 (0.55), 7.959 (0.76), 7.961 (0.97), 7.973 (2.81), 7.979 (2.89), 7.984 (2.73), 7.990 (3.96), 7.998 (0.55), 8.000 (0.44), 8.039 (0.47), 8.041 (0.55), 8.049 (4.29), 8.054 (2.90), 8.059 (3.03), 8.066 (2.75).

中間體 167

4-[1-(2,2-二氟乙基)-3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈

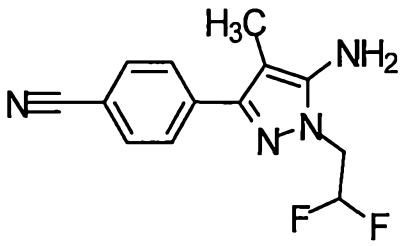


於二甲基甲醯胺(20 ml, 260 mmol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(2.50 g, 7.61 mmol)溶液以碳酸銫(4.96 g, 15.2 mmol)與 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(2.0 ml, 15 mmol)處理並於環境溫度下攪拌整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(Biotage SNAP Ultra 50 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1)以產出 300 mg 所需產物(10%)及其位置異構物(1.45 g, 48%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.91 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

中間體 168

4-[5-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



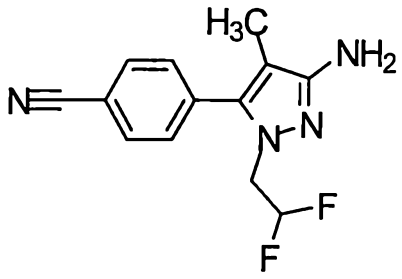
於乙醇(25 mL)中的 4-[1-(2,2-二氟乙基)-5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(1.45 g, 3.70 mmol)溶液以肼單水合物(890 µl, 18.5 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 950 mg(98%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.042 (16.00), 3.317 (0.88), 4.433 (1.06), 4.440 (1.16), 4.457 (2.17), 4.464 (2.23), 4.481 (1.11), 4.488 (1.04), 5.238 (5.93), 6.226 (0.61), 6.311 (0.61), 6.318 (1.23), 6.325 (0.63), 6.410 (0.58), 7.796 (2.39), 7.810 (6.51), 7.827 (6.45), 7.841 (2.43).

中間體 169

4-[3-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



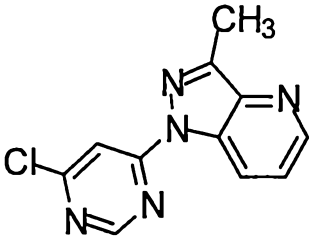
於乙醇(5 mL)中的 4-[1-(2,2-二氟乙基)-3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(300 mg, 765 µmol)溶液以肼單水合物(186 µl, 3.8 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 180 mg(90%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.782 (16.00), 4.094 (0.85), 4.105 (0.91), 4.130 (1.75), 4.140 (1.77), 4.166 (0.88), 4.176 (0.81), 4.787 (4.36), 6.021 (0.59), 6.150 (0.52), 6.160 (1.19), 6.170 (0.54), 6.298 (0.55), 7.528 (3.92), 7.533 (1.43), 7.545 (1.49), 7.549 (4.34), 7.961 (4.23), 7.965 (1.44), 7.977 (1.37), 7.982 (3.81).

中間體 170

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑 o[4,3-b]吡啶



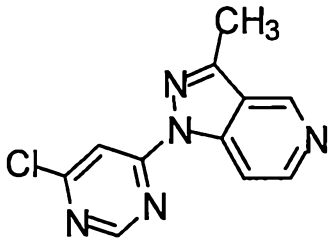
於氬氣氛圍下將 4,6-二氯嘧啶(1.15 g, 7.72 mmol)、3-甲基-1H-吡唑 o[4,3-b]吡啶(1.03 g, 7.72 mmol)與碳酸銫(2.52 g, 7.72 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(9.4 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。加入水以反應混合物，其進一步攪拌 30 min。以過濾收集沉澱的固體並進一步以水清洗。其之後於乾燥箱中在真空下乾燥整晚以產出所需產物(1.2 g, 63%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.660 (16.00), 7.658 (1.49), 7.670 (1.55), 7.680 (1.57), 7.691 (1.61), 7.963 (2.08), 8.726 (1.66), 8.729 (1.58), 8.737 (1.67), 8.741 (1.53), 8.961 (1.68), 8.963 (1.36), 8.982 (1.70), 8.985 (1.42), 8.992 (2.46).

中間體 171

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑 o[4,3-c]吡啶



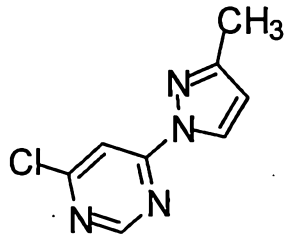
於氬氣氛圍下，4,6-二氯嘧啶(1.12 g, 7.51 mmol)、3-甲基-1H-吡唑[4,3-c]吡啶(1.00 g, 7.51 mmol)與碳酸銫懸浮於二甲基甲醯胺中並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入水以反應混合物，其進一步攪拌 30 min。以過濾收集沉澱的固體並進一步以水清洗。其之後於乾燥箱中在真空下乾燥整晚，以產出所需產物(1.57 g, 85%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.997 (0.97), 2.462 (2.15), 2.561 (0.93), 2.700 (16.00), 2.733 (0.84), 2.785 (1.45), 2.892 (0.71), 3.003 (1.01), 6.892 (0.54), 7.541 (0.53), 7.667 (0.44), 7.963 (2.90), 8.516 (1.87), 8.529 (1.84), 8.590 (0.66), 8.616 (0.63), 8.649 (0.46), 8.667 (2.81), 8.682 (2.43), 8.941 (0.44), 9.001 (0.43), 9.023 (3.18), 9.245 (3.85).

中間體 172

4-氯-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



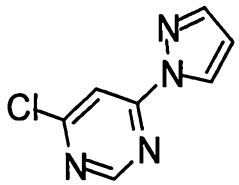
於氬氣氛圍下，4,6-二氯嘧啶(1.81 g, 12.2 mmol)、3-甲基-1H-吡唑(1.00 g, 12.2 mmol)與碳酸銫(3.97 g, 12.2 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(15 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。加入水以反應混合物，其進一步攪拌 15 min。以過濾收集沉澱的固體並進一步以水清洗。其之後在乾燥箱中在真空下於40°C 乾燥整晚以產出所需產物(1.58 g, 63%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 195 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.316 (16.00), 2.343 (0.21), 2.711 (1.18), 6.445 (0.25), 6.525 (2.49), 6.531 (2.60), 7.817 (0.25), 7.857 (3.22), 7.988 (0.26), 8.569 (2.22), 8.575 (2.46), 8.905 (3.20), 8.957 (0.27).

中間體 173

4-氯-6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶



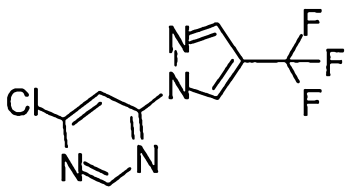
於氬氣氛圍下，1H-吡唑(1.00 g, 14.7 mmol)、4,6-二氯嘧啶(2.19 g, 14.7 mmol)與碳酸銫(4.79 g, 14.7 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(18 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。加入水以反應混合物，其進一步攪拌 15 min。以過濾收集沉澱的固體並進一步以水清洗。其之後在乾燥箱中在真空下於40°C 乾燥整晚以產出所需產物(2.02 g, 76%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.45 min; MS (ESIpos): m/z = 181 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 6.705 (9.36), 6.710 (12.76), 6.715 (10.30), 7.978 (16.00), 8.011 (13.25), 8.254 (0.76), 8.705 (12.40), 8.711 (13.01), 8.735 (1.17), 8.742 (1.18), 8.964 (12.88), 8.988 (0.71).

中間體 174

4-氯-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶



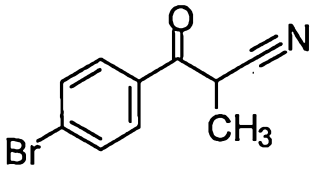
於氬氣氛圍下，4-(三氟甲基)-1H-吡唑(1.13 g, 8.27 mmol)、4,6-二氯嘧啶(1.23 g, 8.27 mmol)與碳酸銫(2.69 g, 8.27 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(10 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。水加入以反應混合物，其進一步攪拌 15 min。無法過濾混濁混合物，故以鹵水稀釋混合物並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相萃取物以鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(1.6 g, 62%純度, 46%產率)用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.66), -0.008 (4.89), 0.008 (5.43), 0.146 (0.66), 2.329 (0.83), 2.367 (1.03), 2.671 (0.94), 2.711 (1.09), 2.732 (8.86), 2.892 (11.86), 7.953 (1.20), 8.103 (16.00), 8.345 (8.23), 8.482 (14.11), 8.510 (15.23), 8.965 (0.51), 9.060 (12.11), 9.157 (5.91), 9.159 (6.71), 9.362 (12.20), 9.406 (11.77).

中間體 175

3-(4-溴苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈



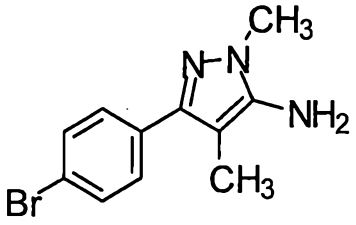
於氬氣氛圍下，4-溴苯甲酸乙酯(7.1 ml, 44 mmol)與丙腈(4.4 ml, 61 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)中且於環境溫度下逐滴加入雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(63 ml, 1.0 M, 63 mmol)。攪拌反應混合物 2 h，而未有進一步轉換發生。再者，之後加入等分的丙腈(1.1 ml, 15 mmol)與雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(17 ml, 1.0 M, 17 mmol)，且使反應混合物攪拌整晚。藉由添加水淬熄反應並以二氯甲烷萃取。丟棄有機相。水相以氯化氫水溶液酸化至 pH 1-2 並以二氯甲烷萃取(3x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(9.17 g, 85%純度, 75%產率)用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.73 min; MS (ESIneg): m/z = 236 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.92), 1.458 (10.79), 1.476 (10.91), 1.664 (3.23), 1.854 (16.00), 5.098 (0.89), 5.116 (2.71), 5.134 (2.69), 5.152 (0.89), 7.359 (0.77), 7.380 (0.93), 7.484 (4.07), 7.505 (5.05), 7.674 (5.46), 7.695 (4.62), 7.812 (4.67), 7.833 (6.58), 7.937 (6.71), 7.959 (4.93), 10.936 (1.03).

中間體 176

3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



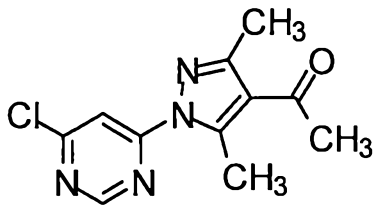
將 3-(4-溴苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(6.00 g, 25.2 mmol)溶解於甲苯中(100 mL)，且後續加入甲肼(1.3 ml, 25 mmol)與醋酸(1.4 ml, 25 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。在減壓下移除溶劑並將殘留物再溶解於二氯甲烷中。將其裝載於矽藻土上並藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 60/40 至 0:100)以產出所需產物(5.56 g, 83%產率)與其位置異構物(0.53 g, 8%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.99 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.54 (m, 4H).

中間體 177

1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮



於二甲基甲醯胺(5.0 ml)中的 4,6-二氯嘧啶(1.08 g, 7.24 mmol)與 1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮(1.00 g, 7.24 mmol)溶液以碳酸銫(2.36 g, 7.24

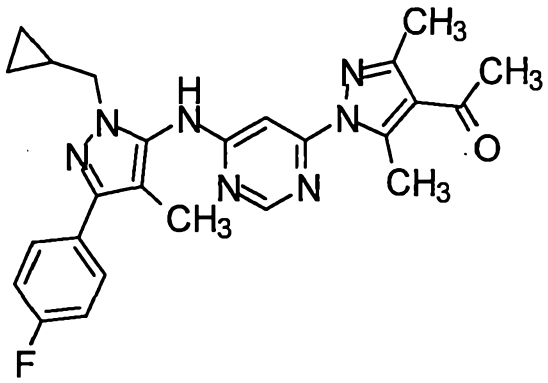
mmol)處理並於環境溫度下攪拌 1.5 小時。以水稀釋混合物；所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 1.40 g(74%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.74 min; MS (ESIpos): m/z = 251 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.461 (15.85), 2.922 (16.00), 2.968 (1.34), 7.990 (2.95), 9.014 (3.30).

中間體 178

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮

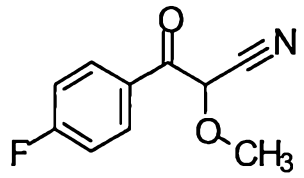


將微波小瓶(microwave vial)填裝 1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮(530 mg, 2.11 mmol)與 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(570 mg, 2.33 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(8.6 ml, 100 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(58.1 mg, 63.4 µmol)與 Xantphos (73.4 mg, 127 µmol)並再次除氣反應混合物 1 min 且加熱至 85°C。於此溫度加入酚鈉(270 mg, 2.33 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，反應混合物以滷水稀釋並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00min = 90% B)以產出所需產物(305 mg, 26%)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

中間體 179

3-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-側氧丙腈

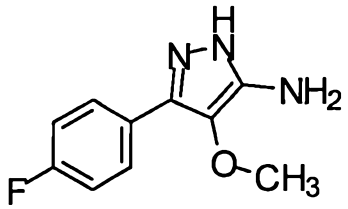


於四氫呋喃(88 ml, 1.1 mol)中的 4-氟苯甲酸乙酯(4.4 ml, 30 mmol)溶液以雙(三甲矽)醯胺化鋰(62 ml, 1.0 M 於四氫呋喃中, 62 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以二氯甲烷萃取。丟棄有機相。以氯化氫酸化水相並以二氯甲烷萃取(2x)。合併的有機相以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 10.0 g(80%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.54 min; MS (ESIneg): m/z = 192 $[M-H]^-$

中間體 180

3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-胺



於乙醇(40 ml, 690 mmol)中的 3-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-側氧丙腈(4.50 g, 23.3 mmol)溶液以水合肼(1:1)(2.3 ml, 47 mmol)處理並回流整晚。在冷卻至環境溫度後，將混合物倒入冰水中。加入飽和碳酸氫鈉溶液，且以醋酸乙酯萃取混合物。合併的有機相以鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 2.70 g(39%)所需產物。

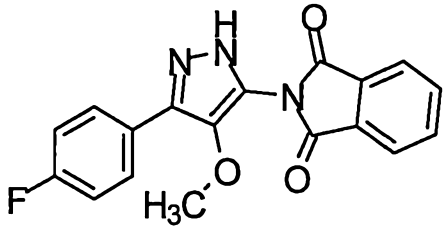
LC-MS (方法 10): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 208 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.281 (0.58), 1.355 (0.48), 1.719 (0.83), 1.785 (0.65), 1.842 (1.35), 1.857 (0.83), 1.880 (0.56), 1.911 (0.41), 1.931 (4.34), 1.937 (3.87), 1.957 (4.21), 1.972 (4.40), 1.986 (1.87), 2.004 (4.19), 2.019 (0.65), 2.074 (0.68), 2.086 (2.74), 2.168 (0.51), 3.600 (1.14), 3.610 (1.45), 3.631 (16.00), 4.591 (0.85), 7.234 (1.77), 7.256 (3.38), 7.270 (1.65), 7.278

(2.23), 7.303 (0.95), 7.411 (0.64), 7.425 (0.74), 7.432 (0.63), 7.447 (0.50), 7.755 (1.85), 7.769 (2.22), 7.776 (2.12), 7.790 (1.71), 10.430 (1.00).

中間體 181

2-[3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



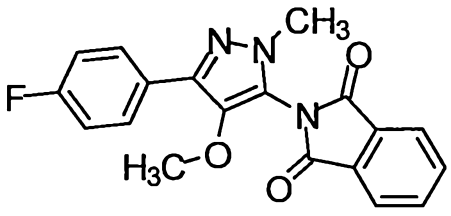
於醋酸(17 ml)中的 3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-胺(1.94 g, 90%純度, 8.43 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(1.87 g, 12.6 mmol)溶液於 125°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，在減壓下移除醋酸。剩下的殘留物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。合併的有機相以水、鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(管柱：Biotage Snap Ultra 50 g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 10:1)以產出 1.60 g 所需產物(56%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.43), 2.074 (3.12), 3.607 (16.00), 7.363 (1.99), 7.385 (3.78), 7.408 (1.95), 7.823 (2.29), 7.837 (2.63), 7.845 (2.34), 7.859 (1.96), 7.965 (2.39), 7.973 (2.85), 7.978 (2.92), 7.986 (3.87), 7.996 (1.03), 8.022 (0.96), 8.032 (3.74), 8.040 (2.70), 8.046 (2.47), 8.054 (2.02), 13.484 (2.62).

中間體 182

2-[3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於二甲基甲醯胺(15 ml, 200 mmol)中的 2-[3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.58 g, 4.68 mmol)溶液以碳酸銫(3.05 g, 9.37 mmol)與碘甲烷(580 µl, 9.4 mmol)處理。攪拌混合物整晚。混合物以水

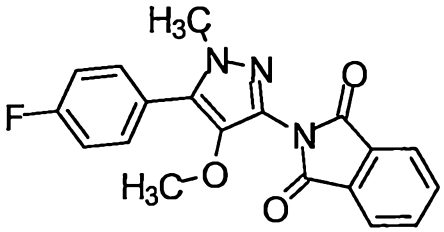
稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水(2x)、鹽水清洗並通過硫酸鈉乾燥。粗產物使用急速層析法於矽膠上純化(SNAP Ultra 10 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1)以獲得 84 mg 所需產物(5%)及其位置異構物(105 mg, 6%)。

LC-MS (方法 10) R_t = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.279 (0.43), 3.610 (16.00), 3.711 (13.88), 3.818 (1.03), 3.822 (1.27), 3.945 (0.44), 7.271 (1.59), 7.293 (3.32), 7.315 (1.81), 7.864 (1.87), 7.878 (2.15), 7.886 (2.14), 7.900 (1.81), 7.992 (1.84), 8.000 (2.09), 8.006 (2.24), 8.014 (2.97), 8.025 (0.53), 8.065 (0.50), 8.075 (2.95), 8.083 (2.17), 8.089 (2.09), 8.097 (1.80).

中間體 183

2-[5-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



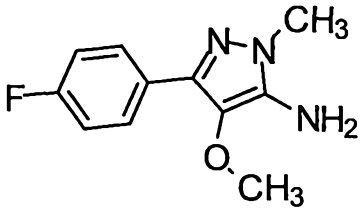
於二甲基甲醯胺(15 ml, 200 mmol)中的 2-[3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.58 g, 4.68 mmol)溶液以碳酸銫(3.05 g, 9.37 mmol)與碘甲烷(580 µl, 9.4 mmol)處理。攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水(2x)、鹽水清洗並通過硫酸鈉乾燥。粗產物使用急速層析法於矽膠上純化(SNAP Ultra 10 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1)以獲得 105 mg 所需產物(6%)及其位置異構物(84 mg, 5%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.073 (0.54), 3.469 (16.00), 3.789 (13.18), 7.386 (1.50), 7.408 (3.04), 7.430 (1.63), 7.643 (1.88), 7.657 (2.27), 7.662 (1.97), 7.678 (1.51), 7.958 (1.62), 7.966 (2.19), 7.971 (2.13), 7.979 (2.75), 8.014 (0.60), 8.025 (2.90), 8.032 (2.17), 8.039 (1.88), 8.046 (1.52).

中間體 184

3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺



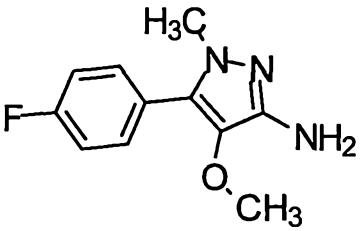
於乙醇(2 mL)中的 2-[3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(84.0 mg, 239 μmol)溶液以肼單水合物(58 μl, 1.2 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 51.0 mg(75%)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.72), 0.008 (0.69), 1.091 (0.48), 3.537 (14.59), 3.597 (16.00), 5.037 (3.62), 7.165 (1.74), 7.170 (0.65), 7.182 (0.83), 7.188 (3.65), 7.193 (0.83), 7.205 (0.67), 7.210 (1.95), 7.785 (1.81), 7.791 (0.77), 7.799 (2.02), 7.808 (2.01), 7.816 (0.75), 7.822 (1.78).

中間體 185

5-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-胺



於乙醇(2.6 mL)中的 2-[5-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(105 mg, 299 μmol)溶液以肼單水合物(73 μl, 1.5 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 67.0 mg(66%)所需產物。

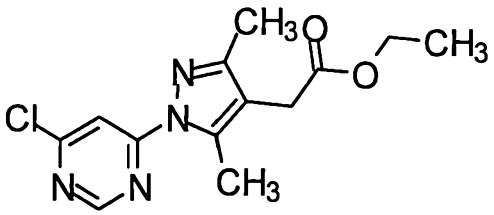
LC-MS (方法 11): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.714 (0.45), 3.331 (1.36), 3.471 (16.00), 4.539 (1.96), 7.310 (1.83), 7.313 (0.89), 7.327 (3.96), 7.341

(0.96), 7.345 (2.28), 7.476 (2.26), 7.481 (1.24), 7.488 (2.58), 7.494 (2.29), 7.501 (1.07), 7.505 (1.90).

中間體 186

[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯



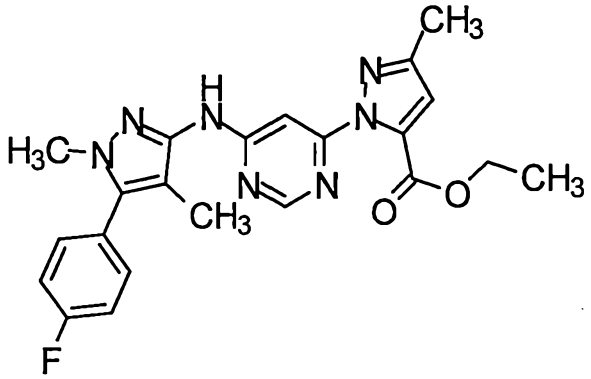
於乙醇(70 ml, 1.2 mol)中的 4-氯-6-肼基嘧啶(5.00 g, 34.6 mmol)溶液以 3-乙醯基-4-氧代戊酸乙酯(6.44 g, 34.6 mmol)處理並回流整晚。在冷卻至室溫後，沉澱物以過濾收集，以乙醇清洗並乾燥以產出 5.84 g(57%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.171 (4.91), 1.188 (10.15), 1.206 (5.04), 2.189 (16.00), 2.611 (14.69), 3.383 (1.43), 3.430 (0.76), 3.449 (0.62), 4.058 (1.62), 4.076 (4.86), 4.094 (4.79), 4.112 (1.56), 7.898 (3.18), 8.897 (3.57).

中間體 187

1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



將微波小瓶裝填 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(84.0 mg, 409 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(120 mg, 450 μmol)與酚鈉(52.2 mg, 450 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)中。反應混

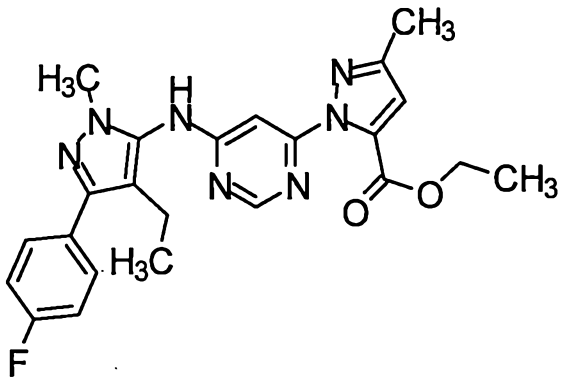
合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(4.87 mg, 5.32 μmol)與 XantPhos (7.10 mg, 12.3 μmol)並使反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 85°C 加熱整晚同時劇烈搖晃。在冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物並濃縮。將殘留物再溶解於二甲亞碸中，且藉由製備性 HPLC 純化(方法 3)以產出所需產物(7.8 mg, 4%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.00 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.08), 0.008 (1.23), 1.196 (4.83), 1.214 (10.43), 1.232 (5.08), 1.866 (11.62), 2.274 (14.25), 2.327 (0.62), 2.670 (0.68), 3.691 (16.00), 4.239 (1.55), 4.257 (4.87), 4.275 (4.83), 4.292 (1.47), 6.751 (4.70), 7.312 (0.91), 7.358 (2.02), 7.380 (4.55), 7.402 (2.66), 7.515 (2.53), 7.521 (1.13), 7.529 (2.83), 7.537 (2.30), 7.546 (0.91), 7.551 (1.94), 8.417 (2.60), 9.630 (1.74).

中間體 188

1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



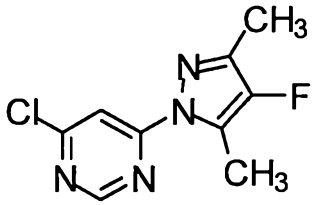
將微波小瓶裝填 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(89.7 mg, 409 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(120 mg, 450 μmol)與酚鈉(52.2 mg, 450 μmol)並將內容物懸浮於於 1,4-二噁烷(1.2 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(4.87 mg, 5.32 μmol)與 XantPhos(7.10 mg, 12.3 μmol)並使反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 85°C 加熱整晚同時劇烈搖晃。在冷卻至環境溫度後，過濾反

應混合物並濃縮。將殘留物再溶解於二甲亞碸中並藉由製備性 HPLC 純化(方法 3)以產出所需產物(42 mg, 80%純度, 18%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

中間體 189

4-氯-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



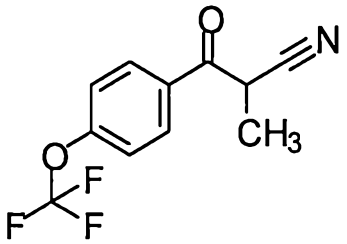
將 4,6-二氯嘧啶(1.28 g, 8.59 mmol)、4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑(980 mg, 8.59 mmol)與碳酸銫(2.80 g, 8.59 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(5.1 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。之後加入水並進一步攪拌反應混合物 15 min。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並於乾燥箱中於 40°C 乾燥整晚。因而獲得的所需產物(1.55 g, 74%產率)用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 227 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.54), 0.008 (0.45), 2.263 (16.00), 2.282 (0.55), 2.617 (9.61), 2.622 (7.84), 2.646 (0.32), 2.673 (1.24), 7.894 (2.73), 7.923 (0.23), 8.914 (3.27), 8.948 (0.28).

中間體 190

2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙腈



於氬氣氛圍下，將 4-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(8.00 g, 34.2 mmol)與丙腈(3.7 ml, 51 mmol)溶解於四氫呋喃(60 mL)中並以水浴急冷所形成的溶液。緩慢加入雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(53 ml, 1.0 M, 53 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物 2 h。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物。丟棄有機相且以氯化氫水溶液(1.0 M)酸化水相。酸性水相以醋酸乙酯萃取(3x)且合併的有機

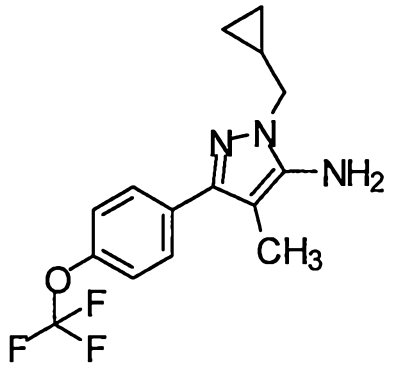
相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(6.21 g, 74%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.62), 1.474 (8.85), 1.492 (8.96), 1.668 (3.23), 1.837 (1.43), 1.870 (16.00), 1.910 (2.16), 5.129 (0.74), 5.147 (2.20), 5.165 (2.18), 5.183 (0.71), 7.470 (3.36), 7.491 (4.29), 7.553 (1.29), 7.575 (3.87), 7.597 (3.51), 7.672 (4.95), 7.694 (4.07), 8.040 (0.20), 8.055 (0.17), 8.077 (0.19), 8.151 (4.90), 8.173 (4.57), 8.282 (0.38), 8.305 (0.34), 10.971 (0.88).

中間體 191

1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



將 2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙腈(3.00 g, 12.3 mmol)與(環丙基甲基)肼雙鹽酸鹽(2.45 g, 15.4 mmol)懸浮於 2-丙醇(25 mL)中並使反應混合物於回流下攪拌 3 h。在冷卻至環境溫度後，其濃縮至其原體積 1/3，且小心加入飽和碳酸氫鈉水溶液。以醋酸乙酯萃取反應混合物(3x)且合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物係用於下一步驟中而未進一步純化(3.66 g, 92%產率)。

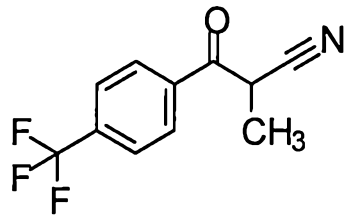
LC-MS (方法 10): R_t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.62), 1.474 (8.85), 1.492 (8.96), 1.668 (3.23), 1.837 (1.43), 1.870 (16.00), 1.910 (2.16), 5.129 (0.74), 5.147 (2.20), 5.165 (2.18), 5.183 (0.71), 7.470 (3.36), 7.491 (4.29), 7.553 (1.29), 7.575 (3.87), 7.597 (3.51), 7.672 (4.95), 7.694 (4.07), 8.040 (0.20), 8.055

(0.17), 8.077 (0.19), 8.151 (4.90), 8.173 (4.57), 8.282 (0.38), 8.305 (0.34), 10.971 (0.88).

中間體 192

2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙腈



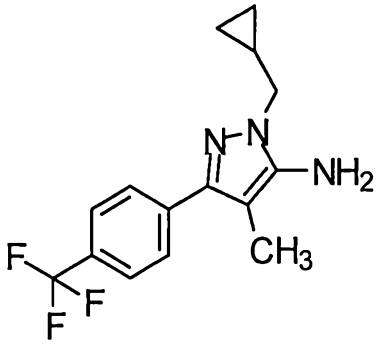
於氬氣氛圍下，將 4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯(3.32 g, 15.2 mmol)與丙腈(1.6 ml, 23 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)中並以水浴急冷所形成的溶液。緩慢加入雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(24 ml, 1.0 M, 24 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物2 h。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物。丟棄有機相且水相以氯化氫水溶液(1.0 M)酸化。酸性水相以醋酸乙酯萃取(3x)且合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(6.21 g, 74%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$

H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.30), 1.175 (0.24), 1.482 (2.73), 1.500 (2.76), 1.672 (2.76), 1.849 (0.22), 1.892 (16.00), 1.909 (2.06), 1.989 (0.45), 5.179 (0.24), 5.196 (0.69), 5.214 (0.68), 5.232 (0.24), 7.639 (0.48), 7.659 (0.58), 7.758 (2.82), 7.779 (4.37), 7.846 (4.69), 7.867 (3.09), 7.971 (1.26), 7.991 (1.47), 8.200 (1.45), 8.220 (1.22), 11.103 (0.63).

中間體 193

1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



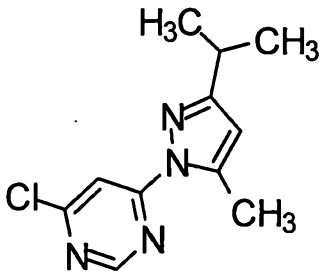
將 2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙腈(1.20 g, 5.28 mmol)與(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(1.05 g, 6.60 mmol)懸浮於 2-丙醇(12 mL)中並使反應混合物於回流下攪拌 3 h。在冷卻至環境溫度後，小心加入飽和碳酸氫鈉水溶液。以醋酸乙酯萃取反應混合物(3x)且合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物係用於下一步驟中而未進一步純化(1.52 g, 90%純度, 87%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.347 (0.66), 0.360 (2.54), 0.363 (2.53), 0.372 (2.96), 0.384 (1.01), 0.407 (0.39), 0.427 (1.08), 0.435 (2.29), 0.446 (1.55), 0.455 (2.50), 0.471 (0.56), 1.175 (0.19), 1.194 (0.45), 1.205 (0.67), 1.212 (0.60), 1.224 (0.90), 1.236 (0.63), 1.242 (0.58), 1.254 (0.29), 1.337 (0.22), 1.352 (0.22), 1.693 (0.27), 1.780 (0.18), 1.825 (0.18), 1.990 (0.16), 2.024 (1.18), 2.038 (16.00), 2.135 (0.49), 2.432 (0.46), 3.830 (4.46), 3.847 (4.35), 5.006 (1.95), 7.705 (2.76), 7.726 (3.96), 7.771 (0.98), 7.808 (4.09), 7.828 (2.80), 7.847 (0.28), 7.868 (0.18), 7.892 (0.19), 7.905 (0.19), 8.155 (0.17).

中間體 194

4-氯-6-[5-甲基-3-(丙-2-基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶



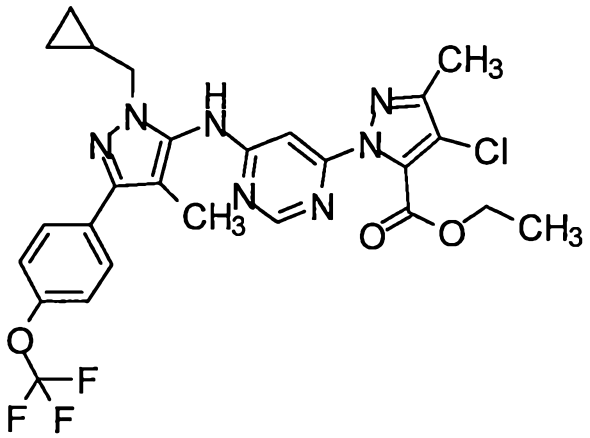
將 4,6-二氯嘧啶(1.08 g, 7.25 mmol), 5-甲基-3-(丙-2-基)-1H-吡唑(900 mg, 7.25 mmol)與碳酸銫(2.36 g, 7.25 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(8.8 mL)中並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入第二批 4,6-二氯嘧啶(1.08 g, 7.25 mmol)並再次攪拌反應混合物整晚。加入水並以過濾收集沉澱的固體。固體藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度，之後以二氯甲烷/甲醇 80/20 清洗)以產出兩種異構物之混合物。兩位置異構物藉由製備性 HPLC 分離(Daicel Chiralpak AS-H 5 µm, 250 x 20 mm，流速：

20 mL/min，每 7 min 注射 30 μL，正庚烷/乙醇等度 99.5/0.5)以產出所需產物(104 mg, 6%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.223 (15.72), 1.241 (16.00), 2.671 (9.29), 2.673 (9.86), 2.909 (0.92), 2.927 (1.22), 2.944 (0.89), 6.353 (2.45), 7.897 (2.74), 7.900 (2.95), 8.899 (2.44), 8.901 (2.61).

中間體 195

4-氯-1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



於氬氣氛圍下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(314 mg, 1.01 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(2.2 mL)中並加入酚鈉(117 mg, 1.01 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(10.9 mg, 11.9 μmol)、XantPhos (15.9 mg, 27.5 μmol)與 4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(368 mg, 75%純度, 917 μmol)，且反應混合物再次除氣 1 min。其之後於 90°C 加熱整晚同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物裝載於矽膠上並藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 20/80)以產出所需產物(176 mg, 80%純度, 27%產率)。

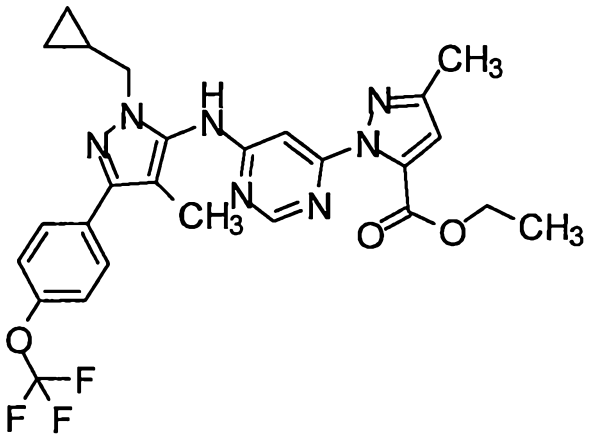
LC-MS (方法 10) R_t = 2.59 min; MS (ESIpos): m/z = 576 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.26), -0.008 (2.04), 0.008 (2.25), 0.146 (0.30), 0.299 (2.85), 0.346 (0.58), 0.358 (0.60), 0.423 (3.10), 0.442 (3.60), 1.158 (0.60), 1.175 (1.08), 1.190 (1.53), 1.207 (1.45), 1.231 (6.00),

1.249 (11.55), 1.267 (5.92), 1.315 (0.68), 1.363 (0.45), 1.380 (0.27), 1.398 (7.00), 1.428 (0.36), 1.965 (0.21), 1.989 (0.44), 2.000 (2.88), 2.036 (16.00), 2.130 (0.25), 2.147 (0.26), 2.177 (0.26), 2.271 (2.19), 2.328 (0.97), 2.333 (0.84), 2.367 (0.38), 2.375 (0.53), 2.394 (0.23), 2.680 (1.63), 2.711 (0.40), 3.568 (0.48), 3.802 (0.79), 3.819 (0.93), 3.851 (2.49), 3.866 (2.49), 4.329 (2.26), 4.347 (6.84), 4.364 (6.82), 4.382 (2.38), 4.948 (0.84), 7.171 (0.22), 7.342 (0.53), 7.363 (0.60), 7.429 (3.89), 7.450 (4.32), 7.684 (0.79), 7.706 (0.75), 7.827 (2.51), 7.843 (1.99), 8.433 (0.32), 9.625 (0.30).

中間體 196

1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



於氬氣氛圍下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(314 mg, 1.01 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(2.2 mL)中並加入酚鈉(117 mg, 1.01 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(10.9 mg, 11.9 μmol)、XantPhos (15.9 mg, 27.5 μmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(272 mg, 90%純度, 917 μmol)，且反應混合物再次除氣 1 min。其之後於 90°C 加熱整晚同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物裝載於矽膠上並藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 20/80)且進一步藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM，流速 75 mL/min，梯度：

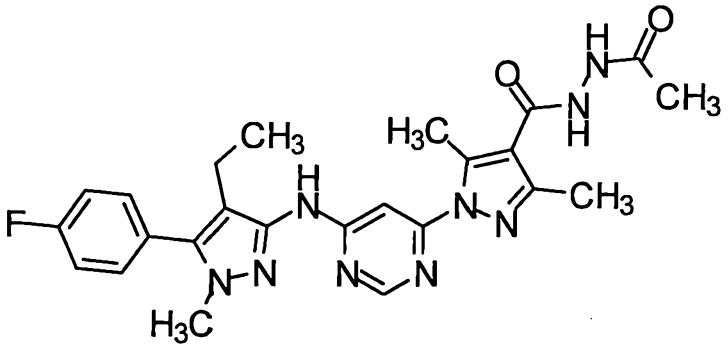
乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸) 5/95 至 95/5)以產出所需產物(114 mg, 23%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.20), -0.022 (0.38), 0.008 (1.64), 0.146 (0.20), 0.293 (2.56), 0.303 (2.73), 0.426 (2.85), 0.445 (2.98), 1.164 (0.44), 1.176 (0.82), 1.200 (6.83), 1.218 (13.27), 1.235 (7.16), 2.042 (16.00), 2.261 (2.83), 2.328 (0.42), 2.367 (0.28), 2.670 (0.30), 2.711 (0.24), 3.854 (2.58), 3.870 (2.53), 4.246 (2.10), 4.264 (6.63), 4.282 (6.57), 4.300 (2.06), 6.750 (2.03), 7.429 (3.68), 7.450 (4.07), 7.826 (2.65), 7.847 (2.47), 8.434 (0.44), 9.582 (0.36).

中間體 197

N'-乙醯基-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-二胺脲



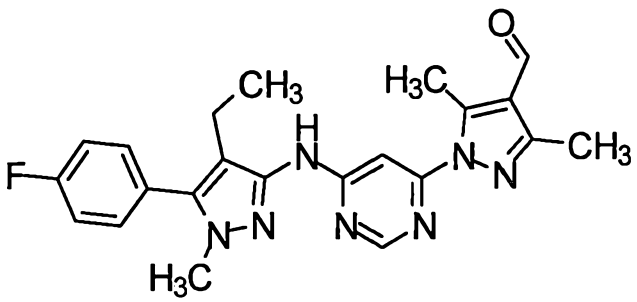
於二甲基甲醯胺(1.0 ml, 13 mmol)中的 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(66.0 mg, 152 μmol)與乙烷肼(33.7 mg, 455 μmol)溶液以 HATU (86.4 mg, 227 μmol)與 N,N-二異丙基乙基胺(79 μl, 450 μmol)處理並於環境溫度下攪拌整晚。混合物使用製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00min = 90% B)以產出 58.0 mg 所需產物(78%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.43), 0.008 (1.20), 0.873 (3.58), 0.892 (8.13), 0.911 (3.70), 1.141 (0.68), 1.882 (1.12), 1.905 (11.25), 2.299 (11.74), 2.309 (2.88), 2.328 (2.71), 2.346 (0.76), 2.524 (0.59), 2.756 (12.15), 3.652 (16.00), 7.359 (2.13), 7.364 (1.10), 7.376 (2.54), 7.381 (5.24), 7.398 (0.96), 7.403 (2.68), 7.503 (2.56), 7.508 (1.12), 7.516 (2.86), 7.524 (2.25), 7.533 (0.89), 7.538 (1.88), 8.500 (2.43), 9.471 (1.54), 9.701 (2.34), 9.886 (2.71).

中間體 198

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛



於二氯甲烷(5.0 ml, 78 mmol)中的[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇(135 mg, 320 μmol)溶液以氧化錳(IV)(139 mg, 1.60 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物一小時並放置整個周末。另外加入五當量的氧化錳(IV)(139.2 mg, 1.6 mmol)於混合物並再次攪拌整晚及於環境溫度下 4 天。混合物通過矽藻土墊過濾，其以二氯甲烷清洗。濃縮濾液以產出所需產物(108 mg, 74%)。

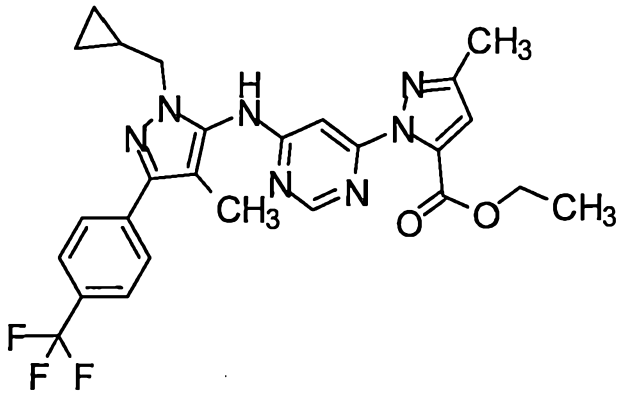
LC-MS (方法 10): R_t = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.76), 0.008 (0.69), 0.874 (3.39), 0.892 (7.56), 0.911 (3.45), 1.866 (0.48), 2.208 (0.79), 2.293 (0.86), 2.312 (2.31), 2.330 (2.33), 2.349 (0.74), 2.413 (14.46), 2.461 (0.57), 2.613 (0.81), 2.928 (15.57), 2.968 (0.53), 3.610 (0.56), 3.651 (16.00), 5.755 (1.56), 7.359 (1.87), 7.381 (4.33), 7.403 (2.69), 7.428 (1.27), 7.494 (0.44), 7.502 (2.54),

7.507 (1.19), 7.515 (2.82), 7.523 (2.36), 7.532 (0.89), 7.537 (1.94), 8.536 (2.69), 9.570 (1.37), 10.014 (6.17).

中間體 199

1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



於氬氣氛圍下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(210 mg, 90%純度, 640 μmol)與酚鈉(74.3 mg, 640 μmol)與內容物懸浮於1,4-二噁烷(1.4 mL)中。反應混合物以Ar除氣3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(6.93 mg, 7.56 μmol)、XantPhos (10.1 mg, 17.5 μmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(172 mg, 90%純度, 582 μmol)且反應混合物再次除氣 1 min。其之後於 90°C 加熱整晚同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物裝載於矽膠上並藉由快速管柱層析法(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 20/80)，及進一步藉由製備性HPLC純化(管柱：Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM，流速75 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸) 5/95 至 95/5)以產出所需產物(35 mg, 11%產率)。

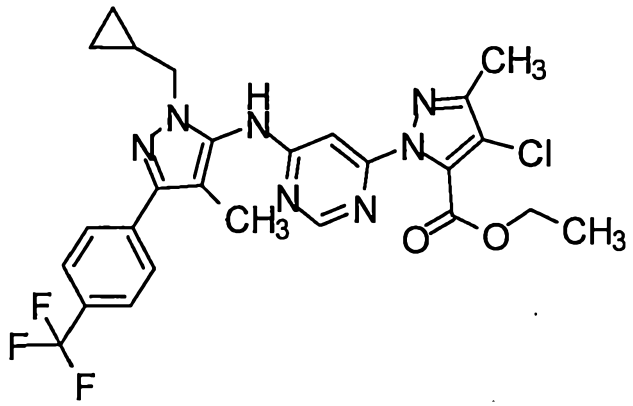
LC-MS (方法 9): R_t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.63), -0.023 (1.10), 0.147 (0.61), 0.314 (2.53), 0.433 (2.67), 0.453 (2.77), 0.853 (0.18), 1.200 (6.38), 1.218 (12.78), 1.236 (8.34), 2.073 (16.00), 2.263 (2.55), 2.328 (0.90), 2.367 (0.59), 2.670 (0.88), 2.711 (0.57), 3.875 (2.38), 3.892 (2.32), 4.247 (1.94), 4.264

(6.18), 4.282 (6.11), 4.300 (1.90), 5.754 (9.42), 6.753 (1.98), 7.793 (3.40), 7.813 (4.65), 7.938 (2.77), 7.958 (2.24), 8.431 (0.47), 9.602 (0.35).

中間體 200

4-氯-1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯



於氬氣氛圍下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(210 mg, 90%純度, 640 μmol)與酚鈉(74.3 mg, 640 μmol)與內容物懸浮於1,4-二噁烷(1.4 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(6.93 mg, 7.56 μmol)、XantPhos (10.1 mg, 17.5 μmol)與 4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5 羧酸乙酯(234 mg, 75%純度, 582 μmol)且反應混合物再次除氣 1 min。其之後於 90°C 加熱整晚同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物裝載於矽膠上並藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 20/80)以產出所需產物(45 mg, 82%純度, 11%產率)。

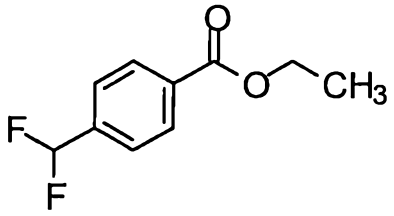
LC-MS (方法 10): R_t = 2.56 min; MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.56), 0.146 (0.56), 0.310 (2.62), 0.430 (2.76), 0.449 (3.16), 0.851 (0.23), 1.204 (1.52), 1.231 (6.14), 1.249 (11.15), 1.267 (5.62), 1.398 (2.20), 1.614 (0.26), 1.989 (0.23), 2.034 (1.69), 2.067 (16.00), 2.272 (2.16), 2.327 (1.31), 2.367 (0.73), 2.375 (0.45), 2.682 (1.34), 2.710 (0.66), 3.568 (0.52), 3.824 (0.49), 3.841 (0.61), 3.872 (2.30), 4.329 (2.11), 4.347 (6.30), 4.365 (6.23), 4.383 (2.30), 4.995 (0.47), 7.196 (0.21),

7.724 (0.45), 7.793 (3.68), 7.813 (4.87), 7.937 (2.62), 7.956 (1.99), 8.445 (0.40), 9.655 (0.33).

中間體 201

4-(二氟甲基)苯甲酸乙酯

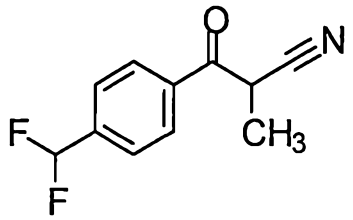


將 4-(二氟甲基)苯甲酸(5.00 g, 29.0 mmol)懸浮於亞硫醯氯(15 ml, 210 mmol)中並回流 30 分鐘。在冷卻至環境溫度後，在減壓下濃縮混合物。剩餘材料再溶解於乙醇(50 ml, 860 mmol)中且回流混合物 1 小時。在冷卻至環境溫度後，在減壓下濃縮混合物；剩下的殘留物再溶解於二氯甲烷中並以水清洗(2x)。有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 5.57 g(96%)所需產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.014 (1.55), 1.316 (7.29), 1.334 (16.00), 1.345 (9.92), 1.352 (9.81), 1.363 (4.50), 3.334 (3.11), 4.316 (2.45), 4.333 (7.73), 4.345 (5.91), 4.351 (8.54), 4.362 (4.82), 4.369 (3.81), 4.380 (1.50), 6.999 (2.02), 7.009 (1.36), 7.138 (3.87), 7.148 (2.59), 7.277 (1.95), 7.287 (1.33), 7.714 (5.37), 7.732 (7.17), 8.076 (6.10), 8.094 (6.57), 8.106 (4.09).

中間體 202

3-[4-(二氟甲基)苯基]-2-甲基-3-側氧丙腈



於四氫呋喃(66 ml, 820 mmol)中的 4-(二氟甲基)苯甲酸乙酯(5.20 g, 26.0 mmol)與丙腈(2.8 ml, 39 mmol)溶液以雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(40 ml, 1.0 M 於四氫呋喃中, 40 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取一次。丟棄有機相。以氯化氫酸化水相並以二氯

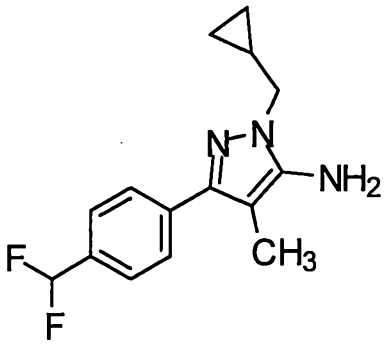
甲烷萃取(2x)。合併的有機相以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 3.52 g(60%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.56 min; MS (ESIneg): m/z = 208 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.489 (6.90), 1.506 (6.88), 1.679 (2.15), 1.889 (16.00), 1.917 (0.73), 5.152 (0.54), 5.169 (1.66), 5.187 (1.64), 5.205 (0.52), 6.961 (1.45), 7.017 (0.99), 7.100 (2.84), 7.156 (1.95), 7.240 (1.34), 7.294 (0.95), 7.578 (0.55), 7.665 (0.75), 7.688 (14.11), 7.712 (0.95), 7.787 (2.51), 7.807 (2.79), 8.147 (3.00), 8.167 (2.67), 10.998 (0.95).

中間體 203

1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



於 2-丙醇(18 ml)中的 3-[4-(二氟甲基)苯基]-2-甲基-3-側氧丙腈(1.75 g, 8.37 mmol)溶液以(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(1.73 g, 10.9 mmol)處理。於 95°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度並移除溶劑後，混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸) B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 1.38 g(60%)所需產物。

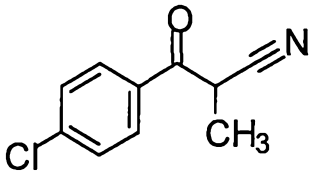
LC-MS (方法 10): R_t = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.343 (0.56), 0.356 (2.14), 0.359 (2.25), 0.368 (2.59), 0.380 (0.97), 0.422 (0.95), 0.431 (1.95), 0.442 (1.31), 0.451 (2.19), 0.468 (0.56), 1.198 (0.53), 1.205 (0.52), 1.217 (0.83), 1.230 (0.51), 1.235 (0.50), 2.019 (16.00), 3.818 (4.07), 3.835 (4.01), 4.986 (0.93), 6.892

(1.14), 7.032 (2.32), 7.172 (1.04), 7.555 (2.53), 7.575 (3.22), 7.717 (3.61), 7.738 (2.83).

中間體 204

3-(4-氯苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈

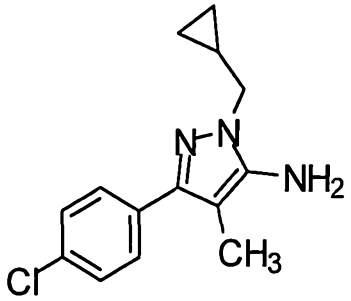


於四氫呋喃(80 ml, 990 mmol)中的 4-氯苯甲酸乙酯(4.2 ml, 27 mmol)與丙腈(5.8 ml, 81 mmol)溶液以雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(84 ml, 1.0 M 於四氫呋喃中, 84 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取一次。丟棄有機相。以氯化氫酸化水相並以二氯甲烷萃取(2x)。合併的有機相以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 3.52 g(60%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 194 $[M+H]^+$

中間體 205

3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



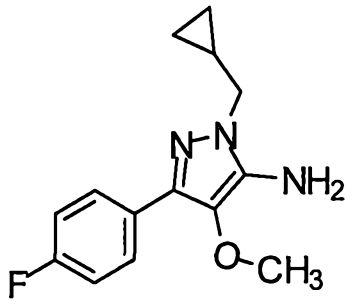
於 2-丙醇(51 ml)中的 3-(4-氯苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(2.73 g, 14.1 mmol)溶液以(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(2.92 g, 18.3 mmol)處理。混合物回流整晚。在冷卻至環境溫度後混合物以水稀釋並加入 1M 氫氧化鈉溶液。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以 1M 碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 3.62 g(96%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.63 min; MS (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.43), 0.331 (0.53), 0.344 (2.14), 0.347 (2.30), 0.356 (2.62), 0.369 (0.99), 0.413 (0.95), 0.423 (2.01), 0.426 (1.83), 0.433 (1.34), 0.442 (2.28), 0.458 (0.58), 1.185 (0.54), 1.191 (0.52), 1.203 (0.83), 1.215 (0.51), 1.223 (0.52), 1.988 (16.00), 3.794 (4.27), 3.811 (4.21), 4.934 (4.93), 7.404 (3.85), 7.421 (1.50), 7.425 (5.00), 7.591 (4.95), 7.607 (1.40), 7.612 (4.05).

中間體 206

1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-胺



於 2-丙醇(50 mL)中的 3-(4-氟苯基)-2-甲氧基-3-側氧丙腈(2.50 g, 12.9 mmol)溶液以(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(2.68 g, 16.8 mmol)處理。混合物回流整晚。在冷卻至環境溫度後，在減壓下濃縮混合物。剩下的殘留物接收於乙腈中，以過濾收集結晶材料。固體材料再溶解於醋酸乙酯中並以 1M 氫氧化鈉溶液清洗。有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 1.58 g 所需產物(47%)。

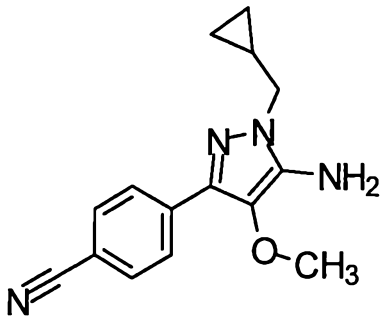
LC-MS (方法 10): R_t = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.91), 0.008 (0.78), 0.337 (2.14), 0.349 (7.29), 0.353 (7.32), 0.362 (8.28), 0.365 (7.78), 0.374 (3.16), 0.391 (0.76), 0.398 (0.75), 0.411 (1.24), 0.427 (3.40), 0.436 (6.54), 0.440 (5.92), 0.447 (4.35), 0.456 (7.12), 0.460 (5.63), 0.472 (1.88), 1.171 (0.70), 1.176 (0.97), 1.189 (1.75), 1.191 (1.72), 1.196 (1.75), 1.208 (2.72), 1.216 (1.43), 1.220 (1.64), 1.226 (1.57), 1.228 (1.56), 1.240 (0.77), 1.245 (0.57), 3.317 (16.00), 3.762 (13.65), 3.780 (13.34), 4.989 (15.04), 7.164 (1.07), 7.171 (6.91), 7.176 (2.91), 7.188 (3.41), 7.193 (14.02), 7.211 (2.63), 7.216 (7.35), 7.223 (1.01), 7.792

(1.22), 7.799 (7.39), 7.805 (3.57), 7.814 (8.23), 7.822 (8.20), 7.831 (3.02), 7.836 (6.97), 7.843 (0.92).

中間體 207

4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



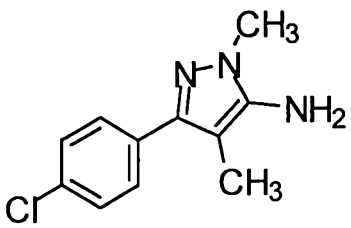
於 2-丙醇(36 ml)中的 4-[氰基(甲氧基)乙醯基]苯甲腈(1.81 g, 9.04 mmol)與(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(1.87 g, 11.8 mmol)溶液回流整晚。在冷卻至環境溫度後粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(管柱：Biotage DNAP Ultra 25 g，溶劑：12%二氯甲烷/88%醋酸乙酯至 100%醋酸乙酯)以產出 1.58 g(63%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.53 min; MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.350 (1.94), 0.363 (8.44), 0.365 (8.46), 0.375 (9.90), 0.387 (3.18), 0.406 (0.76), 0.410 (0.74), 0.424 (1.04), 0.441 (3.14), 0.451 (7.31), 0.471 (8.02), 0.486 (1.91), 1.176 (0.51), 1.195 (1.18), 1.207 (1.98), 1.214 (1.94), 1.226 (2.94), 1.238 (1.91), 1.244 (1.91), 1.257 (0.93), 1.321 (0.67), 1.336 (0.67), 3.173 (0.42), 3.323 (3.32), 3.481 (0.66), 3.611 (0.53), 3.804 (14.03), 3.821 (14.13), 4.158 (0.71), 5.120 (13.03), 7.807 (11.20), 7.828 (14.44), 7.944 (0.86), 7.964 (16.00), 7.985 (12.23), 8.012 (0.50).

中間體 208

3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



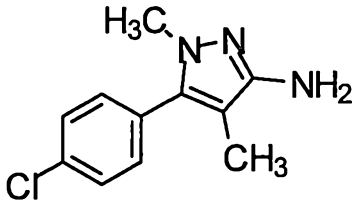
於甲苯中的 3-(4-氯苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(2.67 g, 13.8 mmol)與甲肼(730 µl, 14 mmol)溶液以醋酸(790 µl, 14 mmol)處理並於環境溫度下攪拌 2 天且於 80°C 下再攪拌 2 天。混合物以水稀釋並在減壓下減少體積。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物使用製備性 HPLC 純化(管柱：XBridge C18, 5 µM, 75x30 mm，流速 80 mL/min，溶劑：A (水)、B (乙腈/水 80/20＋2%甲酸)、C (乙腈)，梯度：0.00-1.00 min 85% A/10% B/5% C，1.00-7.20 min 至 60% A/10% B/30% C，7.20-7.40 min 至 5% A/10% B/85% C，維持直到 8.30 min，8.30-8.80 min 85% A/10% B/5% C 維持直到 10.60 min)以產出 1.20 g 所需產物(37%)與其位置異構物(250 mg, 9.6%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.987 (16.00), 2.013 (0.56), 3.650 (0.44), 4.987 (3.15), 7.396 (0.66), 7.401 (3.95), 7.405 (1.44), 7.415 (1.69), 7.419 (4.67), 7.424 (0.79), 7.577 (0.85), 7.582 (4.91), 7.586 (1.62), 7.596 (1.56), 7.599 (3.89), 7.604 (0.64).

中間體 209

5-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺



於甲苯中的 3-(4-氯苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(2.67 g, 13.8 mmol)與甲肼(730 µl, 14 mmol)溶液以醋酸(790 µl, 14 mmol)處理並攪拌 2 天於環境溫度下且於 80°C 下再攪拌 2 天。混合物以水稀釋並在減壓下減少體積。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水、鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物使用製備性 HPLC 純化(管柱：XBridge C18, 5 µM, 75x30 mm，流速 80 mL/min，溶劑：A (水)、B (乙腈/水 80/20＋2%甲酸)、C (乙腈)，梯度：0.00-1.00 min 85% A/10% B/5% C，1.00-7.20 min 至 60% A/10% B/30% C，7.20-7.40 min 至 5% A/10% B/85% C，維持直到 8.30 min，

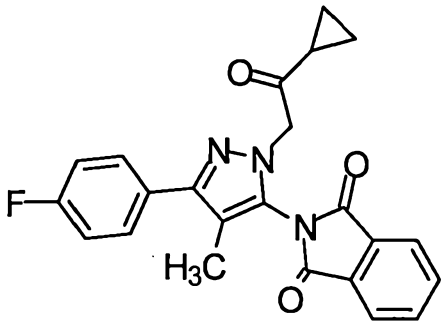
8.30-8.80 min 85% A/10% B/5% C 維持直到 10.60 min)以產出 250 mg 所需產物(9.6%)與其位置異構物(1.2 g, 37%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.381 (0.41), 1.765 (16.00), 1.799 (1.38), 1.984 (2.99), 2.074 (0.69), 3.195 (1.30), 3.314 (10.21), 3.561 (3.09), 4.479 (0.94), 4.977 (1.02), 7.053 (0.47), 7.276 (0.43), 7.362 (3.45), 7.382 (4.55), 7.397 (0.76), 7.418 (0.81), 7.454 (0.41), 7.534 (4.14), 7.555 (3.40), 7.577 (1.00), 7.599 (0.85).

中間體 210

2-[1-(2-環丙基-2-氧代乙基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



將 2-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(5.80 g, 18.0 mmol)與碳酸鉀(4.99 g, 36.1 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(25 mL)中且於氬氣氛圍下緩慢加入 2-溴-1-環丙基乙酮(5.00 g, 30.7 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入水並再攪拌混合物 5 min。以過濾收集沉澱的固體並以水清洗。其之後於 40°C 在真空乾燥箱中乾燥整晚。進一步藉由快速管柱層析法之純化(SNAP Ultra 100g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 88/12 至 10/90)產出所需產物(3.78 g, 49%產率)。

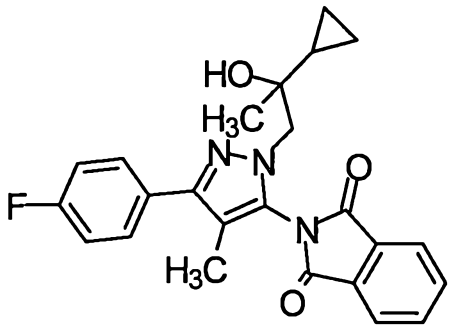
LC-MS (方法 10): R_t = 2.03 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.98), 0.008 (1.97), 0.767 (0.68), 0.778 (1.87), 0.785 (2.92), 0.797 (2.56), 0.804 (1.55), 0.825 (0.66), 0.838 (1.45), 0.844 (2.53), 0.852 (1.60), 0.857 (1.74), 0.864 (2.97), 0.872 (1.54), 0.883 (0.70), 1.157 (1.19), 1.175 (2.38), 1.192 (1.21), 1.891 (0.74), 1.898 (0.81),

1.910 (1.37), 1.921 (0.80), 1.929 (0.68), 1.980 (0.68), 1.988 (4.43), 2.008 (0.44), 2.037 (16.00), 4.020 (1.04), 4.038 (1.05), 5.180 (8.30), 7.277 (2.31), 7.300 (4.83), 7.317 (0.97), 7.322 (2.58), 7.721 (2.60), 7.726 (1.28), 7.735 (2.87), 7.743 (2.72), 7.751 (1.07), 7.757 (2.31), 7.949 (2.74), 7.957 (2.87), 7.963 (2.78), 7.971 (4.37), 7.981 (0.77), 8.010 (0.72), 8.020 (4.33), 8.027 (2.71), 8.034 (2.87), 8.041 (2.45).

中間體 211

2-{1-[(±)-2-環丙基-2-羥基丙基]-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(消旋物)

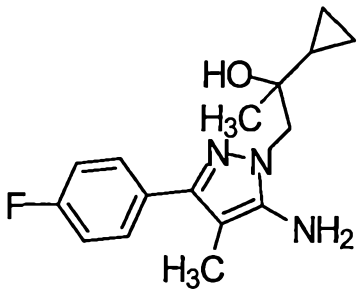


於氬氣氛圍下，將 2-[1-(2-環丙基-2-氧代乙基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(500 mg, 1.24 mmol)溶解於四氫呋喃(8 mL)中並冷卻至 0°C。於四氫呋喃中的溴化甲鎂溶液(1.9 mL, 1.0 M, 1.9 mmol)。於 2 h 後，加入第二等分於四氫呋喃中的溴化甲鎂(1.5 mL, 1.0 M, 1.5 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入第三等分於四氫呋喃中的溴化甲鎂(1.5 mL, 1.0 M, 1.5 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物 2 h。其之後藉由添加 Na_2EDTA 溶液(10%)小心淬熄並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥，濃縮並以產出複合混合物其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

中間體 212

(±)-1-[5-胺基-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-環丙基丙-2-醇(消旋物)

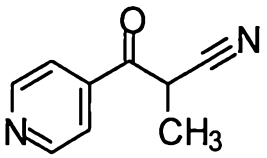


將含有 2-{1-[(2S)-2-環丙基-2-羥基丙基]-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(510 mg, 1.22 mmol)的複合混合物溶解於乙醇(18 mL)中並加入肼單水合物(300 µL, 6.1 mmol)與醋酸(210 µL, 3.6 mmol)。於回流下攪拌反應混合物 3 h 並使之冷卻至環境溫度且靜置整晚。將水加至混合物，其之後以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 0/100)以產出所需產物(39 mg, 11%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$, 272 $[M-水+H]^+$

中間體 213

2-甲基-3-側氧基-3-(吡啶-4-基)丙腈



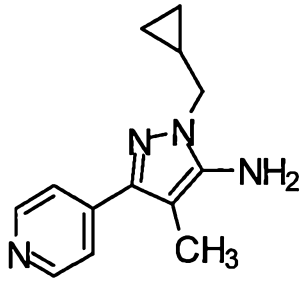
將吡啶-4 羧酸乙酯(5.0 ml, 33 mmol)與丙腈(5.9 ml, 83 mmol)溶解於四氫呋喃(47 mL)中並以水浴急冷。緩慢加入雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(84 mL, 1.0 M, 84 mmol)並劇烈攪拌。米黃色固體開始立即沉澱。於 30 min 後，以過濾收集沉澱的固體，以四氫呋喃清洗並在真空下乾燥。其之後懸浮於醋酸乙酯與氯化銨水溶液中並以氯化氫水溶液(1 M)調整至 pH 4-5。在相分離之後，以醋酸乙酯萃取水層(2x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(4.08 g, 75%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.53 min; MS (ESIpos): m/z = 161 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.18), -0.008 (1.47), 0.008 (1.67), 0.146 (0.17), 1.085 (0.38), 1.104 (0.19), 1.471 (0.66), 1.484 (0.67), 1.564 (0.55), 1.676 (3.26), 1.884 (16.00), 2.328 (0.20), 2.367 (0.17), 2.523 (0.54), 2.670 (0.22), 2.711 (0.18), 5.143 (0.19), 7.412 (0.74), 7.416 (0.55), 7.427 (0.81), 7.523 (4.17), 7.538 (4.45), 7.874 (0.49), 8.694 (4.40), 8.708 (4.64), 8.873 (0.44), 11.166 (0.44).

中間體 214

1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺



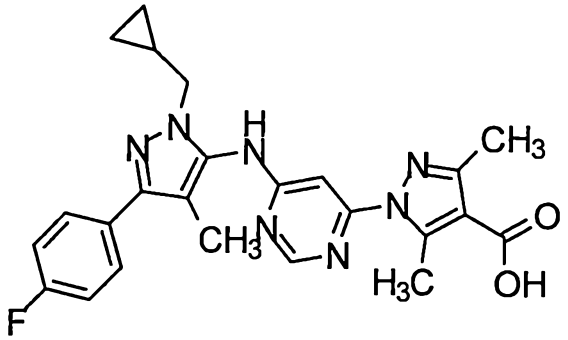
將 2-甲基-3-側氧基-3-(吡啶-4-基)丙腈(2.00 g, 12.5 mmol)與(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(2.48 g, 15.6 mmol)懸浮於 2-丙醇(28 ml)中並使反應混合物加熱以回流 4.5 h 同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，反應混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液小心淬熄並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(2.04 g, 69%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.64 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.343 (0.53), 0.358 (2.52), 0.370 (2.88), 0.380 (1.02), 0.424 (0.95), 0.436 (2.10), 0.443 (1.47), 0.453 (2.33), 0.468 (0.56), 1.200 (0.61), 1.205 (0.56), 1.218 (0.89), 1.230 (0.56), 1.237 (0.59), 2.053 (16.00), 3.830 (4.48), 3.847 (4.45), 5.025 (5.06), 7.567 (4.07), 7.571 (3.53), 7.579 (2.63), 7.583 (4.73), 8.516 (3.90), 8.519 (3.54), 8.527 (2.45), 8.531 (4.43).

中間體 215

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸



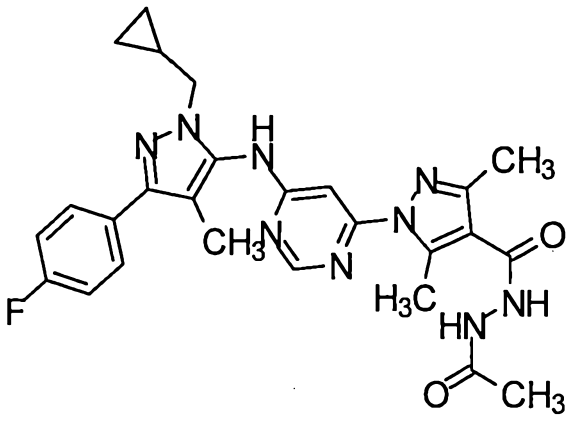
於四氫呋喃(19 ml, 230 mmol)中的 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(1.38 g, 2.81 mmol)溶液以氫氧化鋰水溶液處理(14 ml, 1.0 M, 14 mmol)並於環境溫度下攪拌 2 天接著回流整晚。在冷卻至室溫後，混合物以水稀釋並以氯化氫酸化。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 977 mg(75%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.304 (2.49), 0.313 (2.57), 0.435 (2.69), 0.450 (2.75), 1.183 (0.42), 1.193 (0.77), 1.199 (0.76), 1.209 (1.18), 1.215 (0.62), 1.218 (0.69), 1.223 (0.71), 1.917 (2.17), 2.018 (16.00), 2.367 (1.57), 2.914 (12.32), 3.573 (2.49), 3.842 (1.91), 3.855 (1.85), 7.258 (2.57), 7.262 (1.13), 7.276 (5.09), 7.294 (2.73), 7.722 (1.48), 7.733 (1.99), 7.749 (1.37), 12.614 (0.58).

中間體 216

N'-乙醯基-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-二胺脲



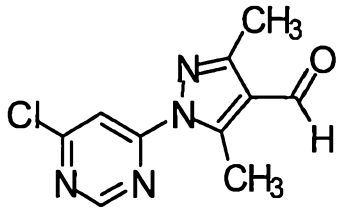
於 N,N-二甲基甲醯胺(8.3 mL)中的 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(500 mg, 1.08 mmol)與乙烷肼(241 mg, 3.25 mmol)溶液以 HATU (618 mg, 1.63 mmol)與 N,N-二異丙基乙基胺(570 µl, 3.3 mmol)處理並於室溫下攪拌一小時。以水稀釋混合物。所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 415 mg(72%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.006 (0.64), 0.300 (3.00), 0.308 (3.08), 0.430 (3.14), 0.446 (3.20), 1.078 (1.98), 1.092 (3.92), 1.106 (1.99), 1.178 (0.58), 1.188 (1.00), 1.193 (1.00), 1.203 (1.42), 1.212 (0.95), 1.217 (0.96), 1.227 (0.56), 1.882 (1.07), 1.907 (13.23), 2.015 (16.00), 2.293 (1.94), 2.691 (2.06), 2.733 (1.43), 2.774 (13.51), 2.891 (1.58), 3.363 (0.68), 3.376 (1.92), 3.390 (1.89), 3.404 (0.63), 3.838 (2.46), 3.850 (2.40), 7.258 (2.54), 7.276 (4.99), 7.293 (2.74), 7.734 (2.38), 8.519 (0.48), 9.726 (2.68), 9.893 (3.50).

中間體 217

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛



將 4,6-二氯嘧啶(6.30 g, 42.3 mmol)、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(5.00 g, 40.3 mmol)與碳酸銫(13.1 g, 40.3 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺中並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。接著倒至水(400 mL)上並再攪拌 30 min。以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並於乾燥器(dessicator)中乾燥整晚以產出所需產物，其係用於下一步驟中而未進一步純化(7.1 g, 68%純度, 48%產率)。

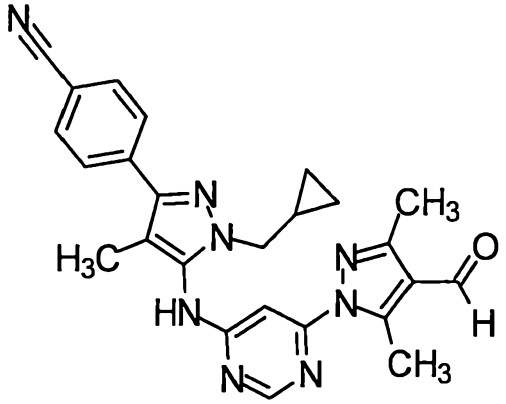
LC-MS (方法 11): R_t = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 236 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.44), 2.284 (0.49), 2.403 (0.64), 2.421 (0.45), 2.432 (0.60), 2.450 (16.00), 2.478 (2.29), 2.732

(0.75), 2.771 (0.56), 2.891 (0.89), 2.947 (0.58), 2.976 (15.72), 3.024 (1.91), 8.020 (2.96), 8.022 (2.99), 9.032 (2.87), 9.035 (2.85), 10.054 (6.02), 10.069 (0.82).

中間體 218

4-[1-(環丙基甲基)-5-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶裝填 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(96.9 mg, 384 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(100 mg, 423 μmol)與酚鈉(49.1 mg, 423 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.4 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(7.04 mg, 7.68 μmol)與 XantPhos(8.89 mg, 15.4 μmol)且反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 85°C 加熱整晚同時劇烈搖晃。在冷卻至環境溫度後，反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 0/100)且進一步藉由製備性 HPLC(管柱：Chromatorex C18; 250*30 mm, 10 μM，流速 100 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸)10/90 至 90/10)純化以產出所需產物(24 mg, 14%產率)。

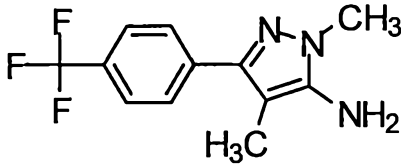
LC-MS (方法 11): R_t = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.29), 0.008 (2.64), 0.308 (2.58), 0.320 (2.81), 0.436 (2.67), 0.456 (2.80), 1.192 (0.71), 1.211 (1.07), 1.230 (0.75), 2.030 (0.43), 2.065 (16.00), 2.328 (0.93), 2.367 (0.73), 2.407

(2.23), 2.670 (0.84), 2.943 (14.84), 3.866 (3.62), 3.884 (3.85), 3.940 (2.51), 7.885 (1.10), 7.908 (13.70), 8.546 (0.51), 9.599 (0.42), 10.016 (3.38).

中間體 219

1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



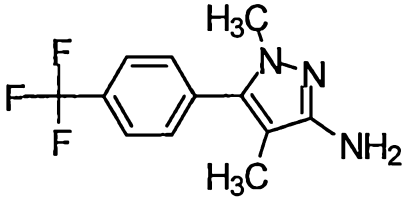
於氬氣氛圍下，將 2-甲基-3-側氧基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙腈(1.00 g, 4.40 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(24 mL)中並加入甲肼(230 µl, 4.4 mmol)與醋酸(250 µl, 4.4 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物。其之後濃縮且殘留物再溶解於乙醇(12 mL)中並藉由製備性 HPLC 純化(Daicel Chiralpak IF 5µm, 250 x 20 mm，流速：15 mL/min，等度正庚烷/乙醇 75/25，每 15 min 注射 350 µL)以產出所需產物(469 mg, 38%產率)連同 1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-胺(參見下述)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.157 (0.45), 1.909 (1.35), 2.033 (16.00), 3.313 (2.26), 5.037 (3.43), 7.698 (2.25), 7.718 (3.47), 7.795 (3.33), 7.816 (2.19).

中間體 220

1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-胺

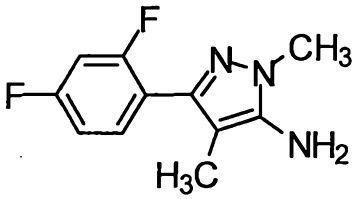


標題化合物係於合成 1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺期間呈副產物觀察到(參見上述)。其在藉由製備性 HPLC 純化之後(Daicel Chiralpak IF 5µm, 250 x 20 mm，流速：15 mL/min，等度正庚烷/乙醇 75/25，每 15 min 注射 350 µL)呈白色固體獲得(120 mg, 11%產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.39), 1.798 (16.00), 1.908 (0.59), 3.313 (7.17), 3.678 (0.17), 4.526 (2.20), 7.582 (2.82), 7.603 (3.27), 7.833 (3.37), 7.854 (2.90).

中間體 221

3-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



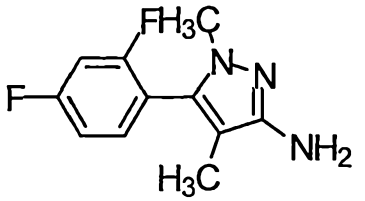
於氬氣氛圍下，將 3-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(2.00 g, 10.2 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(57 mL)中並加入甲肼(550 µl, 10 mmol)與醋酸(590 µl, 10 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物。其之後濃縮且殘留物再溶解於乙醇(12 mL)中並藉由製備性 HPLC 純化(Daicel Chiralpak IF 5µm, 250 x 20 mm，流速：15 mL/min，等度正庚烷/乙醇 75/25，每 15 min 注射 300 µL)以產出所需產物(1.93 g, 71%產率)連同 5-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(參見下述)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.66 min; MS (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.762 (15.97), 1.767 (16.00), 1.911 (4.69), 2.075 (1.15), 2.503 (6.48), 2.884 (0.46), 3.322 (3.24), 4.979 (6.91), 7.067 (1.05), 7.073 (1.10), 7.089 (2.21), 7.094 (2.28), 7.110 (1.22), 7.116 (1.24), 7.226 (1.18), 7.233 (1.07), 7.252 (1.99), 7.277 (1.18), 7.282 (1.07), 7.404 (1.33), 7.425 (2.62), 7.443 (2.61), 7.464 (1.17).

中間體 222

5-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺



標題化合物係於合成 3-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺期間呈副產物觀察到(參見上述)。其在藉由製備性 HPLC 純化之後(Daicel

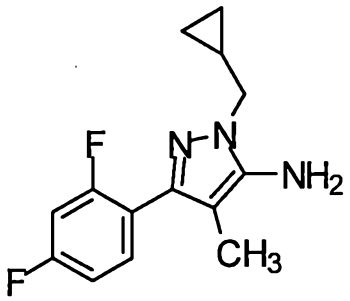
Chiralpak IF 5μm, 250 x 20 mm，流速：15 mL/min，等度正庚烷/乙醇 75/25，每 15 min 注射 300 μL)呈白色固體獲得(249 mg, 11%產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.16), 1.690 (16.00), 1.908 (0.65), 2.327 (0.24), 2.670 (0.29), 3.377 (14.94), 3.397 (0.28), 3.556 (0.26), 3.563 (0.24), 4.479 (3.40), 7.198 (0.60), 7.204 (0.65), 7.219 (1.32), 7.225 (1.41), 7.240 (0.76), 7.246 (0.80), 7.391 (0.74), 7.397 (0.74), 7.407 (0.91), 7.416 (1.33), 7.423 (2.05), 7.428 (1.76), 7.445 (2.13), 7.466 (0.73).

中間體 223

1-(環丙基甲基)-3-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



將 3-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(2.19 g, 11.2 mmol)與(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(2.24 g, 100%純度, 14.1 mmol)懸浮於 *2-丙醇*(23 mL)中並使反應混合物於回流下攪拌 3 h。之後濃縮至其原本體積 1/3，以飽和碳酸氫鈉水溶液小心淬熄並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相萃取物以鹽水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物溶解於二氯甲烷中，裝載於矽膠上並藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 100/0 至 40/60)以產出所需產物(1.58 g, 52%產率)。

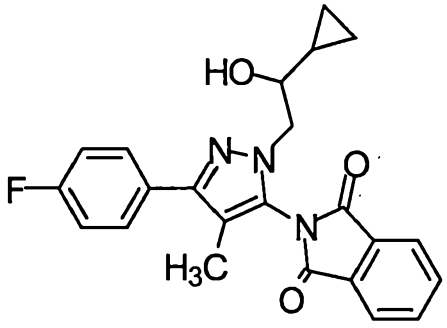
LC-MS (方法 9): R_t = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.328 (0.97), 0.341 (3.95), 0.344 (3.91), 0.353 (4.63), 0.366 (1.76), 0.402 (0.58), 0.418 (1.74), 0.427 (3.64), 0.431 (3.15), 0.438 (2.26), 0.448 (4.03), 0.451 (3.13), 0.463 (1.09), 1.170 (0.47), 1.175 (0.46), 1.182 (0.92), 1.190 (0.90), 1.194 (0.78), 1.202 (1.46), 1.210 (0.73), 1.214 (0.87), 1.219 (0.85), 1.222 (0.83), 1.234 (0.43), 1.770 (16.00), 1.776

(15.36), 3.651 (0.60), 3.793 (7.85), 3.810 (7.77), 3.934 (0.45), 4.935 (7.16), 4.996 (0.54), 7.072 (1.00), 7.078 (1.07), 7.094 (2.12), 7.100 (2.23), 7.115 (1.17), 7.121 (1.22), 7.228 (1.27), 7.235 (1.20), 7.252 (1.78), 7.255 (1.85), 7.258 (1.80), 7.278 (1.30), 7.285 (1.20), 7.420 (1.31), 7.437 (1.70), 7.441 (2.67), 7.458 (2.61), 7.463 (1.51), 7.480 (1.17).

中間體 224

2-{1-[(±)-2-環丙基-2-羥基乙基]-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(消旋物)

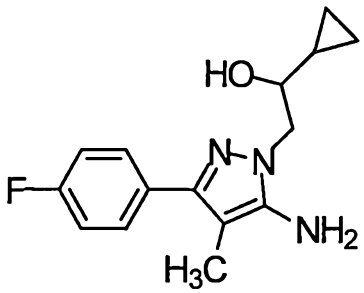


於氬氣氛圍下，將 2-[1-(2-環丙基-2-氧代乙基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(500 mg, 1.24 mmol)溶解於甲苯(8.0 mL)中並冷卻至-78°C。逐滴加入於甲苯(1.1 ml, 1.2 M, 1.4 mmol)中的DIBAl-H溶液。於完全加入之後，使反應混合物回溫至0°C並再攪拌1.75 h。加入第二等分的DIBAl-H (800µL, 1.2 m, 0.96 mmol)並再攪拌反應混合物1.5 h。其之後藉由添加羅雪鹽(Rochelle salt)水溶液(20%)淬熄並於環境溫度下攪拌整晚。混合物以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物其用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.37 min; MS (ESIneg): m/z = 404 $[M-H]^-$

中間體 225

(±)-2-[5-胺基-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]-1-環丙基乙醇(消旋物)



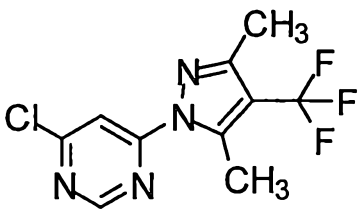
2-{1-[(2S)-2-環丙基-2-羥基乙基]-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(456 mg, 1.12 mmol)溶解於乙醇(16 mL)中且隨後加入肼單水合物(270 μL, 5.6 mmol)與醋酸(320 μL, 5.6 mmol)。加熱反應混合物以回流4 h。在冷卻至環境溫度後，以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯 80/20 至 0/100)以產出所需產物(186 mg, 77%純度, 46%產率)，並如此於下一步驟中使用。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.83), 0.008 (0.59), 0.124 (0.43), 0.134 (0.64), 0.146 (1.10), 0.151 (0.85), 0.159 (0.82), 0.163 (0.77), 0.252 (0.65), 0.258 (0.76), 0.265 (0.75), 0.271 (0.89), 0.284 (0.64), 0.293 (0.53), 0.351 (2.20), 0.356 (1.70), 0.371 (2.19), 0.377 (1.70), 0.825 (0.41), 0.832 (0.48), 0.845 (0.86), 0.852 (0.56), 0.857 (0.55), 0.864 (0.80), 0.876 (0.41), 1.983 (16.00), 3.266 (0.60), 3.274 (0.72), 3.285 (1.16), 3.296 (0.98), 3.885 (0.78), 3.904 (0.70), 3.920 (1.66), 3.939 (1.61), 3.971 (1.61), 3.981 (1.60), 4.006 (0.75), 4.016 (0.67), 4.859 (4.87), 5.019 (2.65), 5.031 (2.61), 7.164 (1.98), 7.186 (4.23), 7.203 (0.78), 7.208 (2.36), 7.569 (2.25), 7.575 (0.98), 7.584 (2.52), 7.591 (2.50), 7.600 (0.93), 7.606 (2.16), 7.930 (0.51), 8.366 (0.45).

中間體 226

4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶



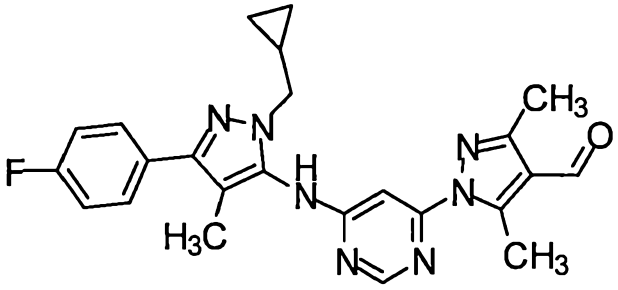
將 4,6-二氯嘧啶(4.54 g, 30.5 mmol)、3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑(5.00 g, 30.5 mmol)與碳酸銫(9.93 g, 30.5 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(18 mL)中並於環境溫度下攪拌整晚。將粗混合物倒至水(400 mL)上並再攪拌 30 min。以過濾收集沉澱的固體並以水清洗。其之後於真空乾燥箱中於 40°C 乾燥整晚以產出所需產物(6.10 g, 69%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.33 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.88), 0.006 (0.45), 1.231 (0.20), 1.996 (0.18), 2.003 (0.19), 2.080 (0.19), 2.096 (0.19), 2.192 (1.29), 2.216 (0.38), 2.283 (1.29), 2.348 (16.00), 2.350 (15.23), 2.364 (0.57), 2.374 (1.89), 2.376 (1.79), 2.521 (0.42), 2.525 (0.32), 2.638 (0.19), 2.733 (0.33), 2.793 (15.68), 2.796 (14.90), 2.842 (1.73), 2.844 (1.66), 2.892 (0.36), 8.004 (7.87), 8.006 (7.48), 8.260 (0.44), 9.028 (7.17), 9.029 (6.81), 9.100 (0.44).

中間體 227

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛



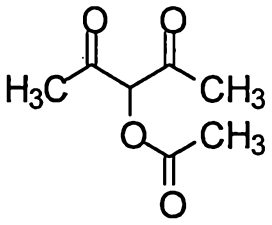
於氬氣氛圍下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.50 g, 6.11 mmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(1.59 g, 6.73 mmol)與酚鈉(781 mg, 6.73 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷(25 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(168 mg, 183 μmol)與 XantPhos(212 mg, 367 μmol)且反應混合物再次除氣 1 min 並於 90°C 加熱 2 h 同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物裝載於矽藻土上並藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 0/100)以產出不純的產物。此於 60°C 溶解於乙腈中且使溶液冷卻至環境溫

度整晚。沉澱固體以過濾收集且稍後與其他產物部分結合。濃縮濾液並藉由製備性 HPLC 純化(方法 3)以產出產物。之後結合兩個產物部分，獲得所需產物(286 mg, 10%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

中間體 228

2,4-二氧代戊-3-基醋酸酯



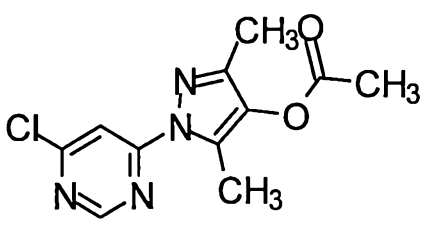
於 100ml 圓底燒瓶中加入二甲亞碸且其以 Ar 除氣。在氬氣氛圍下加入 3-氯戊烷-2,4-二酮(8.4 ml, 74 mmol)與鈉醋酸酯(6.10 g, 74.3 mmol)，而所形成的溶液於環境溫度下攪拌。在 3 h 之後，混合物以水稀釋(500 mL)並以飽和氯化銨清洗(注意：放熱！)，之後以二氯甲烷萃取(3x 40ml)。結合合併的有機相萃取物，以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。進一步於高度真空下乾燥所產生的液體整晚以移除殘餘的二甲亞碸以產出呈無色液體的所需產物(12.7 g, 90%純度, 97%產率)。

GC-MS (方法 15): R_t = 2.47 min; MS (EI): m/z = 158 (5), 116(77), 101 (18), 74 (100).

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.006 (0.83), 2.187 (8.60), 2.222 (16.00), 5.655 (2.46).

中間體 229

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基醋酸酯



於氬氣氛圍下，將 2,4-二氧代戊-3-基醋酸酯(7.1 ml, 88%純度, 70 mmol)與 4-氯-6-肼基嘧啶(11.2 g, 77.5 mmol)溶解於乙醇(100 mL)中。回流反應混

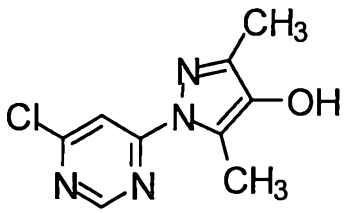
合物3 h。在冷卻至環境溫度後，加入水且反應混合物以固體碳酸氫鈉淬熄。其以二氯甲烷萃取(3x)。合併的有機相萃取物以鹵水清洗，經硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100g, 環己烷/醋酸乙酯 100/0 至 0/100)且進一步再藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100g, 環己烷/醋酸乙酯 100/0 至 60/40)以產出所需產物(7.59 g, 40%產率)連同皂化副產物 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(4.48 g, 28%產率, 參見下述)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.123 (14.63), 2.344 (16.00), 2.517 (14.59), 7.899 (3.66), 7.901 (3.58), 8.903 (3.35), 8.905 (3.23).

中間體 230

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇



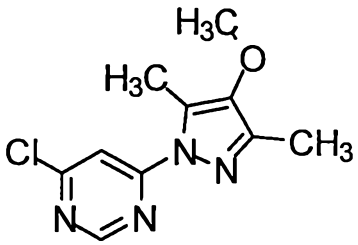
此化合物係在合成 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基醋酸酯期間所獲得之副產物，於快速管柱層析法後(SNAP Ultra 100g, 環己烷/醋酸乙酯 100/0 至 60/40)以產出標題化合物(4.48 g, 28%產率)。其亦可藉由以下程序製備：

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基醋酸酯(130 mg, 487 μmol)溶解於甲醇(10 mL)中並於 0°C 加入碳酸鉀(135 mg, 075 μmol)。於藉由添加飽和氯化銨溶液與水淬熄之前，攪拌反應混合物 5 min。其以醋酸乙酯萃取(3x)且合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(94 mg, 86%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

中間體 231

4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



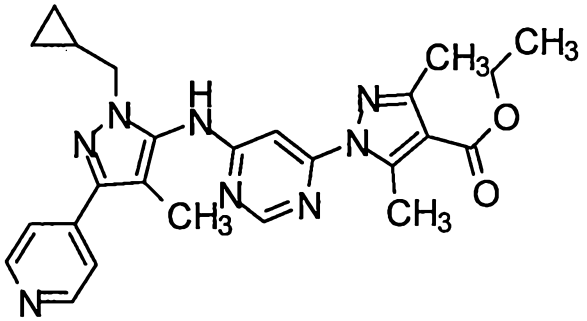
於氬氣氛圍下，1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(1.50 g, 6.68 mmol)溶解於二甲基甲醯胺中並以碘甲烷(0.50 mL, 8.0 mmol)與碳酸銫(2.61 g, 8.01 mmol)處理。於環境溫度下攪拌所形成的懸浮液整晚。加入水並以醋酸乙酯萃取沉澱的固體。有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100g, 環己烷/醋酸乙酯梯度)以產出所需產物(1.03 g, 64%產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.211 (0.56), 2.239 (12.18), 2.579 (12.12), 3.713 (0.75), 3.736 (16.00), 7.854 (2.75), 7.856 (2.71), 8.870 (2.40), 8.871 (2.36).

中間體 232

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯



將微波小瓶裝填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(318 mg, 95%純度, 1.08 mmol)、1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺(300 mg, 90%純度, 1.18 mmol)與酚鈉(137 mg, 1.18 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(3.4 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(19.7 mg, 21.5 μmol)與 XantPhos(24.9 mg, 43.0 μmol)並使反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 85°C 加熱整晚同時劇烈搖晃。

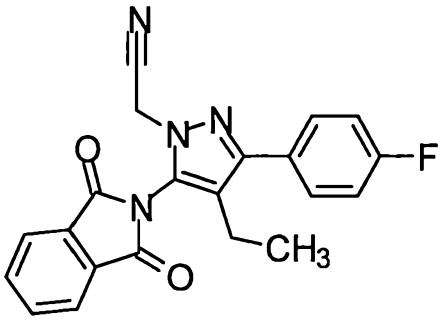
在冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物並濃縮。將殘留物再溶解於二甲亞碸中且藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 250*30 mm, 10 μM，流速100 mL/min，梯度：乙腈 /水(含有0.1%三氟醋酸)10/90至95/5)以產出所需產物(169 mg, 83%純度, 28%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.30), -0.008 (2.29), 0.008 (2.38), 0.146 (0.29), 0.335 (2.44), 0.346 (2.72), 0.423 (0.41), 0.432 (0.54), 0.457 (2.45), 0.476 (2.65), 0.517 (0.37), 1.204 (0.35), 1.216 (0.66), 1.223 (0.65), 1.235 (1.04), 1.246 (0.62), 1.254 (0.66), 1.266 (0.38), 1.291 (3.69), 1.309 (7.51), 1.326 (3.83), 1.339 (1.61), 1.357 (0.72), 2.157 (16.00), 2.261 (2.28), 2.328 (0.67), 2.384 (2.44), 2.485 (3.75), 2.671 (0.52), 2.711 (0.24), 2.918 (12.61), 3.047 (2.40), 3.926 (2.70), 3.944 (2.63), 3.990 (0.83), 4.007 (0.82), 4.233 (1.38), 4.251 (3.54), 4.269 (3.52), 4.286 (1.38), 4.299 (0.94), 4.317 (0.88), 4.334 (0.45), 8.126 (3.23), 8.141 (3.33), 8.411 (0.62), 8.429 (0.66), 8.535 (0.49), 8.692 (0.69), 8.801 (4.43), 8.818 (4.15), 9.401 (0.56), 9.578 (0.69), 9.596 (0.67), 9.675 (0.57).

中間體 233

2-[5-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)吡唑-1-基]乙腈



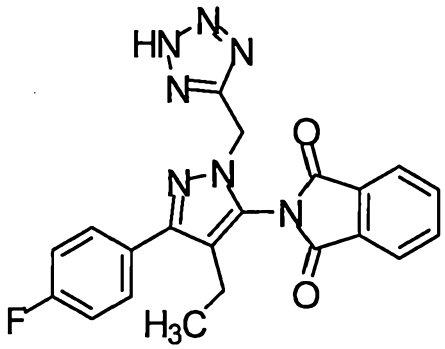
於氬氣氛圍下，2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.63 g, 4.86 mmol)溶解於乙腈(53 mL)中並加入溴乙腈(510 μl, 7.3 mmol)與碳酸銫(4.75 g, 14.6 mmol)。於 60°C 攪拌反應混合物 3.25 h。在冷卻至環境溫度後，沉澱物的鹽藉由過濾移除並將反應混合物濃縮至其原本體積的 1/5。加入水且以過濾收集沉澱的固體並藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 250*30 mm, 10 μM，流速 100 mL/min，梯度：乙

腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸) 10/90 至 90/10)。藉由靜置固體自濾液沉澱，其亦藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 250*30 mm, 10 μM，流速 100 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸)10/90 至 90/10)。結合含有產物的部分並冷凍乾燥以產出標題化合物(490 mg, 27%產率)連同位置異構化合物[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]乙腈(507 mg, 28%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

中間體 234

2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-(2H-四唑-5-基甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於氬氣氛圍下將[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]乙腈(350 mg, 935 μmol)與疊氮基(三甲基)矽烷(250 μl, 1.9 mmol)溶解於甲苯(6.7 mL)中並加入二正丁基氧化錫 (46.5 mg, 187 μmol)。加熱反應混合物至 125°C 浴溫整晚。在冷卻至環境溫度後，濃縮反應混合物且殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25 g, 二氯甲烷/甲醇梯度 95/5 至 60/40)以產出兩部分的所需產物：部分 1 (213 mg, 74%純度, 40%產率)及部分 2 (157 mg, 88%純度, 35%產率)。提供部分 2 的分析資料。就下一步驟而言，將兩部分結合並使用而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

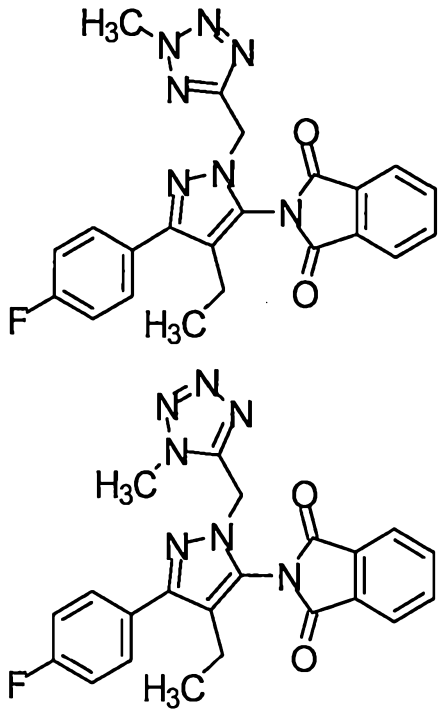
^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.23), -0.008 (1.91), 0.008 (1.67), 0.146 (0.20), 0.807 (0.68), 0.826 (1.62), 0.845 (0.75), 0.895 (6.76), 0.914 (16.00), 0.932 (7.02), 1.234 (0.31), 2.220 (0.19), 2.239 (0.56), 2.258 (0.54), 2.277 (0.20), 2.327 (0.51), 2.366 (0.17), 2.445 (1.85), 2.464 (5.78), 2.483

(6.41), 2.665 (0.38), 2.670 (0.52), 2.674 (0.39), 2.710 (0.16), 3.168 (3.75), 5.548 (1.49), 5.678 (10.99), 5.754 (1.38), 7.289 (4.19), 7.294 (1.46), 7.311 (8.76), 7.328 (1.56), 7.333 (4.69), 7.401 (0.37), 7.423 (0.79), 7.445 (0.46), 7.636 (0.44), 7.649 (0.49), 7.658 (0.44), 7.671 (0.41), 7.701 (4.54), 7.706 (1.98), 7.714 (5.01), 7.723 (4.69), 7.731 (1.82), 7.737 (4.15), 7.936 (0.49), 7.944 (0.54), 7.950 (0.52), 7.957 (0.89), 7.968 (0.63), 7.977 (4.69), 7.984 (5.26), 7.991 (4.84), 7.998 (9.00), 8.008 (1.70), 8.019 (0.59), 8.029 (1.40), 8.039 (8.48), 8.045 (4.67), 8.052 (5.19), 8.060 (4.42), 8.069 (0.41), 16.622 (0.16).

中間體 235

2-{4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

2-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-2-[(1-甲基四唑-5-基)甲基]吡唑-3-基]異吲哚啉-1,3-二酮



2-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-(2H-四唑-5-基甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(212 mg, 508 μmol)與碳酸鉀(140 mg, 1.02 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(1.0 mL)中並於氬氣下加入碘甲烷。於環境溫度下攪拌反應混合物 3 h。加入水並以醋酸乙酯萃取反應混合物(2x)。合併的有機相萃取物

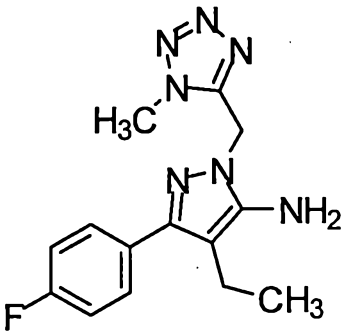
以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而所獲得的產物混合物(211 mg, 87%純度, 84%產率)為兩種位置異構物的混合物並於下一步驟中使用而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.34), 0.008 (2.62), 0.146 (0.33), 0.801 (0.42), 0.819 (0.92), 0.838 (0.50), 0.892 (2.70), 0.897 (2.22), 0.910 (6.21), 0.916 (4.74), 0.929 (2.91), 0.934 (2.14), 1.074 (0.21), 1.094 (0.37), 1.157 (0.83), 1.175 (1.73), 1.192 (0.91), 1.234 (0.68), 1.398 (1.60), 1.988 (3.08), 2.227 (0.26), 2.246 (0.35), 2.265 (0.23), 2.328 (0.51), 2.366 (0.19), 2.440 (0.69), 2.459 (2.51), 2.478 (3.64), 2.670 (0.63), 2.731 (12.62), 2.890 (16.00), 3.038 (1.03), 3.375 (0.37), 3.861 (1.23), 3.926 (1.18), 3.969 (10.10), 4.002 (0.27), 4.020 (0.74), 4.038 (0.76), 4.056 (0.25), 4.138 (0.91), 4.184 (0.37), 4.219 (13.76), 4.332 (1.47), 4.350 (0.36), 5.483 (0.62), 5.560 (6.33), 5.689 (0.54), 5.754 (0.97), 5.775 (4.74), 5.831 (0.43), 7.278 (2.55), 7.300 (5.13), 7.322 (2.76), 7.402 (0.36), 7.418 (0.30), 7.440 (0.20), 7.612 (0.36), 7.634 (0.28), 7.671 (1.52), 7.681 (2.21), 7.685 (2.24), 7.694 (2.83), 7.703 (2.24), 7.706 (1.53), 7.717 (1.61), 7.952 (2.08), 7.984 (2.80), 7.992 (3.25), 7.998 (3.47), 8.006 (5.02), 8.017 (1.05), 8.043 (0.85), 8.053 (5.13), 8.060 (3.15), 8.066 (3.36), 8.074 (2.81).

中間體 236

4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-胺



位置異構物 2-{4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮與 2-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-2-[(1-甲基四唑-5-基)甲基]吡唑-3-基]異吲哚啉-1,3-二酮(210 mg, 487 μmol)的混合物懸浮

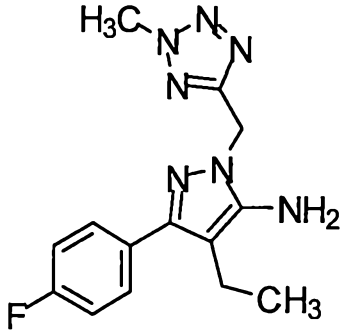
於乙醇中並加入肼單水合物(120 μL, 2.4 mmol)。回流反應混合物 3 h 並冷卻至環境溫度。反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物溶解於甲醇(14 mL)中藉由製備性 SFC 純化(Daciel Chiralpak AY-H 5μm, 250 x 20 mm，流速：80 mL/min，40°C，等度二氧化碳/乙醇 78/22，每 6 min 注射 0.5 mL)以產出呈第一溶析異構物的標題化合物(28.7 mg, 18%產率)(R_t=2.84 min)連同位置異構物(參見下述)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.43), 0.979 (2.48), 0.998 (5.91), 1.016 (2.59), 1.235 (0.24), 2.328 (0.20), 2.366 (0.16), 2.414 (0.76), 2.432 (2.29), 2.451 (2.27), 2.470 (0.77), 2.670 (0.22), 3.038 (0.18), 3.860 (0.18), 4.011 (16.00), 5.237 (3.73), 5.552 (7.90), 5.754 (3.63), 7.174 (1.63), 7.196 (3.43), 7.218 (1.87), 7.506 (1.90), 7.511 (0.77), 7.520 (2.12), 7.528 (1.94), 7.537 (0.70), 7.542 (1.70).

中間體 237

4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-胺



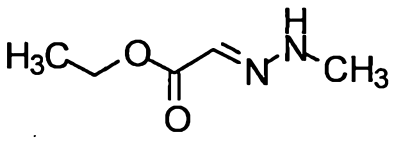
於合成 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-胺期間(參見上述)在藉由製備性 SFC 純化(Daciel Chiralpak AY-H 5μm, 250 x 20 mm，流速：80 mL/min，40°C，等度二氧化碳/乙醇 78/22，每 6 min 注射 0.5 mL)之後，獲得呈第二溶析異構物的標題化合物(R_t=4.30 min, 41 mg, 25%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.989 (2.55), 1.004 (5.88), 1.019 (2.58), 2.426 (0.73), 2.440 (2.32), 2.455 (2.24), 2.470 (0.73), 4.335 (16.00), 5.116 (4.01), 5.425 (7.36), 7.168 (1.72), 7.173 (0.60), 7.182 (0.83), 7.186 (3.51), 7.190 (0.73), 7.200 (0.65), 7.204 (1.89), 7.513 (1.89), 7.517 (0.78), 7.524 (2.09), 7.531 (1.89), 7.538 (0.74), 7.542 (1.64).

中間體 238

(2E)-(2-甲基肼基)醋酸乙基酯



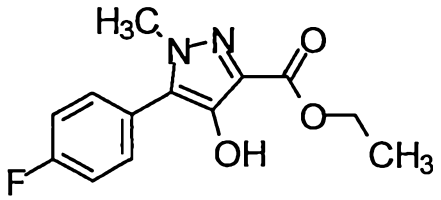
乙醛乙基酸(20 ml, 50%純度, 98 mmol)溶解於四氫呋喃(28 mL)中並冷卻至 0°C。逐滴加入甲肼(5.3 ml, 100 mmol)並於 0°C 攪拌反應混合物 30 min 並於環境溫度下攪拌整晚。濃縮反應混合物且將殘留物再溶解於甲苯中並再次濃縮(3 回合)。殘留物以甲基三級丁基醚研磨並於 0°C 攪拌 30 min。沉澱的固體以過濾收集，以冰冷甲基三級丁基醚清洗並乾燥以產出所需產物(9.47 g, 74%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.42 min; MS (ESIpos): m/z = 131 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.72), 0.008 (0.62), 1.186 (7.81), 1.203 (16.00), 1.221 (7.96), 2.788 (11.05), 2.798 (10.89), 3.264 (0.42), 4.076 (2.62), 4.094 (7.93), 4.112 (7.85), 4.130 (2.57), 6.534 (4.89), 8.811 (1.16).

中間體 239

5-(4-氟苯基)-4-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3 羧酸乙酯



於氬氣氛圍下，(2E)-(2-甲基肼基)醋酸乙酯(9.17 g, 70.5 mmol)溶解於醋酸正丁酯(270 mL)中並將溶液冷卻至 0°C。加入(4-氟苯基)(側氧基)乙醛單水合物(24.0 g, 141 mmol)、硫酸鎂 (18.2 g, 150 mmol)與醋酸(9.1 mL, 160

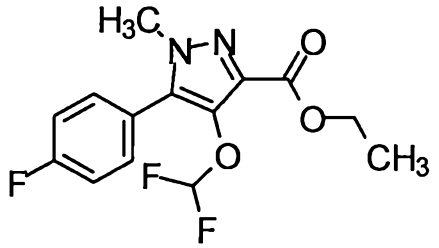
mmol)並使反應混合物回溫至環境溫度且攪拌 20 min。其之後加熱至 110°C 1 h。在冷卻至環境溫度後，藉由過濾移除固體並以醋酸乙酯清洗。濃縮濾液並以甲基三級丁基醚研磨。沉澱的固體以過濾收集且再進一步以甲基三級丁基醚清洗以產出呈白色固體的所需產物(14.0 g, 75%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 265 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.51), 0.008 (0.48), 1.279 (4.04), 1.296 (8.61), 1.314 (4.15), 3.791 (16.00), 4.258 (1.32), 4.276 (4.09), 4.293 (4.05), 4.311 (1.27), 7.332 (1.74), 7.337 (0.65), 7.348 (0.86), 7.354 (3.89), 7.371 (0.71), 7.376 (2.23), 7.540 (2.19), 7.546 (0.96), 7.554 (2.40), 7.562 (2.07), 7.571 (0.82), 7.576 (1.82), 8.391 (4.21).

中間體 240

4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3 羧酸乙酯

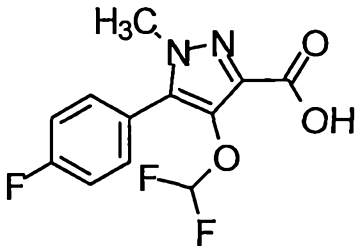


於氬氣氛圍下，將氫氧化鉀 (26.4 g, 470 mmol)溶解於水(120 mL)中且以乙腈(120 mL)處理所形成的溶液。當混合物變成均相時冷卻至 ca. -30°C (溫度盡可能低至仍可攪拌)。加入呈固體的 5-(4-氟苯基)-4-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3 羧酸乙酯(6.21 g, 23.5 mmol)，接著於 5 min 內逐滴加入[溴(二氟)甲基]磷酸二乙酯(8.3 ml, 47 mmol)。於 15 min 後，以氯化氫水溶液(2 N, 100 mL)中和反應混合物並以甲基三級丁基醚萃取(3x)。合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(7.87 g, 92%純度, 98%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm: 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.25 - 4.37 (m, 2 H), 6.76 - 7.15 (m, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 - 7.63 (m, 2 H).

中間體 241

4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸

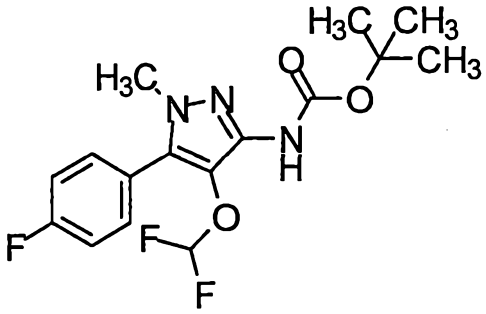


4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3羧酸乙酯(7.87 g, 83%純度, 20.8 mmol)溶解於四氫呋喃/甲醇(6:1, 141 mL)中並加入氫氧化鈉溶液(100 ml, 1.0 M, 100 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物 2 h。其之後藉由加入氯化氫水溶液(2 N)酸化並以二氯甲烷萃取(3x)。合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而所獲得的產物(6.11 g, 98%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.47 min; MS (ESIneg): m/z = 285 $[M-H]^-$

中間體 242

[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基甲酸三級丁基酯



*此反應係於安全爆炸遮罩後進行！*於氬氣氛圍下(氬氣流，開啟反應導管，無起泡器)，將 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸(1.33 g, 95%純度, 4.41 mmol)與三乙基胺(860 µl, 6.2 mmol)溶解於甲苯中並加入聯苯疊氮基磷酸酯(1.1 ml, 5.3 mmol)。當加入三級丁醇(20 ml, 210 mmol)時，於環境溫度下攪拌反應混合物 1 h。之後加熱反應混合物至 80°C 整晚。在冷卻至環境溫度後，加入水(3 mL)與三甲基膦溶液(7.1 ml, 1.0 M, 7.1 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物 1 h。其之後以飽和碳酸氫鈉水

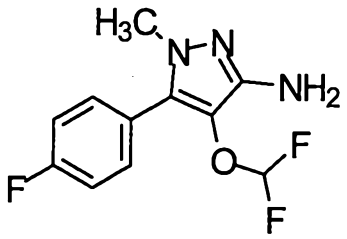
溶液稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相萃取物以飽和碳酸氫鈉水溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而所獲得的所需產物(1.81 g, 72%純度, 83%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.32 min; MS (ESIneg): m/z = 356 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm: 1.43 (s, 9 H), 3.66 (s, 3 H), 6.51 - 6.93 (t, J = 74 Hz, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 7.49 - 7.61 (m, 2 H), 8.88 - 8.96 (m, 1 H).

中間體 243

4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺



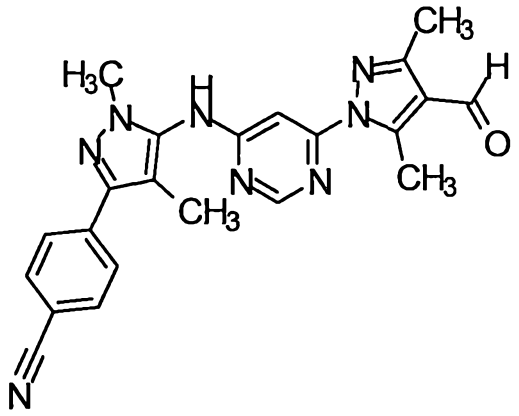
[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基甲酸三級丁基酯(1.81 g, 5.07 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中並加入三氟醋酸(10 mL)。於環境溫度下攪拌反應混合物 1 h。濃縮反應混合物且殘留物再懸浮於二氯甲烷中並再次濃縮(3 回合)。殘留物溶解於乙腈/水中並藉由製備性HPLC純化(管柱：Chromatorex C18; 200*40 mm, 10 μM，流速 100 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸) 10/90 至 90/10)以產出所需產物(609 mg, 46%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z =

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 3.49 (s, 3 H), 4.63 - 4.70 (m, 2 H), 6.71 (t, *J*=75.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H).

中間體 244

4-(5-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



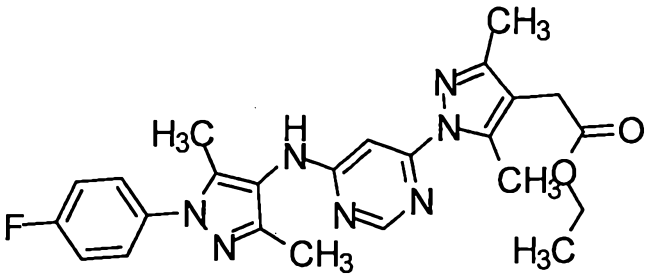
將微波小瓶填裝 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(625 mg, 85%純度, 2.24 mmol)與 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(524 mg, 2.47 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(6.5 ml, 76 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(61.7 mg, 67.3 μmol)與 XantPhos(77.9 mg, 135 μmol)並將反應混合物再次除氣 1 min 且加熱至 85°C。於此溫度加入酚鈉(287 mg, 2.47 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，以氯化氫稀釋反應混合物並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物懸浮於乙腈中並放置整晚。所生成的沉澱物以過濾收集以乙腈清洗並乾燥以產出 300 mg(31%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.74 min; MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.052 (0.44), 2.080 (13.39), 2.471 (1.17), 2.941 (11.95), 2.959 (0.73), 3.014 (0.96), 3.481 (0.74), 3.570 (1.22), 7.340 (0.73), 7.380 (0.75), 7.460 (0.98), 7.464 (1.09), 7.477 (0.83), 7.488 (0.48), 7.780 (0.48), 7.793 (0.50), 7.812 (0.44), 7.820 (0.54), 7.896 (16.00), 8.559 (0.62), 9.685 (1.44), 10.017 (3.25), 10.059 (0.42).

中間體 245

[1-(6-{[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯



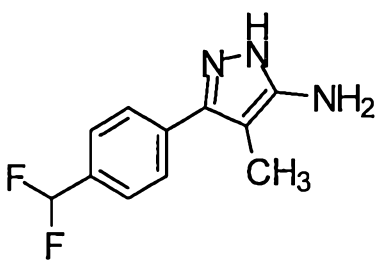
將微波小瓶填裝[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋乙酯(255 mg, 866 μmol)、1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(230 mg, 85%純度, 953 μmol)與酚鈉(111 mg, 953 μmol)並將內容物懸浮於1,4-二噁烷(4.2 ml, 49 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(10.3 mg, 11.3 μmol)與 XantPhos(15.0 mg, 26.0 μmol)且反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 85°C 加熱整晚同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物並藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流速：75 mL/min / 溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00 - 5.50 min = 10% B，17.65 - 19.48 min = 95% B，19.66 min = 10% B)以產出所需產物(85.0 mg, 19%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.165 (3.44), 1.183 (7.00), 1.200 (3.53), 1.647 (0.58), 1.999 (1.51), 2.077 (16.00), 2.121 (3.22), 2.177 (11.00), 2.564 (13.98), 3.468 (4.41), 4.047 (1.02), 4.065 (3.01), 4.082 (2.98), 4.100 (1.00), 7.300 (0.41), 7.333 (1.70), 7.355 (3.56), 7.377 (2.18), 7.397 (0.61), 7.592 (1.54), 8.401 (0.62), 8:867 (2.24).

中間體 246

3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



於乙醇(15 ml)中的 3-[4-(二氟甲基)苯基]-2-甲基-3-側氧丙腈(1.45 g, 6.92 mmol)溶液以 8B]處理並於 95°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混

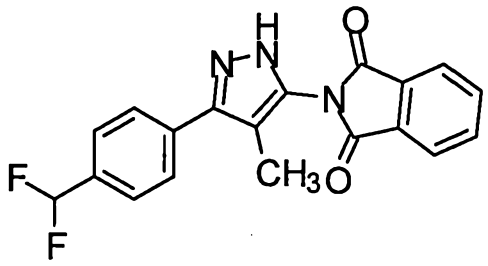
合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 1.44 g(86.7%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.004 (16.00), 4.579 (0.44), 6.906 (1.13), 7.046 (2.28), 7.186 (1.05), 7.601 (2.04), 7.621 (3.71), 7.666 (3.98), 7.686 (2.10).

中間體 247

2-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

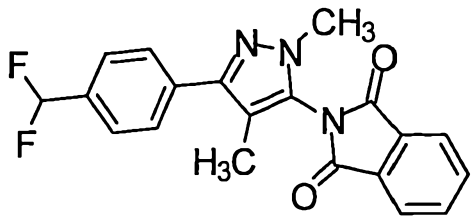


於醋酸(5.0 ml, 87 mmol)中的 3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(765 mg, 3.43 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(761 mg, 5.14 mmol)溶液於 140°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，以水稀釋混合物。所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 1.12 g(92%)所需產物。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.912 (0.79), 2.046 (16.00), 2.083 (1.98), 3.328 (1.01), 6.972 (2.11), 7.112 (4.41), 7.252 (1.89), 7.724 (2.90), 7.744 (5.10), 7.789 (5.02), 7.809 (2.93), 7.885 (0.45), 7.904 (0.55), 7.946 (3.81), 7.954 (4.61), 7.960 (4.98), 7.968 (7.03), 7.978 (1.55), 8.003 (1.33), 8.012 (5.98), 8.020 (4.71), 8.026 (4.48), 8.034 (3.55), 8.053 (0.85), 8.073 (0.67), 10.072 (1.23), 13.517 (2.37).

中間體 248

2-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



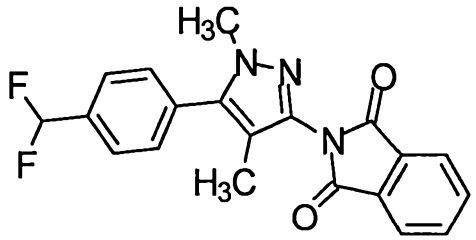
於二甲基甲醯胺(16 ml, 210 mmol)中的 2-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.82 g, 5.15 mmol)溶液以碳酸銫(3.36 g, 10.3 mmol)與碘甲烷(640 µl, 10 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。將混合物倒入飽和氯化銨溶液中。所生成的沉澱物以過濾收集、乾燥並藉由急速層析法純化(管柱：SNAP Ultra 50 g/溶劑：99%二氯甲烷/1%醋酸乙酯至 13%醋酸乙酯)以產出 404 mg 所需產物(21%)與其位置異構物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.88 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.851 (16.00), 1.990 (0.66), 3.317 (10.47), 7.006 (1.16), 7.146 (2.41), 7.285 (1.05), 7.687 (2.38), 7.708 (4.32), 7.754 (4.01), 7.774 (2.22), 7.939 (2.04), 7.947 (2.38), 7.953 (2.57), 7.961 (3.77), 7.971 (0.74), 7.996 (0.67), 8.006 (3.89), 8.014 (2.62), 8.019 (2.50), 8.027 (2.08).

中間體 249

2-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



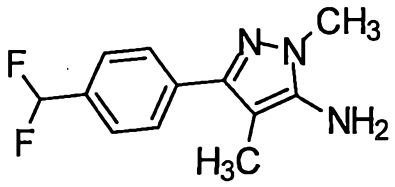
於二甲基甲醯胺(16 ml, 210 mmol)中的 2-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(1.82 g, 5.15 mmol)溶液以碳酸銫(3.36 g, 10.3 mmol)與碘甲烷(640 µl, 10 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。將混合物倒入飽和氯化銨溶液中。所生成的沉澱物以過濾收集、

乾燥並藉由急速層析法純化(管柱：SNAP Ultra 50 g/溶劑：99%二氯甲烷/1%醋酸乙酯至 13%醋酸乙酯)以產出 314 mg 所需產物(17%)與其位置異構物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

中間體 250

3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



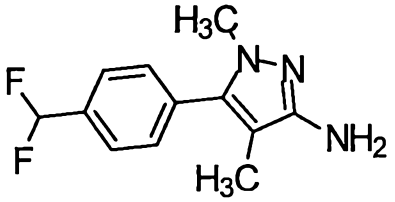
於乙醇(10 mL)中的 2-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(400 mg, 1.09 mmol)溶液以肼單水合物(265 µL, 5.4 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 263 mg(77%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.790 (16.00), 4.495 (3.95), 6.961 (1.16), 7.100 (2.33), 7.240 (1.11), 7.492 (3.46), 7.512 (4.19), 7.675 (4.01), 7.695 (3.31).

中間體 251

5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺



於乙醇(10 mL)中的 2-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(300 mg, 817 µmol)溶液以肼單水合物(199 µL, 4.1 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉

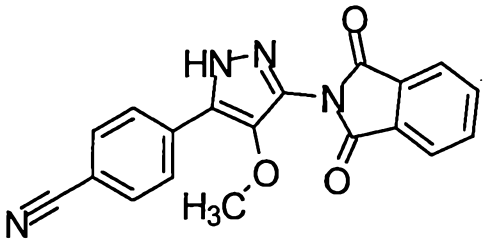
溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 186 mg(90%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.67 min; MS (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.017 (16.00), 3.320 (3.68), 4.995 (4.91), 6.886 (1.07), 7.026 (2.15), 7.166 (1.00), 7.546 (2.56), 7.566 (3.25), 7.707 (3.65), 7.727 (2.82).

中間體 252

4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



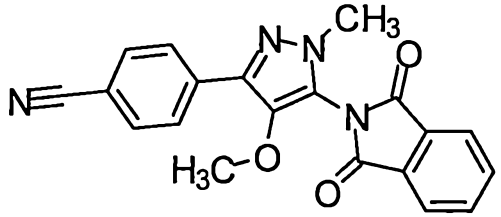
於醋酸(120 ml)中的 4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈(9.00 g, 42.0 mmol)與2-苯并呋喃-1,3-二酮(9.33 g, 63.0 mmol)溶液於125°C整晚攪拌。在冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物，剩下的殘留物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 17.0 g(定量產率)所需的粗產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.909 (0.49), 1.988 (0.47), 2.053 (0.43), 2.075 (1.90), 3.170 (0.79), 3.319 (1.33), 3.641 (2.16), 3.663 (13.07), 3.714 (0.78), 7.572 (1.52), 7.580 (1.71), 7.586 (1.86), 7.594 (2.46), 7.604 (0.46), 7.661 (1.86), 7.670 (1.53), 7.675 (1.52), 7.684 (1.19), 7.871 (0.44), 7.892 (0.60), 7.972 (4.39), 7.996 (16.00), 8.019 (3.30), 8.042 (5.43), 8.049 (4.80), 8.062 (3.46), 8.081 (1.80), 8.089 (1.35), 8.094 (1.37), 8.102 (0.98), 13.770 (1.58).

中間體 253

4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



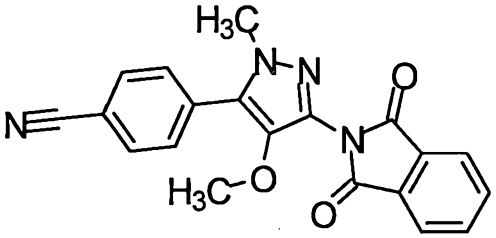
於二甲基甲醯胺(150 ml, 2.0 mol)中的 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(17.0 g, 49.4 mmol)溶液以碳酸銫(32.2 g, 98.7 mmol)與碘甲烷(6.1 ml, 99 mmol)處理。攪拌混合物整晚。過濾混合物並倒入飽和氯化銨溶液中。所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥。粗產物藉由急速層析法純化(管柱；SNAP Ultra 100g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1)以產出 8.50 g(45%)所需產物連同其位置異構物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.87 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 3.313 (14.52), 3.653 (16.00), 7.906 (2.79), 7.928 (3.98), 7.997 (1.95), 8.004 (2.16), 8.010 (2.23), 8.018 (3.16), 8.029 (4.58), 8.051 (2.95), 8.072 (0.44), 8.082 (3.00), 8.089 (2.10), 8.096 (2.08), 8.103 (1.84).

中間體 254

4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



於二甲基甲醯胺(150 ml, 2.0 mol)中的 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(17.0 g, 49.4 mmol)溶液以碳酸銫(32.2 g, 98.7 mmol)與碘甲烷(6.1 ml, 99 mmol)處理。攪拌混合物整晚。過濾混合物並倒入飽和氯化銨溶液中。所生成的沉澱物以過濾收集，以水清

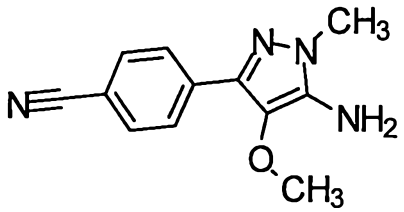
洗並乾燥。粗產物藉由急速層析法純化(管柱；SNAP Ultra 100g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 40:1)以產出 2.62 g(15%)所需產物連同其位置異構物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.70 min; MS (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 3.315 (8.51), 3.505 (16.00), 7.822 (2.98), 7.843 (3.54), 7.962 (1.65), 7.970 (1.86), 7.975 (1.92), 7.983 (2.88), 7.993 (0.52), 8.031 (4.55), 8.038 (2.29), 8.045 (3.19), 8.049 (3.38).

中間體 255

4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



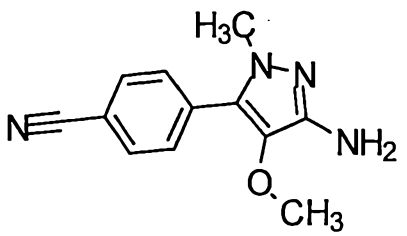
於乙醇(260 ml, 4.4 mol)中的 4-[5-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(8.50 g, 23.7 mmol)溶液以肼單水合物(5.8 ml, 120 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 5.85 g(定量產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 3.317 (4.36), 3.634 (16.00), 5.163 (3.96), 7.801 (3.08), 7.817 (1.33), 7.822 (4.15), 7.949 (4.22), 7.966 (1.18), 7.970 (3.09).

中間體 256

4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



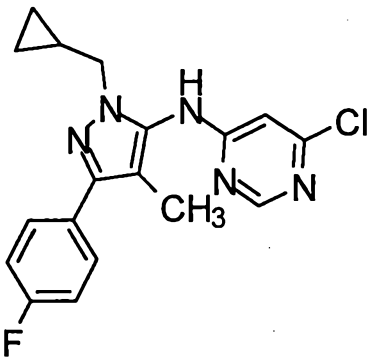
於乙醇(100 ml, 1.7 mol)中的 4-[3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈(2.62 g, 7.31 mmol)溶液以肼單水合物(1.8 ml, 37 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 1.62 g(97%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.075 (0.47), 3.316 (16.00), 4.643 (11.51), 7.654 (9.72), 7.658 (3.74), 7.675 (11.10), 7.941 (11.15), 7.962 (9.25).

中間體 257

6-氯-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



於二甲基甲醯胺(4.0 ml, 52 mmol)中的 4,6-二氯嘧啶(128 mg, 856 µmol)與 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(210 mg, 856 µmol)溶液以二甲基甲醯胺(4 mL)與碘化鈉(154 mg, 1.03 mmol)處理並於 125°C 攪拌兩天。在冷卻至室溫後，混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x40 mm / 流速：75 mL/min / 溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00 - 5.50 min = 10% B，17.65 - 19.48 min = 95% B，19.66 min = 10% B)以產出 85.0 mg 所需產物(28%)。

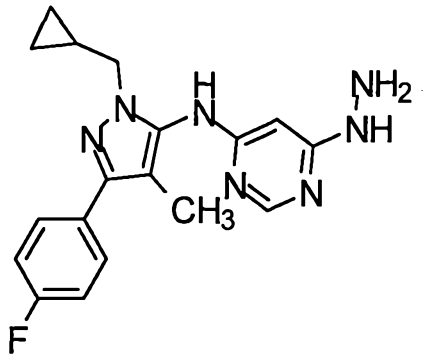
LC-MS (方法 10): R_t = 1.93 min; MS (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.272 (0.73), 0.281 (0.77), 0.415 (0.87), 0.435 (0.93), 1.165 (0.41), 1.981 (6.27), 3.568 (16.00), 3.807

(0.87), 3.824 (0.84), 7.244 (0.93), 7.267 (1.95), 7.289 (1.03), 7.703 (0.60), 7.718 (0.75), 7.724 (0.74), 7.739 (0.57).

中間體 258

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-肼基嘧啶-4-胺

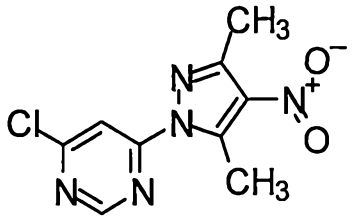


於 1,4-二噁烷(1.5 ml)中的 6-氯-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺(83.2 mg, 233 μmol)溶液以水合肼(1:1)(34 μl, 700 μmol)處理並於 70°C 攪拌整晚。由於轉換未完全完成加入額外 3 當量的肼單水合物(34 μL, 697 μmol)並將其於 70°C 再攪拌一晚。在冷卻至室溫後，加入第三次 6 當量的的肼單水合物(68 μL, 1.39 mmol)並於 70°C 持續攪拌 3 天。混合物在減壓下濃縮以產出 95.0 mg(81%)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.87 min; MS (ESIneg): m/z = 352 $[M-H]^-$

中間體 259

4-氯-6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



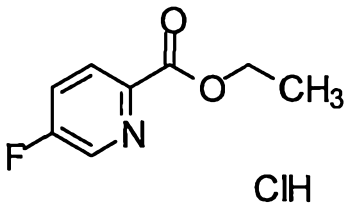
將 4,6-二氯嘧啶(2.22 g, 14.9 mmol)、3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑(2.00 g, 14.2 mmol)與碳酸銫(4.62 g, 14.2 mmol)懸浮於二甲基甲醯胺(9 mL)中並於環境溫度下攪拌反應混合物 2.5 h。其之後倒在水上並再攪拌 5 min。以過濾收集沉澱的固體，進一步以水清洗並於真空乾燥箱中以 40°C 乾燥整晚。因而所獲得的所需產物(2.98 g, 67%純度, 53%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 254 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.525 (15.69), 3.029 (16.00), 3.087 (9.88), 8.077 (3.32), 8.079 (3.24), 8.309 (1.11), 8.311 (1.09), 9.091 (2.92), 9.093 (2.82), 9.220 (1.09), 9.222 (1.05).

中間體 260

5-氟吡啶-2 羧酸乙酯氯化氫鹽



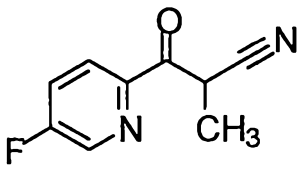
將 5-氟吡啶-2-羧酸(5.00 g, 35.4 mmol)懸浮於亞硫醯氯(15 ml, 210 mmol)中並回流 30 分鐘。在冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物。將剩下的殘留物再溶解於乙醇中並回流兩小時在冷卻至環境溫度後，濃縮混合物，將殘留物懸浮於乙醚中且所產生的結晶材料以過濾收集， 以乙醚清洗並乾燥以產出 4.20 g(58%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 170 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.006 (2.46), 1.322 (7.79), 1.336 (16.00), 1.351 (7.74), 4.331 (2.56), 4.345 (7.69), 4.359 (7.52), 4.374 (2.39), 7.900 (1.30), 7.906 (1.35), 7.918 (2.64), 7.924 (2.67), 7.935 (1.48), 7.941 (1.48), 8.143 (2.14), 8.152 (2.15), 8.161 (1.88), 8.170 (1.79), 8.716 (3.64), 8.722 (3.45).

中間體 261

3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3-側氧丙腈



於四氫呋喃(76 ml, 940 mmol)中的 5-氟吡啶-2 羧酸乙酯氯化氫(1:1)(6.15 g, 29.9 mmol)與丙腈(3.2 ml, 45 mmol)溶液以雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液(76 ml, 1.0 M 於四氫呋喃中, 76 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物

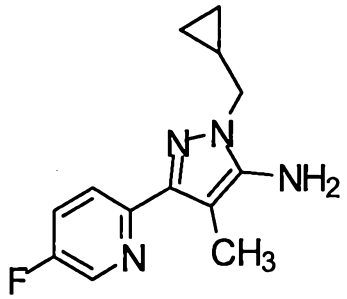
整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取一次。丟棄有機相。以氯化氫酸化水相並以二氯甲烷萃取(2x)。合併的有機相以水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 4.15 g(61%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 179 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.508 (15.88), 1.526 (16.00), 1.785 (1.31), 1.910 (8.45), 5.111 (1.32), 5.129 (3.96), 5.148 (3.92), 5.166 (1.28), 7.861 (1.55), 7.873 (1.88), 7.890 (1.31), 7.974 (1.26), 7.980 (1.31), 7.996 (2.67), 8.002 (2.67), 8.017 (1.61), 8.023 (1.52), 8.119 (0.59), 8.131 (0.59), 8.142 (0.40), 8.160 (2.82), 8.172 (2.93), 8.182 (2.38), 8.193 (2.19), 8.619 (0.41), 8.625 (0.41), 8.693 (2.10), 8.807 (4.74), 8.812 (4.53).

中間體 262

1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺

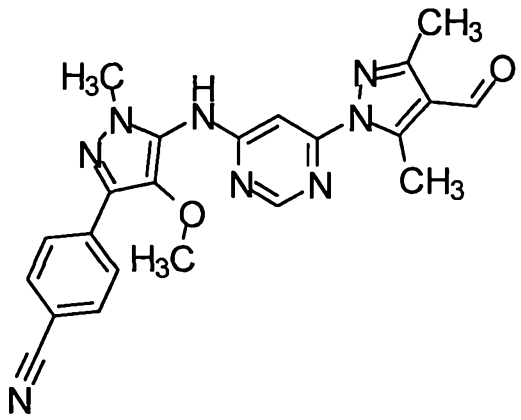


於乙醇(18 ml)中的 3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3-側氧丙腈(1.50 g, 8.42 mmol)溶液以(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(2.68 g, 16.8 mmol)處理並於 95°C 攪拌整晚。混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 908 mg(44%)與未知副產物呈混合物的所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

中間體 263

4-(5-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



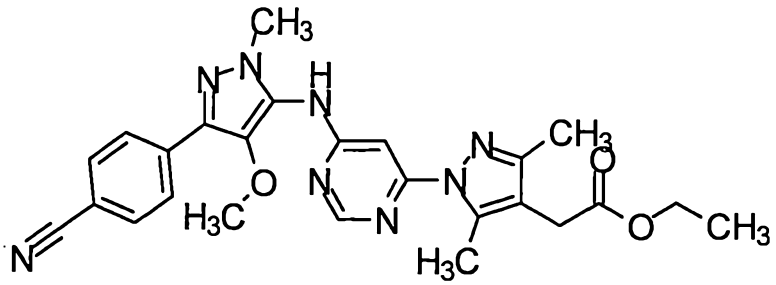
將微波小瓶填裝 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(300 mg, 76%純度, 963 μmol)與 4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(242 mg, 1.06 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(3.5 ml, 41 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(26.5 mg, 28.9 μmol)與 XantPhos(33.4 mg, 57.8 μmol)並使反應混合物再次除氣 1 min 且加熱至 85°C。於此溫度並加入酚鈉(123 mg, 1.06 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，將反應混合物放置整晚並藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00min = 90% B)以產出所需產物(135g, 31%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.647 (0.66), 2.447 (1.99), 2.948 (16.00), 2.971 (1.74), 3.316 (9.14), 3.630 (0.64), 3.662 (14.64), 3.702 (0.64), 5.755 (6.78), 7.366 (0.56), 7.382 (0.63), 7.396 (0.63), 7.870 (4.51), 7.890 (5.78), 8.030 (6.18), 8.051 (4.92), 8.590 (2.28), 9.028 (0.42), 9.709 (1.79), 10.019 (5.08), 10.050 (0.61).

中間體 264

[1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯



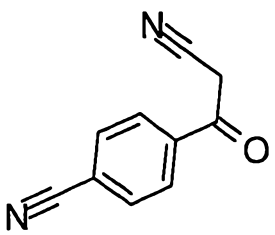
將微波小瓶填裝 [1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(117 mg, 398 μmol)與 4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(100 mg, 438 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(6.0 ml, 70 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(10.9 mg, 11.9 μmol)與 XantPhos(13.8 mg, 23.9 μmol)且使反應混合物再次除氣 1 min 並加熱至 85°C。於此溫度並加入酚鈉(50.9 mg, 438 μmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 6 小時同時劇烈攪拌。在冷卻至環境溫度後，反應以氯化氫稀釋混合物並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相以水與鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由急速層析法純化(管柱：SNAP Ultra 10 g, 溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 80:20)以產出所需產物(80.0 mg, 36%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.171 (3.32), 1.185 (6.90), 1.199 (3.36), 2.143 (2.44), 2.588 (10.58), 3.485 (3.99), 3.581 (2.38), 3.636 (2.81), 3.656 (6.30), 3.730 (16.00), 4.057 (0.95), 4.071 (2.86), 4.086 (2.83), 4.100 (0.91), 5.754 (2.09), 7.802 (0.49), 7.820 (0.64), 7.871 (2.76), 7.874 (1.12), 7.884 (1.27), 7.888 (3.43), 7.952 (0.63), 7.969 (0.50), 8.037 (2.99), 8.054 (2.35), 8.503 (0.95), 9.521 (1.11).

中間體 265

4-(氰基乙醯基)苯甲腈



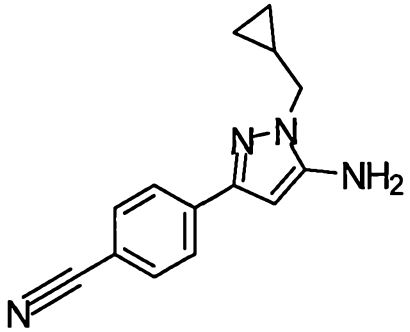
於四氫呋喃(38 ml, 470 mmol)中的 4-氰基苯甲酸乙酯(5.00 g, 28.5 mmol)溶液以三級丁醇鉀(6.41 g, 57.1 mmol)處理。於環境溫度下攪拌混合物 5 分鐘且接著加入乙腈(1.5 ml, 29 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物兩小時。於冰浴冷卻下以氯化氫(2.0 M)稀釋混合物並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。剩下的殘留物懸浮於乙醚中；所生成的沉澱物以過濾收集，以乙醚清洗並乾燥以產出 4.24 g(87%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.10 min; MS (ESIneg): m/z = 169 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.72), 0.008 (0.71), 4.805 (13.54), 5.046 (1.01), 5.419 (1.07), 7.844 (0.86), 7.863 (1.32), 7.904 (0.71), 7.925 (2.18), 7.943 (0.95), 7.971 (1.27), 7.978 (1.21), 7.988 (0.78), 7.993 (1.86), 8.006 (0.61), 8.048 (1.80), 8.070 (14.52), 8.074 (16.00), 8.095 (2.68).

中間體 266

4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



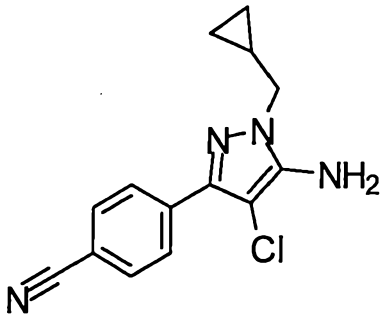
於 2-丙醇(45 ml)中的 4-(氰基乙醯基)苯甲腈(4.24 g, 24.9 mmol)與(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(5.94 g, 37.4 mmol)溶液回流整晚。在冷卻至環境溫度後在減壓下減少一半混合物體積；接著加入乙醚且收集過濾所生成的沉澱物，以乙醚清洗並乾燥以產出 4.07 g(64%)所需產物。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.493 (11.98), 0.510 (16.00), 1.303 (0.52), 1.318 (1.19), 1.335 (1.47), 1.350 (1.14), 1.367 (0.53), 2.507 (5.85), 4.071 (3.81), 4.088 (2.39), 6.187 (1.83), 7.214 (0.55), 7.918 (5.85), 7.939 (7.51), 8.032 (0.44), 8.063 (4.28), 8.075 (2.66), 8.082 (2.60).

中間體 267

4-[5-胺基-4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



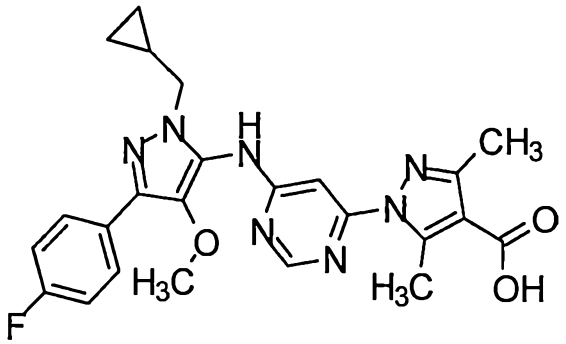
於乙腈(50 ml, 950 mmol)中的 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(4.07 g, 17.1 mmol)溶液以 1-氯吡咯啶-2,5-二酮(2.74 g, 20.5 mmol)處理並於環境溫度下攪拌整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將剩下的殘留物懸浮在乙醚中，所產生的沉澱物以乙醚清洗並乾燥以產出 1.78 g 所需產物。在減壓下濃縮濾液並藉由急速層析法在矽膠上純化(溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 10:1)以產出 1.90 g。總共獲得 3.68 g 所需產物(76%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.78 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.371 (0.46), 0.383 (0.51), 0.480 (0.41), 2.073 (4.07), 2.419 (0.60), 2.565 (16.00), 3.169 (12.34), 3.656 (0.48), 3.880 (0.74), 3.897 (0.72), 7.862 (0.62), 7.883 (0.84), 7.987 (0.85), 8.008 (0.61).

中間體 268

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸



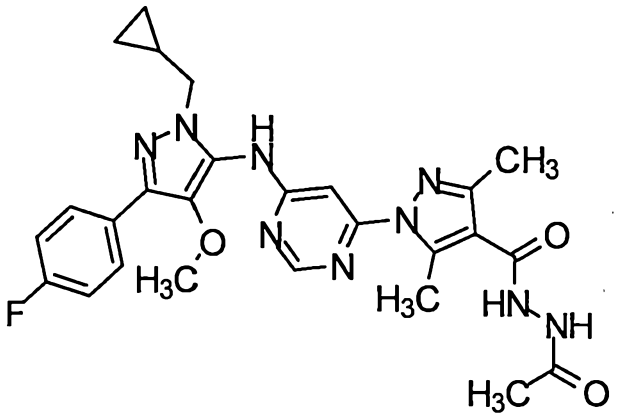
於四氫呋喃(4.6 ml, 57 mmol)中的 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(350 mg, 692 µmol)溶液以氫氧化鋰水溶液處理(3.5 ml, 1.0 M, 3.5 mmol)並於環境溫度下攪拌整晚並於回流溫度再攪拌一晚。在冷卻至室溫後，混合物以水稀釋並以氯化氫酸化。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。剩下的殘留物懸浮於乙腈中，所生成的沉澱物以過濾收集，以乙腈清洗並乾燥以產出 326 mg(82%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.296 (0.87), 0.308 (3.43), 0.321 (3.71), 0.333 (1.08), 0.431 (1.08), 0.442 (2.80), 0.444 (2.81), 0.461 (2.97), 0.476 (0.76), 1.180 (0.42), 1.192 (0.75), 1.199 (0.75), 1.211 (1.05), 1.222 (0.72), 1.229 (0.76), 2.325 (0.87), 2.359 (8.59), 2.813 (5.74), 2.911 (16.00), 3.511 (1.55), 3.641 (0.79), 3.777 (2.79), 3.793 (2.71), 6.572 (1.46), 6.758 (0.54), 6.779 (0.56), 7.153 (0.51), 7.245 (2.31), 7.267 (4.55), 7.289 (2.49), 7.882 (2.16), 7.896 (2.73), 7.903 (2.69), 7.918 (2.11), 8.315 (1.57), 8.544 (1.12), 9.841 (1.06).

中間體 269

N'-乙醯基-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-二胺脲



於二甲基甲醯胺(3.0 ml, 39 mmol)中的 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(331 mg, 83%純度, 575 µmol)與乙烷肼(128 mg, 1.73 mmol)溶液以 HATU (328 mg, 863 µmol)與 N,N-二異丙基乙基胺(300 µl, 1.7 mmol)處理並於環境

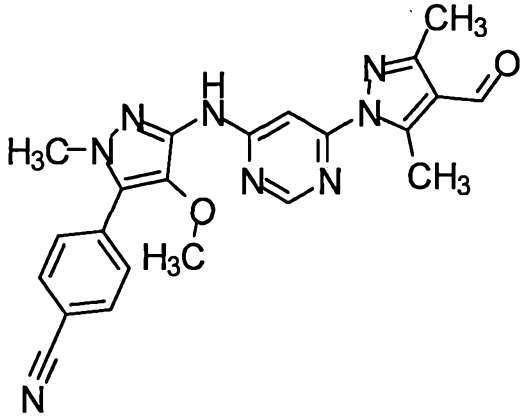
溫度下攪拌整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將剩下的殘留物懸浮於二氯甲烷中，以過濾收集所生成的沉澱物，以二氯甲烷清洗並乾燥以產出 255 mg(83%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.85), 0.008 (0.92), 0.291 (0.85), 0.302 (3.71), 0.306 (3.30), 0.317 (3.98), 0.328 (1.30), 0.433 (1.13), 0.443 (2.96), 0.447 (2.96), 0.452 (1.70), 0.463 (3.22), 0.467 (2.95), 0.479 (0.93), 1.170 (0.40), 1.183 (0.77), 1.189 (0.76), 1.201 (1.21), 1.213 (0.72), 1.220 (0.76), 1.233 (0.43), 1.879 (1.16), 1.904 (15.07), 2.286 (3.56), 2.690 (1.38), 2.776 (16.00), 2.891 (0.43), 3.316 (8.23), 3.568 (2.81), 3.774 (2.64), 3.791 (2.62), 5.754 (2.51), 7.246 (2.89), 7.268 (5.85), 7.290 (3.07), 7.883 (2.44), 7.898 (2.93), 7.905 (2.86), 7.919 (2.35), 8.542 (1.28), 9.562 (0.55), 9.732 (0.94), 9.895 (1.87).

中間體 270

4-(3-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



將微波小瓶填裝 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(291 mg, 76%純度, 936 µmol)與 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈(235 mg, 1.03 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(3.4 ml, 40 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(25.7 mg, 28.1 µmol)與 XantPhos(32.5 mg, 56.2 µmol)並使反應混合物再次除氣 1 min 並加熱至 85°C。於此溫度加入酚鈉(120 mg, 1.03 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分

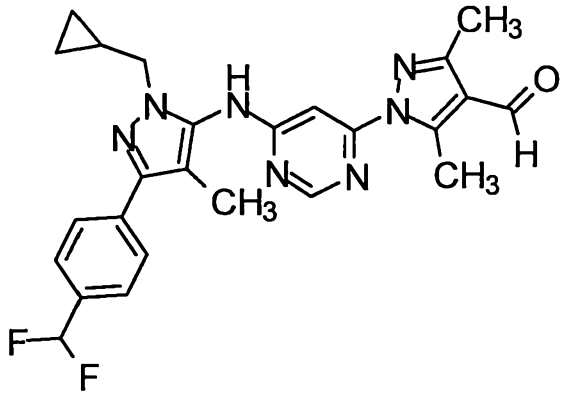
鐘同時劇烈攪拌。混合物放置於環境溫度下整晚，反應混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x40 mm / 流速：75 mL/min / 溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00 - 5.50 min = 10% B，17.65 - 19.48 min = 95% B，19.66 min = 10% B)以產出所需產物(73 mg, 18%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.67 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.62), 2.074 (0.96), 2.409 (11.88), 2.930 (13.78), 3.540 (0.78), 3.567 (16.00), 3.579 (0.42), 3.769 (0.72), 3.786 (13.57), 7.287 (3.14), 7.776 (3.54), 7.780 (1.48), 7.793 (3.98), 8.007 (4.16), 8.011 (1.51), 8.020 (1.59), 8.024 (3.47), 8.549 (2.48), 9.665 (0.71), 10.014 (5.80).

中間體 271

1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛



將微波小瓶填裝 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(408 mg, 76%純度, 1.31 mmol)與 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(400 mg, 1.44 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(5.0 ml, 58 mmol)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二亞苄基丙酮)二鈀(36.0 mg, 39.3 µmol)與 XantPhos(45.5 mg, 78.7 µmol)並使反應混合物再次除氣 1 min 並加熱至 85°C。於此溫度加入酚鈉(167 mg, 1.44 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈攪拌。於環境溫度下將混合物放置整晚，過濾反應混合物且藉由製備性 HPLC (方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm /

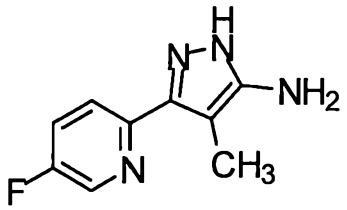
流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00min = 90% B)及進一步以急速層析法純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g, 溶劑：92%二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66%醋酸乙酯)以產出所需產物(175 mg, 28%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.25 - 0.35 (m, 2H), 0.38 - 0.54 (m, 2H), 1.13 - 1.29 (m, 1H), 2.00 - 2.11 (m, 3H), 2.52 - 2.57 (m, 3H), 2.86 - 2.99 (m, 3H), 3.80 - 3.91 (m, 2H), 6.88 - 7.48 (m, 2H), 7.53 - 7.69 (m, 2H), 7.79 - 7.95 (m, 2H), 8.41 - 8.72 (m, 1H), 9.40 - 9.75 (m, 1H), 9.92 - 10.05 (m, 1H).

中間體 272

3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



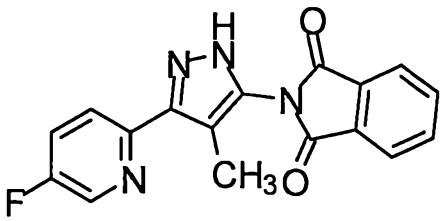
於乙醇(2.7 ml)中的 3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3-側氧丙腈(225 mg, 1.26 mmol)溶液以水合肼(1:1)(120 µl, 2.5 mmol)處理並於 95°C 攪拌整晚。在冷卻至室溫後，混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 37.8 mg(13%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.45 min; MS (ESIpos): m/z = 193 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.113 (16.00), 7.741 (1.12), 7.747 (1.19), 7.762 (2.21), 7.768 (1.48), 7.776 (1.48), 7.786 (0.49), 8.134 (1.75), 8.557 (1.88), 8.564 (1.91).

中間體 273

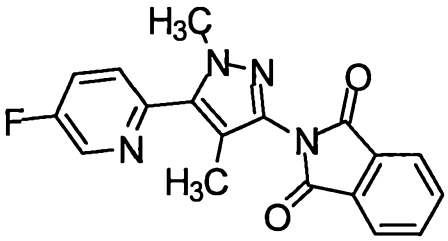
2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於醋酸(25 ml, 440 mmol)中的 3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.75 g, 9.11 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(2.02 g, 13.7 mmol)溶液於 140°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，以水稀釋混合物。所生成的沉澱物以過濾收集，以水清洗並乾燥以產出 3.15 g(96%)所需產物。

中間體 274

2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



於二甲基甲醯胺(30 ml, 390 mmol)中的 2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(3.10 g, 9.62 mmol)溶液以碳酸銫(6.27 g, 19.2 mmol)與碘甲烷(1.2 ml, 19 mmol)處理。攪拌混合物整晚。過濾混合物並倒至飽和氯化銨溶液上。所生成的沉澱物以過濾收集以水清洗並乾燥。粗產物使用急速層析法(管柱：SNAP Ultra 50 g, 溶劑：96%二氯甲烷/4%醋酸乙酯至 34%醋酸乙酯)及進一步以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 580 mg 所需產物(18%)與其位置異構物。

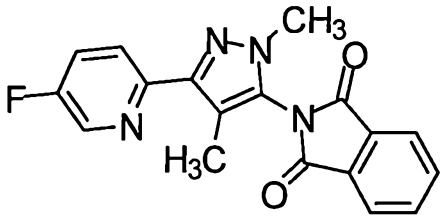
LC-MS (方法 10): R_t = 1.64 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.940 (15.51), 3.939 (16.00), 7.783 (1.11), 7.790 (1.16), 7.797 (1.38), 7.804 (1.33), 7.923 (0.83), 7.928 (0.89), 7.938 (1.54), 7.943 (1.72), 7.948 (2.58), 7.953 (3.12), 7.957 (3.28), 7.962 (3.69),

7.968 (0.52), 8.005 (0.48), 8.011 (3.78), 8.016 (2.65), 8.020 (2.69), 8.025 (2.43), 8.800 (2.29), 8.805 (2.26).

中間體 275

2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



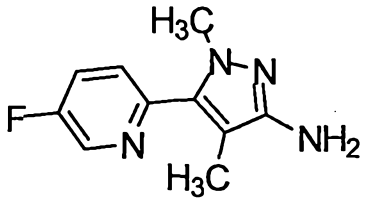
於 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml, 390 mmol)中的 2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(3.10 g, 9.62 mmol)溶液以碳酸銫(6.27 g, 19.2 mmol)與碘甲烷(1.2 ml, 19 mmol)處理。攪拌混合物整晚。過濾混合物並沖洗(purged)入飽和氯化銨溶液中。所生成的沉澱物以過濾收集以水清洗並乾燥。粗產物使用急速層析法(管柱：SNAP Ultra 50 g, 溶劑：96%二氯甲烷/4%醋酸乙酯至 34%醋酸乙酯)及進一步以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 212 mg 所需產物(6%)與其位置異構物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.82 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.178 (16.00), 3.321 (5.42), 5.753 (0.59), 7.778 (0.61), 7.783 (0.65), 7.793 (1.29), 7.798 (1.35), 7.807 (0.71), 7.812 (0.73), 7.976 (2.33), 7.980 (2.50), 7.984 (2.67), 7.990 (4.16), 7.998 (1.68), 8.006 (1.23), 8.013 (1.18), 8.043 (0.46), 8.049 (3.38), 8.055 (2.65), 8.059 (2.52), 8.064 (2.32), 8.611 (2.36), 8.616 (2.35).

中間體 276

5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺



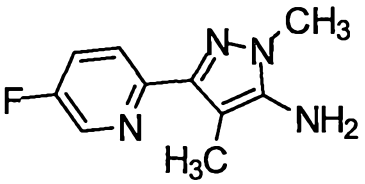
於乙醇(7 mL)中的 2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(206 mg, 612 μmol)溶液以肼單水合物(137 μL, 2.8 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 108 mg(86%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 207 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.870 (16.00), 3.315 (6.20), 3.587 (0.43), 4.494 (3.22), 7.557 (1.20), 7.566 (1.20), 7.574 (1.36), 7.583 (1.29), 7.826 (0.87), 7.832 (0.91), 7.844 (1.62), 7.850 (1.65), 7.861 (0.77), 7.867 (0.78), 8.699 (2.25), 8.705 (2.17).

中間體 277

3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



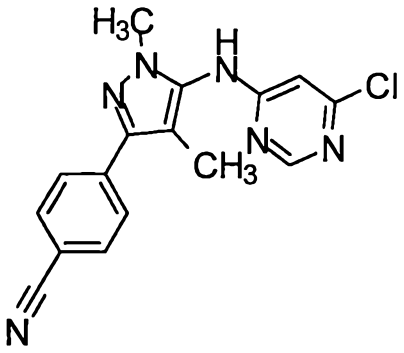
於乙醇(20 mL)中的 2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(747 mg, 2.22 mmol)溶液以肼單水合物(540 μl, 11.1 mmol)處理並於 90°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 322 mg(67%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.49 min; MS (ESIpos): m/z = 207 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.748 (0.57), 2.139 (15.49), 3.590 (16.00), 4.978 (4.23), 7.634 (0.65), 7.640 (0.67), 7.652 (1.39), 7.658 (1.40), 7.670 (0.78), 7.676 (0.76), 7.840 (1.31), 7.849 (1.32), 7.857 (1.12), 7.867 (1.04), 8.499 (2.25), 8.505 (2.12).

中間體 278

4-{5-[(6-氯嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈

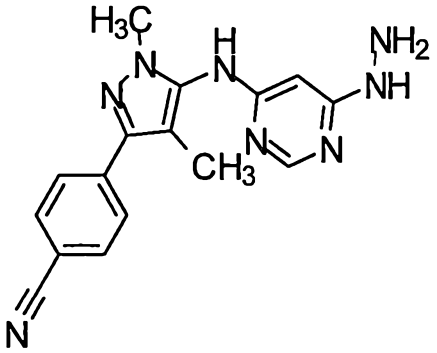


於二甲基甲醯胺(4.4 ml, 57 mmol)中的 4,6-二氯嘧啶(140 mg, 942 μmol)與 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(200 mg, 942 μmol)溶液以 N,N-二異丙基乙基胺(180 μl, 1.0 mmol)與碘化鈉(169 mg, 1.13 mmol)處理。於 125°C 攪拌所產生的混合物三天。在冷卻至環境溫度後，混合物藉由製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流速：75 mL/min / 溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00 - 5.50 min = 10% B，17.65 - 19.48 min = 95% B，19.66 min = 10% B)以產出 74.0 mg(24%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

中間體 279

4-{5-[(6-肼基嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



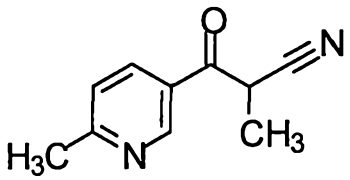
於 1,4-二噁烷(1.4 ml)中的 4-{5-[(6-氯嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈(73.0 mg, 225 μmol)與水合肼(1:1)(33 μl, 670 μmol)溶液於 70°C 攪拌整晚。由於未觀察到完全轉換，分批(in portions)於一星期內再加入總共 19 當量的水合肼(208 μL, 4.27 mmol)。於 80°C 持續攪拌。在冷卻至

室溫後，在減壓下濃縮混合物以產出 92.0 mg(64%)粗產物其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

中間體 280

2-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-側氧丙腈



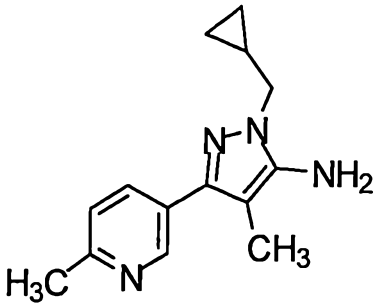
對在冰浴中冷卻之四氫呋喃(48 ml, 590 mmol)中的 6-甲基吡啶-3 羧酸甲酯(3.43 g, 22.7 mmol)與丙腈(2.1 ml, 29 mmol)溶液逐滴加入於四氫呋喃(29 ml, 1.0 M, 29 mmol)中之雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 且於室溫下攪拌反應混合物整晚。於冰浴中冷卻反應混合物並加入另外的丙腈(0.81 ml, 11 mmol)接著逐滴加入於四氫呋喃(11.3 ml, 1.0 M, 11.3 mmol)中的雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 且之後於室溫下再攪拌反應 3 h。以冰冷水淬熄反應 ，之後*在真空內*移除有機相溶劑。殘留物以水稀釋(110 ml)，以 4N 氯化氫酸化至 pH 4-5 並以甲基三級丁基醚萃取三次。以硫酸鈉乾燥合併的有機相並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷:甲醇 60:1, 管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)且以戊烷清洗殘留物以產出 3.15 g(100%純度, 80%產率)所需產物。NMR 所測定之標的化合物於溶液中與其互變異構物為約 1:1 混合物。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 175 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.008 (0.41), 1.025 (0.41), 1.106 (2.24), 1.188 (0.42), 1.470 (8.27), 1.488 (8.34), 1.680 (2.51), 1.869 (16.00), 2.520 (15.02), 2.576 (14.43), 3.077 (0.73), 5.108 (0.67), 5.126 (2.07), 5.144 (2.05), 5.162 (0.65), 7.351 (2.11), 7.371 (2.30), 7.477 (2.06), 7.497 (2.17), 7.812 (1.62), 7.817 (1.65), 7.832 (1.49), 7.838 (1.52), 8.232 (1.53), 8.238 (1.55), 8.253 (1.46), 8.259 (1.46), 8.591 (2.43), 8.596 (2.40), 9.048 (2.36), 9.053 (2.32), 10.997 (1.22).

中間體 281

1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺



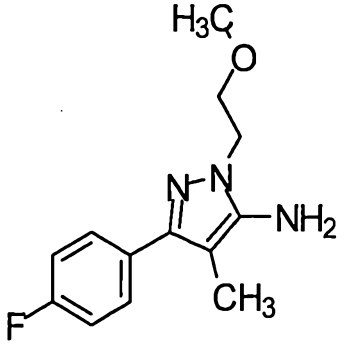
對內部溫度 80°C 在 2-丙醇(7.5 ml, 97 mmol)中之外消旋-2-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-側氧丙腈(500 mg, 2.87 mmol)緩慢加入(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(502 mg, 3.16 mmol)且回流加熱反應整晚。*在真空內*濃縮冷卻之反應，殘留物溶解於水中且加入固體碳酸氫鈉直到溶液為 pH 7。水溶液以醋酸乙酯萃取三次且以硫酸鈉乾燥合併的有機相並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷:甲醇 40:1, 管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)以產出 555 mg(100%純度, 80%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.335 (0.53), 0.348 (2.52), 0.360 (2.95), 0.372 (0.95), 0.414 (0.95), 0.423 (2.21), 0.433 (1.37), 0.443 (2.41), 0.459 (0.51), 1.187 (0.68), 1.206 (0.89), 1.217 (0.59), 1.982 (16.00), 2.466 (12.89), 3.801 (4.40), 3.818 (4.34), 4.951 (5.35), 5.754 (0.46), 7.233 (2.01), 7.253 (2.15), 7.802 (1.68), 7.807 (1.53), 7.822 (1.57), 7.827 (1.43), 8.632 (2.85), 8.636 (2.67).

中間體 282

3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



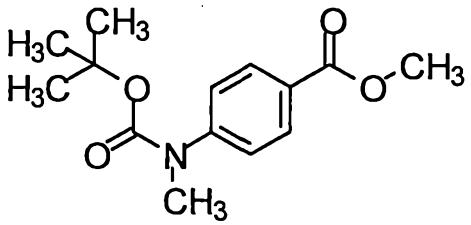
對內部溫度 80°C 在 2-丙醇(64 ml, 840 mmol)中之外消旋-3-(4-氟苯基)-2-甲基-3-側氧丙腈(4.38 g, 24.7 mmol)緩慢加入(2-甲氧基乙基)肼草酸酯(1:1)(4.90 g, 27.2 mmol)並回流加熱反應 3.5 h。過濾冷卻之反應混合物並*在真空內*濃縮。將殘留物溶解於醋酸乙酯中，以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至 pH 7 並以醋酸乙酯萃取三次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(梯度於環己烷中之醋酸乙酯 15%至 100%，管柱：Biotage SNAP Ultra 100 g)以產出 2.34 g(100%純度, 38%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.236 (1.58), 1.973 (13.74), 3.252 (16.00), 3.508 (1.01), 3.613 (2.09), 3.625 (4.42), 3.637 (2.24), 4.052 (2.20), 4.064 (4.13), 4.075 (1.95), 4.889 (4.34), 7.172 (1.83), 7.190 (3.67), 7.208 (1.97), 7.581 (2.03), 7.592 (2.42), 7.598 (2.28), 7.609 (1.86).

中間體 283

4-[(三級丁氧羰基)(甲基)胺基]苯甲酸甲酯



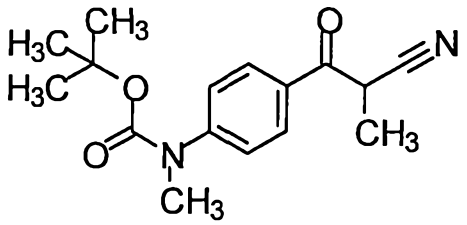
對在四氫呋喃(48 ml, 590 mmol)中之 4-(甲基胺基)苯甲酸甲酯(3.99 g, 24.1 mmol)加入二碳酸二-三级丁基酯(5.8 ml, 25 mmol)與 N,N-二甲基吡啶-4-胺(295 mg, 2.41 mmol)且於室溫下攪拌反應整晚。之後以醋酸乙酯稀釋反應混合物，以水清洗兩次，以飽和氯化鈉水溶液清洗一次，之後有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(於環己烷中醋酸乙酯的梯度，管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)以產出 2.79 g(100%純度, 44%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.420 (16.00), 3.310 (2.45), 3.840 (5.81), 7.440 (1.41), 7.462 (1.53), 7.905 (1.63), 7.909 (0.53), 7.922 (0.51), 7.927 (1.44).

中間體 284

外消旋-三級丁基[4-(2-氰基丙醯基)苯基]甲胺甲酸酯



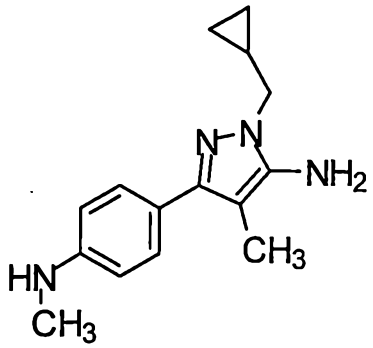
對在冰浴中冷卻之四氫呋喃(21 ml, 260 mmol)中的 4-[(三級丁氧羰基)(甲基)胺基]苯甲酸甲酯(2.68 g, 10.1 mmol)與丙腈(1.4 ml, 20 mmol)溶液逐滴加入於四氫呋喃(21 ml, 1.0 M, 21 mmol)中之雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 且於室溫下反應混合物攪拌 1 h。以冰冷水淬熄反應，且之後*在真空內*移除有機相溶劑。以水稀釋殘留物，以二氯甲烷萃取三次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮以產出部分標的化合物(1.015 g, 80%純度)。水相後續以 4N 氯化氫酸化至 pH 4 並以二氯甲烷萃取三次及以甲基三級丁基醚萃取一次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮以產出 2.31 g(100%純度, 79%產率)所需產物。NMR 所測定之標的化合物於溶液中與其互變異構物為約 2:1 混合物。

LC-MS (方法 9): R_t = 1.00 min; MS (ESIneg): m/z = 287 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.416 (4.56), 1.436 (16.00), 1.464 (2.96), 1.482 (2.95), 1.856 (1.42), 3.217 (1.60), 3.262 (6.12), 5.101 (0.71), 5.119 (0.70), 7.396 (0.49), 7.506 (0.68), 7.513 (1.56), 7.535 (1.62), 7.980 (1.59), 8.001 (1.45).

中間體 285

1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



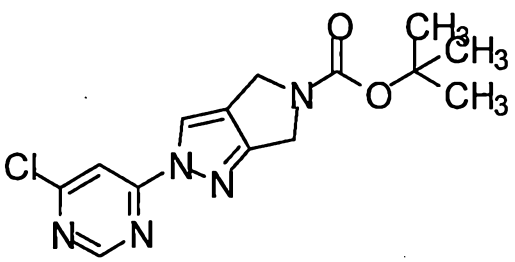
對內部溫度 80°C 在 2-丙醇(4.3 ml, 56 mmol)之[4-(2-氰基丙醯基)苯基]甲基胺基甲酸三級丁基酯(476 mg, 1.65 mmol)緩慢加入(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(289 mg, 1.82 mmol)並回流加熱反應 3.5 h。過濾冷卻之反應混合物並*在真空內*濃縮。將殘留物溶解於醋酸乙酯中，以水稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化至 pH 7 並以醋酸乙酯萃取三次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷:甲醇 60:1, 管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g)以產出 259 mg(100%純度, 61%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.321 (0.65), 0.330 (2.34), 0.333 (2.23), 0.340 (2.56), 0.350 (0.88), 0.400 (0.99), 0.407 (2.10), 0.411 (1.78), 0.416 (1.22), 0.423 (2.20), 0.426 (1.68), 0.436 (0.56), 1.166 (0.54), 1.172 (0.57), 1.174 (0.61), 1.181 (0.82), 1.188 (0.52), 1.191 (0.50), 1.195 (0.48), 1.934 (16.00), 2.674 (6.36), 2.684 (6.17), 3.164 (0.62), 3.175 (0.62), 3.747 (3.97), 3.760 (3.86), 4.746 (4.99), 5.581 (0.98), 5.591 (0.97), 5.751 (1.08), 6.520 (3.97), 6.537 (4.01), 7.303 (4.27), 7.320 (3.87).

中間體 286

2-(6-氯嘧啶-4-基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)羧酸三級丁基酯



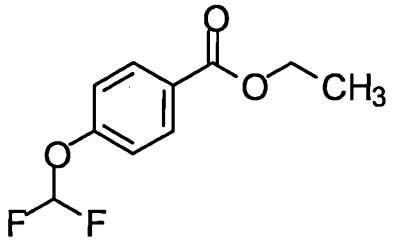
於氬氣氛圍下對在二甲基甲醯胺(3.4 ml)中之 4,6-二氯嘧啶(674 mg, 4.52 mmol)加入 2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)羧酸三級丁基酯(946 mg, 4.52 mmol)與碳酸銫(1.47 g, 4.52 mmol)且於室溫下攪拌反應整晚。將反應倒在水(25 ml)上並攪拌 60 分鐘。過濾沉澱物並藉由 HPLC 純化(方法 20)以產出 748 mg(100%純度, 51%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.10 min; MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.466 (16.00), 4.400 (1.20), 4.427 (1.38), 4.456 (1.47), 4.477 (1.29), 7.884 (0.67), 7.903 (0.79), 8.467 (0.69), 8.493 (0.62), 8.925 (1.44).

中間體 287

4-(二氟甲氧基)苯甲酸乙酯



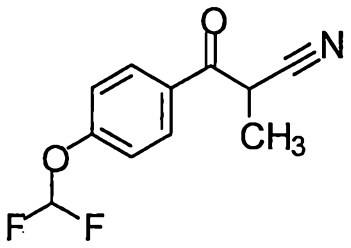
對在-10°C 之乙醇(53 ml)逐滴加入亞硫醯氯(1.03 ml, 14.1 mmol)，將溫度一直維持在 0°C 下。於 0°C 攪拌 10 分鐘之後，加入 4-(二氟甲氧基)苯甲酸(500 mg, 2.66 mmol)並回流攪拌反應整晚。冷卻之反應混合物以水稀釋並*在真空內*移除乙醇。以 2N 氫氧化鈉鹼化水相至 pH 7，以二氯甲烷萃取三次且合併的有機相之後以飽和氯化鈉水溶液清洗，以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮以產出 578 mg(100%純度, 100%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.99 min; 化合物並未電離(ionize)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.302 (7.48), 1.320 (16.00), 1.337 (7.72), 4.287 (2.40), 4.305 (7.40), 4.322 (7.35), 4.340 (2.32), 7.210 (2.52), 7.288 (5.54), 7.310 (5.90), 7.393 (5.04), 7.577 (2.45), 8.000 (0.86), 8.007 (7.30), 8.012 (2.32), 8.024 (2.26), 8.029 (6.84), 8.036 (0.78).

中間體 288

3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧丙腈



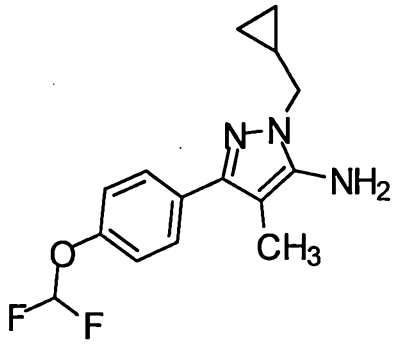
對在冰浴中冷卻之四氫呋喃(5.6 ml, 69 mmol)中的 4-(二氟甲氧基)苯甲酸乙酯(578 mg, 2.67 mmol)與丙腈(250 µl, 3.5 mmol)溶液逐滴加入於四氫呋喃(3.5 ml, 1.0 M, 3.5 mmol)中之雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 且於室溫下攪拌反應混合物整晚。以冰冷水淬熄反應，並*在真空內*移除有機相溶劑。殘留物以水稀釋(24 ml)，以 4N 氯化氫酸化至 pH 4 並以甲基三級丁基醚萃取三次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮以產出 406 mg(88%純度, 59%產率)所需產物。NMR 所測定之標的化合物於溶液中與其互變異構物為約 4.5:1 混合物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.61 min; MS (ESIpos): m/z = 226 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.106 (1.02), 1.463 (15.91), 1.481 (16.00), 1.673 (2.08), 1.857 (11.95), 2.328 (0.41), 2.366 (0.44), 2.669 (0.44), 2.710 (0.41), 5.103 (1.23), 5.121 (3.95), 5.139 (3.95), 5.157 (1.22), 7.157 (1.08), 7.193 (0.53), 7.257 (3.02), 7.269 (3.41), 7.278 (3.70), 7.341 (2.47), 7.353 (6.79), 7.375 (7.35), 7.452 (5.60), 7.473 (0.62), 7.495 (0.44), 7.525 (1.09), 7.561 (0.53), 7.597 (3.53), 7.619 (3.18), 7.635 (2.83), 7.985 (1.45), 8.007 (1.46), 8.091 (8.30), 8.113 (7.76), 10.863 (1.27).

中間體 289

1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



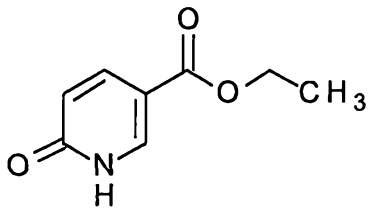
對內部溫度 80°C 在 2-丙醇(4.7 ml, 61 mmol)中之 3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲基-3-側氧丙腈(406 mg, 1.80 mmol)緩慢加入(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(315 mg, 1.98 mmol)並回流加熱反應整晚。*在真空內*濃縮冷卻之反應，將殘留物溶解於水(5 ml)中且以固體碳酸氫鈉鹼化溶液至 pH 7。水溶液以醋酸乙酯萃取三次且合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(醋酸乙酯於環己烷中之梯度，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)以產出 403 mg(95%純度, 76%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.331 (0.53), 0.343 (2.05), 0.347 (2.06), 0.356 (2.44), 0.369 (0.93), 0.412 (0.96), 0.421 (1.89), 0.425 (1.58), 0.432 (1.22), 0.441 (2.08), 0.457 (0.53), 1.182 (0.50), 1.190 (0.48), 1.202 (0.77), 1.214 (0.46), 1.219 (0.44), 1.982 (16.00), 3.791 (3.95), 3.808 (3.88), 4.911 (4.52), 7.042 (1.40), 7.162 (3.43), 7.184 (3.79), 7.228 (2.80), 7.414 (1.36), 7.598 (0.57), 7.605 (4.50), 7.610 (1.48), 7.622 (1.46), 7.627 (4.04), 7.634 (0.47).

中間體 290

6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3 羧酸乙酯



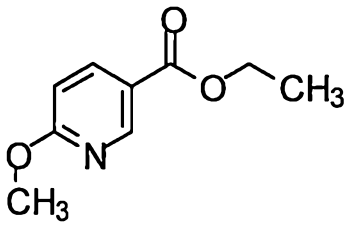
對在-10°C 之乙醇(150 ml)逐滴加入亞硫醯氯(1.9 ml, 26 mmol)，將溫度一直維持在 0°C 下。在攪拌 10 分鐘後，加入 6-甲氧基吡啶-3-羧酸(2.00 g, 13.1 mmol)並回流攪拌反應整晚。以水稀釋冷卻之反應混合物並*在真空內*移除乙醇。以 1N 氫氧化鈉鹼化水相至 pH 7，以二氯甲烷萃取三次且合併的有機相之後以氯化鈉飽和水溶液清洗，以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮以產出 1.87 g(100%純度, 86%產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.8 min; 化合物並未電離。

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.255 (7.51), 1.270 (16.00), 1.284 (7.57), 4.206 (2.38), 4.220 (7.44), 4.234 (7.34), 4.249 (2.26), 6.357 (3.35), 6.376 (3.44), 7.777 (2.77), 7.783 (2.82), 7.797 (2.67), 7.802 (2.76), 8.017 (3.23), 8.023 (3.12), 12.112 (0.67).

中間體 291

6-甲氧基吡啶-3 羧酸乙酯

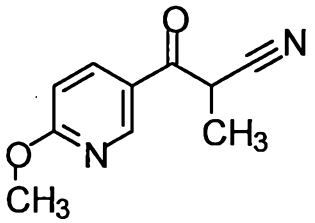


對在氯仿(25 ml)中之 6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3 羧酸乙酯(1.87 g, 11.2 mmol)加入碘甲烷(2.5 ml, 40 mmol)與碳酸銀(4.02 g, 14.6 mmol)並於室溫下攪拌反應整晚。過濾冷卻之反應混合物，在真空內濃縮並藉由急速層析法於矽膠上純化(梯度 7%至 60%於環己烷中之醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)以產出 1.05 g(100%純度, 51%產率)所需產物。

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.304 (3.72), 1.318 (7.82), 1.333 (3.74), 1.993 (0.47), 3.938 (16.00), 4.290 (1.20), 4.305 (3.68), 4.319 (3.62), 4.333 (1.14), 6.922 (1.68), 6.939 (1.73), 6.941 (1.68), 8.150 (1.43), 8.155 (1.44), 8.168 (1.39), 8.172 (1.39), 8.748 (1.48), 8.752 (1.48).

中間體 292

外消旋-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-側氧丙腈



對在冰浴中冷卻之四氫呋喃(12 ml, 150 mmol)的 6-甲氧基吡啶-3 羧酸乙酯(1.02 g, 5.61 mmol)與丙腈(520 µl, 7.3 mmol)溶液逐滴加入於四氫呋喃(7.3 ml, 1.0 M, 7.3 mmol)中的雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 且於室溫下攪拌反應混合物 3 h。在冰浴中冷卻反應混合物且逐滴加入另外的於四氫呋喃(2.8 ml,

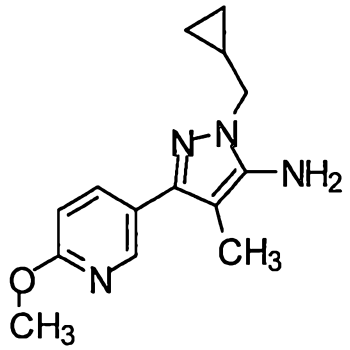
1.0 M, 2.8 mmol)中之雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 並於室溫下攪拌反應整晚。在冰浴中冷卻反應混合物且逐滴加入另外的於四氫呋喃(1.12 ml, 1.0 M, 1.2 mmol)中之雙(三甲矽)醯胺化鋰 1M 並於室溫下攪拌反應 2 h。以冰冷水淬熄反應，且之後*在真空內*移除有機相溶劑。殘留物以水稀釋，以 4N 氯化氫酸化至 pH 4 並以二氯甲烷萃取三次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥，*在真空內*濃縮並藉由急速層析法在矽膠上純化(梯度 7%至 65%於環己烷中之醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)以產出 729 mg(99%純度, 67%產率)所需產物。NMR 所測定之標的化合物於溶液中與其互變異構物為約 2.5:1 混合物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 191 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.470 (7.51), 1.484 (7.48), 1.694 (0.88), 1.821 (0.26), 1.854 (3.10), 3.895 (1.69), 3.900 (3.33), 3.925 (0.36), 3.969 (16.00), 5.067 (0.63), 5.082 (1.90), 5.096 (1.88), 5.110 (0.59), 6.905 (0.60), 6.922 (0.63), 6.992 (2.26), 7.009 (2.29), 7.736 (0.09), 7.741 (0.09), 7.753 (0.08), 7.758 (0.09), 7.841 (0.37), 7.854 (0.36), 8.229 (1.52), 8.234 (1.62), 8.246 (1.47), 8.251 (1.45), 8.362 (0.66), 8.897 (2.36), 8.902 (2.30), 10.901 (0.06).

中間體 293

1-(環丙基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



對內部溫度 80°C 在 2-丙醇(5.2 ml, 67 mmol)中之 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-側氧丙腈(372 mg, 1.95 mmol)緩慢加入(環丙基甲基)肼二鹽酸鹽(342 mg, 2.15 mmol)並回流加熱反應整晚。*在真空內*濃縮冷卻之反應，將殘留物溶解於醋酸乙酯中，以 1 N 氫氧化鈉鹼化並以醋酸乙酯萃取兩次。

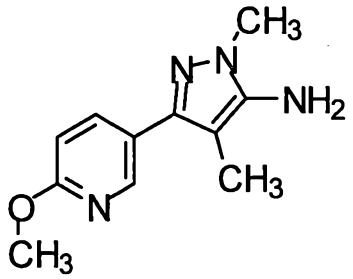
合併的有機相以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮。所生成的材料之後於醋酸乙酯中攪拌、過濾且有機相*在真空內*濃縮。*粗產物*藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷:甲醇 50:1, 管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g)以產出 111 mg(100%純度, 22%產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.336 (0.41), 0.345 (1.43), 0.349 (1.35), 0.355 (1.54), 0.358 (1.38), 0.366 (0.62), 0.416 (0.67), 0.423 (1.32), 0.427 (1.12), 0.432 (0.79), 0.436 (0.72), 0.439 (1.40), 0.443 (1.04), 0.452 (0.41), 1.199 (0.55), 1.968 (12.62), 3.790 (2.76), 3.804 (2.70), 3.865 (16.00), 4.927 (3.02), 6.820 (1.71), 6.821 (1.62), 6.837 (1.73), 6.838 (1.65), 7.868 (1.46), 7.873 (1.45), 7.886 (1.35), 7.890 (1.38), 8.323 (1.61), 8.325 (1.62), 8.328 (1.62), 8.329 (1.45).

中間體 294

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



對內部溫度 80°C 在 2-丙醇(5.0 ml, 64 mmol)中之 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-3-側氧丙腈(356 mg, 1.87 mmol)緩慢加入甲肼(110 µl, 2.1 mmol)並回流加熱反應整晚。*在真空內*濃縮冷卻之反應，將殘留物溶解於醋酸乙酯中，以 1 N 氫氧化鈉鹼化並以醋酸乙酯萃取兩次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥，*在真空內*濃縮且粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷:甲醇 40:1, 管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)以產出 294 mg(91%純度, 65%產率)所需產物。

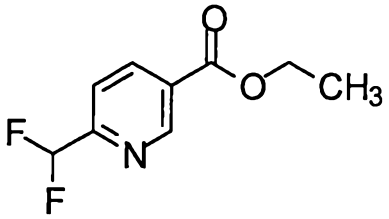
LC-MS (方法 10): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 219 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.758 (1.51), 1.963 (13.54), 3.446 (1.56), 3.556 (13.94), 3.861 (16.00), 3.903 (1.88), 4.974 (3.14), 6.816

(1.71), 6.817 (1.68), 6.833 (1.75), 6.834 (1.71), 7.853 (1.44), 7.858 (1.44), 7.870 (1.35), 7.875 (1.37), 8.313 (1.61), 8.315 (1.66), 8.318 (1.63), 8.319 (1.51).

中間體 295

6-(二氟甲基)吡啶-3 羧酸乙酯



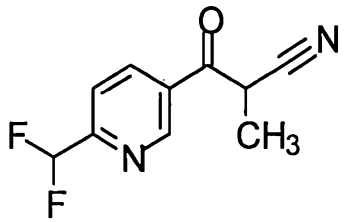
於氬氣氛圍下，將 6-(二氟甲基)吡啶-3-羧酸(1.43 g, 8.24 mmol)溶解於亞硫醯氯(15 mL, 210 mmol)中且回流反應混合物 30 分鐘。在冷卻至環境溫度後，在真空內濃縮燒瓶的內容物。殘留物溶解於乾燥的乙醇(50 mL)中且回流反應混合物 1 h。之後濃縮混合物並乾燥以產出呈深色油之所需產物(1.65 g, 98%產率)，其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 202 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.167 (0.55), 1.225 (1.66), 1.240 (3.37), 1.254 (1.67), 1.332 (7.55), 1.346 (16.00), 1.360 (7.50), 1.981 (1.01), 3.993 (0.67), 4.003 (0.71), 4.007 (0.68), 4.018 (0.68), 4.357 (2.38), 4.371 (7.31), 4.385 (7.14), 4.399 (2.23), 6.947 (1.85), 7.056 (3.75), 7.165 (1.71), 7.849 (2.68), 7.865 (2.80), 8.467 (1.85), 8.471 (1.79), 8.484 (1.73), 8.488 (1.66), 9.156 (2.74), 9.159 (2.65).

中間體 296

3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-甲基-3-側氧丙腈



於氬氣氛圍下，將 6-(二氟甲基)吡啶-3 羧酸乙酯(2.07 g, 10.3 mmol)與丙腈(1.1 ml, 15 mmol)溶解於乾燥的四氫呋喃(16 mL)中並以水浴急冷。逐滴加入於四氫呋喃(16 mL, 1.0 M, 16 mmol)中的雙(三甲矽)醯胺化鋰溶液。

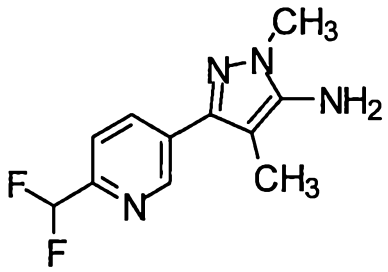
之後使反應混合物於環境溫度下攪拌整晚。其以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。丟棄有機相並以氯化氫水溶液酸化(1M)水相至 pH 5。其之後以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(1.8 g, 79%產率)，其係用於下一步驟中而未進一步純化

LC-MS (方法 11): R_t = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 211 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.496 (0.74), 1.510 (0.74), 1.689 (2.38), 1.906 (12.19), 1.910 (16.00), 1.989 (0.24), 2.267 (0.17), 5.192 (0.20), 5.207 (0.19), 6.920 (0.97), 6.945 (0.20), 7.030 (1.94), 7.054 (0.40), 7.080 (0.22), 7.139 (0.92), 7.163 (0.18), 7.811 (1.75), 7.828 (1.91), 7.849 (0.30), 7.920 (0.24), 7.935 (0.24), 8.054 (0.20), 8.058 (0.19), 8.070 (0.18), 8.074 (0.17), 8.156 (1.28), 8.160 (1.26), 8.172 (1.16), 8.176 (1.11), 8.451 (0.18), 8.455 (0.18), 8.467 (0.17), 8.471 (0.16), 8.545 (0.22), 8.561 (0.20), 8.735 (0.30), 8.738 (0.29), 8.841 (2.12), 9.148 (0.25), 9.152 (0.24), 9.248 (0.34).

中間體 297

3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺



將 3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-甲基-3-側氧丙腈(650 mg, 3.09 mmol)與甲肼(180 µl, 3.4 mmol)溶解於 2-丙醇(20 mL)中且回流反應混合物 4 h。在冷卻至環境溫度後，加入水(20 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液直到獲得 pH 8。之後以醋酸乙酯萃取懸浮液(3x)，合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物溶解於乙腈/水中並冷凍乾燥以產出呈米白色粉末的所需產物(591 mg, 76%產率)。

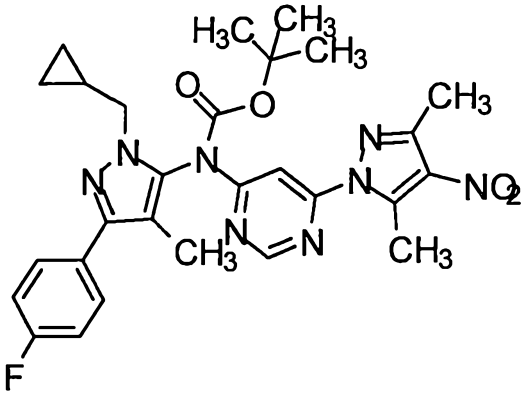
LC-MS (方法 11): R_t = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.811 (0.63), 2.025 (0.24), 2.038 (15.79), 3.509 (0.65), 3.606 (16.00), 5.098 (3.57), 6.848 (1.06), 6.958

(2.18), 7.068 (0.92), 7.688 (1.56), 7.704 (1.68), 8.120 (1.07), 8.125 (1.05), 8.137 (0.97), 8.141 (0.95), 8.883 (1.57), 8.886 (1.56).

中間體 298

[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基][6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基甲酸三級丁基酯



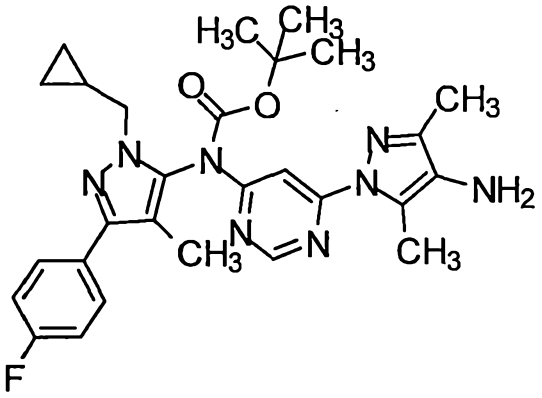
將 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(310 mg, 670 μmol)與(293 mg, 1.34 mmol)溶解於二氯甲烷(13 mL)中並加入 4-二甲胺基吡啶(8.19 mg, 67.0 μmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。其藉由添加飽和氯化銨水溶液淬熄並以二氯甲烷(3x)萃取。合併的有機相萃取物以鹵水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(300 mg, 76%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M\text{-}BOC+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm: 0.19 - 0.32 (m, 2 H), 0.38 - 0.52 (m, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.99 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.69 - 7.80 (m, 2 H), 8.59 - 8.70 (m, 1 H), 8.81 - 8.91 (m, 1 H).

中間體 299

[6-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基][1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁基酯

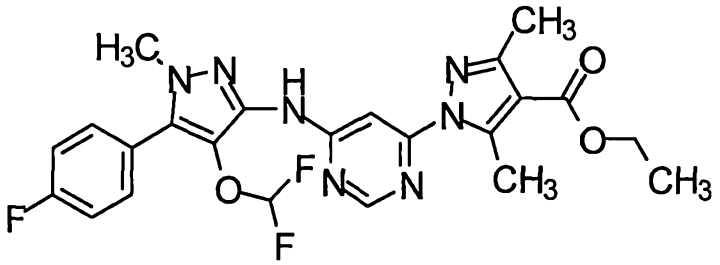


於氬氣氛圍下，將[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基][6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基甲酸三級丁基酯(126 mg, 224 μmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)與乙醇(1.5 mL)中並加入氫氧化鈀(II)炭(20%, 45 mg, 64.1 μmol)。以氫氣氛圍(1 bar)取代氬氣氛圍並攪拌反應混合物整晚。在移除氫氣氛圍後，於矽藻土上過濾反應混合物並濃縮濾液以產出所需產物(118 mg, 69%產率, 71%純度)，其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M\text{-}BOC+H]^+$

中間體 300

1-(6-{[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯



於氬氣氛圍下將4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(250 mg, 972 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(300 mg, 1.07 mmol)與酚鈉(124 mg, 1.07 mmol)與內容物懸浮於 1,4-二噁烷(5.0 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(26.7 mg, 29.2 μmol)與 XantPhos(33.7 mg, 58.3 μmol)並使反應混合物再次除氣 1 min。將小瓶密封並於 85°C 加熱整晚同時劇烈搖晃。在冷卻至環境溫度後，以醋酸乙酯稀釋反應混合物，於矽藻土上過濾並濃縮。殘留物藉由快速管柱層

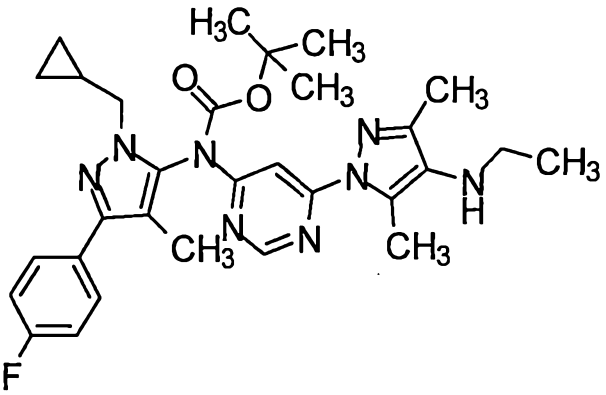
析法(SNAP 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 20/80)以及進一步藉由製備性 HPLC 純化(Reprosil C18, 10 µM, 250x50 mm, 150 mL/min，乙腈/水(含有 0.1%TFA)梯度 5/95 至 95/5)以產出所需產物(119 mg, 23%產率)。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.23 min; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.019 (0.86), 1.230 (2.96), 1.298 (5.05), 1.312 (9.21), 1.326 (4.79), 2.394 (15.45), 2.902 (16.00), 3.734 (15.80), 4.239 (1.76), 4.253 (4.51), 4.267 (4.43), 4.281 (1.65), 6.657 (1.32), 6.805 (2.58), 6.952 (1.25), 7.388 (4.80), 7.406 (5.31), 7.423 (2.98), 7.595 (3.08), 7.606 (3.92), 7.622 (2.66), 8.546 (4.39), 9.707 (3.05).

中間體 301

[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]{6-[4-(乙基胺基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基甲酸三級丁基酯



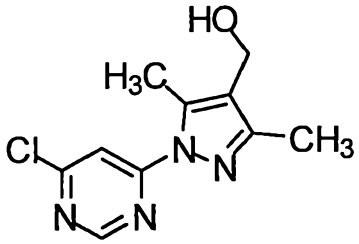
於氬氣氛圍下，將[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基][6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基甲酸三級丁基酯(300 mg, 70%純度, 373 µmol)溶解於乙醇(6.0 mL)中並加入鈀炭(10%, 37.5 mg)。以氫氣氛圍(1 bar)取代氬氣氛圍並攪拌反應混合物整晚 30 h。之後於矽藻土上過濾反應混合物並濃縮濾液。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 10g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 35/65)以產出所需產物(25.0 mg, 11%產率)連同呈副產物的[6-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基][1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁基酯(參見上述, 24 mg, 12%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.97), 0.007 (0.66), 0.212 (0.19), 0.220 (0.33), 0.230 (0.41), 0.238 (0.38), 0.248 (0.21), 0.261 (0.22), 0.271 (0.40), 0.279 (0.45), 0.289 (0.34), 0.298 (0.22), 0.401 (0.32), 0.409 (0.33), 0.418 (0.35), 0.425 (0.24), 0.428 (0.24), 0.435 (0.20), 0.447 (0.21), 0.455 (0.23), 0.458 (0.21), 0.465 (0.33), 0.473 (0.31), 0.482 (0.30), 1.034 (1.86), 1.048 (4.06), 1.062 (1.89), 1.137 (0.23), 1.142 (0.23), 1.151 (0.34), 1.161 (0.23), 1.165 (0.22), 1.235 (0.18), 1.398 (0.17), 1.424 (0.79), 1.441 (16.00), 1.553 (0.17), 1.978 (6.16), 2.167 (0.32), 2.212 (6.01), 2.557 (0.19), 2.571 (5.98), 2.858 (0.21), 2.872 (0.77), 2.886 (1.11), 2.900 (0.76), 2.914 (0.21), 3.651 (0.34), 3.665 (0.34), 3.680 (0.52), 3.694 (0.51), 3.725 (0.28), 3.739 (0.52), 3.752 (0.28), 3.764 (0.53), 3.778 (0.51), 3.793 (0.34), 3.806 (0.31), 5.753 (5.53), 7.252 (0.94), 7.257 (0.35), 7.266 (0.51), 7.270 (1.83), 7.274 (0.43), 7.284 (0.40), 7.288 (0.96), 7.717 (0.95), 7.722 (0.46), 7.728 (1.05), 7.735 (0.99), 7.742 (0.41), 7.746 (0.83), 8.468 (1.80), 8.470 (1.81), 8.623 (1.81), 8.625 (1.73).

中間體 302

[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇



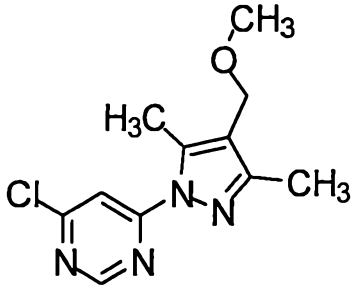
於氬氣氛圍下，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醛(1.00 g, 4.23 mmol)溶解於四氫呋喃中並加入醋酸(480 µl, 8.5 mmol)。之後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(1.41 g, 95%純度, 6.34 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入另一批三乙醯氧基硼氫化鈉(0.94 g, 95%純度, 4.23 mmol)與醋酸(480 µl, 8.5 mmol)並再攪拌反應混合物 6 h。之後以飽和氯化銨水溶液小心淬熄反應混合物並以醋酸乙酯萃取(2x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度)以產出所需產物(740 mg, 66%產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 239 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.254 (16.00), 2.446 (0.74), 2.650 (15.10), 2.971 (0.72), 4.316 (4.64), 4.326 (4.74), 4.802 (1.52), 4.812 (3.22), 4.823 (1.35), 7.886 (3.92), 7.888 (3.74), 8.891 (3.53), 8.893 (3.36).

中間體 303

4-氯-6-[4-(甲氧基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶



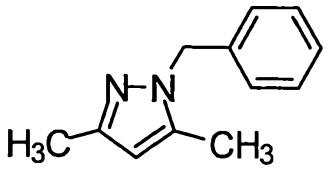
於氬氣氛圍下，將[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇(660 mg, 90%純度, 2.49 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中並加入氧化銀(I)(1.15 g, 4.98 mmol)與碘甲烷(770 µl, 12 mmol)。於 60°C 攪拌反應混合物整晚。加入另一批氧化銀(I)(0.58 g, 2.49 mmol)與碘甲烷(154 µL, 12 mmol)並於 60°C 攪拌反應混合物整晚。加入水與飽和氯化銨水溶液並過濾所產生的懸浮液。以醋酸乙酯萃取濾液(2x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Reprosil C18; 250*50 mm, 10 µM，流速 150 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸)10/90 至 90/10)以產出所需產物(60 mg, 8%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.65), 0.007 (0.44), 2.240 (12.46), 2.274 (2.37), 2.664 (11.63), 2.697 (2.24), 3.234 (16.00), 3.692 (3.15), 4.280 (7.19), 5.060 (1.33), 7.907 (2.99), 7.909 (2.89), 7.920 (0.61), 7.921 (0.59), 8.909 (2.66), 8.911 (2.56), 8.930 (0.55), 8.932 (0.53).

中間體 304

1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑



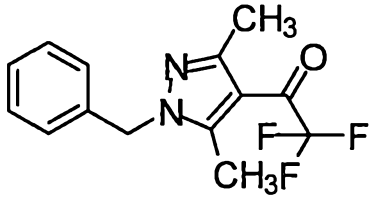
3,5-二甲基-1H-吡唑(10.0 g, 104 mmol)溶解於乙腈(250 mL)中並加入碳酸鉀(17.3 g, 125 mmol)。之後加入(溴甲基)苯(15 ml, 120 mmol)且於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。過濾掉沉澱的固體並濃縮濾液。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 88/12 至 0/100)以產出所需產物(13.0 g, 66%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 187 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.092 (16.00), 2.143 (14.03), 5.177 (8.08), 5.841 (2.78), 7.070 (2.30), 7.088 (2.73), 7.249 (1.35), 7.267 (1.14), 7.300 (2.40), 7.315 (1.71), 7.319 (3.17), 7.332 (0.49), 7.336 (1.16).

中間體 305

1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟乙酮



於氬氣氛圍下，將 1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑(7.46 g, 40.0 mmol)溶解於吡啶(19 mL)中並將所形成的溶液冷卻至 0°C。經由注射器逐滴加入三氟乙酐(6.2 mL, 44 mmol)並使反應混合物回溫至環境溫度同時攪拌整晚。加入另一等分的三氟乙酐(2.0 mL, 14.2 mmol)並於環境溫度下再攪拌反應混合物 3 h。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物(2x)。合併的有機相萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 20/80)以產出所需產物(7.84 g, 65%產率)。

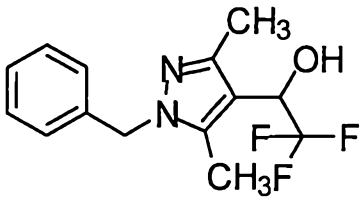
LC-MS (方法 11): R_t = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (2.06), 0.006 (1.26), 2.338 (10.68), 2.340 (9.98), 2.488 (16.00), 5.382 (9.11), 7.185 (3.00), 7.200 (3.81), 7.203 (2.72), 7.289 (0.65), 7.292 (0.42), 7.299 (0.58), 7.304 (2.03), 7.308

(0.61), 7.316 (1.13), 7.319 (1.70), 7.321 (0.85), 7.348 (3.43), 7.350 (1.47), 7.360 (2.52), 7.363 (4.33), 7.366 (0.95), 7.373 (0.72), 7.377 (1.67), 7.379 (0.91).

中間體 306

(±)-1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟乙醇(消旋物)



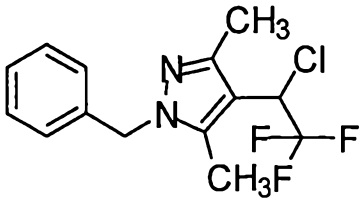
1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟乙酮(4.37 g, 15.5 mmol)溶解於 MeOH (31 mL)中並於環境溫度下加入硼氫化鈉(193 mg, 5.10 mmol)同時攪拌。以飽和氯化銨水溶液淬熄反應混合物並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併的有機相萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(4.27 g, 97%產率)，其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.82), 0.006 (0.57), 1.987 (0.54), 2.138 (15.71), 2.193 (16.00), 4.987 (0.89), 4.997 (0.96), 5.003 (0.85), 5.013 (0.82), 5.208 (7.68), 6.442 (4.03), 6.452 (4.00), 6.509 (0.42), 7.093 (2.80), 7.107 (3.29), 7.109 (2.47), 7.245 (0.60), 7.255 (0.50), 7.260 (1.83), 7.264 (0.54), 7.275 (1.36), 7.314 (2.87), 7.316 (1.19), 7.329 (4.05), 7.340 (0.67), 7.343 (1.58).

中間體 307

1-苄基-4-[(±)-1-氯-2,2,2-三氟乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑(消旋物)



於氬氣氛圍下，將微波小瓶裝填(±)-1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟乙醇(消旋物, 500 mg, 1.76 mmol)並加入 1,2-二氯乙烷(4.0 mL)。之後加入亞硫醯氯(320 µl, 4.4 mmol)並將小瓶密封。其係加熱至 60°C 整晚同時劇烈搖晃。在冷卻至環境溫度後，濃縮混合物且將殘留物再溶解於二

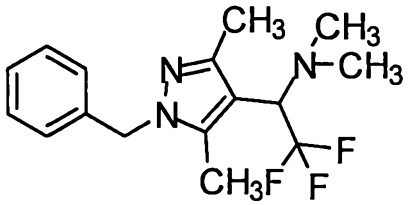
氯甲烷中並以水清洗。有機相層通過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(380 mg, 64%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.209 (13.27), 2.263 (16.00), 5.243 (7.85), 6.034 (0.64), 6.050 (1.80), 6.066 (1.65), 6.082 (0.49), 7.099 (2.86), 7.113 (3.32), 7.261 (0.59), 7.271 (0.51), 7.275 (1.80), 7.290 (1.36), 7.327 (2.83), 7.342 (3.99), 7.354 (0.69), 7.357 (1.54).

中間體 308

(±)-1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺(消旋物)

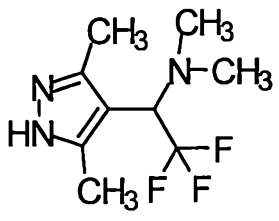


1-苄基-4-[(1R)-1-氯-2,2,2-三氟乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑(380 mg, 1.26 mmol)溶解於乙腈(7 mL)中並加入 N-甲基甲胺水溶液(40%, 320 µL)。於60°C加熱反應混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，加入第二等分的N-甲基甲胺水溶液(40%, 250 µL)。於60°C再加熱反應混合物6.5 h。在冷卻至環境溫度後，濃縮反應混合物。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 10 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 20/80)以產出所需產物(100 mg, 25%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

中間體 309

(±)-1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺(消旋物)

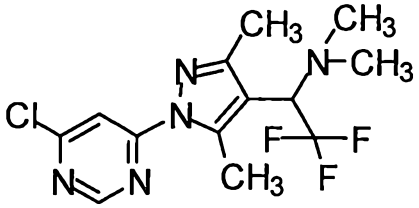


於氬氣氛圍下，將(±)-1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺(105 mg, 337 μmol)溶解於四氫呋喃(1.9 mL)與 HCl 水溶液(230 μL)中。之後加入氫氧化鈀(II)炭(20%, 79.3 mg, 113 μmol)並以氫氣氛圍(1 bar)替代氬氣氛圍。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。經由矽藻土過濾反應混合物，以醋酸乙酯潤洗且濾液以醋酸乙酯稀釋。其以碳酸氫鈉水溶液清洗且以醋酸乙酯萃取水相。合併的有機相層通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(35 mg, 47%產率)，其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.58 min; MS (ESIpos): m/z = 222 $[M+H]^+$

中間體 310

(±)-1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺(消旋物)



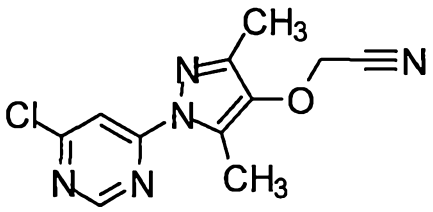
於氬氣氛圍下，將(±)-1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺(35.0 mg, 158 μmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺與 4,6-二氯嘧啶(25.9 mg, 174 μmol)中並加入碳酸鉀(23.0 mg, 166 μmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入第二批的碳酸鉀(16.4 mg, 119 μmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。藉由過濾移除剩下的固體且濾液藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM，流速 75 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸)10/90 至 90/10)以產出所需產物(8.0 mg, 13%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M-NMe_2]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.294 (16.00), 2.742 (9.77), 4.154 (0.20), 4.172 (0.55), 4.189 (0.51), 4.206 (0.18), 5.752 (0.80), 7.950 (3.31), 7.952 (3.21), 8.943 (2.97), 8.945 (2.87).

中間體 311

{[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]氧基}乙腈



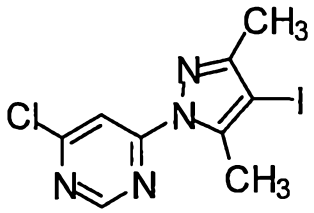
於氬氣氛圍下，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(300 mg, 1.34 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(6.0 mL)中並加入碳酸鉀(221 mg, 1.60 mmol)與溴乙腈(120 µl, 1.7 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物 3 h。之後將反應混合物倒在水(30 mL)上並以二氯甲烷萃取(2x)。合併的有機相萃取物以滷水清洗，經硫酸鎂乾燥並濃縮以產出所需產物(180 mg, 49%產率)，其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.126 (0.86), 2.274 (16.00), 2.343 (0.88), 2.521 (0.96), 2.524 (1.17), 2.628 (15.87), 4.993 (12.60), 7.903 (3.92), 7.905 (3.81), 8.911 (3.72), 8.913 (3.55).

中間體 312

4-氯-6-(4-碘-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶



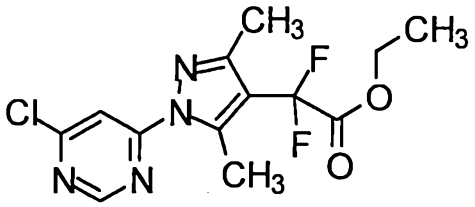
於氬氣氛圍下，將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(1.00 g, 4.79 mmol)溶解於乙腈中並將所形成的溶液加熱至 50°C。加入兩份 1-碘吡咯啶-2,5-二酮(1.29 g, 5.75 mmol)並於 40°C 攪拌反應混合物整晚。再於 55°C 攪拌反應混合物 2.5 h 並冷卻至環境溫度。加入水並以醋酸乙酯萃取混合物(2x)。經合併的有機萃取物通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度)以產出所需產物(1.21 g, 71 %產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.224 (0.80), 2.246 (15.83), 2.657 (0.49), 2.658 (0.47), 2.711 (16.00), 7.917 (3.82), 7.919 (3.69), 8.937 (3.41), 8.938 (3.28).

中間體 313

[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](二氟)醋酸乙基酯

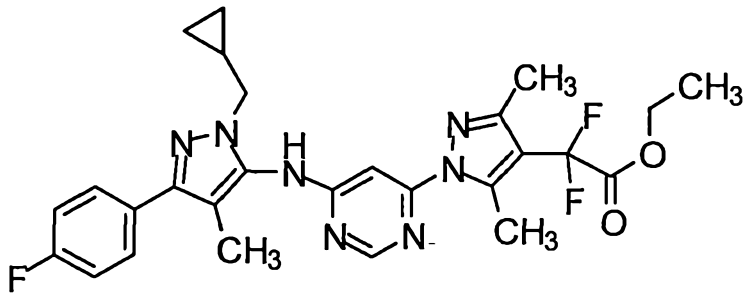


於氬氣氛圍下，銅粉末(794 mg, 12.5 mmol)藉由於以下各項中攪拌 10 min 活化：氯化氫水溶液(1 m)、水、甲醇、丙酮且之後於高真空下乾燥。加入於二甲亞碸(10 mL)中的溴(二氟)醋酸乙基酯溶液(400 µl, 3.1 mmol)且於環境溫度下攪拌反應混合物 1 h。後加入 4-氯-6-(4-碘-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(1.10 g, 95 %純度, 3.12 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。當加入另外等分的經活化銅(250 mg, 3.94 mmol)與溴(二氟)醋酸乙基酯(400 µl, 3.1 mmol)時，接著加熱反應混合物至 50°C 3 h。再於 50°C 攪拌反應混合物 4 h 並於環境溫度下攪拌整晚。其之後淬熄藉由添加飽和氯化銨水溶液並以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 100 g, 環已烷/醋酸乙酯梯度)以產出不純的產物(108 mg, 54%純度, 6%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.51 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

中間體 314

[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](二氟)醋酸乙基酯



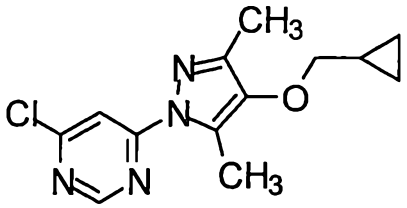
將微波小瓶裝填 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(88.1 mg, 359 μmol)與[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](二氟)醋酸乙基酯(108 mg, 327 μmol)並將內容物懸浮於二噁烷(0.84 mL)中。反應混合物以 Ar 除氣 3 min。加入參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(8.97 mg, 9.80 μmol)與 XantPhos(11.3 mg, 19.6 μmol)並再次除氣反應混合物 1 min。於 85°C 加熱小瓶並加入酚鈉(41.7 mg, 359 μmol)，將小瓶密封並加熱 180 min 同時劇烈搖晃。在冷卻至環境溫度後，藉由添加氯化氫水溶液淬熄反應混合物並以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM，流速 75 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有 0.1%三氟醋酸)10/90 至 95/5)以產出所需產物(33 mg, 75%純度, 13%產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.61 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.39), 0.294 (2.46), 0.428 (2.96), 0.441 (2.91), 1.096 (0.19), 1.158 (0.22), 1.172 (0.58), 1.180 (1.03), 1.184 (0.97), 1.192 (1.52), 1.200 (0.96), 1.204 (1.05), 1.212 (0.68), 1.237 (3.55), 1.242 (7.21), 1.249 (6.29), 1.254 (12.76), 1.260 (3.31), 1.265 (6.08), 1.346 (0.45), 1.358 (0.28), 1.913 (0.20), 2.007 (16.00), 2.163 (0.32), 2.202 (0.81), 2.285 (9.48), 2.388 (0.40), 2.477 (0.35), 2.616 (0.38), 2.637 (0.35), 2.706 (10.11), 2.727 (9.33), 2.816 (0.17), 3.835 (1.77), 4.314 (3.02), 4.326 (6.32), 4.338 (5.48), 4.350 (1.78), 4.413 (0.19), 4.425 (0.17), 7.264 (2.48), 7.269 (3.95), 7.279 (5.50), 7.282 (5.61), 7.294 (7.23), 7.328 (1.05), 7.340 (2.16), 7.352 (1.34), 7.493 (2.55), 7.507 (3.46), 7.520 (2.09), 7.729 (1.95), 8.502 (0.26), 8.758 (4.33), 9.512 (0.23).

中間體 315

4-氯-6-[4-(環丙基甲氧基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶

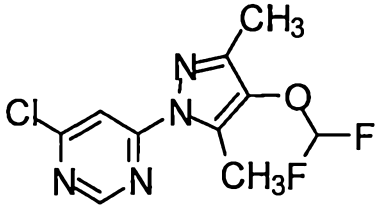


於氬氣氛圍下，1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(300 mg, 1.34 mmol)、碳酸鉀(221 mg, 1.60 mmol)與(溴甲基)環丙烷(270 mg, 2.00 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中。於環境溫度下攪拌反應混合物24 h。其倒在水(30 mL)上並以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機萃取物以滷水清洗，經硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物懸浮於乙腈且過濾掉剩下的固體。濾液藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM，流速75 mL/min，梯度：乙腈 / 水(含有0.1%三氟醋酸)10/90至95/5)以產出所需產物(46 mg, 12%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.51 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

中間體 316

4-氯-6-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶



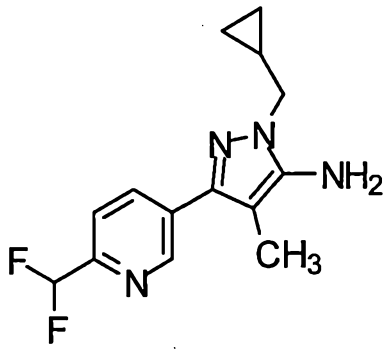
於氬氣氛圍下，將氫氧化鉀(1.50 g, 26.7 mmol)溶解於水(6.5 mL)中並加入乙腈(6.5 mL)並攪拌混合物。當此混合物變成均相時，其冷卻至-78 °C。以冰浴取代乾冰浴並使混合物緩慢回溫至 0°C。一旦能再度攪拌，加入1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(300 mg, 1.34 mmol)。之後於5 min 內逐滴加入[溴(二氟)甲基]磷酸二乙基酯(240 μl, 1.3 mmol)。於 30 min 後，第二等分的[溴(二氟)甲基]磷酸二乙基酯(240 μl, 1.3 mmol)與反應混合物再攪拌 30 min 至總共 1 h。之後反應混合物藉由添加氯化氫水溶液(2 N)中和並以甲基三級丁基醚萃取(3x)。經合併的有機萃取物以滷水清洗，通

過硫酸鈉乾燥並濃縮。因而獲得的所需產物(485 mg, 75%純度, 99%產率)係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$

中間體 317

1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



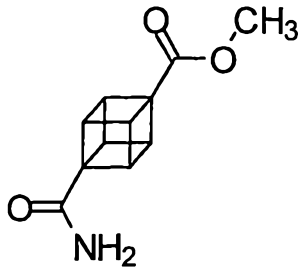
將 3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-甲基-3-側氧丙腈(650 mg, 3.09 mmol)與(環丙基甲基)肼—氯化氫(1/2)(615 mg, 3.87 mmol)溶解於 2-丙醇(20 mL)中並回流反應混合物 4 h。在冷卻至環境溫度後，加入水與固體碳酸氫鈉(氣體散展(gas evolution))直到達到 pH 8。之後以醋酸乙酯萃取所產生的懸浮液(3x)，經合併的有機萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘留物再溶解於乙腈/水中並冷凍乾燥以產出所需產物(691 mg, 80%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 0.355 (0.59), 0.364 (2.02), 0.367 (1.91), 0.374 (2.19), 0.376 (1.95), 0.384 (0.83), 0.432 (0.93), 0.439 (1.86), 0.443 (1.54), 0.448 (1.09), 0.456 (1.94), 0.459 (1.45), 0.468 (0.54), 1.210 (0.48), 1.216 (0.46), 1.226 (0.76), 1.236 (0.46), 1.240 (0.42), 2.039 (16.00), 3.840 (3.77), 3.854 (3.69), 5.055 (4.17), 6.850 (1.15), 6.960 (2.42), 7.070 (1.00), 7.692 (1.82), 7.709 (1.95), 8.131 (1.26), 8.135 (1.23), 8.147 (1.13), 8.151 (1.11), 8.887 (1.97), 8.891 (1.94).

中間體 318

4-胺甲醯立方烷-1 羧酸甲基酯

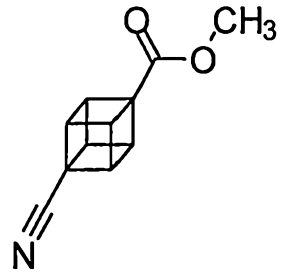


於氬氣氛圍下，將4-(甲氧基羰基)立方烷-1-羧酸(800 mg, 3.88 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中。之後將溶液冷卻至-10°C，於此時點逐滴加入於四氫呋喃(3 mL)中的三乙基胺(590 µl, 4.3 mmol)溶液接著逐滴加入氯甲酸乙酯(410 µl, 4.3 mmol)。當逐滴加入氨溶液(0.5M於四氫呋喃中, 78 mL, 39 mmol)時，於-10 °C攪拌反應混合物10 min。之後於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。其以藉由添加水淬熄並以醋酸乙酯稀釋。在相分離之後，有機層以水(25ml)、氯化氫水溶液(2 N)、飽和碳酸氫鈉水溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(325 mg, 39%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 1.139 (0.24), 1.357 (1.35), 2.184 (0.18), 3.625 (6.57), 3.628 (1.22), 4.100 (16.00), 4.141 (0.23), 4.147 (0.23), 4.177 (0.32), 6.970 (0.27), 7.278 (0.25).

中間體 319

4-氰基立方烷-1羧酸甲基酯



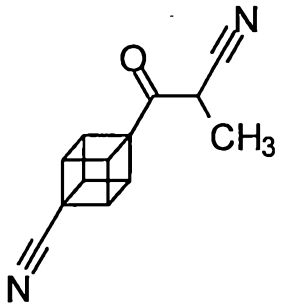
於氬氣氛圍下，4-胺甲醯立方烷-1羧酸甲基酯(325 mg, 1.58 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷中(10 mL)並逐滴加入三氯一氧化磷(740 µl, 7.9 mmol)。之後回流反應混合物30 min。在冷卻至環境溫度後，緩慢加入飽和碳酸氫鈉水溶液同時攪拌。分離有機相並以水與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮

真空內。殘留物藉由快速管柱層析法純化(SNAP Ultra 50g, 環己烷/醋酸乙酯 100:0 至 40:60)以提供呈白色固體的所需產物(181 mg, 61%產率)。

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.87), 1.398 (1.53), 3.309 (16.00), 4.236 (3.64), 4.244 (5.20), 4.246 (5.97), 4.251 (2.82), 4.255 (5.83), 4.261 (0.62), 4.332 (6.03), 4.337 (2.97), 4.341 (5.85), 4.352 (3.44).

中間體 320

4-(2-氰基丙醯基)立方烷-1-甲腈



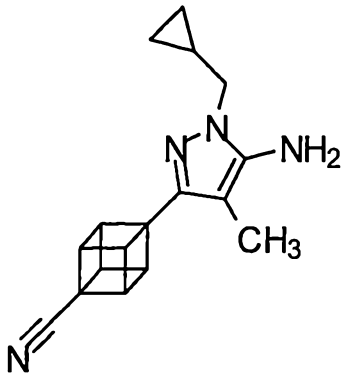
於氬氣氛圍下，將 4-氰基立方烷-1 羧酸甲酯(175 mg, 935 μmol)與丙腈(100 μL, 1.4 mmol)溶解於乾燥的四氫呋喃(1.5 mL)中並以水浴急冷反應混合物。逐滴加入 LiHMDS 溶液(1.4 ml, 1.0 M 於四氫呋喃中, 1.4 mmol)並於環境溫度下攪拌反應混合物 3 h。其之後以水稀釋並以醋酸乙酯萃取。丟棄有機相並以氯化氫水溶液(1 M)酸化水相直到獲得 pH 5 並以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(161 mg, 74%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.90 min; MS (ESIneg): m/z = 209 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.99), 0.006 (1.40), 1.236 (1.19), 1.268 (0.51), 1.346 (4.72), 1.377 (2.08), 1.606 (0.64), 1.687 (4.60), 2.072 (1.59), 3.621 (1.11), 4.197 (1.64), 4.207 (2.13), 4.216 (2.15), 4.246 (0.79), 4.255 (0.70), 4.328 (12.84), 4.386 (16.00).

中間體 321

4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]立方烷-1-甲腈



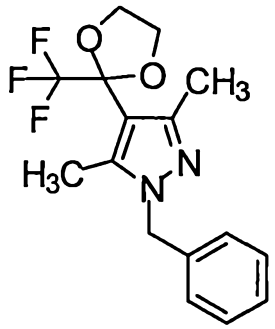
將 4-(2-氰基丙醯基)立方烷-1-甲腈(161 mg, 85 %純度, 651 μmol)與(環丙基甲基)肼氯化氫(1:2)(129 mg, 814 μmol)溶解於 2-丙醇(5 mL)中並將反應混合物加熱以回流同時劇烈攪拌 4 h。在冷卻至環境溫度後，加入水(20 mL)與固體碳酸氫鈉(氣體散展)直到 pH 8。之後以以醋酸乙酯萃取懸浮液(2x)。經合併的有機萃取物以滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(109 mg, 59%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.120 (0.17), -0.007 (2.01), 0.007 (1.15), 0.117 (0.16), 0.275 (0.61), 0.284 (2.09), 0.287 (1.88), 0.294 (2.10), 0.296 (1.91), 0.304 (0.81), 0.377 (0.88), 0.385 (1.84), 0.389 (1.74), 0.393 (1.03), 0.398 (1.00), 0.401 (1.92), 0.405 (1.62), 0.413 (0.59), 1.095 (0.20), 1.099 (0.25), 1.108 (0.46), 1.115 (0.46), 1.118 (0.38), 1.124 (0.75), 1.131 (0.38), 1.134 (0.43), 1.138 (0.43), 1.148 (0.24), 1.154 (0.22), 1.179 (3.18), 1.192 (3.16), 1.236 (0.25), 1.742 (16.00), 1.784 (0.21), 3.659 (3.60), 3.673 (3.57), 4.081 (0.28), 4.177 (2.71), 4.180 (1.22), 4.186 (3.14), 4.188 (3.43), 4.197 (3.65), 4.202 (0.48), 4.209 (0.49), 4.220 (0.60), 4.229 (0.63), 4.324 (0.60), 4.329 (3.87), 4.331 (2.15), 4.338 (3.81), 4.340 (3.62), 4.349 (2.78), 4.743 (3.71), 4.886 (0.23), 4.898 (0.28), 4.911 (0.21).

中間體 322

1-苄基-3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二氧五環烷-2-基]-1H-吡唑



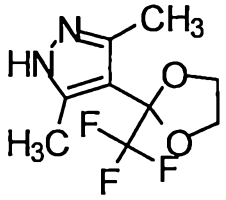
於氬氣氛圍下，將 1-(1-苄基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(10.0 g, 35.4 mmol)與 2-氯乙-1-醇(12 ml, 180 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(35 mL)與四氫呋喃(30 mL)中並將所形成的溶液冷卻至-78°C。逐滴加入於四氫呋喃(54 mL)與 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中的 2-甲基丙-2-醇鉀鹽溶液(19.9 g, 177 mmol)。移除冷卻浴，並使反應混合物回溫至環境溫度。於於環境溫度下攪拌 2 h 後，其以以飽和氯化銨水溶液淬熄，並以水稀釋。其以醋酸乙酯萃取(3x)且經合併的有機萃取物以滷水清洗(3x)，通過硫酸鈉乾燥並濃縮以產出所需產物(11.7 g, 96%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 2.00 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.183 (16.00), 2.244 (14.97), 2.732 (3.04), 2.887 (3.73), 3.592 (0.60), 3.601 (0.58), 3.603 (0.61), 4.017 (0.75), 4.032 (2.61), 4.045 (1.04), 4.159 (1.51), 4.166 (1.35), 4.173 (2.82), 4.187 (0.98), 5.225 (7.24), 7.096 (2.60), 7.111 (3.00), 7.251 (0.56), 7.261 (0.46), 7.266 (1.69), 7.270 (0.48), 7.278 (0.81), 7.280 (1.23), 7.320 (2.62), 7.323 (1.07), 7.335 (3.70), 7.346 (0.61), 7.349 (1.43), 7.956 (0.46).

中間體 323

3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二氧五環烷-2-基]-1H-吡唑



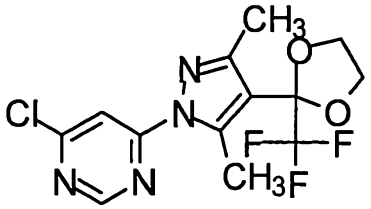
於氬氣氛圍下，1-苄基-3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二氧五環烷-2-基]-1H-吡唑(11.6 g, 35.5 mmol)溶解於四氫呋喃/水(9:1, 260 mL)中且加入氫氧化鈀(II)炭(20%, 2.50 g, 3.55 mmol)並以水浴急冷反應混合物。以氫氣氛圍取代氬氣氛圍並劇烈攪拌反應混合物整晚。加入第二等分氫氧化鈀(II)炭(20%, 774 mg, 1.10 mmol)且在大氣壓力下進一步氫化反應混合物整晚。於矽藻土上過濾反應混合物，進一步以四氫呋喃清洗並濃縮。殘留物溶解於二氯甲烷中且蒸發至乾燥(5 回合)以移除殘餘的水以產出所需產物(7.75 g, 90%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 237 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.49), 1.357 (3.90), 2.174 (9.22), 2.184 (9.44), 2.250 (1.11), 3.982 (0.59), 3.999 (4.28), 4.013 (14.94), 4.026 (5.89), 4.046 (1.15), 4.130 (1.63), 4.149 (8.42), 4.156 (7.67), 4.163 (16.00), 4.177 (5.60), 4.194 (0.68), 12.355 (2.94).

中間體 324

4-氯-6-{3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二氧五環烷-2-基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶



於氬氣氛圍下，3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二氧五環烷-2-基]-1H-吡唑(5.19 g, 95 %純度, 20.9 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(47 mL)與 4,6-二氯嘧啶(4.35 g, 29.2 mmol)中並加入碳酸銫(9.52 g, 29.2 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。其之後藉由添加水與鹵水淬熄且以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並在高真空乾燥以產出所需產物(7.18 g, 90%純度, 89%產率)其係用於下一步驟中而未進一步純化。

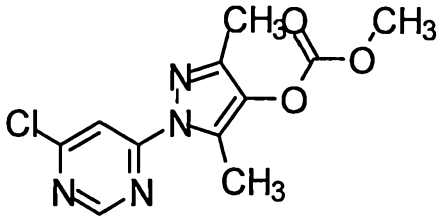
LC-MS (方法 11): R_t = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.83), 0.008 (0.85), 1.356 (0.67), 2.145 (1.05), 2.216 (0.98), 2.309 (16.00), 2.330 (0.93), 2.670

(0.48), 2.772 (13.50), 2.812 (0.58), 4.012 (0.51), 4.089 (0.71), 4.107 (2.69), 4.124 (1.27), 4.147 (0.48), 4.163 (0.58), 4.223 (1.59), 4.231 (1.41), 4.241 (3.06), 4.259 (0.95), 7.949 (4.03), 7.951 (4.03), 8.965 (3.75), 8.967 (3.70).

中間體 325

1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基碳酸甲酯



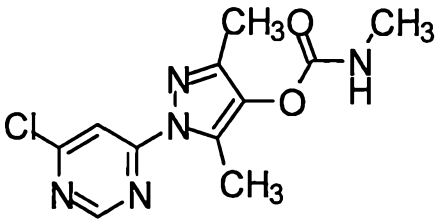
於氬氣氛圍下，1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(750 mg, 3.34 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，加入 N,N-二異丙基乙基胺(1.7 mL, 10 mmol)，接著添加氯甲酸甲酯(520 µL, 6.7 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物 5 h。加入水並以過濾收集沉澱的固體，進一步以水清洗並於高真空下乾燥以產出所需產物(874 mg, 92%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm: 2.17 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.93 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

中間體 326

甲胺甲酸 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基酯



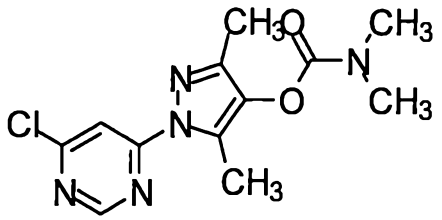
於氬氣氛圍下，1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(750 mg, 3.34 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，並加入 N,N-二異丙基乙基胺(1.7 ml, 10 mmol)，接著添加甲基胺甲醯氯(624 mg, 6.68 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物 5 h。加入水並以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並於高真空下乾燥以產出所需產物(844 mg, 89%產率)。

LC-MS (方法 11): R_t = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm: 2.13 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.68 (d, J=4.65 Hz, 3 H), 7.74 - 7.83 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H).

中間體 327

二甲胺甲酸 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基酯



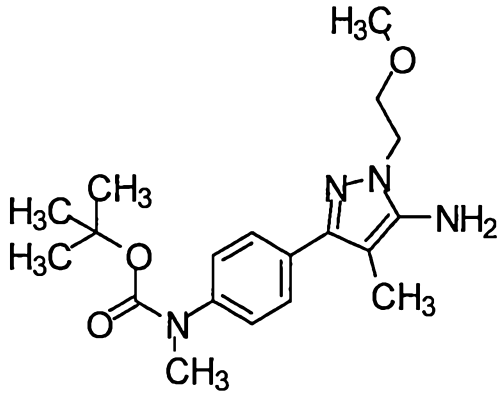
於氬氣氛圍下，1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(750 mg, 3.34 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中且加入 N,N-二異丙基乙基胺(1.7 ml, 10 mmol)，接著添加二甲基胺甲醯氯(610 µl, 6.7 mmol)。於環境溫度下攪拌反應混合物 6 h。因由 LC-MS 僅觀察到些許轉換，加入 N,N-二甲胺基吡啶(40.8 mg, 334 µmol)，並於環境溫度下攪拌反應混合物整晚。加入水並以過濾收集沉澱的固體，以水清洗並於高真空下乾燥以產出所需的化合物(802 mg, 80%產率)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]: 2.131 (16.00), 2.521 (15.90), 2.929 (9.90), 3.078 (10.13), 7.907 (3.99), 8.903 (4.05).

中間體 328

{4-[5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}甲胺甲酸三級丁基酯



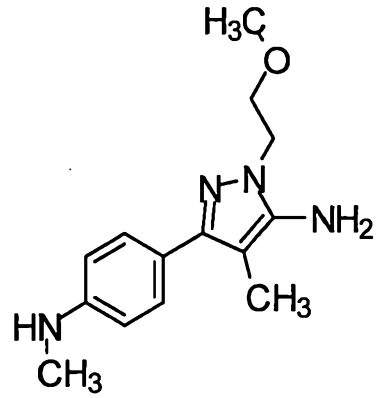
對內部溫度 80 °C 在 2-丙醇(9.3 ml, 120 mmol)中之[4-(2-氰基丙醯基)苯基]甲胺甲酸三級丁基酯(1.03 g, 3.58 mmol)緩慢加入草酸—(2-甲氧基乙基)肼(1:1)(710 mg, 3.94 mmol)並回流加熱反應 4 h。過濾冷卻之反應並*在真空內*濃縮，殘留物溶解於醋酸乙酯中，以碳酸鈉飽和水溶液鹼化，以醋酸乙酯萃取兩次。合併的有機相以氯化鈉飽和水溶液清洗，以硫酸鈉乾燥並*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(梯度 15%於環己烷中醋酸乙酯至 100 %醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)。於戊烷與甲基三級丁基醚之混合物中攪拌所產生的產物且接著過濾以產出 818 mg(100 % 純度, 63 %產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.399 (16.00), 1.987 (7.80), 3.189 (8.33), 3.253 (10.79), 3.614 (0.96), 3.626 (2.18), 3.638 (1.01), 4.055 (0.96), 4.067 (1.89), 4.078 (0.84), 4.872 (2.28), 7.250 (1.72), 7.254 (0.58), 7.264 (0.70), 7.267 (1.87), 7.526 (2.21), 7.530 (0.66), 7.539 (0.69), 7.543 (1.84).

中間體 329

1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺



對在 1,4-二噁烷(8.3 ml)中的{4-[5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}甲胺甲酸三級丁基酯(816 mg, 2.26 mmol)加入於二噁烷(4.2 ml, 4.0 M, 17 mmol)中的 4N HCl 並於室溫下攪拌反應 2 h。加入另外於二噁烷(1.1 ml, 4.0 M, 4.4 mmol)中的 4N HCl，並再攪拌反應 3 h。以飽和碳酸氫鈉水溶液與醋酸乙酯稀釋反應混合物，水相以醋酸乙酯萃取兩次且合併的有

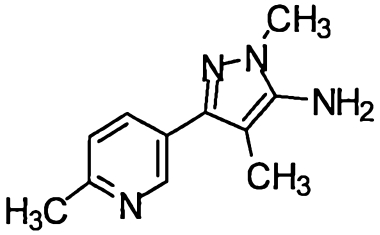
機相以硫酸鈉乾燥。*在真空內*濃縮有機相以產出 650 mg(91 %純度, 100 %產率)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.174 (0.67), 1.932 (12.51), 1.988 (1.30), 2.674 (5.86), 2.684 (5.80), 3.250 (16.00), 3.567 (9.19), 3.588 (1.67), 3.600 (3.76), 3.611 (1.79), 4.006 (1.75), 4.018 (3.36), 4.030 (1.53), 4.036 (0.41), 4.737 (3.84), 5.597 (0.87), 5.607 (0.86), 6.518 (3.04), 6.536 (3.14), 7.300 (3.26), 7.317 (3.02).

中間體 330

1,4-二甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺



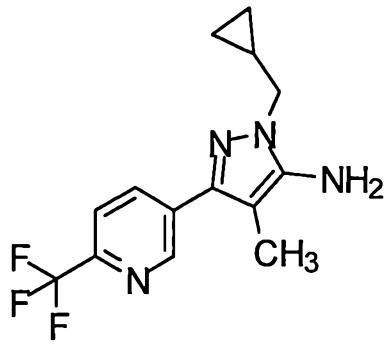
對內部溫度 80 °C 在 2-丙醇(7.5 ml, 97 mmol)中之(2R)-2-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-3-側氧丙腈(500 mg, 2.87 mmol)緩慢加入甲肼(170 µl, 3.2 mmol)並回流加熱反應整晚。*在真空內*濃縮冷卻之反應，殘留物溶解於水中並加入固體碳酸氫鈉加入直到溶液 pH 為 7。水溶液以醋酸乙酯萃取三次，並以硫酸鈉乾燥合併的有機相且*在真空內*濃縮。粗產物藉由急速層析法在矽膠上純化(二氯甲烷:甲醇 20:1, 管柱：Biotage SNAP Ultra 50 g)以產出 233 mg(100 %純度, 40 %產率)所需產物。產物當以 LCMS 分析時並不穩定。

LC-MS (方法 21): R_t = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 203 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.979 (16.00), 2.463 (11.28), 3.317 (12.54), 4.994 (3.33), 7.230 (1.59), 7.246 (1.67), 7.792 (1.36), 7.796 (1.35), 7.808 (1.26), 7.813 (1.25), 8.626 (1.66), 8.629 (1.66).

中間體 331

1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺



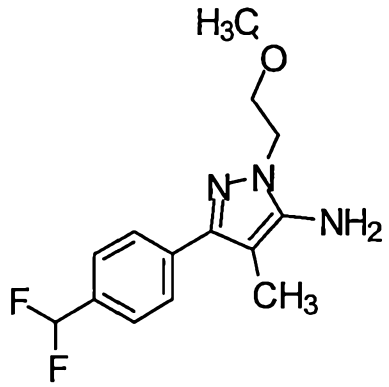
於乙醇(30 ml)中的 2-甲基-3-側氧基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙腈(3.16 g, 13.8 mmol)溶液以(環丙基甲基)肼—氯化氫(1/2)(4.40 g, 27.7 mmol)處理並於95°C攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋混合物並在減壓下移除乙醇。剩下的水溶液以醋酸乙酯萃取(3x)。以滷水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 3.75 g 所需產物(92%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 297 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.364 (0.56), 0.374 (1.87), 0.377 (1.75), 0.384 (2.03), 0.386 (1.79), 0.394 (0.82), 0.440 (0.90), 0.448 (1.70), 0.451 (1.40), 0.456 (1.04), 0.461 (0.97), 0.464 (1.79), 0.467 (1.29), 0.477 (0.51), 1.222 (0.45), 1.224 (0.40), 1.228 (0.44), 1.238 (0.71), 1.247 (0.40), 2.064 (16.00), 2.078 (0.52), 3.859 (3.51), 3.873 (3.41), 5.102 (3.86), 7.882 (1.76), 7.883 (1.73), 7.898 (1.93), 8.213 (1.04), 8.216 (0.99), 8.230 (0.90), 8.233 (0.88), 8.985 (1.80), 8.989 (1.72).

中間體 332

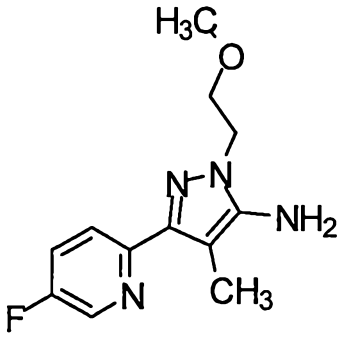
3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺



於 2-丙醇(31 ml)中的 3-[4-(二氟甲基)苯基]-2-甲基-3-側氧丙腈(3.10 g, 14.8 mmol)溶液以草酸—(2-甲氧基乙基)肼(1/1)(3.47 g, 19.3 mmol)處理並於 95°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，在減壓下濃縮混合物。剩下的殘留物再溶解於水與醋酸乙酯中。以水與滷水清洗有機相，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由急速層析法(管柱：SNAP Ultra 50 g, 溶劑：二氯甲烷/甲醇 99:1 至 90/10)且後續以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 ml/min / 溶析液：A = H2O (0.01% HCOOH)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 6.2 g(定量產率)所需產物，其使用無需任何進一步純化。

中間體 333

3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺

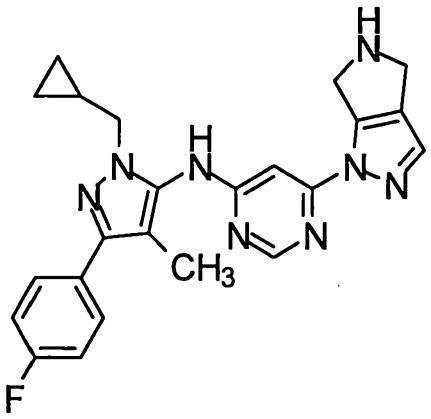


於乙醇(18 ml)中的 3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲基-3-側氧丙腈(1.50 g, 8.42 mmol)溶液以草酸—(2-甲氧基乙基)肼(1/1)(3.03 g, 16.8 mmol)處理並於 95°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，在減壓下濃縮混合物且剩下的殘留物懸浮於水中並以醋酸乙酯萃取(3x)。以水與滷水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由快速層析法(管柱：SNAP Ultra 10g，溶劑：二氯甲烷/甲醇 100/0 至 96/4)及後續以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流速：50 ml/min / 溶析液：A = H2O (0.01% HCOOH)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 min = 10% B，6.50 min = 20% B，17.0-19.75 min = 100% B，19.75-23.00 min = 90% B)以產出 509 mg 所需產物(24%)。

LC-MS (方法 11): R_t = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 251 $[M+H]^+$

中間體 334

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)嘧啶-4-胺



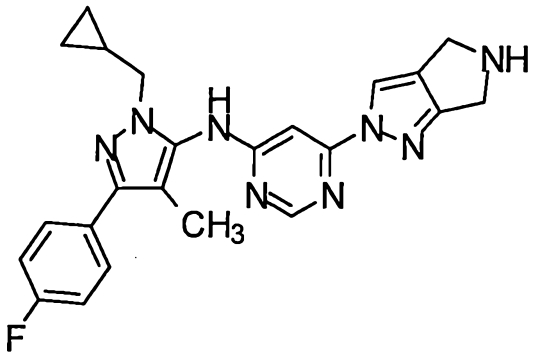
1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)羧酸三級丁基酯(71.5 mg, 135 μmol)溶解於三氟醋酸與二氯甲烷(2:1, 1.5 ml)之混合物中，且於室溫下攪拌2 h。*在真空內*濃縮反應，殘留物再溶解於醋酸乙酯中。有機相以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。以硫酸鈉乾燥並在真空內濃縮。*粗產物*藉由急速層析法在矽膠上純化(梯度 20:1 至 15:1 二氯甲烷:甲醇，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)以產出 30.3 mg(100 %純度, 52 %產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.74 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.281 (1.89), 0.411 (2.07), 0.426 (2.05), 1.181 (0.83), 1.230 (0.30), 1.905 (0.47), 2.004 (16.00), 3.835 (1.80), 3.877 (2.74), 4.294 (3.98), 4.771 (0.19), 7.257 (1.94), 7.274 (3.74), 7.292 (1.97), 7.560 (0.35), 7.733 (1.76), 8.466 (0.35), 9.519 (0.30).

中間體 335

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(5,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)嘧啶-4-胺



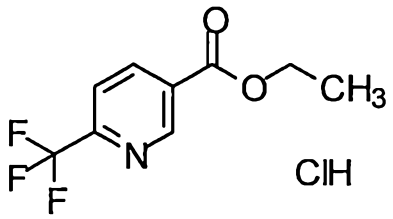
2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)羧酸三級丁基酯(75.0 mg, 141 μmol)溶解於三氟醋酸與二氯甲烷(2:1, 1.5 ml)之混合物中，並於室溫下攪拌2 h。*在真空內*濃縮反應，且殘留物再溶解於醋酸乙酯中。有機相以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。以硫酸鈉乾燥並在真空內濃縮。*粗產物*藉由急速層析法在矽膠上純化(15:1 二氯甲烷:甲醇，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)以產出 36.6 mg(100 %純度, 60 %產率)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.72 min; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.292 (1.66), 0.412 (1.87), 0.428 (1.86), 1.183 (0.79), 1.233 (0.27), 1.353 (0.14), 1.905 (0.24), 2.014 (16.00), 3.846 (4.77), 4.393 (0.17), 7.260 (1.91), 7.278 (3.89), 7.295 (2.08), 7.745 (1.60), 8.232 (3.61), 8.395 (0.20), 8.464 (0.35), 9.469 (0.28).

中間體 336

6-(三氟甲基)吡啶-3 羧酸乙基酯氯化氫

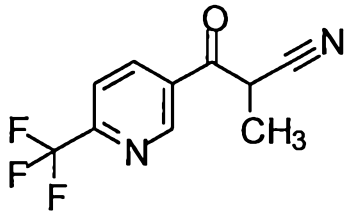


6-(三氟甲基)吡啶-3-羧酸(10.0 g, 52.3 mmol)以亞硫醯氯(35 ml, 480 mmol)處理並回流 2 小時在冷卻至環境溫度後，在減壓下濃縮混合物且剩下的殘留物再溶解於乙醇中。所形成的溶液回流整晚。在冷卻至環境溫度後獲得 11.8 g 所需產物(88%)，其使用無需任何進一步純化。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.79 min; MS (ESIpos): m/z = 220 $[M+H]^+$

中間體 337

2-甲基-3-側氧基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙腈



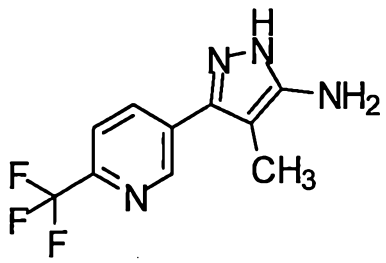
於四氫呋喃(120 ml, 1.4 mol)中的 6-(三氟甲基)吡啶-3 羧酸乙基酯—氯化氫(1/1)(11.8 g, 46.2 mmol)與丙腈(4.9 ml, 69 mmol)溶液以雙(三甲矽)醯胺化鋰(120 ml, 1.0 M, 120 mmol)溶液處理。於環境溫度下攪拌混合物整晚。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取一次。丟棄有機相。以 10%檸檬酸溶液酸化水相並以二氯甲烷萃取(2x)。以水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 9.25 g(76%)所需產物。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.018 (0.46), 1.179 (0.59), 1.507 (0.56), 1.521 (0.55), 1.701 (3.04), 1.916 (2.17), 1.925 (16.00), 1.992 (1.08), 3.350 (0.48), 8.043 (2.57), 8.060 (2.57), 8.268 (1.52), 8.272 (1.47), 8.284 (1.30), 8.288 (1.24), 8.944 (2.52).

中間體 338

4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺

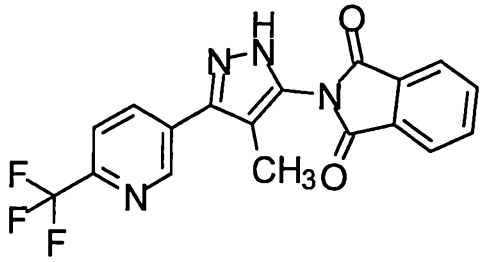


於乙醇(57 ml)中的 2-甲基-3-側氧基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]丙腈(6.05 g, 26.5 mmol)溶液以肼—水(1/1)(2.6 ml, 53 mmol)處理並於 95°C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，以飽和碳酸鈉溶液稀釋混合物並在減壓下移除乙醇。剩下的水溶液以醋酸乙酯萃取(3x)。以滷水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以產出 6.4 g(100%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

中間體 339

2-{4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



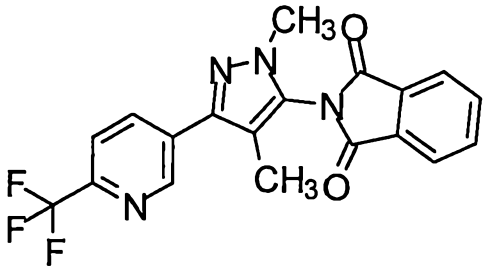
於醋酸(75 ml)中的 4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(6.40 g, 26.4 mmol)與 2-苯并呋喃-1,3-二酮(5.87 g, 39.6 mmol)溶液於 125°C 攪拌 2 天。在冷卻至環境溫度後，蒸發混合物，殘留物再溶解於水與醋酸乙酯中。以滷水清洗有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下移除溶劑，以產出 11.6 g 所需產物(72%)。

LC-MS (方法 9): R_t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.58), 0.006 (0.46), 1.234 (0.80), 2.076 (1.06), 2.101 (16.00), 7.578 (2.71), 7.584 (2.82), 7.589 (2.61), 7.596 (3.72), 7.603 (0.50), 7.658 (0.50), 7.666 (3.37), 7.673 (2.44), 7.678 (2.49), 7.684 (2.22), 7.957 (5.80), 7.963 (6.59), 7.968 (6.75), 7.974 (8.77), 7.982 (1.72), 8.003 (1.48), 8.009 (1.77), 8.015 (2.63), 8.024 (6.92), 8.030 (5.92), 8.034 (5.42), 8.040 (4.40), 8.068 (2.02), 8.085 (3.58), 8.090 (2.02), 8.096 (1.61), 8.102 (1.33), 8.347 (2.79), 8.363 (2.50), 9.086 (4.01), 13.773 (0.84).

中間體 340

2-{1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



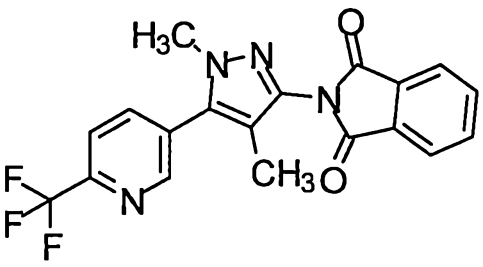
於二甲基甲醯胺(100 ml, 1.3 mol)中的 2-{4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(11.6 g, 31.2 mmol)溶液以碳酸銫(20.3 g, 62.3 mmol)與碘甲烷(3.9 ml, 62 mmol)處理。攪拌混合物整晚。過濾混合物並倒在飽和氯化銨溶液上。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。以水、鹵水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Kinetex C18 5 µM 100x30 mm，流速：80 mL/min，溶劑：A = 水、B = 乙腈、C = 乙腈，梯度：0.00 – 0.95 min A/B/C 71/4/25；0.95 – 5.00 min 至 A/B/C 46/4/50；5.00 – 5.20 min 至 A/B/C 5/4/91 直到 5.70 min；5.70 – 5.90 min 至 A/B/C 71/4/25 直到 7.30 min)以產出 5.42 g(45%)所需產物與其位置異構物(2.57 g, 21%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (0.70), 2.113 (15.68), 3.809 (16.00), 7.976 (2.84), 7.982 (4.73), 7.987 (2.87), 7.993 (3.92), 7.997 (2.56), 8.046 (0.60), 8.054 (3.93), 8.060 (2.83), 8.065 (2.73), 8.071 (2.46), 8.360 (1.27), 8.364 (1.21), 8.376 (1.12), 8.380 (1.06), 9.105 (2.20), 9.109 (2.09).

中間體 341

2-{1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

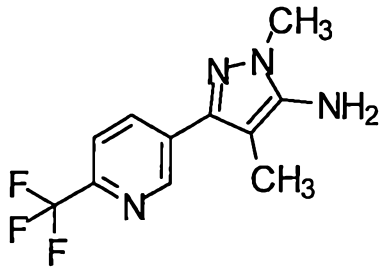


於二甲基甲醯胺(100 ml, 1.3 mol)中的 2-{4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(11.6 g, 31.2 mmol)溶液以碳酸銫(20.3 g, 62.3 mmol)與碘甲烷(3.9 ml, 62 mmol)處理。攪拌混合物整晚。過濾混合物並倒在飽和氯化銨溶液上。混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。以水、鹵水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC 純化(管柱：Kinetex C18 5 µM 100x30 mm，流速：80 mL/min，溶劑：A = 水、B = 乙腈、C = 乙腈，梯度：0.00 – 0.95 min A/B/C 71/4/25；0.95 – 5.00 min 至 A/B/C 46/4/50；5.00 – 5.20 min 至 A/B/C 5/4/91 直到 5.70 min；5.70 – 5.90 min 至 A/B/C 71/4/25 直到 7.30 min)以產出 2.57 g(21%)所需產物與其位置異構物(5.42 g, 45%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

中間體 342

1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺



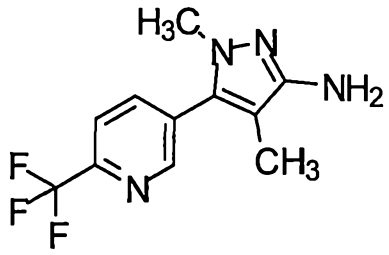
於乙醇(190 ml, 3.3 mol)中的 2-{1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(5.42 g, 14.0 mmol)溶液以肼單水合物(3.4 ml, 70 mmol)處理並於 90 °C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。以 1M 碳酸氫鈉溶液與鹵水清洗合併的有機物，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 3.66 g(99%)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.058 (16.00), 3.328 (15.45), 5.138 (4.70), 7.878 (2.07), 7.894 (2.26), 8.199 (1.30), 8.202 (1.22), 8.215 (1.15), 8.218 (1.08), 8.975 (2.24), 8.977 (2.13).

中間體 343

1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-胺



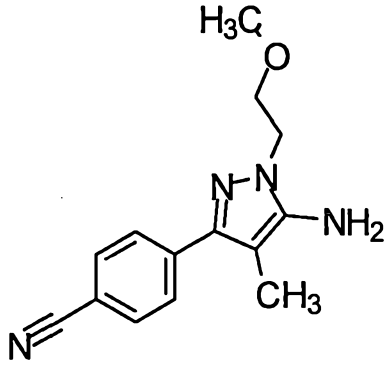
於乙醇(91 ml, 1.6 mol)中的 2-{1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(2.57 g, 6.65 mmol)溶液以肼單水合物(1.6 ml, 33 mmol)處理並於 90 °C 攪拌整晚。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機物以飽和碳酸氫鈉溶液與滷水清洗，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出 1,78 g(98 %)所需產物。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.830 (16.00), 2.063 (0.44), 2.282 (0.51), 3.065 (0.55), 3.333 (13.10), 3.748 (0.45), 3.861 (0.51), 3.906 (1.09), 4.604 (3.87), 8.014 (1.69), 8.031 (2.30), 8.114 (1.27), 8.118 (1.22), 8.130 (0.90), 8.134 (0.88), 8.800 (1.96), 8.804 (1.88).

中間體 344

4-[5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



於乙醇(55 ml)中的 4-(2-氰基丙醯基)苯甲腈(2.73 g, 14.8 mmol)溶液以草酸—(2-甲氧基乙基)肼(1/1)(5.33 g, 29.6 mmol)與三乙基胺(4.5 ml, 33 mmol)處理。於 95°C 攪拌混合物整晚。在冷卻至環境溫度後，以飽和碳酸

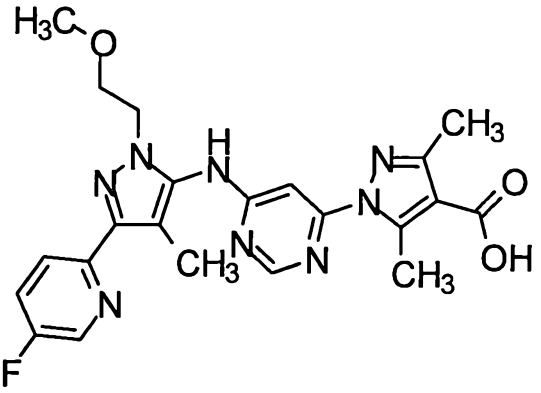
鈉溶液稀釋混合物。在減壓下移除乙醇。水溶液以醋酸乙酯萃取(3x)。以滷水清洗合併的有機相，通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以產出所需產物(3.57 g, 87%)。

LC-MS (方法 10): R_t = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.015 (1.40), 2.031 (13.36), 2.523 (0.40), 3.250 (16.00), 3.262 (1.84), 3.628 (1.80), 3.643 (4.13), 3.657 (2.00), 4.080 (0.46), 4.088 (1.91), 4.103 (3.66), 4.117 (1.65), 4.867 (0.46), 5.001 (3.92), 7.588 (0.95), 7.775 (1.17), 7.779 (0.60), 7.796 (6.18), 7.807 (6.11), 7.824 (0.57), 7.829 (1.10).

中間體 345

1-(6-{[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸



於四氫呋喃(2.0 ml, 25 mmol)中的 1-(6-{[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4 羧酸乙酯(68.6 mg, 139 μmol)溶液以氫氧化鋰(690 μl, 1.0 M, 690 μmol) 水溶液處理並回流 2 天。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以 10%檸檬酸溶液(pH = 6)酸化。水溶液以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機物通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。殘留物懸浮於乙腈中，以過濾收集所生成的沉澱物以乙腈清洗並乾燥以產出 32.2 mg(50%)所需產物。

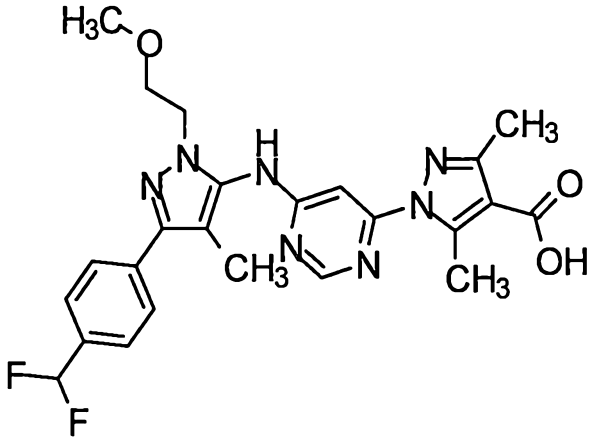
LC-MS (方法 10): R_t = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.144 (16.00), 2.327 (5.77), 2.366 (2.80), 2.523 (12.62), 2.669 (4.78), 2.710 (1.73), 2.900 (13.36), 3.146

(3.71), 3.673 (3.46), 4.142 (1.48), 7.773 (1.57), 7.978 (1.32), 8.593 (2.97), 8.600 (2.89), 9.495 (1.24), 12.632 (2.06).

中間體 346

1-[6-({3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸



於四氫呋喃(3.0 ml, 37 mmol)中的 1-[6-({3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯(139 mg, 264 μmol)溶液以氫氧化鋰水溶液(1.3 ml, 1.0 M, 1.3 mmol)處理且回流混合物 2 天。在冷卻至環境溫度後，混合物以水稀釋並以 10%檸檬酸溶液(pH = 6)酸化。水溶液以醋酸乙酯萃取(3x)。經合併的有機物通過硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。殘留物以乙腈研磨以產出 92.7 mg(68%)所需產物。

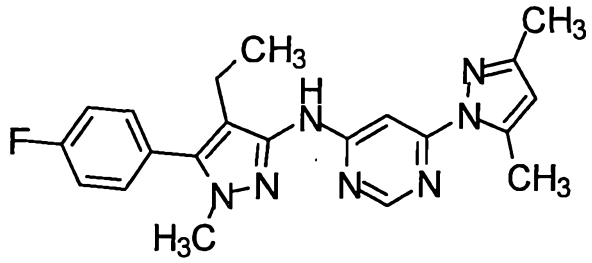
LC-MS (方法 10): R_t = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.048 (16.00), 2.360 (2.63), 2.907 (13.48), 3.152 (5.46), 3.661 (1.97), 3.675 (4.11), 3.689 (2.22), 4.143 (1.60), 6.938 (1.37), 7.078 (2.95), 7.218 (1.28), 7.637 (2.99), 7.657 (3.81), 7.842 (3.08), 7.861 (2.66), 8.541 (0.83), 9.502 (1.27), 12.639 (0.67).

具體實施例

實施例 1

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



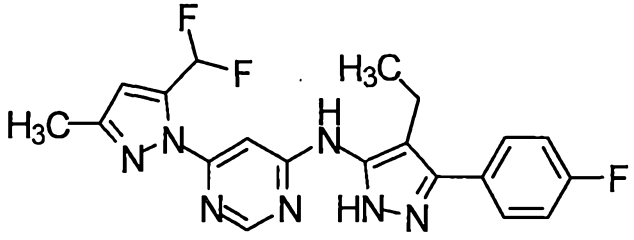
將酚鈉(167 mg, 1.44 mmol)加入 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(231 mg, 1.05 mmol)於 1,4-二噁烷(3.0 mL)之溶液中並將氬倒入整個混合物中。將三(二亞苄基丙酮)二鈀 (0) (11.4 mg, 12.5 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (16.6 mg, 28.8 mmol) 及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(200 mg, 959 μmol) 加入混合物中。蓋上反應容器並在 80°C 攪拌混合物整晚。冷卻至室溫後，所得混合物藉由製備性 HPLC (管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水(0.01% 甲酸), B =乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)分離取得 180 mg 所欲產物 (48% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 392 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.89 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 3H), 7.52 (dd, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

實施例 2

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



使用濃縮水性氫氯酸 (130 μL, 12 M, 1.6 mmol)處理 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(128 mg, 523 μmol) 與 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡

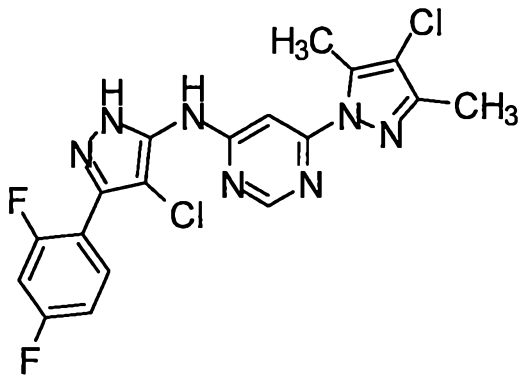
唑-5-胺(215 mg, 1.05 mmol) 在 NMP (850 µL)之溶液。在 200 °C 微波中攪拌所得混合物 1 小時。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 在 210 nm 下檢測, 梯度 40% 乙腈(6 min) -> 95% 乙腈(28min) -> 95% 乙腈(38min) -> 34% 乙腈(39 min), 水+ 0.05%甲酸)純化取得 53.5 mg 所欲產物 (25% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.12 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.85), 0.008 (2.16), 0.994 (3.88), 1.013 (8.59), 1.032 (4.11), 2.073 (0.64), 2.276 (16.00), 2.328 (0.69), 2.574 (0.96), 2.670 (0.69), 6.762 (4.80), 7.342 (2.38), 7.365 (5.05), 7.387 (2.83), 7.463 (1.14), 7.594 (2.76), 7.607 (3.17), 7.616 (2.81), 7.629 (2.38), 7.696 (1.93), 7.832 (3.66), 7.968 (1.56), 8.483 (3.08), 9.552 (2.16), 12.865 (2.51).

實施例 3

N-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用於 1,4-二噁烷(360 µl, 4.0 M, 1.4 mmol)之水性氫氯酸處理 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(116 mg, 477 µmol)與 4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(121 mg, 525 µmol)於 1-甲氧基-2-丙醇(2.2 mL)之溶液。蓋上反應容器並在 120 °C 下搖動整晚。冷卻至室溫後所得混合物藉由. 製備性 HPLC (方法 4)純化取得 39.9 mg 所欲化合物(17%產率)。

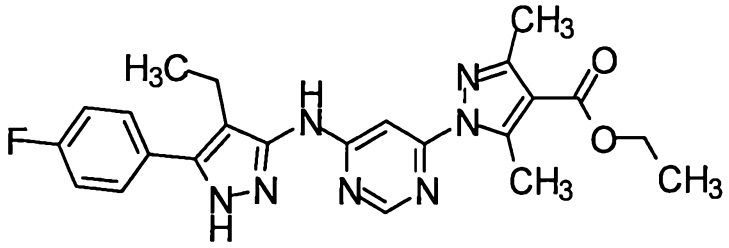
LC-MS (方法 9): Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.20 - 2.27 (m, 3H), 2.62 - 2.69 (m, 3H), 7.15 - 7.42 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.58 - 7.78 (m, 1H), 8.50 - 8.58 (m,

1H), 9.74 (br s, 1H).

實施例 4

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基 l-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



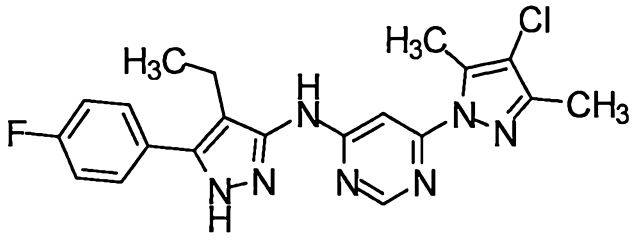
使用碳酸銫(308 mg, 944 μmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺 (100 mg, 315 μmol)與 3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (106 mg, 629 μmol, CAS 35691-93-1)於 DMF (2.0 mL)之溶液。在 160°C 下攪拌混合物整晚。冷卻至室溫後，混合物藉由製備性 HPLC (方法:管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A =水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化取得 84.6 mg (60% yield)終產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.94), 0.999 (4.17), 1.017 (9.28), 1.031 (3.06), 1.036 (4.41), 1.046 (2.08), 1.287 (5.52), 1.304 (11.52), 1.322 (5.67), 2.366 (15.89), 2.575 (0.97), 2.895 (16.00), 4.226 (1.64), 4.243 (5.08), 4.261 (5.03), 4.279 (1.58), 7.336 (1.15), 7.356 (1.94), 7.376 (1.15), 7.452 (0.67), 7.594 (1.49), 7.608 (1.96), 8.536 (2.40), 9.553 (1.12), 12.835 (1.71).

實施例 5

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



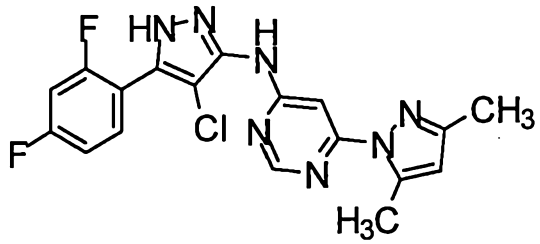
使用 DBU (98 μL, 660 μmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(69.5 mg, 219 μmol)與 4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑(143 mg, 1.09 mmol)於 NMP (2.5 mL)之溶液。在 190°C 微波輻射下攪拌反應混合物 40 分鐘。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20%B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化產生 14.8 mg (16% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 412 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.44), 0.008 (1.39), 0.993 (3.49), 1.012 (7.57), 1.030 (3.64), 1.234 (0.61), 2.073 (0.57), 2.204 (14.12), 2.524 (2.22), 2.570 (0.99), 2.644 (16.00), 2.670 (0.54), 7.339 (1.81), 7.361 (3.79), 7.383 (2.15), 7.433 (1.23), 7.588 (2.18), 7.602 (2.54), 7.610 (2.31), 7.623 (1.89), 8.487 (2.29), 9.454 (2.31), 12.834 (2.49).

實施例 6

N-[4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用 1,4-二噁烷中之氫氯酸(310 μL, 4.0 M, 1.3 mmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(87.6 mg, 420 μmol) 與 4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(106 mg, 462 μmol)於 1-甲氧基-2-丙醇 (2.0 mL)之溶液。在 120°C 下攪拌反應混合物整晚。所得粗製產物藉由製備性 HPLC (10-70% 乙腈/水，含 0.1% TFA)純化取得 31.5 mg (17% 產率)終產物。

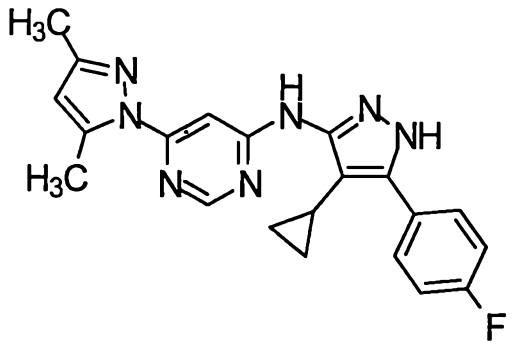
LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 402 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (4.64), 0.008 (3.90), 0.146 (0.50), 2.187 (13.27), 2.328 (0.80), 2.366 (0.59), 2.523 (2.95),

2.635 (16.00), 2.670 (0.93), 2.710 (0.63), 6.147 (2.76), 7.306 (0.90), 7.362 (1.18), 7.520 (0.63), 7.699 (0.68), 8.490 (1.22), 9.531 (1.09), 13.433 (0.91).

實施例 7

N-[4-環苯基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



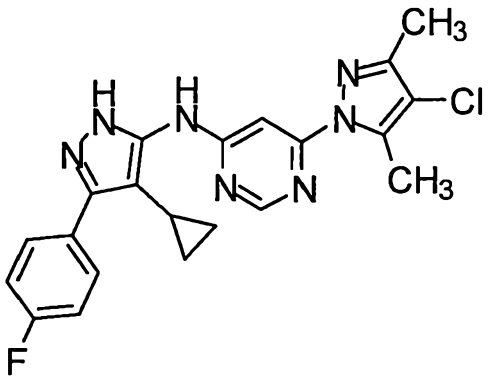
使用磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (220 µL, 650 µmol)與 tBuBrettPhos Pd G3 (20.5 mg, 24.0 µmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 µmol)與 4-環苯基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (130 mg, 599 µmol)於 DMSO (1.4 mL)之溶液。室溫下攪拌所得反應混合物 1 小時。之後將醋酸加入並將粗製產物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水 (0.05%甲酸), B = 乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min))純化取得 30.4 mg (33% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 390 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.06), 0.008 (0.86), 0.232 (2.38), 0.241 (2.50), 0.256 (0.75), 0.721 (1.82), 0.738 (2.04), 1.658 (0.77), 1.665 (0.80), 1.678 (1.16), 2.172 (16.00), 2.630 (15.53), 6.125 (3.46), 7.332 (1.78), 7.354 (4.20), 7.359 (2.92), 7.376 (2.06), 7.778 (1.89), 7.792 (2.22), 7.800 (2.11), 7.814 (1.75), 8.454 (2.96), 9.144 (2.66), 12.871 (2.35).

實施例 8

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



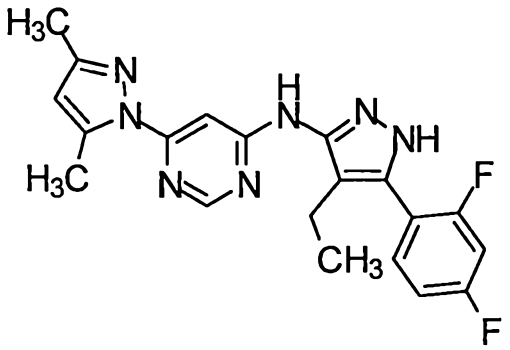
使用磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (610 µl, 1.8 mmol)與 tBuBrettPhos Pd G3 (57.7 mg, 67.5 µmol)處理 4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(220 mg, 1.01 mmol)與 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(164 mg, 675 µmol)於 DMSO (3.5 mL)之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。之後加入醋酸。溶液直接藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化取得 32.0 mg (7% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 424 [M+H]+

1H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.54), 0.230 (1.37), 0.727 (1.15), 1.678 (0.75), 2.211 (8.98), 2.518 (0.58), 2.521 (0.58), 2.524 (0.48), 2.649 (16.00), 3.978 (0.43), 5.762 (2.80), 7.358 (1.28), 7.372 (0.95), 7.798 (1.10), 8.497 (1.28), 9.315 (0.78), 12.908 (0.72).

實施例 9

N-[5-(2,4-二氟苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用濃縮水性氫氯酸(60 µL, 12 M, 710 mmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡

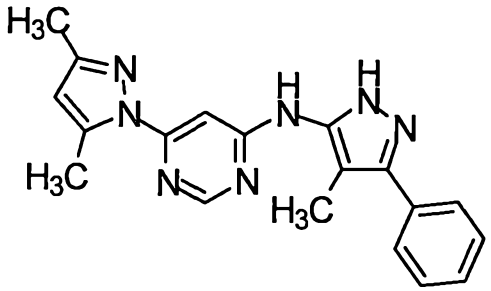
唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 μmol)與 5-(2,4-二氟苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-胺(107 mg, 479 μmol)於 NMP (400 μL) 之溶液。在 120 °C 微波輻射下攪拌反應混合物 1 小時。冷卻至室溫後，粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min,操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水 (0.05% 甲酸), B =乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min))純化取得 10.1 mg (11% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.88), 0.909 (3.70), 0.928 (8.31), 0.947 (3.83), 2.073 (2.26), 2.174 (16.00), 2.328 (0.42), 2.365 (0.89), 2.381 (2.31), 2.399 (2.27), 2.417 (0.77), 2.627 (15.33), 2.670 (0.40), 6.128 (4.10), 7.223 (0.56), 7.243 (1.07), 7.261 (0.63), 7.415 (0.65), 7.437 (0.92), 7.462 (0.51), 7.530 (0.78), 7.551 (1.51), 7.568 (1.51), 7.589 (0.68), 8.460 (3.14), 9.379 (0.47).

實施例 10

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-胺



使用濃縮水性氫氯酸(60 μl, 12 M, 720 μmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 μmol)與 4-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺 (83.0 mg, 479 μmol)於 NMP (390 μL)之溶液。 在 200°C 微波輻射下攪拌所得混合物 1 小時。冷卻至室溫後，粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30,流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水(0.05% 甲酸), B = 乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min))純化取得 36.2 mg (44%

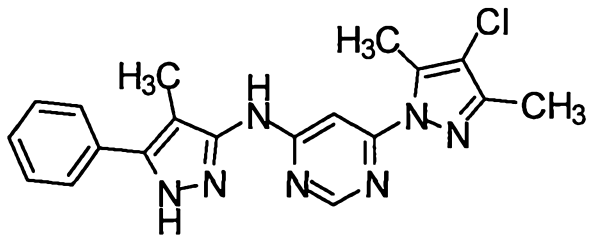
yield)終產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 346 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.45), 2.076 (14.86), 2.171 (16.00), 2.627 (14.31), 6.124 (3.49), 7.404 (1.66), 7.422 (1.29), 7.458 (1.28), 7.492 (1.94), 7.512 (3.51), 7.530 (1.95), 7.597 (3.70), 7.615 (2.53), 8.458 (2.85), 9.376 (2.99), 12.826 (2.16).

實施例 11

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(4-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺



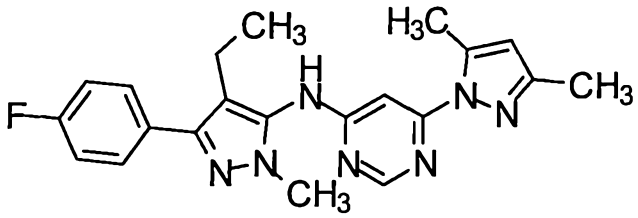
使用 1,4-二噁烷中氫氯酸(390 μL, 4.0 M, 1.6 mmol)處理 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(128 mg, 525 μmol)與 4-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 577 μmol)於 NMP (6.0 mL)之溶液。在 190°C 微波輻射下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻至室溫後，使用乙腈與水將所得混合物稀釋並隨後藉由製備性 HPLC 純化取得 30.0 mg (15% 產率)終產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 380 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.97), 0.008 (1.60), 2.073 (5.32), 2.079 (9.88), 2.210 (12.85), 2.519 (1.33), 2.524 (1.00), 2.647 (16.00), 2.665 (0.42), 2.670 (0.62), 7.381 (0.59), 7.399 (1.59), 7.418 (1.20), 7.487 (2.02), 7.506 (3.48), 7.525 (1.89), 7.602 (3.17), 7.621 (2.25), 8.499 (3.08), 9.520 (2.08).

實施例 12

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



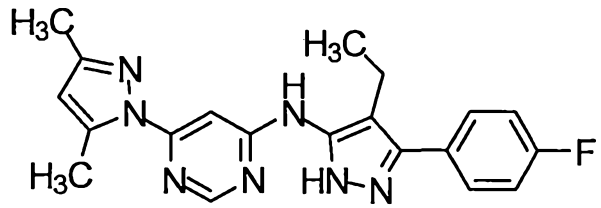
將酚鈉(83.5 mg, 719 μmol)加入 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(116 mg, 527 μmol)於 1,4-二噁烷(2.5 mL)之溶液中並將氬倒入整個混合物中。將三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (5.49 mg, 5.99 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (8.32 mg, 14.4 μmol) 及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基) 嘧啶(100 mg, 479 μmol)加入混合物中。蓋上反應容器並在 80°C 微波下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，所得混合物經由製備性 HPLC (管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 劉速: 50 ml/min / 溶析液: A = 水(0,01% 甲酸), B =乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.00-19.75 min = 100% B, 19.75 -23.00 min = 90% B)純化取得 91 mg 不純產物。進一步在製備性 HPLC (方法 1)分離取得 48.8 mg 所欲產物(25% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.13 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 392 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.971 (4.20), 0.989 (9.27), 1.008 (4.34), 1.989 (0.48), 2.175 (4.26), 2.445 (1.04), 2.464 (2.89), 2.483 (3.04), 2.632 (16.00), 3.164 (1.17), 3.177 (1.17), 3.568 (0.57), 3.639 (13.51), 4.076 (0.41), 6.145 (3.06), 7.247 (2.37), 7.269 (4.71), 7.291 (2.53), 7.651 (1.99), 7.665 (2.54), 7.671 (2.38), 7.686 (1.73), 8.469 (1.04), 9.364 (1.79).

實施例 13

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



使三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (4.07 mg, 12.0 μmol)與 2,2'-雙(二苯基-膦

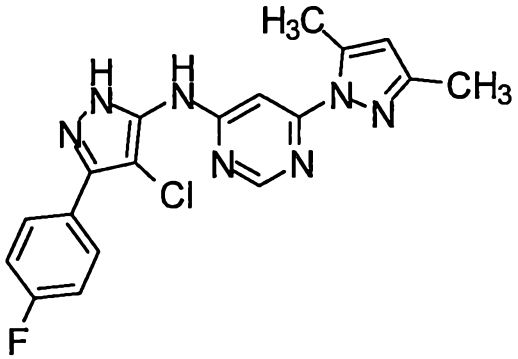
基)-1,1'-聯萘基 (14.9 mg, 24.0 μmol)懸浮於丙酮中。將氬倒入溶液中達 10 分鐘。之後將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 μmol)、4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (148 mg, 719 μmol)及第三丁氧化鉀 (93.9 mg, 839 μmol)加入。在 90°C 微波輻射下攪拌反應混合 15 小時。使用飽和氯化銨溶液稀釋混合物並使用醋酸乙酯萃取三次。使用鹽水清洗合併之有機相、經由硫酸鈉乾燥及在減壓下去除溶劑。粗製產物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 梯度 40% 乙腈(6 min) -> 95%乙腈(28min) -> 95%乙腈(38min) -> 34%乙腈(39 min), 水+ 0.05% 甲酸)純化取得 7.20 mg (8% yield) 所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.00 min; MS (ESIpos): m/z = 378 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.000 (3.97), 1.015 (8.40), 1.030 (4.01), 2.073 (2.18), 2.166 (15.65), 2.516 (1.85), 2.561 (1.05), 2.626 (16.00), 6.122 (3.25), 7.342 (1.32), 7.360 (2.38), 7.377 (1.47), 7.401 (1.30), 7.595 (1.49), 7.606 (2.00), 7.622 (1.44), 8.451 (2.16), 9.321 (1.73), 12.819 (1.70).

實施例 14

N-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用 1,4-二噁烷中之氫氯酸(160 μL, 4.0 M, 640 μmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(44.8 mg, 215 μmol)與4-氯-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg, 236 μmol)於 1-甲氧基-2-丙醇(2.5 mL)之溶液。 在 120°C 下攪拌反應混合物 3 天。反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 /梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00-22.50 min = 100% B,

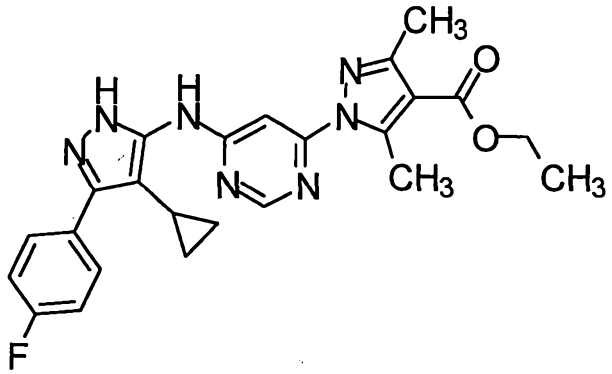
22.75-25.00 min = 20% B)純化取得 9.00 mg (11% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.06 min; MS (ESIpos): m/z = 384 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.090 (0.86), 2.186 (14.24), 2.225 (0.60), 2.638 (16.00), 2.657 (0.85), 6.140 (3.93), 7.374 (1.47), 7.411 (1.89), 7.868 (2.30), 8.503 (1.80), 9.516 (0.68), 13.483 (1.10).

實施例 15

1-(6-{[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將 4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (200 mg, 921 µmol) 與 1-(6-氯嘧啶-4-基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (258 mg, 921 µmol) 溶於 DMSO 中。將氫倒入整個反應混合物中。再加入磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (830 µL, 2.5 mmol) 與 tBuBrettPhos Pd G3 (78.7 mg, 92.1 µmol)。室溫下攪拌反應混合物 1 小時。將醋酸加入並將粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A =水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化取得 84.5 mg (18% 產率)所欲產物。

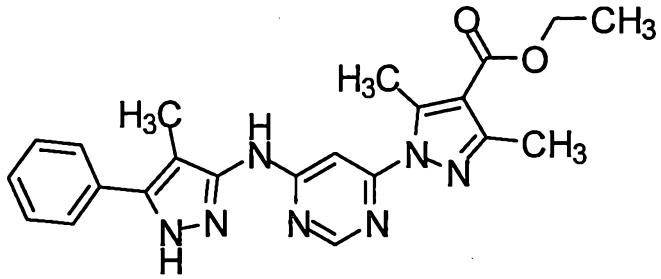
LC-MS (方法 11): Rt = 1.50 min; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.95), 0.008 (1.83), 0.240 (1.93), 0.725 (1.94), 0.742 (1.99), 1.091 (0.62), 1.288 (5.41), 1.298 (1.94), 1.306 (11.36), 1.316 (3.17), 1.324 (5.64), 1.334 (1.45), 1.664 (0.70), 1.671 (0.79), 1.684 (1.22), 1.697 (0.74), 1.704 (0.64), 2.372 (14.60), 2.419 (4.59), 2.524

(1.27), 2.900 (16.00), 2.951 (4.60), 4.227 (1.61), 4.245 (5.07), 4.263 (5.12), 4.281 (1.74), 4.285 (1.56), 4.303 (0.41), 7.330 (1.08), 7.350 (1.77), 7.372 (1.29), 7.797 (1.54), 8.001 (0.81), 8.538 (2.26), 9.016 (0.74), 9.386 (1.18), 12.887 (1.40).

實施例 16

3,5-二甲基-1-{6-[(4-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

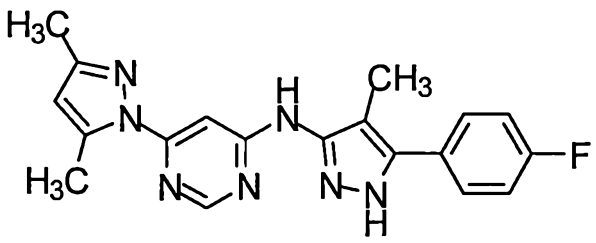


使用 1,4-二噁烷中之氫氯酸(390 μL, 1.6 mmol)處理 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(147 mg, 525 μmol) 與 4-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 577 μmol)於 NMP (6.0 mL)之溶液。 在 190°C 微波輻射下攪拌反應混合物 2 小時。冷卻至室溫後使用水及乙腈稀釋混合物並藉由製備性 HPLC 純化取得 42 mg (19% 產率)終產物。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009 (2.19), 0.007 (1.74), 1.287 (4.64), 1.305 (10.03), 1.322 (4.74), 2.082 (9.20), 2.327 (0.42), 2.370 (12.85), 2.669 (0.40), 2.895 (16.00), 4.226 (1.45), 4.244 (4.38), 4.262 (4.36), 4.279 (1.46), 4.576 (0.41), 7.381 (0.65), 7.399 (1.79), 7.418 (1.34), 7.486 (2.20), 7.505 (3.78), 7.524 (2.02), 7.601 (3.55), 7.618 (2.60), 8.544 (2.88), 9.617 (2.61).

實施例 17

6-(3,5-二甲基 l-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



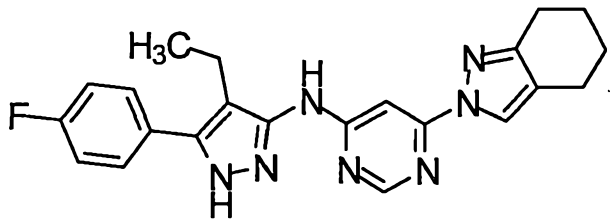
使用濃縮水性氫氯酸(60 µl, 12 M, 720 µmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基 l-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 µmol)與 5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺(137 mg, 719 µmol)於 2-丙醇 (700 µL)之溶液。在 100°C 微波輻射下攪拌反應混合物 1 小時並在 130°C 微波爐輻射下 10 小時。冷卻至室溫後將混合物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A =水 (0.05% 甲酸), B = 乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min))純化取得 15.9 mg (18% 產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.91 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.99), 0.008 (0.92), 2.058 (14.37), 2.073 (1.08), 2.172 (16.00), 2.626 (14.22), 2.627 (14.44), 6.127 (3.62), 7.331 (0.87), 7.351 (1.53), 7.372 (0.93), 7.646 (1.49), 8.461 (2.36), 9.388 (0.82).

實施例 18

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-2-基)嘧啶-4-胺



所欲產物由 N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺所述合成中位置異構物(regioisomeric)分離取得，6% 產率 (7.8 mg)。

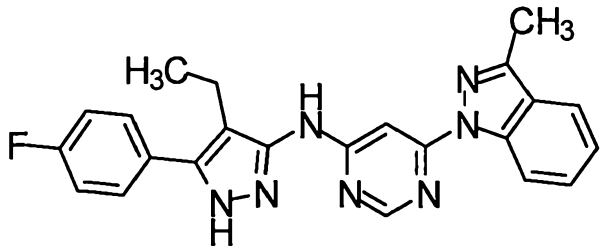
LC-MS (方法 10): Rt = 2.12 min; MS (ESIpos): m/z = 404 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (1.61), -0.008 (14.95), 0.008 (14.25), 0.146 (1.54), 0.991 (7.41), 1.009 (16.00), 1.028 (7.76), 1.091 (1.12), 1.233 (1.54), 1.352 (0.91), 1.693 (4.05), 1.753 (3.84), 2.327 (3.49), 2.366 (2.31), 2.614 (4.54), 2.630 (7.55), 2.669 (3.91), 2.709 (2.79), 7.340 (4.05), 7.362 (8.87), 7.384 (6.08), 7.592 (4.61), 7.606 (5.45), 7.614 (4.89), 7.627 (4.12), 8.245 (9.85),

8.424 (6.29), 9.382 (5.73), 12.838 (4.89).

實施例 19

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



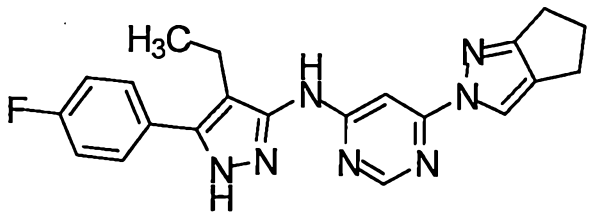
使用碳酸銫(308 mg, 944 μmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基] 嘧啶-4-胺(100 mg, 315 μmol) 與 3-甲基-1H-吲唑(83.2 mg, 629 μmol)於 DMF (2.0 mL)之溶液。在 160°C 下攪拌反應混合物整晚。冷卻至室溫後將反應物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm /流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10%B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化取得 43.3 mg (30% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.25 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.97), 0.006 (1.39), 0.008 (2.01), 1.013 (3.39), 1.032 (7.03), 1.051 (3.45), 1.098 (0.41), 1.234 (0.82), 2.074 (2.92), 2.519 (2.63), 2.524 (2.48), 2.560 (4.03), 2.573 (16.00), 2.596 (1.33), 2.620 (1.51), 2.666 (0.46), 2.670 (0.51), 2.675 (0.43), 2.731 (0.52), 2.891 (0.51), 3.004 (0.91), 5.755 (0.48), 7.287 (0.49), 7.316 (1.37), 7.334 (2.38), 7.351 (2.71), 7.372 (3.65), 7.394 (1.98), 7.522 (1.73), 7.553 (1.39), 7.572 (2.08), 7.592 (1.38), 7.609 (2.28), 7.622 (2.51), 7.630 (2.19), 7.644 (1.76), 7.831 (2.22), 7.851 (2.04), 8.557 (2.44), 8.756 (2.13), 8.777 (1.98), 9.326 (2.74), 12.846 (2.13).

實施例 20

6-(5,6-二氫環戊並[c]吡唑-2(4H)-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



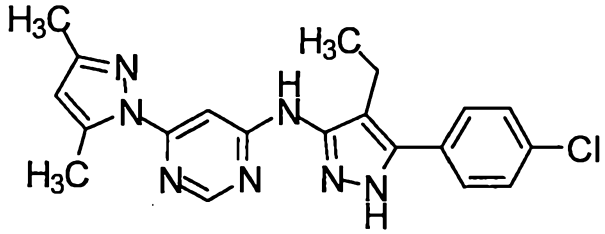
所欲產物由 6-(5,6-二氫環戊並[c]吡唑-1(4H)-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺之合成中位置異構物分離取得，27% 產率 (98% 純度).

LC-MS (方法 10): Rt = 2.01 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 390 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:1.00 (t, 3H), 2.31 - 2.48 (m, 3H), 2.52 - 2.55 (m, 10H), 2.58 - 2.71 (m, 4H), 7.26 - 7.42 (m, 3H), 7.60 (dd, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

實施例 21

N-[5-(4-氯苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用濃縮水性氫氯酸(60 µL, 12 M, 720 µmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 µmol)與 5-(4-氯苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-胺(159 mg, 719 µmol)於 2-丙醇(700 mL)之溶液。在 100 °C 微波輻射下攪拌反應混合物 1 小時。再添加另外 3 當量之濃縮水性氫氯酸並再次於 130°C 微波輻射下處理 1 小時。冷卻至室溫後，將粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水 (0.05%甲酸), B = 乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min)) 純化取得 13.8 所欲產物(15% 產率)。

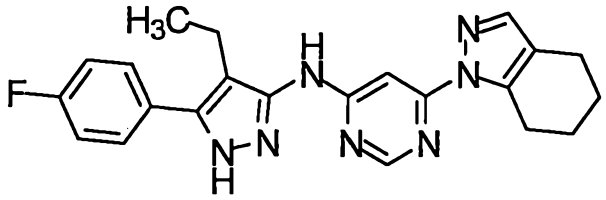
LC-MS (方法 10): Rt = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.62), 0.008 (0.62), 0.999

(3.53), 1.017 (7.89), 1.036 (3.92), 2.073 (1.50), 2.165 (14.99), 2.367 (1.01), 2.519 (2.56), 2.524 (2.87), 2.561 (3.53), 2.580 (1.19), 2.625 (15.21), 2.690 (0.62), 2.711 (1.01), 6.122 (3.44), 7.392 (1.94), 7.589 (16.00), 8.450 (2.60), 9.334 (2.78), 12.889 (2.38).

實施例 22

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



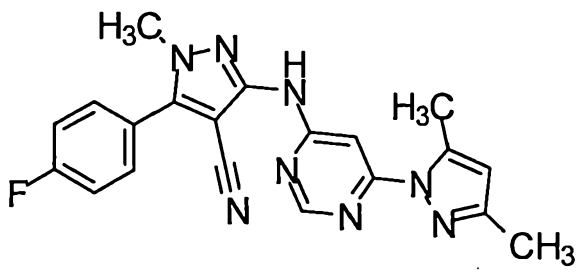
使用 DBU (140 μL, 940 μmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(100 mg, 315 μmol)與 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑(192 mg, 1.57 mmol)於 NMP (2.5 mL) 之溶液。在 190°C 下攪拌反應混合物整晚。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性 HPLC (方法 2) 純化取得 3.7 mg (3%產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 404 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.00 (t, 13H), 1.23 (s, 2H), 1.46 (br d, 2H), 1.64 - 1.71 (m, 9H), 1.71 - 1.80 (m, 9H), 2.36 (s, 1H), 2.45 - 2.48 (m, 6H), 2.56 - 2.72 (m, 5H), 3.13 (t, 6H), 7.34 (br t, 11H), 7.53 (s, 5H), 7.61 (br s, 8H), 8.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 - 8.49 (m, 4H), 9.34 (br s, 4H), 12.74 - 12.92 (m, 4H).

實施例 23

3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈



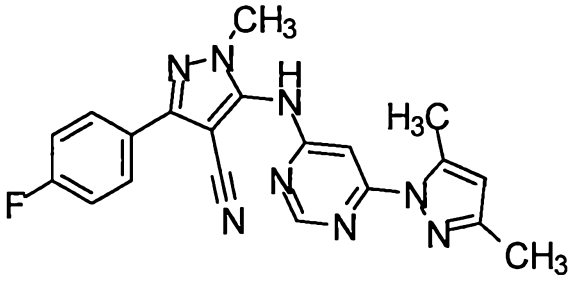
將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(57.9 mg, 277 μmol)及 3-胺基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(60.0 mg, 277 μmol)溶於 DMSO (3.6 mL)中。將氬到入整個反應混合物中。再加入磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (230 μl, 690 μmol) 與 tBuBrettPhos Pd G3 (23.7 mg, 27.7 μmol)。室溫下攪拌反應混合物整晚。 加入醋酸並將粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈 /梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B) 純化取得 10.0 mg (9% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.94 min; MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.360 (0.43), 2.212 (14.33), 2.644 (11.90), 3.805 (16.00), 3.969 (0.75), 6.162 (3.49), 7.469 (2.51), 7.476 (3.29), 7.482 (1.68), 7.487 (4.56), 7.500 (1.00), 7.505 (2.40), 7.734 (2.34), 7.738 (1.20), 7.745 (2.61), 7.752 (2.37), 7.758 (1.07), 7.762 (2.04), 8.539 (3.82), 8.540 (3.84), 10.212 (3.40).

實施例 24

5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-1-甲基 l-1H-吡唑-4-甲腈



將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(74.3 mg, 356 μmol)及 5-胺基-3-(4-氟苯基)-1-甲基 l-1H-吡唑-4-甲腈 (77.0 mg, 356 μmol) 溶於 DMSO (4.6 mL)中。將氬倒入整個反應混合物中。再加入 磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (300 μl, 890 μmol)與 tBuBrettPhos Pd G3 (30.4 mg, 35.6 μmol)。室溫下攪拌反應混合物整晚。加入醋酸並將粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min /溶析液: A =水 (0.1%

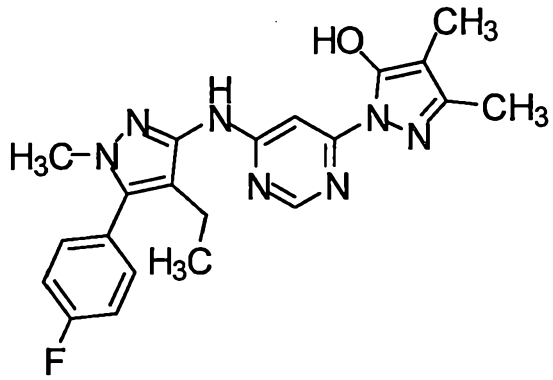
甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化取得 90.0 mg (65% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

1H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.22 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.93 (t, 2H), 8.59 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

實施例 25

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇



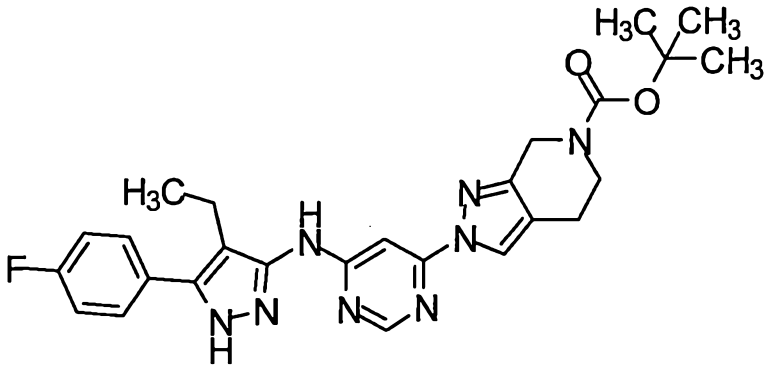
使用2-甲基-3-側氧基丁酸甲酯(23 µl, 200 µmol) (23 µL, 200 µmol)處理N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(65.0 mg, 199 µmol)於甲醇 (2.0 mL)之溶液。在 80°C 下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻至室溫後，粗製反應物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A =水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75.-23.00 min = 90% B)純化取得 34.8 mg 所欲產物(43% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.88 (t, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.30 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 10.61 (s, 1H).

實施例 26

2-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-2,4,5,7-四氫-6H-吡唑並[3,4-c]吡啶-6-羧酸三級丁酯

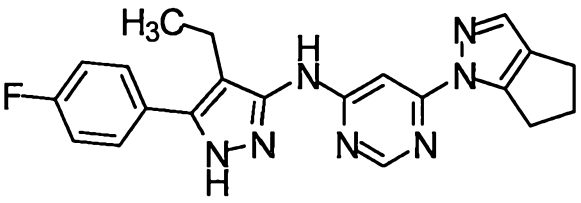


所欲產物由 2-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-1,4,6,7-四氫-5H-吡唑並[4,3-c]吡啶-6-羧酸三級丁酯合成中之位置異構物分離取得，5%產率 (94% 純度)。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.52), 0.008 (1.57), 0.991 (0.98), 1.010 (2.20), 1.028 (1.04), 1.073 (0.46), 1.091 (0.95), 1.108 (0.49), 1.421 (16.00), 2.558 (0.75), 2.695 (0.46), 2.710 (1.04), 2.725 (0.52), 3.375 (0.48), 3.392 (0.49), 3.619 (0.56), 3.634 (1.00), 3.649 (0.51), 4.464 (1.24), 7.340 (0.57), 7.363 (1.20), 7.385 (0.68), 7.591 (0.66), 7.605 (0.76), 7.613 (0.68), 7.627 (0.56), 8.411 (1.30), 8.455 (0.87), 9.456 (0.66), 12.847 (0.66).

實施例 27

6-(5,6-二氫環戊並[c]吡唑-1(4H)-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



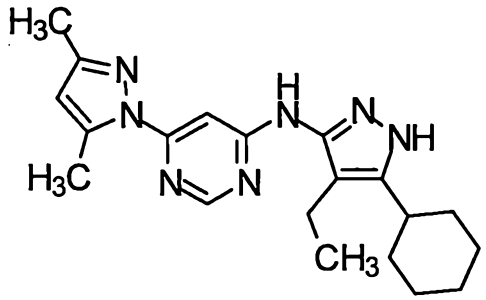
使用 DBU (140 µl, 940 µmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(100 mg, 315 µmol)與 1,4,5,6-四氫環戊並[c]吡唑(170 mg, 1.57 mmol, CAS 2214-03-1)於 NMP (2.5 mL)之溶液。 在 190°C 下攪拌反應混合物整晚。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性 HPLC (方法 2) 純化取得 34.2 mg (28% 產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.09 min; MS (ESIpos): m/z = 390 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.23), 0.988 (7.16), 1.006 (16.00), 1.025 (7.68), 1.045 (2.72), 1.073 (3.98), 1.091 (8.06), 1.108 (4.05), 2.328 (0.60), 2.366 (0.43), 2.562 (6.29), 2.670 (0.81), 2.710 (0.46), 3.086 (3.10), 3.104 (5.32), 3.121 (3.11), 3.357 (1.33), 3.375 (3.87), 3.392 (3.87), 3.409 (1.28), 7.272 (0.43), 7.340 (3.26), 7.362 (6.66), 7.384 (3.85), 7.432 (2.71), 7.481 (7.78), 7.588 (3.87), 7.602 (4.51), 7.610 (4.21), 7.623 (3.46), 7.681 (0.42), 8.442 (5.78), 9.392 (5.47), 12.811 (4.67).

實施例 28

N-(5-環己基-4-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用濃縮水性氫氯酸(60 µL, 12 M, 720 mmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 µmol)與 5-環己基-4-乙基-1H-吡唑-3-胺 (92.6 mg, 479 µmol)於 NMP (400 µL) 之溶液。在 200°C 微波中攪拌所得混合物 1 小時。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 梯度 40% 乙腈(6 min) -> 95% 乙腈(28min) -> 95% 乙腈(38min) -> 34% 乙腈(39 min), 水+ 0.05% 甲酸)純化取得 15.2 mg 所欲產物(16% 產率)。

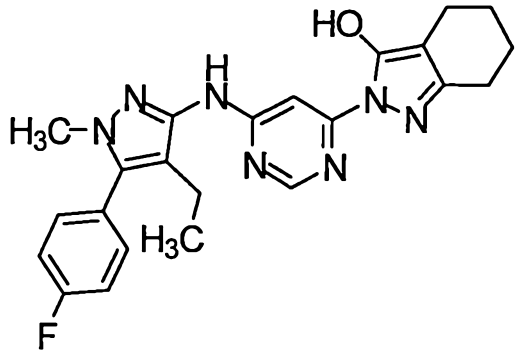
LC-MS (方法 10): Rt = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 366 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.89), 0.008 (1.83), 0.958 (3.10), 0.977 (7.05), 0.995 (3.38), 1.193 (0.63), 1.224 (0.85), 1.256 (0.48), 1.304 (0.52), 1.336 (1.39), 1.368 (1.40), 1.399 (0.59), 1.470 (0.60), 1.494 (1.42), 1.501 (1.50), 1.525 (1.36), 1.532 (1.32), 1.555 (0.52), 1.689 (0.81), 1.720 (0.78), 1.769 (2.55), 1.778 (2.49), 2.161 (16.00), 2.328 (1.20), 2.348 (2.32), 2.367 (2.45),

2.386 (0.75), 2.523 (1.72), 2.592 (0.76), 2.610 (15.20), 2.652 (0.55), 2.660 (0.48), 2.665 (0.51), 2.669 (0.56), 2.674 (0.44), 3.507 (0.46), 6.109 (3.88), 7.432 (1.28), 8.414 (3.22), 9.148 (2.67), 12.131 (2.25).

實施例 29

2-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-3-醇



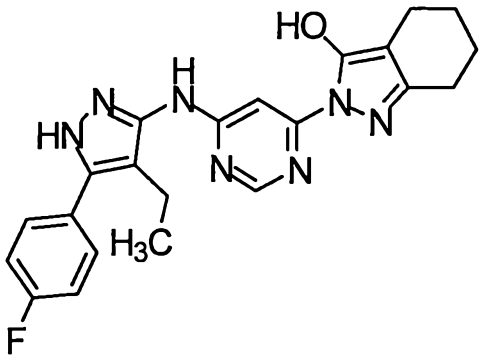
使用 2-側氧基環己烷羧酸甲酯(29 µl, 200 µmol)處理 N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(65.0 mg, 199 µmol)於甲醇(2.0 mL)之溶液。在 80°C 下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻至室溫後，粗製混合物使用製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A =水(0.01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.00-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化取得 43.6 mg (51% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.88 (t, 3H), 1.53 - 1.79 (m, 4H), 2.15 (br s, 2H), 2.29 (q, 2H), 2.45 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 10.94 (br s, 1H).

實施例 30

2-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-3-醇



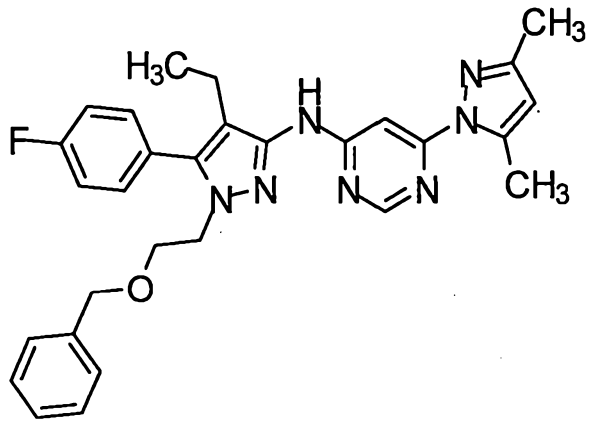
使用 2-側氧基環己烷羧酸甲酯(30 µl, 210 µmol)處理 N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(65.0 mg, 207 µmol)於甲醇(2.0 mL) 之溶液。冷卻至室溫後藉由過濾收集產生之沉澱，並使用甲醇清洗及乾燥取得 31.0 mg (36% 產率) 最終化合物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.78 min; MS (ESIpos): m/z = 420 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.34), 0.984 (7.35), 1.003 (16.00), 1.022 (7.62), 1.627 (3.51), 1.642 (4.06), 1.668 (2.73), 1.687 (4.05), 1.702 (3.61), 2.116 (3.21), 2.329 (0.49), 2.461 (5.07), 2.476 (4.13), 3.170 (0.84), 7.349 (3.03), 7.607 (3.73), 7.828 (1.21), 8.403 (1.90), 9.209 (0.67), 11.338 (1.44), 12.785 (0.77).

實施例 31

N-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用 1,4-二噁烷中之氫氯酸(170 µl, 4.0 M, 660 µmol)處理 1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺(75.0 mg, 221 µmol)與 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(46.1 mg, 221 µmol)於 1-甲氧基-2-丙醇(1.0 mL)之

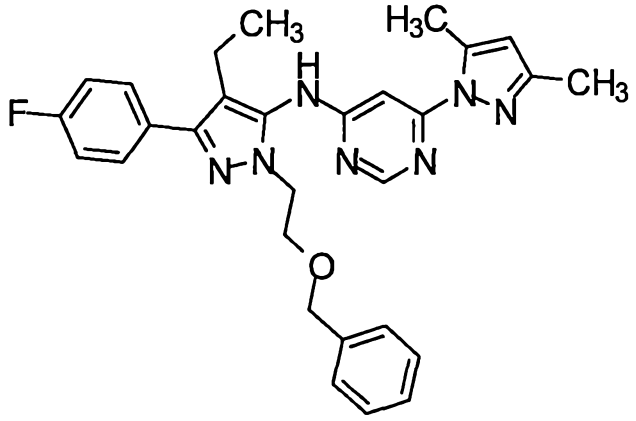
溶液。蓋上反應容器並在 120°C 下搖動混合物整晚。冷卻至室溫後，反應混合物藉由製備性HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B) 純化取得 48.3 mg 所欲化合物(43% 產率).

LC-MS (方法 9): Rt = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.870 (4.15), 0.889 (9.45), 0.908 (4.25), 1.238 (2.75), 1.400 (0.80), 2.140 (15.66), 2.282 (1.06), 2.301 (3.16), 2.320 (3.16), 2.338 (1.04), 2.524 (1.07), 2.621 (16.00), 3.466 (0.98), 3.773 (2.01), 3.786 (4.37), 3.799 (2.40), 4.056 (2.44), 4.069 (4.36), 4.083 (2.07), 4.394 (11.10), 6.117 (4.19), 7.144 (3.07), 7.160 (3.87), 7.215 (0.41), 7.233 (1.71), 7.240 (0.57), 7.250 (2.00), 7.264 (3.81), 7.282 (3.68), 7.297 (2.90), 7.318 (5.07), 7.340 (3.04), 7.436 (3.08), 7.441 (1.46), 7.450 (3.50), 7.457 (2.93), 7.471 (2.70), 7.484 (1.60), 8.451 (3.78), 9.411 (3.41).

實施例 32

N-{1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將酚鈉(67.6 mg, 583 µmol)加入 1-[2-(苄氧基)乙基]-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(145 mg, 427 µmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)之溶液並將氬倒入整個混合物中。將三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (4.62 mg, 5.05 µmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.74 mg, 11.7 µmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基

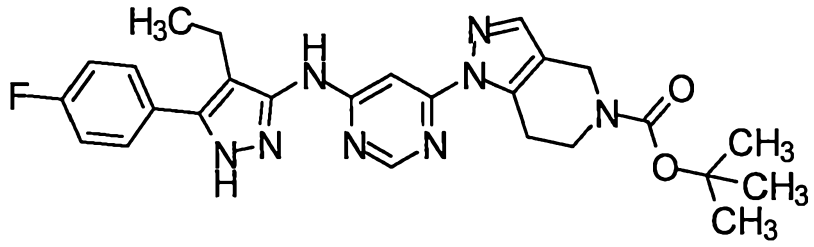
-1H-吡唑-1-基)嘧啶(81.0 mg, 388 μmol)加入混合物中。蓋上反應容器並在80°C 下攪拌混合物 3.5 小時。冷卻至室溫後，所得混合物經由製備性 HPLC (管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水(0,01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)分離取得 58.4 mg 所欲產物 (29% 產量)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.54 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.86), -0.008 (8.38), 0.008 (7.14), 0.146 (0.92), 0.974 (4.59), 0.993 (10.22), 1.012 (4.78), 2.131 (1.70), 2.248 (0.57), 2.327 (1.16), 2.366 (1.14), 2.444 (1.22), 2.463 (3.19), 2.523 (4.51), 2.623 (16.00), 2.669 (1.30), 2.693 (0.46), 2.710 (1.16), 3.162 (8.05), 3.175 (8.32), 3.755 (2.14), 3.769 (4.35), 3.783 (2.32), 4.060 (0.95), 4.073 (2.59), 4.087 (2.59), 4.100 (1.30), 4.130 (2.00), 4.407 (6.22), 6.130 (2.22), 7.170 (2.41), 7.209 (5.32), 7.254 (3.03), 7.277 (5.68), 7.299 (3.03), 7.654 (2.43), 7.669 (3.00), 7.675 (2.76), 7.690 (2.14), 8.432 (0.86), 9.316 (3.05).

實施例 33

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-1,4,6,7-四氫-5H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5-羧酸三級丁酯



使用碳酸銫(461 mg, 1.42 mmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-胺(150 mg, 472 μmol)與 1,4,6,7-四氫-5H-吡唑並[4,3-c]吡啶-5-羧酸三級丁酯(158 mg, 708 μmol, CAS 230301-11-8)於 DMF (2.5 mL)之溶液。在 120°C 下攪拌反應混合物整晚並在 140°C 下又一晚。 使用水稀釋混合物並使用醋酸乙酯萃取三次。使用水及鹽水清洗合併之有機相、透過硫酸鈉乾燥及減壓下去除溶劑。粗製產物藉由製備性逆相 HPLC (方法:

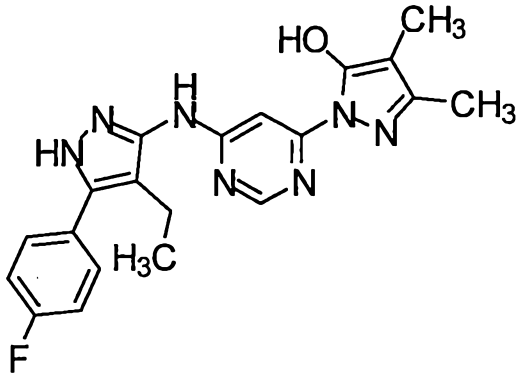
管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,01% 甲酸), B =乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化。 所得位置異構物混合物再使用(HPLC)方法分離取得 13.2 mg (6% 產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 505 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.40), 0.008 (2.05), 0.988 (1.10), 1.007 (2.36), 1.025 (1.06), 1.073 (0.74), 1.091 (1.48), 1.108 (0.71), 1.424 (16.00), 2.328 (0.41), 2.519 (2.00), 2.524 (1.93), 3.214 (0.83), 3.375 (0.71), 3.392 (0.70), 3.593 (0.62), 3.607 (1.06), 3.621 (0.50), 4.382 (1.39), 7.339 (0.53), 7.361 (1.03), 7.383 (0.62), 7.586 (0.61), 7.600 (0.70), 7.622 (0.53), 7.661 (1.24), 8.459 (0.81), 9.416 (0.72), 12.813 (0.67).

實施例 34

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇



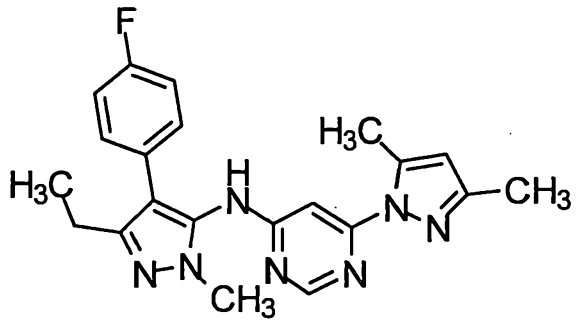
使用 2-甲基-3-側氧基丁酸甲酯(24 µl, 210 µmol, 例如 Organic Letters 2015, 17(13), 3358–3361 中 所述之合成)處理 N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(65.0 mg, 207 µmol)在甲醇 (2.0 mL) 中之溶液。在 90°C 下攪拌混合物 3 小時。反應混合物使用製備性逆相 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化取得 47.6 mg (58% yield)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.72 min; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.00 (br t, 3H), 1.66 (br s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 3.30 - 3.42 (m, 3H), 7.35 (br s, 2H), 7.53 - 7.96 (m, 3H), 8.42 (br s, 1H), 9.02 - 9.83 (m, 1H), 11.38 (br s, 1H), 12.81 (br s, 1H).

實施例 35

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-乙基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



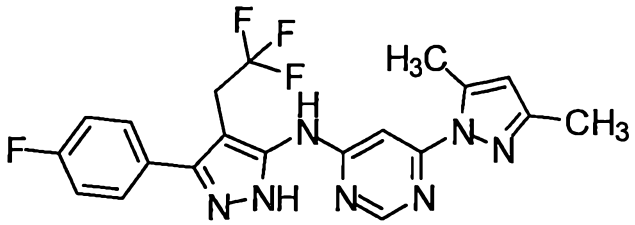
將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 479 μmol)與 3-乙基-4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (263 mg, 1.20 mmol, 市售; CAS 956268-27-2)溶於 DMSO (3.0 mL)中。將氬倒入整個反應混合物中。再加入磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (430 μl, 1.3 mmol)及 tBuBrettPhos Pd G3 (8.0 ml, 58 μmol)。室溫下攪拌反應混合物 1 小時。加入醋酸並將粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法 2)純化取得 55 mg (28% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 392 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.01), 0.008 (1.87), 1.119 (6.37), 1.138 (13.92), 1.156 (6.58), 2.172 (13.52), 2.328 (0.57), 2.366 (0.46), 2.523 (1.89), 2.604 (16.00), 2.623 (4.95), 2.642 (4.63), 2.661 (1.68), 2.670 (0.69), 2.710 (0.47), 3.588 (13.46), 3.613 (0.62), 6.131 (3.94), 7.152 (2.68), 7.174 (6.21), 7.196 (3.87), 7.267 (3.00), 7.281 (3.48), 7.288 (2.75), 7.302 (2.09), 8.424 (3.90), 9.401 (2.13).

實施例 36

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



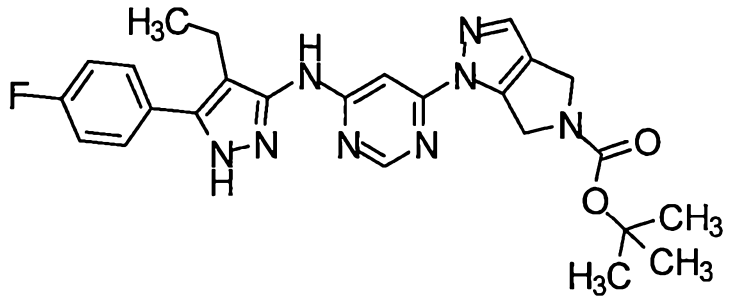
使用濃縮水性氫氯酸(146 mg, 36% 純度, 1.44 mmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 479 μmol)及 3-(4-氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-胺 (262 mg, 95% 純度, 959 μmol) 於 NMP (1.0 mL)之溶液。在 180°C 微波中攪拌所得混合物 1 小時。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水 (0.05% 甲酸), B = 乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min))純化取得 60 mg 所欲產物(29% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.48), 2.194 (16.00), 2.638 (13.48), 3.690 (0.60), 3.718 (1.38), 3.746 (1.30), 3.772 (0.46), 6.142 (2.94), 7.352 (1.26), 7.374 (2.43), 7.396 (1.34), 7.635 (1.72), 7.649 (2.19), 7.656 (2.12), 7.670 (1.66), 7.806 (0.71), 8.497 (2.28), 9.587 (2.14), 13.094 (2.26).

實施例 37

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-4,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸三級丁酯



使用碳酸銫(2.56 g, 7.89 mmol)處理 6-氯-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(834 mg, 2.60 mmol)與 4,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸三級丁酯(824 mg, 3.95 mmol, CAS 657428-42-7)於 DMF (14.6 mL)之溶液。在 120°C 下攪拌混合物整晚。冷卻至室溫後，粗製產物藉由製備性逆相

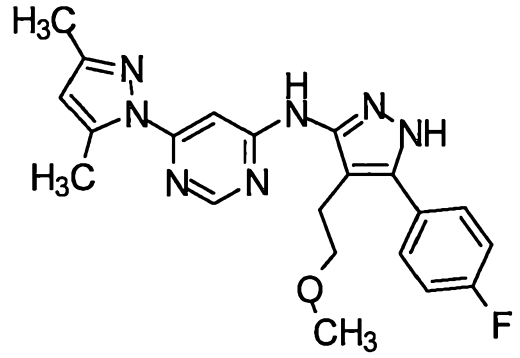
HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20%B, 17.00-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化。再使用(方法 4)將剩餘位置異構物混合物分離取得 145 mg (27% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 491 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.01 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.54 - 2.60 (m, 2H), 4.27 - 4.54 (m, 4H), 7.22 - 7.52 (m, 3H), 7.59 - 7.69 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 12.80 (br s, 2H).

實施例 38

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



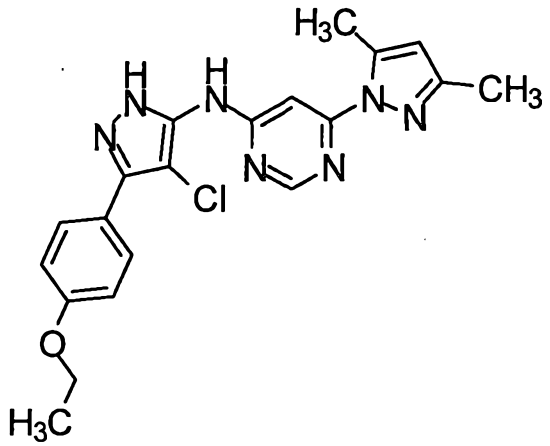
將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.0 mg, 240 µmol)與 5-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-胺(141 mg, 599 µmol) 溶於 DMSO (1.4 mL)中。將氬倒入整個反應混合物中。再將磷腈(phosphazen)-鹼 P(2)-Et (220 µl, 650 µmol)及 tBuBrettPhos Pd G3 (20.5 mg, 24.0 µmol)加入。室溫攪拌反應混合物整晚。加入醋酸並將粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水 (0.05% 甲酸), B = 乙腈, 梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min))純化取得 20.6 mg (21% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.177 (16.00), 2.328 (0.65), 2.629 (14.40), 2.670 (0.81), 2.736 (1.82), 2.753 (3.72), 2.770 (1.94), 3.147 (0.88), 3.189 (15.54), 3.412 (2.09), 3.429 (3.92), 3.446 (1.78), 6.129 (4.15), 7.340 (1.98), 7.362 (4.15), 7.384 (2.25), 7.597 (1.31), 7.619 (2.56), 7.633 (2.85), 7.640 (2.53), 7.655 (2.07), 8.466 (3.86), 9.278 (3.78), 12.839 (2.97).

實施例 39

N-[4-氯-3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



使用 1,4-二噁烷中之氫氯酸(72 µl, 4.0 M, 290 µmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(20.0 mg, 95.6 µmol) 與 4-氯-3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-胺(25.0 mg, 105 µmol)於 1-甲氧基-2-丙醇 (1.1 mL)之溶液。蓋上反應容器並在 120°C 下搖動混合物 4 天。冷卻至室溫後，所得混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管駐: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水(0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00-22.50 min = 100% B, 22.75-25.00 min = 20% B)純化取得 3.0 mg 所欲化合物(7% 產率)。

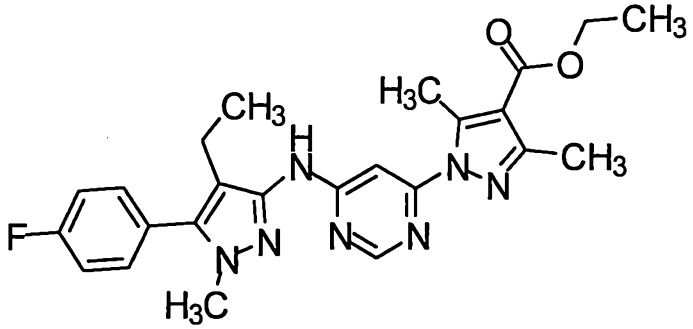
LC-MS (方法 9): Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 410 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234 (1.09), 1.357 (14.02), 1.370 (8.64), 2.074 (0.64), 2.175 (14.46), 2.291 (0.66), 2.364 (0.92), 2.631 (16.00), 4.093 (5.52), 4.106 (5.41), 6.135 (4.51), 7.029 (0.85), 7.091 (5.27), 7.106 (5.53), 7.340 (3.84), 7.724 (5.04), 7.739 (5.14), 8.028 (0.64), 8.478 (4.16), 9.449 (3.96),

13.310 (3.49).

實施例 40

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



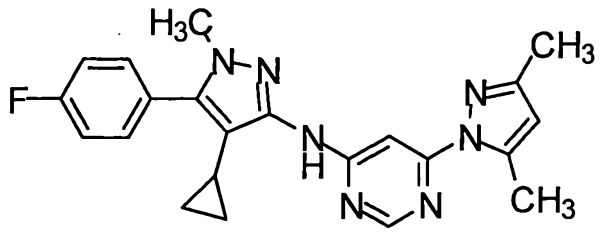
使用 1,4-二噁烷中之氫氯酸(190 µl, 4.0 M, 750 µmol)處理 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (70.0 mg, 249 µmol) (116 mg, 477 µmol) 與 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (60.1 mg, 274 µmol)於 N-甲基吡咯啶(2.8 mL)之溶液。在 190°C 微波輻射下攪拌反應物 30 分鐘。冷卻至室溫後，所得混合物藉由製備性 HPLC (方法:管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈 /梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00-22.50 min = 100% B, 22.75-25.00 min = 20% B)純化取得 15 mg 所欲化合物(13% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.32 min; MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.872 (3.45), 0.890 (7.62), 0.909 (3.58), 1.290 (4.34), 1.308 (9.11), 1.326 (4.47), 1.356 (0.83), 2.291 (0.88), 2.309 (2.48), 2.328 (2.86), 2.346 (0.88), 2.380 (15.12), 2.670 (0.44), 2.890 (16.00), 3.647 (15.83), 4.230 (1.32), 4.247 (4.15), 4.265 (4.06), 4.283 (1.27), 7.357 (2.01), 7.379 (4.92), 7.401 (2.98), 7.499 (2.57), 7.513 (2.93), 7.521 (2.36), 7.534 (1.92), 8.523 (3.48), 9.544 (1.72).

實施例 41

N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



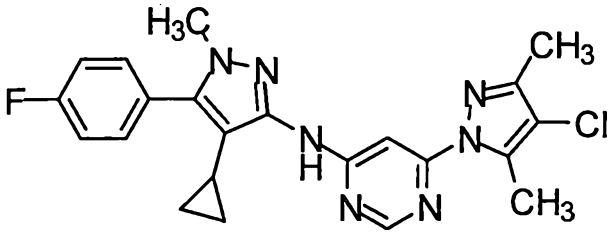
將 4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 432 μmol)及酚鈉(75.3 mg, 649 μmol) 溶於二噁烷(2.0 mL)中。使用氬鼓溶液除氣。加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (99.2 mg, 476 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (5.15 mg, 5.62 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.51 mg, 13.0 μmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物 3 天。粗製產物直接藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min /溶析液: A =水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 10% B, 4.50 min = 20% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-18.50 min = 100% B, 18.75-22.00 min = 20% B)純化取得 35.7 mg 所欲產物 (19% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.48 min; MS (ESIpos): m/z = 404 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.80), 0.137 (1.09), 0.147 (2.93), 0.152 (2.85), 0.160 (2.95), 0.165 (2.43), 0.175 (0.88), 0.480 (0.98), 0.490 (2.18), 0.495 (2.11), 0.501 (1.29), 0.511 (2.15), 0.516 (1.91), 0.526 (0.62), 1.073 (0.56), 1.091 (1.09), 1.109 (0.54), 1.491 (0.44), 1.504 (0.83), 1.512 (0.85), 1.525 (1.38), 1.533 (0.56), 1.538 (0.73), 1.546 (0.66), 2.186 (15.26), 2.625 (12.50), 2.653 (0.82), 2.678 (0.69), 3.375 (0.55), 3.392 (0.53), 3.662 (16.00), 6.131 (3.70), 7.250 (3.90), 7.350 (2.25), 7.372 (4.51), 7.394 (2.48), 7.548 (2.64), 7.554 (1.36), 7.562 (2.92), 7.570 (2.37), 7.579 (1.04), 7.584 (1.98), 8.441 (3.73), 9.165 (3.54).

實施例 42

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



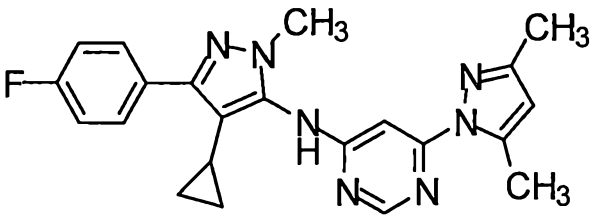
將 4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 432 µmol)與酚鈉(75.3 mg, 649 µmol)溶於 1,4-二噁烷(2.0 mL)中。使用氬使溶液除氣。加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (116 mg, 476 µmol)、三(亞苄基丙酮)二鈀(0) (5.15 mg, 5.62 µmol) 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.51 mg, 13.0 µmol) 。在 80°C 下攪拌反應混合物整晚。粗製產物直接藉由製備性HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min /溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化取得 90.9 mg (46% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.129 (0.79), 0.139 (2.56), 0.144 (2.81), 0.153 (2.96), 0.157 (2.61), 0.167 (0.92), 0.482 (0.71), 0.492 (1.91), 0.497 (1.95), 0.503 (1.16), 0.513 (2.04), 0.517 (1.92), 0.528 (0.65), 1.507 (0.70), 1.515 (0.74), 1.520 (0.49), 1.528 (1.32), 1.536 (0.49), 1.541 (0.71), 1.549 (0.65), 2.224 (14.96), 2.264 (1.67), 2.644 (16.00), 2.669 (1.17), 2.677 (1.82), 3.663 (15.99), 7.275 (3.47), 7.351 (1.98), 7.373 (4.28), 7.395 (2.46), 7.548 (2.40), 7.553 (1.12), 7.562 (2.71), 7.570 (2.37), 7.579 (0.94), 7.584 (1.99), 8.479 (3.29), 9.297 (3.62).

實施例 43

N-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將 4-環丙基-3-(4-f 氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 432 µmol)與酚鈉

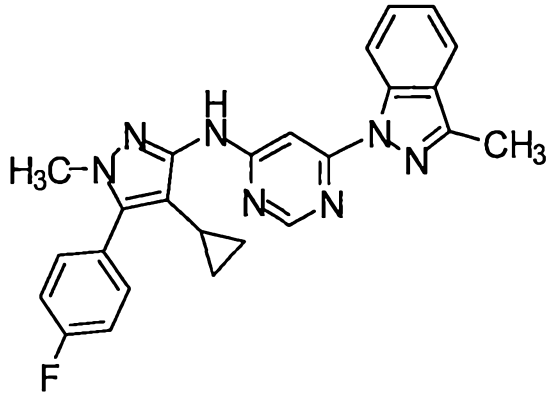
(75.3 mg, 649 μmol)溶於 1,4-二噁烷中。使用氬使溶液除氣。加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(99.2 mg, 476 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (5.15 mg, 5.62 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.51 mg, 13.0 μmol)。在 80°下攪拌反應混合物 3 天。粗製產物直接藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min /溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化取得 521 mg (27% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.44 min; MS (ESIpos): m/z = 404 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.10), 0.006 (0.81), 0.300 (0.73), 0.697 (1.24), 1.077 (0.81), 1.092 (1.61), 1.106 (0.84), 1.634 (0.67), 1.644 (0.92), 2.187 (1.87), 2.228 (3.59), 2.521 (0.49), 2.638 (16.00), 2.662 (2.45), 2.663 (2.42), 3.324 (6.28), 3.376 (0.87), 3.390 (0.85), 6.150 (2.11), 6.269 (0.60), 7.246 (2.08), 7.264 (4.20), 7.282 (2.31), 7.350 (1.41), 7.382 (1.60), 7.457 (0.48), 7.463 (2.10), 7.466 (2.14), 7.478 (1.36), 7.789 (1.31), 7.794 (1.10), 7.798 (1.25), 7.809 (0.98), 7.813 (1.12), 7.820 (1.16), 7.897 (2.23), 7.899 (2.31), 8.469 (0.45), 8.900 (0.69), 8.902 (0.69), 9.373 (0.94).

實施例 44

N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



將酚鈉(75.3 mg, 649 μmol)加入 4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 432 μmol)於 1,4-二噁烷(2.0 mL)之溶液中並將氬倒入整個混合物

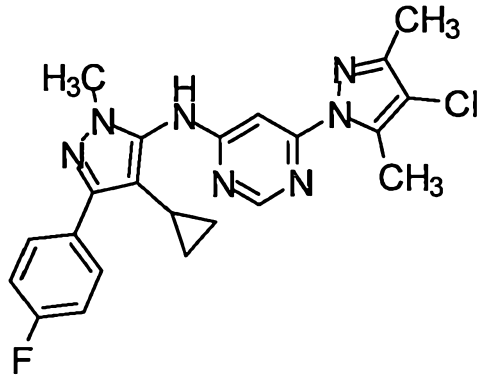
中。將三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (5.15 mg, 5.62 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.51 mg, 13.0 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑(116 mg, 476 μmol)加入混合物中。蓋上反應容器並在 80°C 下攪拌混合物整晚。冷卻至室溫後，所得混合物經由製備性 HPLC (管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.00-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)分離取得 29.6 mg 所欲產物(16% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.61 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.10 - 0.24 (m, 2H), 0.42 - 0.60 (m, 2H), 1.55 (tt, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.29 - 7.44 (m, 4H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

實施例 45

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



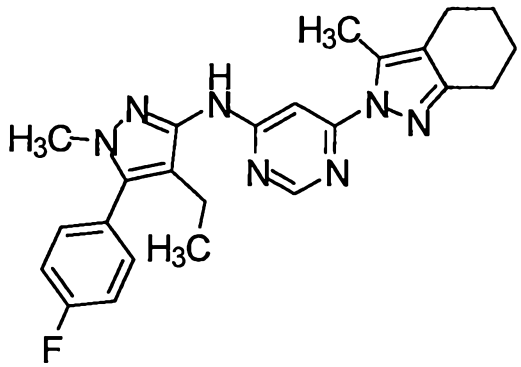
以起始自 4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 432 μmol)與 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(116 mg, 476 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺所述之類似方式製備所欲產物取得 35.0 mg 所欲產物(17% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.53), 0.008 (1.35), 0.295 (0.74), 0.688 (1.08), 1.640 (0.73), 2.222 (1.83), 2.524 (0.82), 2.656 (16.00), 3.626 (4.35), 7.241 (1.72), 7.263 (3.58), 7.285 (1.98), 7.899 (1.42), 9.466 (0.57).

實施例 46

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-2-基)嘧啶-4-胺



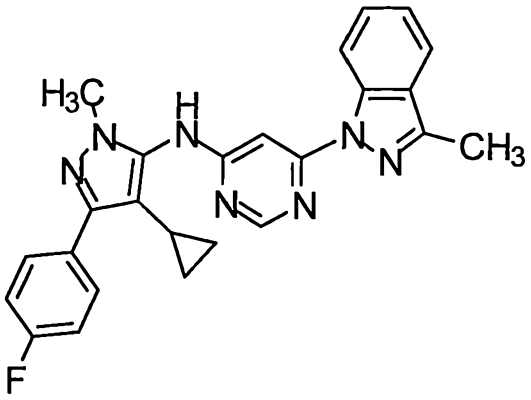
使用 2-乙醯基環己酮(40 µl, 310 µmol)處理 N-[4-乙基 l-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(100 mg, 305 µmol)於甲醇(3.0 mL)之懸浮液並在 80°C 下攪拌整晚。冷卻至室溫後藉由過濾收集產生之沉澱並使用甲醇清洗以取得一些所欲產物。使濾液乾燥並將粗製殘留物藉由逆相 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水(0,01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75.00-23.00 min = 90% B)純化。取得總計 18.1 mg (12% yield)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.43 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.865 (4.05), 0.884 (8.67), 0.903 (3.99), 1.234 (0.68), 1.716 (2.51), 2.124 (2.39), 2.275 (1.25), 2.294 (3.37), 2.313 (3.36), 2.332 (1.84), 2.367 (1.58), 2.425 (4.39), 2.441 (3.41), 2.524 (5.63), 2.558 (2.66), 2.574 (3.44), 2.588 (1.68), 2.670 (0.78), 2.710 (0.66), 3.103 (0.48), 3.648 (16.00), 7.274 (3.61), 7.355 (2.16), 7.377 (4.72), 7.399 (2.84), 7.500 (3.01), 7.513 (3.32), 7.521 (2.74), 7.535 (2.24), 8.388 (0.66), 8.426 (3.62), 9.246 (0.65), 9.266 (3.06).

實施例 47

N-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



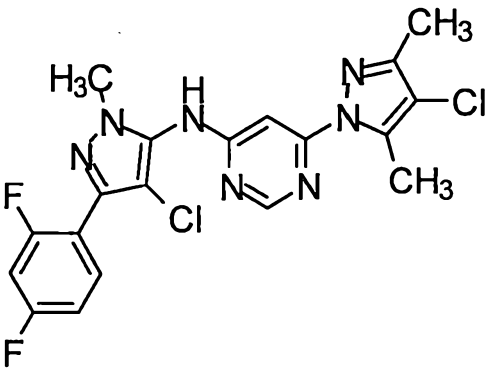
以起始自 4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 432 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑(116 mg, 476 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所欲產物，取得 20.0 mg 所欲產物(10% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.60), 0.008 (3.86), 0.146 (0.58), 0.335 (2.12), 0.717 (3.44), 1.631 (0.84), 1.652 (1.77), 1.665 (2.79), 1.678 (1.68), 1.699 (0.66), 2.329 (0.89), 2.368 (0.54), 2.631 (1.60), 2.671 (0.98), 2.711 (0.63), 3.654 (16.00), 7.251 (4.64), 7.273 (9.29), 7.296 (5.11), 7.331 (3.27), 7.349 (5.90), 7.368 (3.98), 7.566 (3.34), 7.585 (5.17), 7.605 (3.07), 7.845 (4.00), 7.864 (3.73), 7.920 (4.13), 8.572 (1.76), 8.737 (6.19), 8.759 (5.98), 9.372 (4.32).

實施例 48

N-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 410 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(110 mg, 451 μmol)製備 N-[4-環

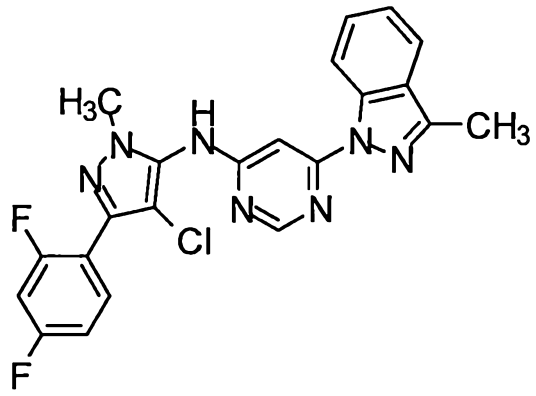
丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 43.4 mg 所欲產物(23% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.67), 1.074 (0.96), 1.091 (1.94), 1.109 (0.99), 2.236 (11.41), 2.656 (16.00), 3.375 (0.95), 3.392 (0.95), 3.738 (13.08), 7.201 (0.66), 7.207 (0.67), 7.222 (1.24), 7.228 (1.27), 7.243 (0.68), 7.249 (0.71), 7.384 (0.73), 7.390 (0.70), 7.409 (1.10), 7.433 (0.75), 7.440 (0.70), 7.596 (0.70), 7.617 (1.39), 7.634 (1.37), 7.655 (0.65), 8.548 (3.24), 9.797 (2.80).

實施例 49

N-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 410 µmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑 (110 mg, 451 µmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 94.9 mg 所欲產物(51% 產率)。

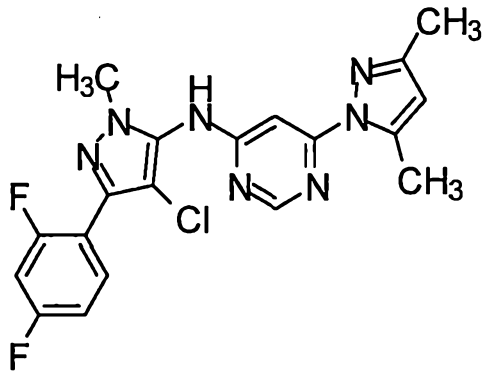
LC-MS (方法 11): Rt = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.39), 0.008 (1.44), 1.074 (1.86), 1.091 (3.77), 1.109 (1.88), 2.525 (1.20), 2.603 (14.21), 3.357 (0.66), 3.375 (1.85), 3.392 (1.80), 3.410 (0.59), 3.763 (16.00), 7.211 (0.94), 7.216 (0.92), 7.232 (1.55), 7.237 (1.54), 7.253 (0.83), 7.259 (0.82), 7.342 (1.38), 7.360 (2.45), 7.379 (1.62), 7.393 (0.95), 7.399 (0.90), 7.419 (1.34), 7.423 (1.29), 7.443

(0.89), 7.449 (0.82), 7.575 (1.34), 7.593 (2.10), 7.614 (1.99), 7.631 (1.15), 7.635 (1.64), 7.652 (1.63), 7.673 (0.73), 7.856 (2.43), 7.876 (2.21), 8.613 (3.92), 8.731 (2.73), 8.752 (2.54), 9.707 (4.17).

實施例 50

N-[4-氯-3-(2,4-二氟苯基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



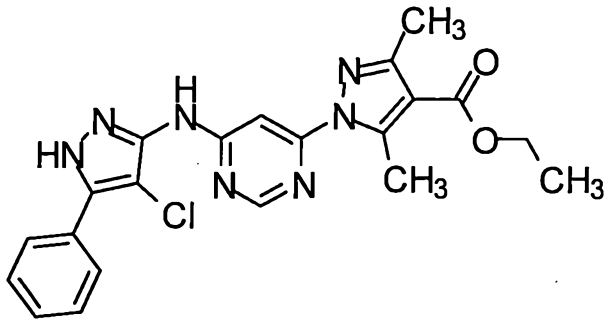
以起始自 4-氯-3-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 410 µmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(94.2 mg, 451 µmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 45.2 mg 所欲產物(26% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.11 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 416 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.68), 0.008 (1.44), 1.091 (0.78), 2.198 (13.91), 2.524 (0.83), 2.639 (15.19), 3.375 (0.41), 3.736 (16.00), 6.167 (3.99), 7.200 (0.73), 7.207 (0.76), 7.221 (1.42), 7.227 (1.48), 7.242 (0.79), 7.248 (0.82), 7.383 (0.83), 7.390 (0.81), 7.409 (1.25), 7.413 (1.21), 7.433 (0.85), 7.439 (0.82), 7.597 (0.80), 7.614 (1.00), 7.618 (1.60), 7.635 (1.58), 7.639 (0.96), 7.656 (0.74), 8.510 (3.30), 9.694 (2.56).

實施例 51

1-{6-[(4-氯-5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺基]嘧啶-4-基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



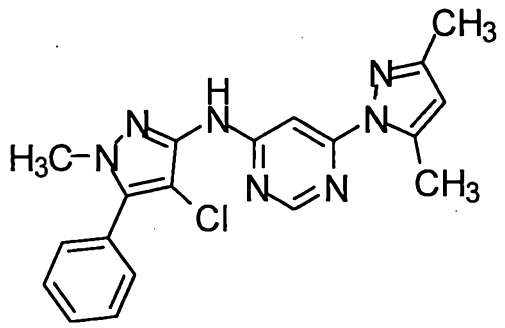
在微波小瓶中，將 4-氯-5-苯基-1H-吡唑-3-胺 (75.9 mg, 392 μmol)及酚鈉(62.0 mg, 534 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(0.92 mL)中並藉由氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.24 mg, 4.63 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.18 mg, 10.7 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100 mg, 356 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 3.0 mg 所欲化合物，呈灰白色粉末(2% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.14), 0.008 (2.65), 1.290 (5.10), 1.308 (10.87), 1.316 (0.75), 1.326 (5.25), 2.379 (14.55), 2.419 (0.55), 2.519 (1.62), 2.524 (1.22), 2.670 (0.44), 2.907 (16.00), 2.951 (0.51), 4.231 (1.47), 4.249 (4.72), 4.266 (4.74), 4.284 (1.53), 7.367 (1.06), 7.469 (0.97), 7.487 (0.86), 7.531 (1.31), 7.550 (1.97), 7.568 (1.00), 7.805 (2.05), 7.823 (1.81), 8.574 (1.77), 9.726 (0.41), 13.487 (1.28).

實施例 52

N-(4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



在微波小瓶中將 4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(109 mg, 527 μmol)及酚

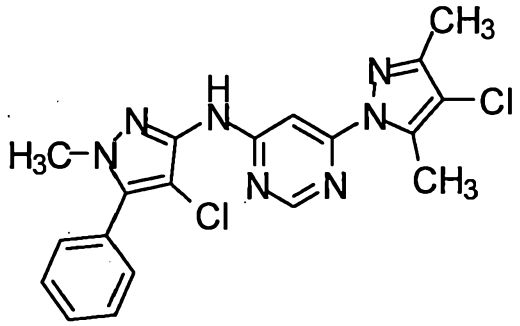
鈉(83.5 mg, 719 μmol) 懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(5.71 mg, 6.23 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (8.32 mg, 14.4 μmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 479 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 85.0 mg 所欲化合物，呈灰白色粉末(47% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 380 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (0.96), 2.189 (13.99), 2.629 (11.87), 3.784 (16.00), 6.143 (3.13), 7.256 (3.75), 7.257 (3.75), 7.526 (0.45), 7.539 (0.89), 7.545 (0.70), 7.550 (0.92), 7.555 (0.99), 7.561 (1.26), 7.568 (1.03), 7.573 (1.43), 7.580 (13.50), 7.589 (3.38), 7.594 (2.39), 8.471 (2.84), 8.473 (2.84), 9.516 (3.15).

實施例 53

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺



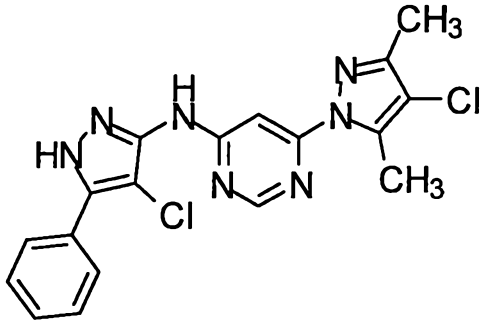
微波小瓶中將 4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(94.0 mg, 452 μmol)及酚鈉(71.6 mg, 617 μmol)懸浮在 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(4.90 mg, 5.35 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.14 mg, 12.3 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-基)嘧啶(100 mg, 411 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 5)過濾及純化，取得 25.0 mg 所欲化合物，呈灰白色粉末(12% 產率)。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.151 (0.18), -0.009 (1.54), 0.007

(1.48), 0.145 (0.18), 2.227 (16.00), 2.327 (0.19), 2.365 (0.16), 2.523 (0.63), 2.645 (14.27), 2.669 (4.76), 2.709 (0.17), 3.783 (14.77), 7.236 (0.91), 7.258 (0.78), 7.272 (3.58), 7.315 (0.21), 7.333 (0.50), 7.352 (0.31), 7.482 (0.71), 7.503 (0.87), 7.522 (0.58), 7.539 (0.79), 7.548 (0.70), 7.555 (0.98), 7.560 (1.20), 7.565 (1.07), 7.578 (12.18), 7.586 (2.90), 7.593 (1.90), 7.611 (0.32), 8.508 (2.56), 8.717 (0.75), 9.635 (2.74).

實施例 54

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(4-氯-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺



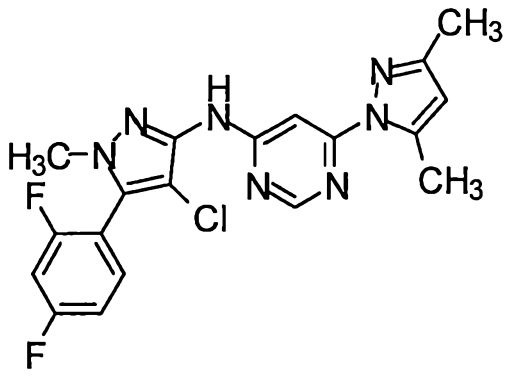
微波小瓶中將 4-氯-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(87.6 mg, 452 μmol)及酚鈉(71.6 mg, 617 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(4.90 mg, 5.35 μmol)、 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.14 mg, 12.3 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-yl)嘧啶(100 mg, 411 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4) 過濾及純化，取得 25.0 mg 所欲產物(4%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.35 min; MS (ESIpos): m/z = 400 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.58), -0.008 (5.45), 0.008 (4.27), 0.015 (0.55), 0.146 (0.58), 2.073 (0.62), 2.217 (11.13), 2.266 (13.28), 2.328 (0.60), 2.366 (0.57), 2.519 (2.56), 2.524 (1.96), 2.560 (0.54), 2.653 (16.00), 2.670 (1.30), 2.679 (13.87), 2.710 (0.66), 7.364 (1.52), 7.398 (0.46), 7.432 (0.52), 7.447 (0.66), 7.478 (1.30), 7.495 (1.17), 7.540 (1.41), 7.559 (2.01), 7.577 (1.00), 7.797 (2.01), 7.815 (1.87), 7.934 (2.01), 7.937 (1.94), 8.523 (1.45), 8.953 (1.80), 9.623 (1.63), 13.483 (1.90).

實施例 55

N-[4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



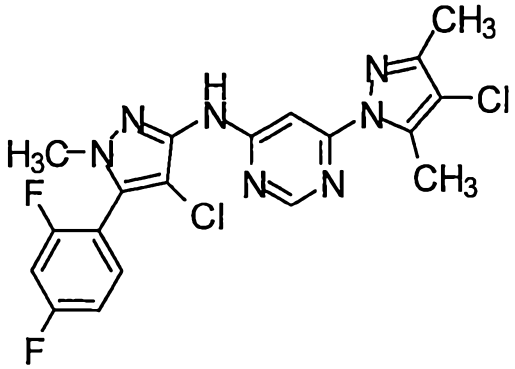
以起始自 4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 410 µmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(94.2 mg, 451 µmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 27.0 mg 所欲產物(16% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.45 min; MS (ESIpos): m/z = 416 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.11 - 2.26 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (td, 1H), 7.55 (td, 1H), 7.69 (td, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

實施例 56

N-[4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 410 µmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(110 mg, 451 µmol)製備 N-[4-環

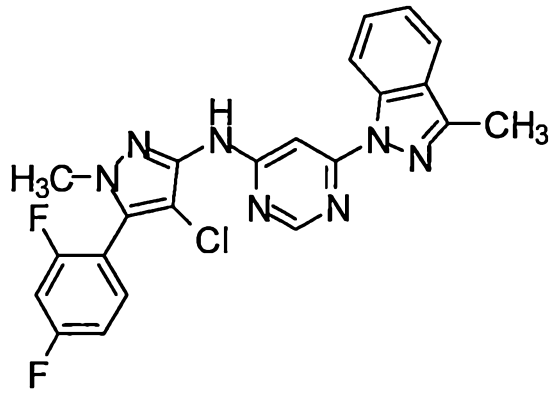
丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 42.2 mg 所欲產物(23% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.46 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.229 (15.92), 2.646 (16.00), 2.671 (1.10), 3.711 (14.26), 7.273 (4.58), 7.314 (0.64), 7.320 (0.66), 7.335 (1.36), 7.341 (1.33), 7.356 (0.74), 7.362 (0.73), 7.529 (0.76), 7.536 (0.73), 7.554 (1.25), 7.559 (1.21), 7.578 (0.74), 7.584 (0.69), 7.664 (0.73), 7.685 (1.42), 7.702 (1.41), 7.723 (0.66), 8.511 (4.29), 9.673 (2.39).

實施例 57

N-[4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



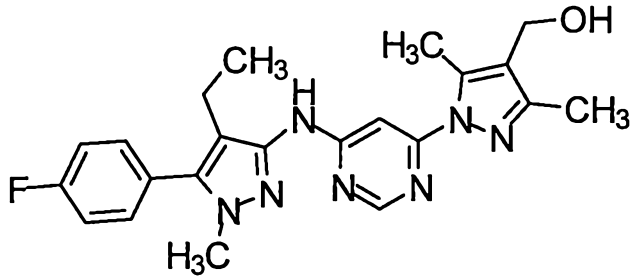
以起始自 4-氯-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 410 µmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-yl)-3-甲基-1H-吲唑(110 mg, 451 µmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 44.1 mg 所欲產物(24% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.598 (16.00), 3.736 (14.69), 7.327 (1.76), 7.346 (3.70), 7.370 (5.57), 7.539 (0.86), 7.546 (0.82), 7.562 (2.24), 7.580 (2.07), 7.598 (1.30), 7.681 (0.76), 7.702 (1.46), 7.719 (1.51), 7.740 (0.66), 7.844 (2.31), 7.864 (2.12), 8.150 (1.43), 8.579 (4.68), 8.742 (2.49), 8.763 (2.39), 9.558 (3.83).

實施例 58

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇



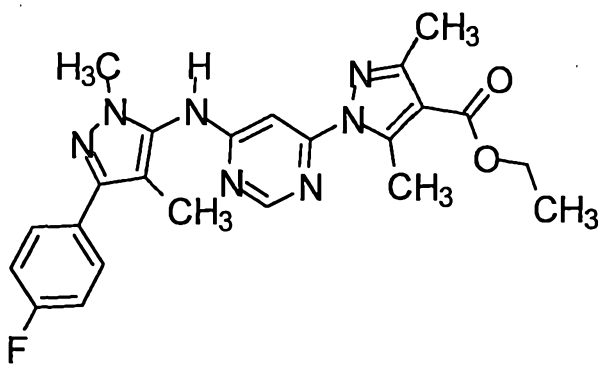
在 0°C 下使用二異丁基氫化鋁 (950 µL, 1.0 M in THF, 950 µmol)處理 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基] 胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(80.0 mg, 173 µmol)於 THF (3.0 mL)之溶液。在 0°C 下攪拌混合物 1 小時。加入另 5.5 當量二異丁基氫化鋁並在室溫下攪拌整晚。使用甲醇及水性氫氯酸(1M)稀釋混合物並使用醋酸乙酯萃取。使用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗合併之有機相、透過硫酸鈉乾燥及減壓下去除溶劑。粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法 3)純化取得 8.00 mg (11% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.72 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.875 (3.62), 0.891 (7.80), 0.905 (3.61), 1.092 (0.78), 1.358 (1.84), 2.210 (14.68), 2.290 (0.92), 2.305 (2.54), 2.320 (2.46), 2.335 (0.90), 2.615 (15.32), 3.377 (0.42), 3.652 (16.00), 4.299 (3.11), 4.307 (3.11), 4.684 (0.72), 4.694 (1.23), 4.704 (0.66), 7.328 (2.33), 7.362 (2.07), 7.366 (0.90), 7.380 (4.35), 7.397 (2.48), 7.504 (2.51), 7.509 (1.24), 7.515 (2.83), 7.522 (2.32), 7.529 (1.02), 7.533 (1.94), 8.446 (3.52), 9.320 (2.36).

實施例 59

1-(6-{[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



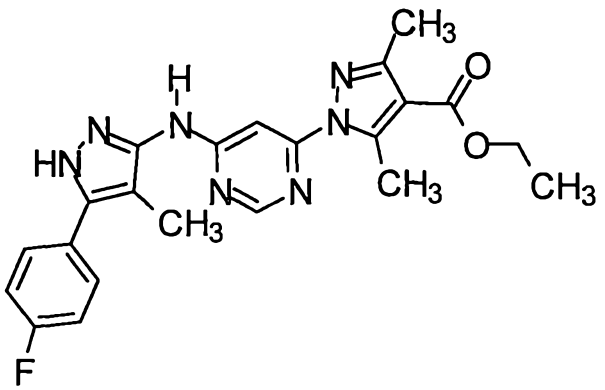
在微波小瓶中將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100 mg, 356 μmol)、3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (80.4 mg, 392 μmol)及酚鈉(62.0 mg, 534 μmol) 懸浮於 1,4-二噁烷(1.0 mL)中並使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(4.24 mg, 4.63 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.18 mg, 10.7 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 71 mg 所欲化合物(42% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.4 – 7.7 (br s, 1H), 7.22 – 7.33 (m, 2H), 7.71 (dd, J =8.4, 5.8 Hz, 2H), 8.55 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H).

實施例 60

1-(6-{[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



在微波小瓶中，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100 mg, 356 μmol)、5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺(74.9 mg, 392 μmol)及酚鈉

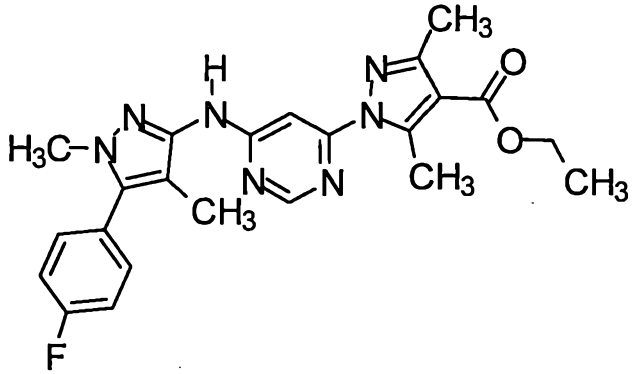
(62.0 mg, 534 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.0 mL)中並使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀 (4.24 mg, 4.63 μmol) 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.18 mg, 10.7 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 18.5 mg 所欲化合物，呈灰白色粉末(12% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 – 7.41 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).

實施例 61

1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



在微波小瓶中，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100 mg, 356 μmol)、5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(80.4 mg, 392 μmol)及酚鈉(62.0 mg, 534 μmol) 懸浮在 1,4-二噁烷(1.0 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.24 mg, 4.63 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.18 mg, 10.7 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 22.0 mg 所欲化合物，呈灰白色粉末 (14%產率)。

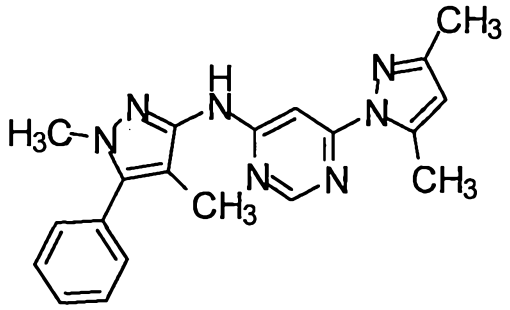
LC-MS (方法 10): Rt = 2.23 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 – 7.46 (m,

3H), 7.49 – 7.56 (m, 2H), 8.53 (s, 3H), 9.60 (s, 3H).

實施例 62

N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



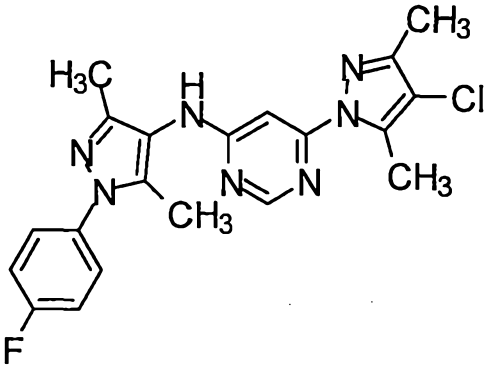
以起始自 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(75.0 mg, 359 μmol)及 1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(74.0 mg, 395 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 43.9 mg 所欲產物(32% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 360 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.43), 0.008 (1.20), 1.073 (0.71), 1.091 (1.46), 1.109 (0.71), 1.647 (0.67), 1.862 (0.41), 2.030 (16.00), 2.172 (3.89), 2.631 (13.69), 3.375 (0.74), 3.392 (0.76), 3.666 (11.36), 3.702 (0.51), 6.144 (3.02), 7.313 (0.68), 7.331 (1.89), 7.350 (1.33), 7.368 (0.62), 7.384 (0.55), 7.397 (0.64), 7.422 (2.38), 7.441 (4.01), 7.460 (2.06), 7.678 (2.97), 7.696 (2.55), 8.474 (1.06), 9.402 (2.18).

實施例 63

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]嘧啶-4-胺



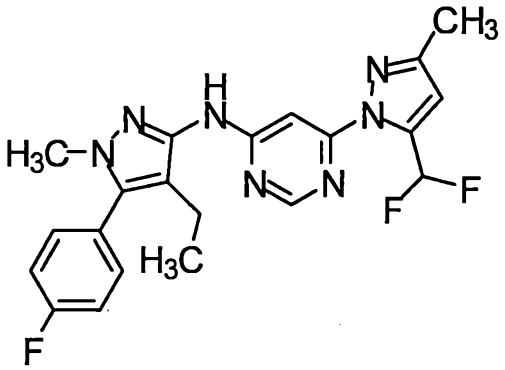
以起始自 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(100 mg, 487 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(130 mg, 536 μmol) 製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 43.9 mg 所欲產物(32%產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 412 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (16.00), 2.175 (11.07), 2.204 (1.86), 2.632 (13.66), 7.335 (1.44), 7.357 (3.04), 7.379 (1.77), 7.591 (1.48), 8.971 (1.09).

實施例 64

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



以起始自 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(81.5 mg, 372 μmol) 及 4-氯-6-[5-(二氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(100 mg, 409 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 66.0 mg 所欲產物(37% 產率)。

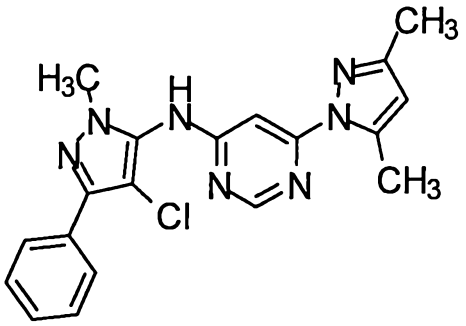
LC-MS (方法 14): Rt = 3.91 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 428 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.66), 0.008 (1.57), 0.868 (3.50), 0.887 (8.17), 0.906 (3.62), 2.291 (14.22), 2.301 (4.67), 2.323 (2.52), 2.342 (0.77), 2.523 (0.88), 3.662 (16.00), 6.769 (3.74), 6.853 (0.63), 7.252 (0.70), 7.273 (0.55), 7.292 (0.71), 7.343 (0.44), 7.361 (2.29), 7.383 (5.78), 7.399 (1.08), 7.405 (2.81), 7.490 (0.60), 7.506 (2.90), 7.511 (1.69), 7.519 (2.94), 7.528 (2.48), 7.536 (0.94), 7.541 (1.93), 7.691 (1.21), 7.807 (0.52), 7.827 (2.49), 7.963

(1.07), 8.471 (2.65), 8.720 (0.61), 9.541 (1.63).

實施例 65

N-(4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



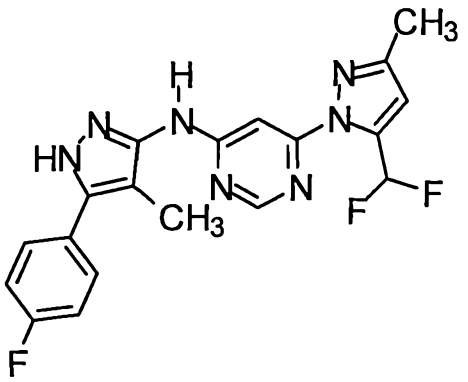
在微波小瓶中，將 4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(109 mg, 527 μmol)及酚鈉(83.5 mg, 719 μmol) 懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(5.71 mg, 6.23 μmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)(8.32 mg, 14.4 μmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 479 μmol) 並密封反應容器。在 80 °C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4) 過濾及純化，取得 15.0 mg 所欲化合物(8% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.14 min; MS (ESIpos): m/z = 380 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.19 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 1H), 7.46 – 7.54 (m, 2H), 7.83 – 7.89 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

實施例 66

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



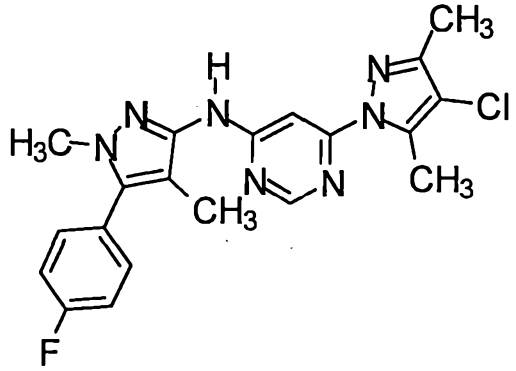
在微波小瓶中，將 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg, 409 μmol)、5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺(86.0 mg, 450 μmol)及酚鈉(71.2 mg, 613 μmol)懸浮在 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.87 mg, 5.31 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.10 mg, 12.3 μmol) 並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 19.0 mg 所欲化合物 (9% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 400 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.06 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.32 – 7.41 (m, 2H), 7.49 – 7.56 (br s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

實施例 67

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



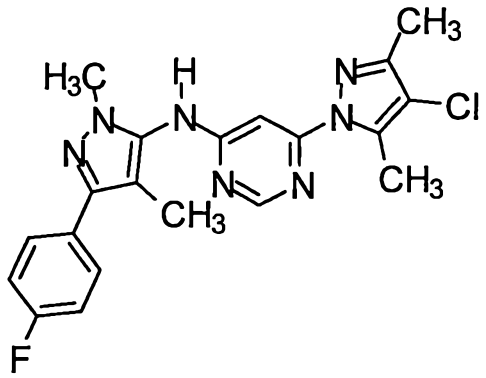
在微波小瓶中，將 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg, 411 μmol), 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(92.9 mg, 452 μmol)及酚鈉

(71.6 mg, 617 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液脫器。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.90 mg, 5.35 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.14 mg, 12.3 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 59.0 mg 所欲化合物(35% 產率)。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.44), -0.009 (4.38), 0.007 (3.43), 0.145 (0.48), 1.850 (12.78), 2.222 (14.83), 2.327 (0.49), 2.365 (0.50), 2.523 (1.69), 2.640 (15.99), 2.670 (0.72), 2.709 (0.50), 3.687 (16.00), 7.357 (1.96), 7.379 (4.44), 7.401 (3.27), 7.509 (2.56), 7.523 (2.86), 7.531 (2.20), 7.545 (1.91), 8.482 (2.67), 9.503 (2.34).

實施例 68

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



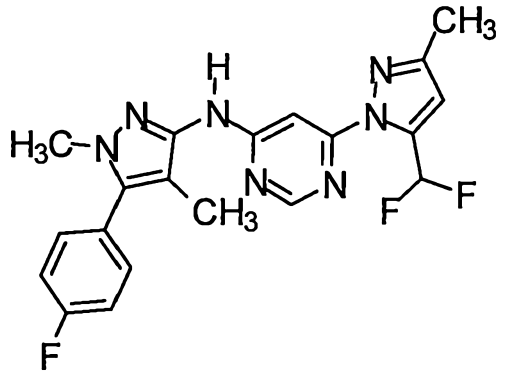
在微波小瓶中，將 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 411 μmol)、3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(92.9 mg, 452 μmol)及酚鈉(71.6 mg, 617 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.90 mg, 5.35 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.14 mg, 12.3 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由 HPLC (方法 4) 過濾及純化，取得 58.0 mg 所欲化合物 (35% 產率)。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.01 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 6.84 – 7.58 (br s, 1H), 7.23 – 7.31 (m, 2H), 7.67 – 7.75 (m,

2H), 8.52 (s. 1H), 9.51 (s, 1H).

實施例 69

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



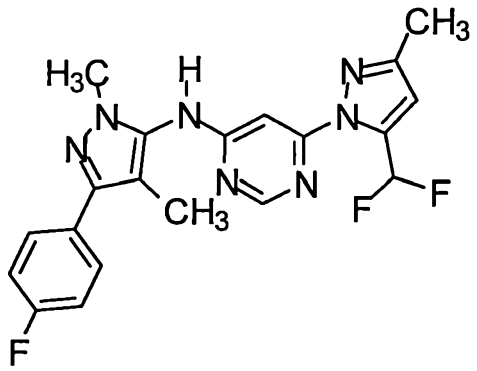
在微波小瓶中，將 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg, 409 μmol)、5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(92.3 mg, 450 μmol)及酚鈉(71.2 mg, 613 μmol)懸浮在 1,4-二噁烷 (1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.87 mg, 5.31 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.10 mg, 12.3 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 53.4 mg 所欲化合物(30% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.18 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.854 (11.61), 2.294 (14.14), 3.698 (16.00), 6.770 (4.07), 7.340 (0.50), 7.359 (2.09), 7.381 (5.08), 7.404 (2.78), 7.436 (0.92), 7.459 (0.91), 7.516 (2.60), 7.529 (2.91), 7.537 (2.25), 7.551 (1.92), 7.690 (1.18), 7.779 (0.48), 7.826 (2.57), 7.963 (1.05), 8.476 (3.23), 9.592 (1.96).

實施例 70

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



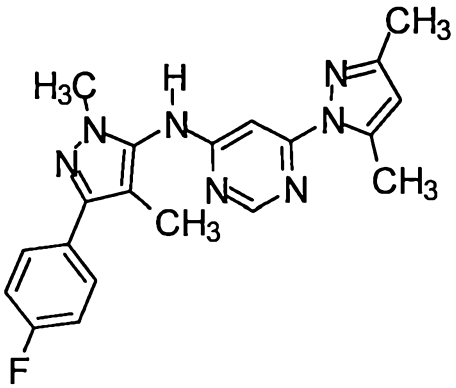
在微波小瓶中，將 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg, 409 μmol)、5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(92.3 mg, 450 μmol)及酚鈉(71.2 mg, 613 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.87 mg, 5.31 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)(7.10 mg, 12.3 μmol) 並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 53.4 mg 所欲產物(30% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.13 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.02 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.42 – 7.48 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 – 7.76 (m, 2H), 7.82 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

實施例 71

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



在微波小瓶中，將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 479 μmol)、3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(108 mg, 527 μmol)及酚鈉

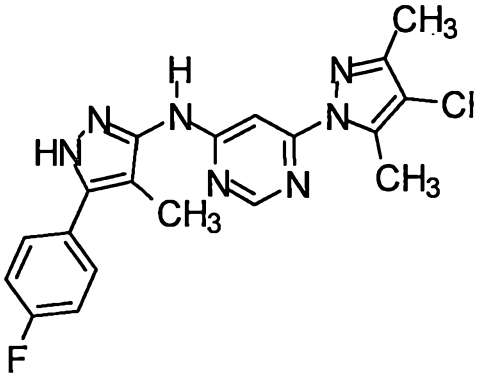
(83.5 mg, 719 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(5.71 mg, 6.23 μmol) 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (8.32 mg, 14.4 μmol) 並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 53.2 mg 所欲化合物 (29%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 378 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.02 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.31 – 7.49 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.50, 5.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 3H), 9.41 (s, 3H).

實施例 72

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



在微波小瓶中，將 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg, 411 μmol)、5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺(86.5 mg, 452 μmol)及酚鈉(71.6 mg, 617 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.90 mg, 5.35 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.14 mg, 12.3 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 8.5 mg 所欲化合物(5% 產率)。

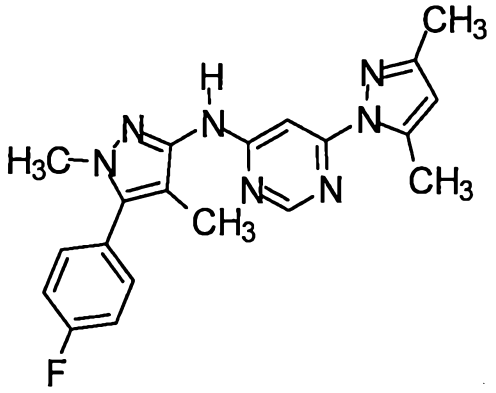
LC-MS (方法 10): Rt = 2.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 398 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.45 – 7.53 (br s, 1H), 7.61 – 7.67 (m, 2H), 8.48 (s,

1H), 9.51 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).

實施例 73

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺

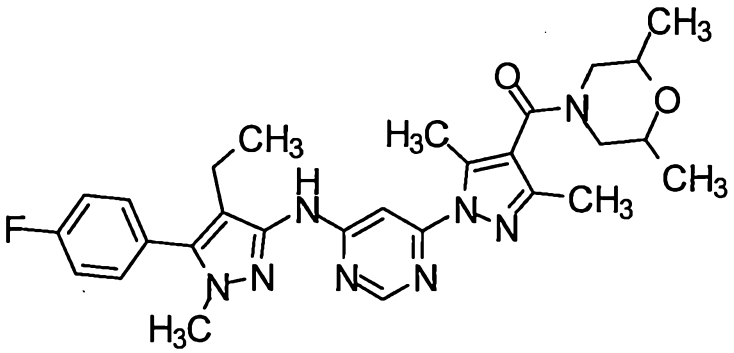


在微波小瓶中，將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg, 479 μmol)、5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(108 mg, 527 μmol)及酚鈉(83.5 mg, 719 μmol)懸浮在 1,4-二噁烷(1.1 mL) 並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀 (5.71 mg, 6.23 μmol) 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (8.32 mg, 14.4 μmol) 並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 91.0 mg 所欲化合物 (50% 產率)。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.848 (13.69), 2.183 (14.41), 2.327 (0.54), 2.621 (12.35), 2.669 (0.56), 3.687 (16.00), 6.130 (3.47), 7.356 (2.05), 7.378 (5.18), 7.400 (2.73), 7.510 (2.51), 7.524 (2.77), 7.532 (2.21), 7.545 (1.85), 8.445 (3.21), 9.377 (2.85).

實施例 74

(±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮 (外消旋物)



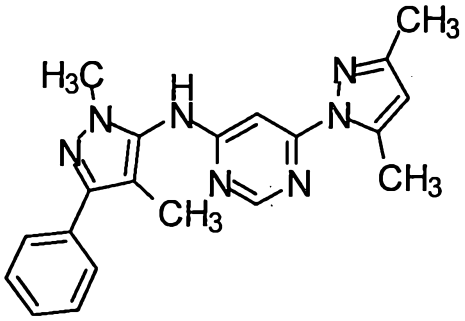
在室溫下攪拌 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(72.6 mg, 167 μmol)、順式-2,6-二甲基嗎福啉氫氯酸鹽(1:1) (50.6 mg, 333 μmol)、(1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶 3-氧化物六氟磷酸鹽(139 mg, 367 μmol)及 N,N-二異丙基乙胺 (120 μl, 700 μmol) 之混合物整晚。混合物直接藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm /流量: 50 ml/min /溶析液: A =水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化，取得 49.8 mg (56% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 533 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (4.17), 0.008 (2.94), 0.146 (0.41), 0.871 (3.38), 0.890 (7.62), 0.909 (3.51), 1.073 (3.40), 1.091 (5.53), 1.108 (3.43), 2.165 (5.64), 2.286 (0.76), 2.304 (2.17), 2.323 (2.61), 2.366 (0.41), 2.523 (2.02), 2.670 (0.70), 2.710 (0.49), 3.357 (0.82), 3.375 (2.25), 3.392 (2.26), 3.410 (0.95), 3.478 (0.89), 3.651 (16.00), 7.359 (2.06), 7.381 (6.32), 7.403 (2.69), 7.499 (2.50), 7.512 (2.88), 7.520 (2.17), 7.534 (1.85), 8.477 (3.59), 9.433 (2.07).

實施例 75

N-(1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



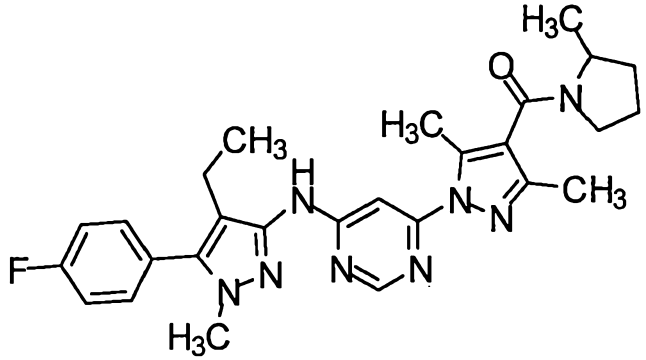
以起始自 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(75.0 mg, 359 μmol)及 1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(74.0 mg, 395 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 54.2 mg 所欲產物(42% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 360 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.76), 0.008 (0.72), 1.073 (0.69), 1.091 (1.39), 1.109 (0.70), 1.862 (14.01), 2.185 (14.42), 2.524 (0.44), 2.624 (12.84), 3.375 (0.71), 3.392 (0.70), 3.702 (16.00), 6.131 (3.36), 7.369 (2.04), 7.457 (2.93), 7.473 (4.28), 7.477 (4.30), 7.495 (1.24), 7.499 (1.38), 7.532 (3.02), 7.551 (3.14), 7.568 (1.11), 8.449 (3.16), 9.374 (2.92).

實施例 76

(±)-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(77.4 mg, 178 μmol)及 (±)2-甲基吡咯啶(30.3 mg, 355 μmol)製備 (±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮

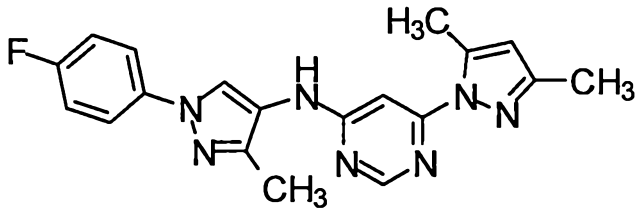
製備中所述類似方式製備所述產物，取得 60.0 mg 所欲產物 (67%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.02), 0.008 (1.48), 0.872 (3.81), 0.891 (8.62), 0.910 (3.94), 1.073 (1.54), 1.091 (3.14), 1.109 (1.60), 1.227 (1.76), 1.241 (1.73), 1.564 (0.44), 1.576 (0.43), 1.873 (0.48), 2.056 (0.43), 2.072 (0.46), 2.168 (6.02), 2.287 (0.81), 2.306 (2.40), 2.324 (2.52), 2.343 (0.75), 2.519 (1.04), 2.524 (0.83), 2.590 (8.35), 3.231 (0.43), 3.357 (0.58), 3.375 (1.59), 3.392 (1.55), 3.410 (0.53), 3.653 (16.00), 7.359 (2.27), 7.364 (1.51), 7.374 (2.12), 7.381 (4.90), 7.398 (0.94), 7.403 (2.73), 7.501 (2.62), 7.507 (1.12), 7.515 (2.91), 7.523 (2.29), 7.531 (0.92), 7.537 (1.95), 8.473 (2.90), 9.418 (2.19).

實施例 77

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]嘧啶-4-胺



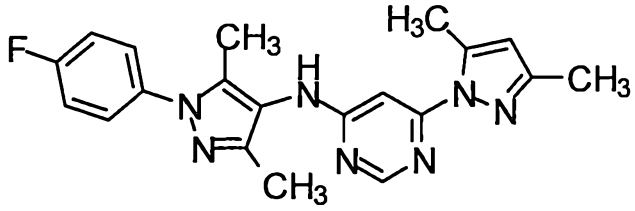
使用濃縮水性氫氯酸(146 mg, 36%, 1.44 mmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 479 µmol)及 1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-胺(197 mg, 93 % 純度, 959 µmol)於 NMP (1 mL)之溶液。180°C 微波中攪拌所得混合物 1 小時。冷卻至室溫後，將粗製產物倒入水中。沉澱經由過濾收集並藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得 18 mg 所欲產物(10% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (0.51), 2.184 (8.68), 2.249 (7.47), 2.634 (16.00), 6.133 (3.86), 7.295 (2.41), 7.317 (4.57), 7.338 (2.57), 7.789 (2.22), 7.800 (2.46), 7.811 (2.32), 7.823 (2.02), 8.511 (2.98), 8.676 (4.19), 9.183 (0.96).

實施例 78

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]嘧啶-4-胺



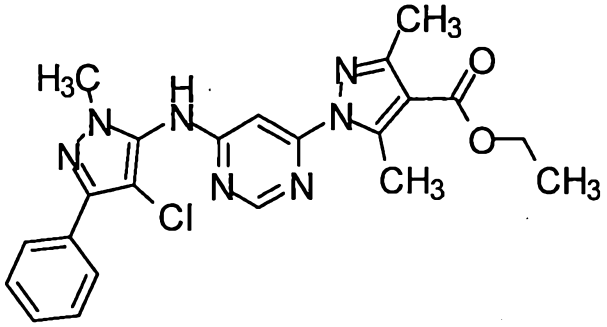
使用濃縮水性氫氯酸(146 mg, 1.44 mmol)處理 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg, 479 μmol)及 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺 (269 mg, 73 % 純度, 959 μmol)於 NMP (1 mL)之溶液。180°C 微波中攪拌所得混合物 1 小時。冷卻至室溫後，將粗製產物倒入水中。沉澱經由過濾收集並藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得 100 mg 所欲產物(55% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 378 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.077 (16.00), 2.179 (12.02), 2.616 (13.32), 6.117 (2.33), 7.335 (1.57), 7.356 (3.32), 7.378 (1.88), 7.581 (1.27), 7.593 (1.52), 8.397 (0.51), 8.858 (2.50).

實施例 79

1-{6-[(4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)胺基]嘧啶-4-基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



在微波小瓶中，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100 mg, 356 μmol)、4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(81.4 mg, 392 μmol)及酚鈉(62.0 mg, 534 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.0 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液

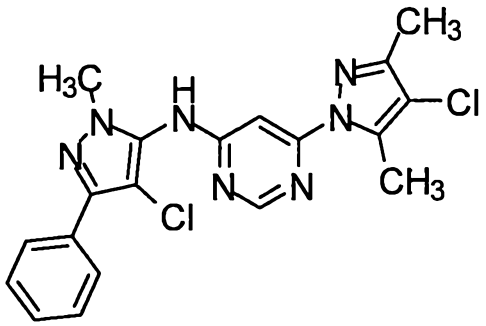
除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀 (4.24 mg, 4.63 μmol) 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.18 mg, 10.7 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 4)過濾及純化，取得 20.0 mg 所欲化合物(12%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.28 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.89 – 7.31 (br s, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 1H), 7.45 – 7.52 (m, 2H), 7.83 – 7.88 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

實施例 80

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-胺



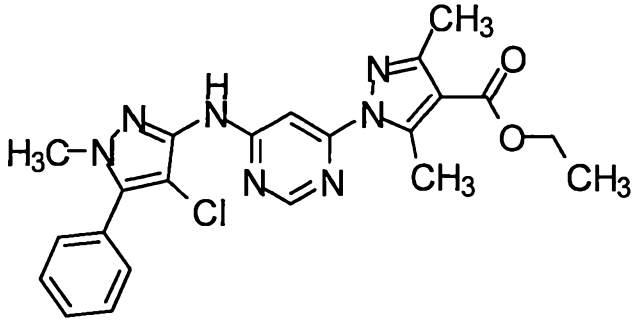
在微波小瓶中，將 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(100 mg, 411 μmol)、4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(94.0 mg, 452 μmol)及酚鈉(71.6 mg, 617 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(7.14 mg, 12.3 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (7.14 mg, 12.3 μmol) 並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 5)過濾及純化，取得 30.0 mg 所欲化合物 (18% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.45 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.23 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.80 – 7.32 (br s, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 1H), 7.45 – 7.52 (m, 2H), 7.84 -7.89 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.78 (s, 1H).

實施例 81

1-{6-[(4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)胺基]嘧啶-4-基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



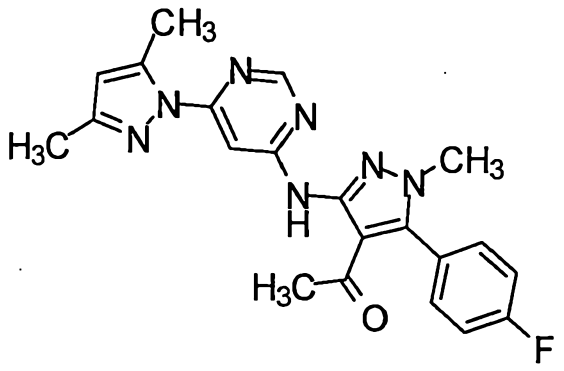
在微波小瓶中，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100 mg, 356 μmol)、4-氯-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(81.4 mg, 392 μmol)及酚鈉(62.0 mg, 534 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(1.0 mL)中並藉由使氬流通過懸浮液除氣。加入三(二亞苄基丙酮)-二鈀(4.24 mg, 4.63 μmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (6.18 mg, 10.7 μmol)並密封反應容器。在 80°C 下加熱反應混合物整晚。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法 5)過濾及純化，取得 30.1 mg 所欲化合物(19 % 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.35 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.31), 0.008 (1.07), 1.292 (4.31), 1.309 (9.11), 1.327 (4.41), 2.388 (16.00), 2.524 (0.56), 2.901 (15.36), 2.933 (1.75), 3.783 (15.52), 4.232 (1.24), 4.250 (3.89), 4.258 (0.73), 4.268 (3.85), 4.276 (0.64), 4.285 (1.19), 7.289 (0.49), 7.299 (3.66), 7.312 (0.52), 7.526 (0.59), 7.540 (0.88), 7.551 (0.84), 7.556 (1.10), 7.562 (1.39), 7.566 (1.28), 7.579 (13.15), 7.588 (3.24), 7.594 (2.12), 8.555 (3.38), 8.765 (0.41), 9.724 (2.68).

實施例 82

1-[3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮



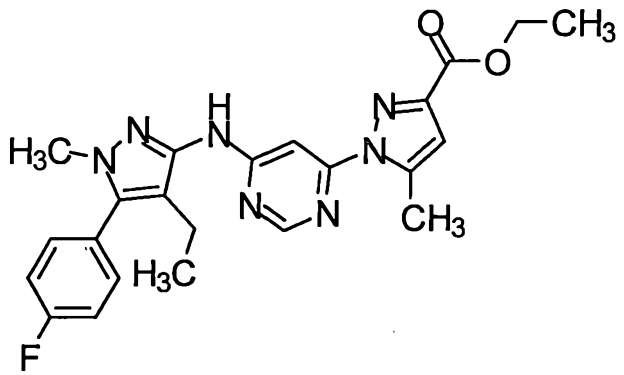
使用三級過氧丁醇溶液(190 µl, 70% 純度, 1.3 mmol)處理 6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺(130 mg, 332 µmol)及氯化鐵(III)六水合物(89.8 mg, 332 µmol)於吡啶(3.5 ml, 43 mmol)之溶液並在 50°C 下攪拌 2 天。再加 1.0 當量氯化鐵(III)六水合物(89.8 mg, 332 µmol)及 4.0 當量三級過氧丁醇並在 50°C 下攪拌混合物整晚。冷卻至室溫後，加入飽和 EDTA 溶液並使用二氯甲烷與醋酸乙酯萃取混合物。使用鹽水清洗合併之有機相、經由防水(water-repellent)濾器過濾及真空濃縮。粗製產物藉由製備性 HPLC (Waters 自動純化系統; 管柱: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; 溶析液 A: 水 r + 0.2 Vol-% 氨水溶液(32%), 溶析液 B: 乙腈; 梯度: 0.00–0.50 min 40% B (25->70mL/min), 0.51–5.50 min 40-70% B (70mL/min), DAD scan: 210-400 nm)純化，取得所欲產物(6.30 mg, 5 % 產率)。

LC-MS (方法 13): Rt = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1.85 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.61 - 2.70 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 10.05 (s, 1H).

實施例 83

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



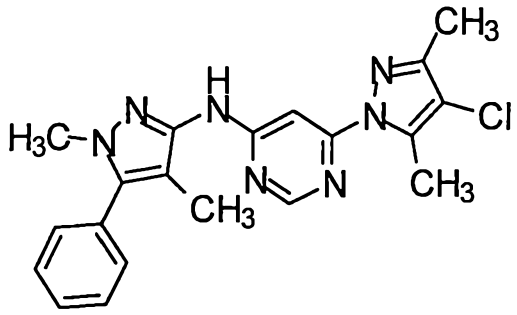
將 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 456 μmol)及酚鈉(79.4 mg, 684 μmol)溶於二噁烷中。使用氬將溶液除氣。再加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (122 mg, 456 μmol)、三(二亞苄基丙酮)-二鈀 (0) (5.43 mg, 5.93 μmol) 及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)(7.92 mg, 13.7 μmol)。在 80°C 下攪拌反應混合物整晚。反應混合物直接藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70%B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化，取得褐色粉末，其再使用製備性 HPLC (WUP-p-LC-basisch) 純化取得純的所欲產物(29.3 mg, 13 % 產率)及一些稍微不純之物質 (51 mg)，其用於下一步驟。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.48 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.878 (3.73), 0.897 (8.10), 0.916 (3.85), 1.287 (4.30), 1.305 (8.80), 1.323 (4.36), 2.296 (1.00), 2.315 (2.71), 2.333 (2.68), 2.351 (0.89), 2.678 (14.42), 3.653 (16.00), 4.280 (1.39), 4.298 (4.15), 4.315 (4.10), 4.333 (1.33), 6.785 (3.87), 7.343 (0.81), 7.357 (2.12), 7.379 (4.54), 7.400 (2.66), 7.450 (1.87), 7.462 (1.55), 7.478 (0.82), 7.511 (2.64), 7.524 (3.16), 7.531 (2.62), 7.546 (2.02), 7.783 (0.66), 7.795 (0.64), 7.808 (0.53), 7.814 (0.55), 7.822 (0.56), 8.544 (2.94), 9.593 (1.64).

實施例 84

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺



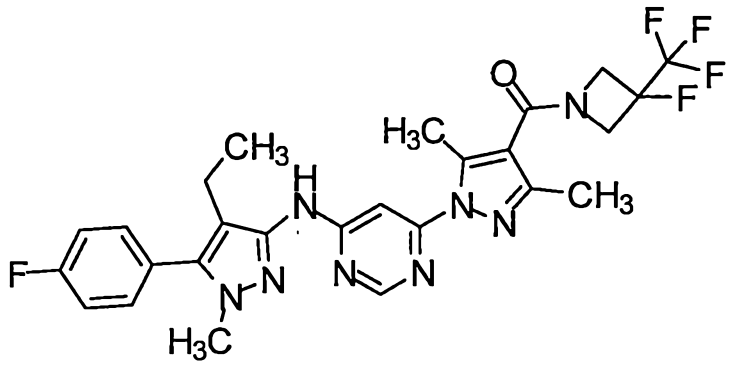
以所述由 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (75.0 mg, 309 μmol) 及 1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-胺(63.5 mg, 339 μmol)製備 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯之相同方式取得所欲產物，藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B =乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70%B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B)純化後取得 39.3 g (32% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.31 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.262 (0.63), 2.029 (15.61), 2.186 (0.94), 2.212 (3.56), 2.624 (0.45), 2.649 (16.00), 3.668 (10.26), 3.702 (0.53), 7.314 (0.70), 7.332 (1.84), 7.351 (1.31), 7.422 (2.39), 7.442 (4.02), 7.460 (2.08), 7.676 (3.10), 7.695 (2.67), 8.510 (0.75), 9.507 (1.53).

實施例 85

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基 l-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基][3-氟-3-(三氟甲基)吖咀-1-基]甲酮



以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-

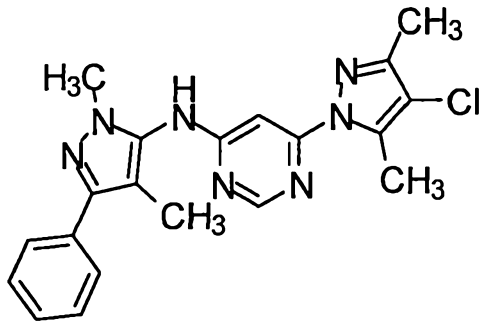
基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(76.3 mg, 175 μmol)及 3-氟-3-(三氟甲基)吖咀氫氯酸鹽(1:1) (62.9 mg, 350 μmol, CAS 1803588-53-5)製備(±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮中所述類似方式取得所欲產物，取得 31 mg 所欲產物(32% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.14 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.97), 0.870 (3.38), 0.889 (7.72), 0.908 (3.53), 2.252 (14.55), 2.287 (0.88), 2.305 (2.35), 2.324 (2.58), 2.343 (0.75), 2.692 (14.95), 3.649 (16.00), 4.464 (3.92), 4.506 (2.80), 7.359 (2.03), 7.381 (6.00), 7.403 (2.72), 7.499 (2.54), 7.512 (2.82), 7.520 (2.25), 7.534 (1.86), 8.501 (3.59), 9.485 (1.74).

實施例 86

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(75.0 mg, 309 μmol)及 1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺 (63.5 mg, 339 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺所述相同方式取得所欲產物，取得 30.1 g (25% 產率)。

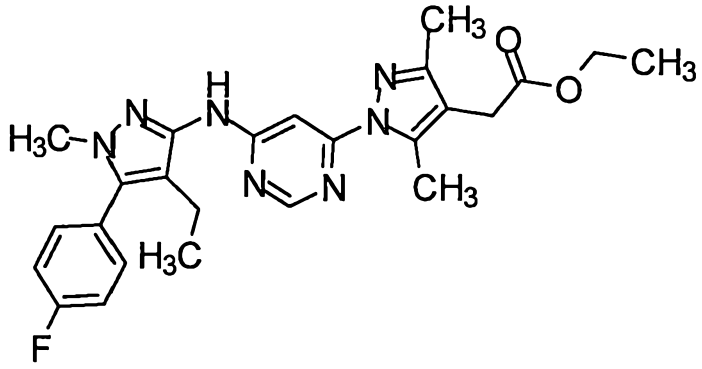
LC-MS (方法 10): Rt = 2.36 min; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.46), 0.008 (0.42), 1.234 (0.47), 1.262 (0.45), 1.865 (12.99), 2.224 (14.72), 2.524 (0.46), 2.642 (15.91), 3.702 (16.00), 5.754 (0.49), 7.404 (1.19), 7.456 (2.84), 7.467 (1.13), 7.473 (4.00), 7.476 (4.28), 7.482 (2.22), 7.497 (1.23), 7.500 (1.40), 7.533 (3.10), 7.551

(3.34), 7.569 (1.14), 8.485 (2.75), 9.500 (2.39).

實施例 87

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯



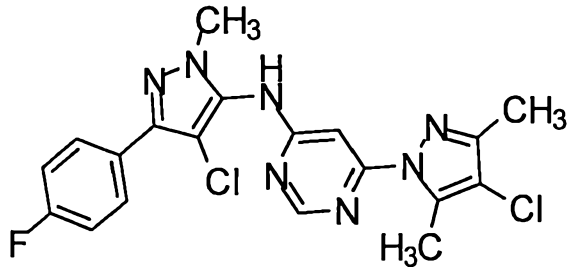
在 80°C 下攪拌 N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(170 mg, 519 µmol) 與 3-乙醯基-4-側氧基戊酸乙酯(91 µl, 520 µmol)於甲醇(5.1 ml, 130 mmol)之溶液整晚。冷卻至室溫後將沉殿過濾、使用甲醇清洗及丟棄。濾液經真空濃縮並藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水(0.01% 甲酸), B = 乙腈 / 梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20%B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)純化取得 83 mg 所欲產物(33% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.18 min; MS (ESIpos): m/z = 478 [M+H]+

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.88 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (q, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

實施例 88

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



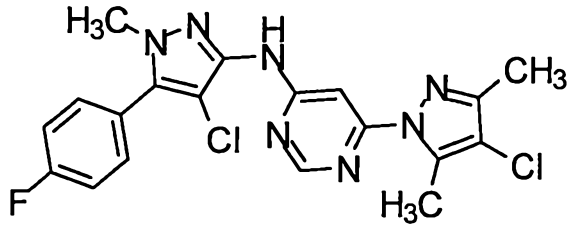
以起始自 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (97.9 mg, 403 μmol)及 4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 443 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所欲產物，取得 110 mg 所欲產物 (61% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.50 min; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.02), 0.008 (0.49), 1.074 (0.45), 1.091 (0.89), 1.109 (0.45), 2.228 (9.57), 2.524 (0.71), 2.654 (16.00), 2.669 (1.15), 3.375 (0.46), 3.392 (0.44), 3.729 (12.50), 7.301 (2.29), 7.324 (4.47), 7.341 (0.99), 7.346 (2.32), 7.879 (2.27), 7.884 (1.18), 7.892 (2.53), 7.901 (2.32), 7.909 (1.04), 7.914 (1.96), 8.537 (1.96), 9.790 (3.05).

實施例 89

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



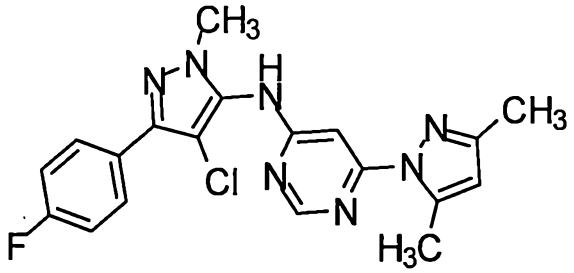
以起始自 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (97.9 mg, 403 μmol)及 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 443 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 85.5 mg 所欲產物(49% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.51 分鐘; MS (ESIneg): m/z = 430 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.99), 2.074 (0.83), 2.227 (14.88), 2.646 (15.71), 3.773 (16.00), 7.278 (4.12), 7.409 (1.96), 7.431 (4.35), 7.454 (2.46), 7.628 (2.39), 7.642 (2.63), 7.650 (2.35), 7.659 (0.92), 7.664 (2.00), 8.507 (3.60), 9.645 (2.04).

實施例 90

N-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



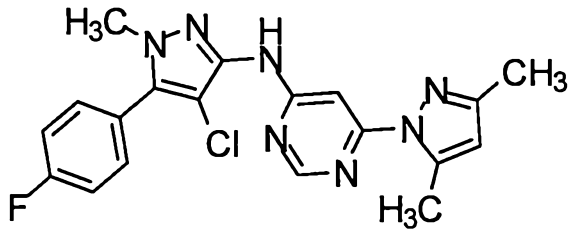
以起始自 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (84.1 mg, 403 µmol)及 4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 443 µmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 91.0 mg 所欲產物(57% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.20 min; MS (ESIpos): m/z = 398 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.190 (11.74), 2.637 (15.92), 3.728 (16.00), 6.162 (4.00), 7.301 (2.37), 7.324 (4.89), 7.346 (2.64), 7.881 (2.51), 7.895 (2.90), 7.902 (2.84), 7.916 (2.36), 8.500 (2.87), 9.688 (4.45).

實施例 91

N-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (84.1 mg, 403 µmol)及 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 443 µmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得 120 mg 所欲產物(68% 產率)。

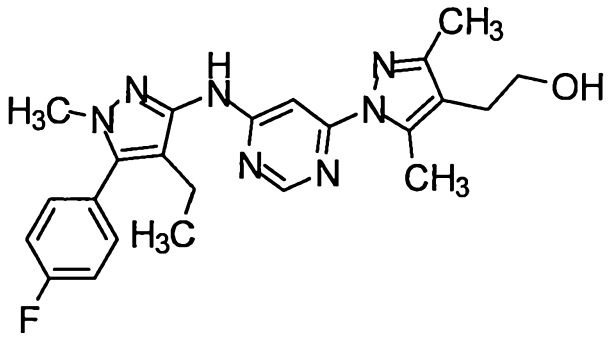
LC-MS (方法 9): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 398 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.189 (14.34), 2.627 (12.67), 3.772

(16.00), 6.143 (3.77), 7.261 (4.40), 7.409 (1.94), 7.431 (4.27), 7.453 (2.44), 7.629 (2.37), 7.643 (2.64), 7.651 (2.31), 7.665 (1.96), 8.470 (4.06), 9.524 (3.45).

實施例 92

2-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇



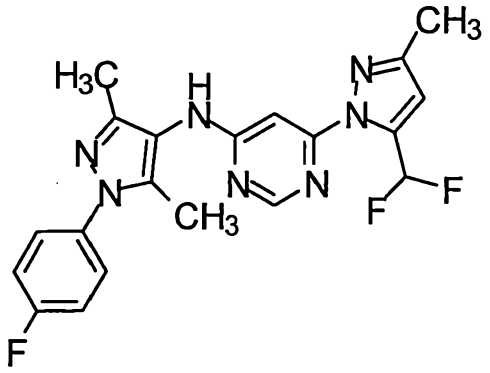
在 0°C 下使用 THF 中之二異丁基氫化鋁(810 mL, 810 μmol, 1M)處理[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (70.0 mg, 147 μmol) 於無水 THF (2.5 mL)之溶液。 在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘，隨後使用甲醇(1 mL) 與氫氯酸(1M)稀釋。所得混合物以醋酸乙酯萃取三次。合併之有機相以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及減壓下去除溶劑。粗製產物藉由製備性 HPLC (方法 7) 純化，取得所欲產物 32.0 mg (50% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.871 (3.45), 0.886 (7.66), 0.901 (3.45), 1.356 (0.49), 2.162 (14.31), 2.285 (0.81), 2.300 (2.31), 2.315 (2.23), 2.330 (0.73), 2.521 (1.83), 2.568 (14.60), 3.411 (1.04), 3.425 (2.30), 3.436 (2.26), 3.450 (0.96), 3.648 (16.00), 4.621 (1.38), 4.631 (3.12), 4.642 (1.31), 7.303 (2.21), 7.360 (1.98), 7.365 (0.76), 7.374 (1.03), 7.378 (4.28), 7.383 (0.95), 7.392 (0.84), 7.396 (2.44), 7.501 (2.41), 7.505 (1.07), 7.512 (2.67), 7.519 (2.15), 7.525 (0.89), 7.530 (1.86), 8.427 (3.24), 9.282 (2.26).

實施例 93

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]嘧啶-4-胺



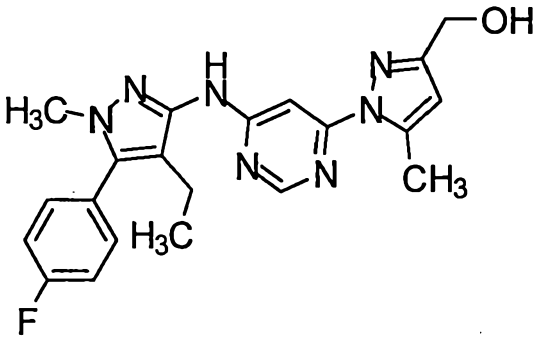
以起始自 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(100 mg, 487 μmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (131 mg, 536 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得所欲產物 85.6 mg (42 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.081 (16.00), 2.182 (7.54), 2.285 (1.25), 6.760 (1.87), 7.340 (1.26), 7.361 (2.56), 7.383 (1.46), 7.601 (1.27), 7.687 (1.23), 7.823 (2.44), 7.959 (1.11), 9.057 (0.72).

實施例 94

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]甲醇



以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(51.0 mg, 113 μmol)製備 2-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇中所述類似方式製備所述產物，在藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 10% B, 4.50 min = 20% B, 15.50 min

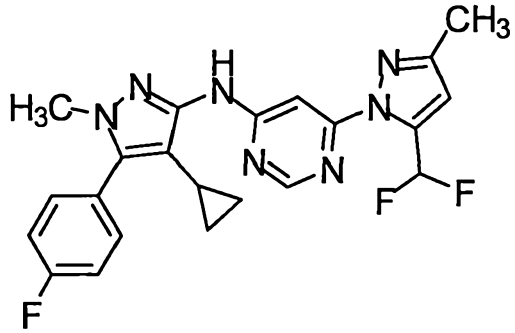
= 85% B, 16.00-18.50 min = 100% B, 18.75 - 22.00 min = 20% B)純化後取得所欲產物(8.00 mg, 17%產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.869 (3.56), 0.888 (8.08), 0.907 (3.66), 1.091 (0.40), 2.282 (0.91), 2.300 (2.68), 2.319 (2.64), 2.338 (0.88), 2.524 (0.45), 2.652 (13.24), 2.685 (0.69), 3.650 (16.00), 4.407 (5.27), 4.422 (5.44), 5.143 (1.52), 5.158 (3.03), 5.172 (1.40), 6.282 (3.59), 7.341 (2.59), 7.357 (2.04), 7.379 (4.37), 7.401 (2.65), 7.500 (2.67), 7.506 (1.21), 7.514 (2.89), 7.522 (2.43), 7.530 (0.95), 7.535 (1.96), 8.461 (2.99), 9.365 (2.83).

實施例 95

N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



以起始自 4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 432 µmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(116 mg, 476 µmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得所欲產物 76.2 mg (40 % 產率)。

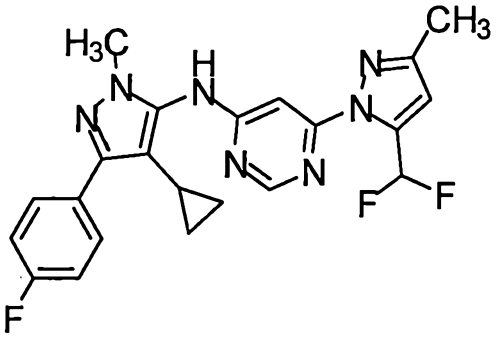
LC-MS (方法 11): Rt = 1.53 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.133 (0.94), 0.144 (3.14), 0.148 (3.27), 0.157 (3.54), 0.161 (3.00), 0.171 (1.06), 0.486 (0.81), 0.496 (2.17), 0.499 (2.17), 0.516 (2.30), 0.531 (0.72), 1.497 (0.41), 1.510 (0.83), 1.518 (0.90), 1.531 (1.53), 1.539 (0.62), 1.544 (0.84), 1.552 (0.77), 2.298 (16.00), 3.318 (5.41), 6.772 (4.86), 7.294 (4.15), 7.354 (2.25), 7.376 (4.85), 7.398 (2.73), 7.556 (2.79), 7.570 (3.24), 7.578 (2.71), 7.592 (2.27), 7.699 (1.39), 7.835 (2.89), 7.971 (1.25),

8.475 (4.38), 9.397 (4.11).

實施例 96

N-[4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



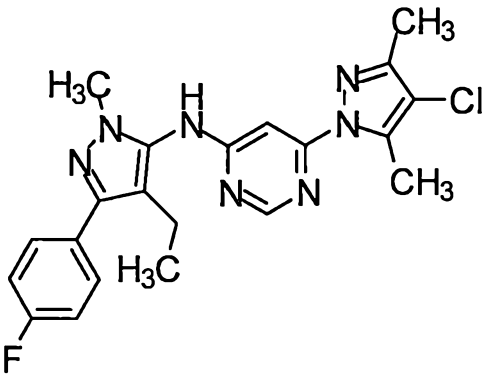
以起始自 4-環丙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 432 μmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (116 mg, 476 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得所欲產物 57.0 mg (30% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.293 (4.14), 0.703 (6.11), 1.074 (0.51), 1.091 (1.01), 1.109 (0.52), 1.645 (3.58), 2.298 (7.65), 3.164 (0.66), 3.176 (0.64), 3.375 (0.58), 3.392 (0.52), 3.632 (16.00), 6.790 (7.75), 7.243 (6.27), 7.264 (11.96), 7.286 (6.81), 7.692 (4.44), 7.828 (9.04), 7.902 (6.39), 7.964 (4.49), 8.494 (1.50), 9.549 (2.34).

實施例 97

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



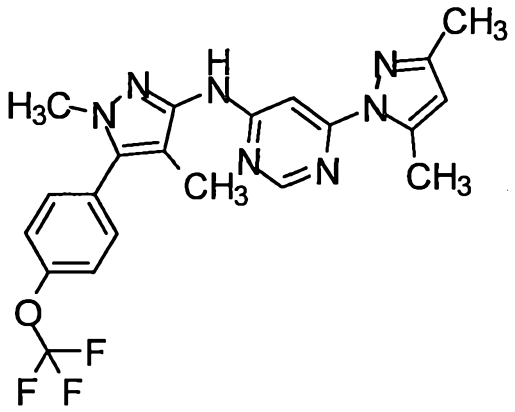
以起始自 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 456 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (122 mg, 502 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得所欲產物 79.7 mg (41 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.969 (3.64), 0.988 (7.84), 1.006 (3.75), 2.214 (3.11), 2.445 (0.92), 2.463 (2.44), 2.482 (2.57), 2.649 (13.05), 3.316 (16.00), 7.248 (1.88), 7.269 (3.78), 7.291 (2.08), 7.651 (1.69), 7.666 (2.26), 7.685 (1.53), 8.504 (0.73), 9.467 (1.07).

實施例 98

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



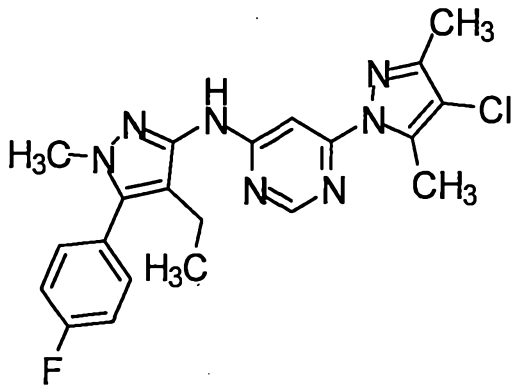
將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (35.0 mg, 168 μmol)與 1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-胺(50.0 mg, 184 μmol)溶於 N-甲基吡咯啶酮(1.7 mL)中並加入 1,4-二噁烷中之氫氯酸(210 μl, 4.0 M, 840 μmol)。密封反應容器並在微波輻射下將反應混合物加熱至 190°C 達 20 小時。 粗製混合物藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得白色粉末之所欲產物(4.5 mg, 6% 產率)。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.865 (13.92), 2.023 (0.20), 2.184 (14.55), 2.327 (0.20), 2.366 (0.17), 2.622 (13.33), 2.669 (0.19), 2.709 (0.15), 2.754 (0.43), 3.710 (16.00), 6.131 (3.58), 7.377 (2.01), 7.524 (2.44), 7.545

(3.66), 7.616 (5.53), 7.638 (3.45), 8.004 (0.15), 8.025 (0.14), 8.449 (3.43), 9.397 (3.15).

實施例 99

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



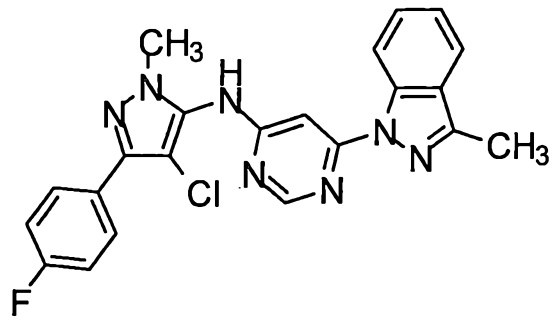
以起始自 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 456 µmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(122 mg, 502 µmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基 1-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，在藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水(0,1%甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B，接著 KINTEX-S-E)純化後，取得所欲產物 86.1 mg (41 %產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.61 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.869 (3.80), 0.888 (8.48), 0.906 (3.96), 2.219 (14.98), 2.286 (1.04), 2.305 (2.98), 2.323 (2.94), 2.342 (0.97), 2.641 (16.00), 3.315 (11.15), 7.358 (2.48), 7.367 (2.62), 7.380 (4.79), 7.402 (2.70), 7.500 (2.67), 7.514 (3.06), 7.521 (2.60), 7.535 (2.03), 8.478 (3.41), 9.453 (2.59).

實施例 100

N-[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



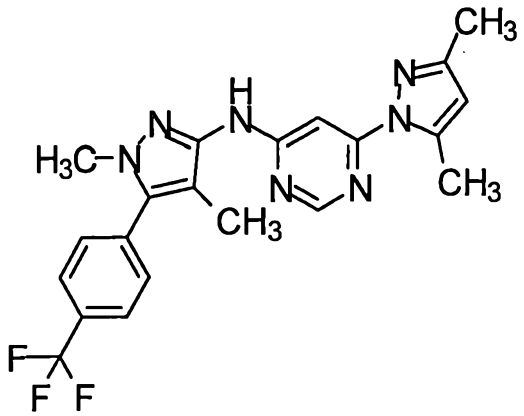
以起始自 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑(78.9 mg, 322 μmol)及 4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(80.0 mg, 355 μmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得所欲產物 75.0 mg (52 % 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.594 (11.62), 3.753 (16.00), 7.311 (2.39), 7.333 (4.95), 7.356 (4.48), 7.376 (1.68), 7.571 (1.43), 7.592 (2.14), 7.610 (1.30), 7.852 (2.32), 7.872 (2.18), 7.897 (2.46), 7.911 (2.84), 7.919 (2.70), 7.933 (2.27), 8.602 (3.06), 8.730 (2.64), 8.752 (2.54), 9.697 (4.13).

實施例 101

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺三氟醋酸鹽 (47.8 mg, 120 μmol)、1-溴-4-(三氟甲基)苯(34 μl, 240 μmol)及醋酸鉀(24.8 mg, 253 μmol)。固體懸浮於 N,N-二甲基乙醯胺(500 μL)並藉由氬流通過懸浮液 3 分鐘使混合物除氣。加入 1,4-雙(二苯基膦基)丁烷-氯化鈀(II)(3.63 mg, 6.01 μmol)及進一步反應混合物除氣 1 分鐘。密封容器

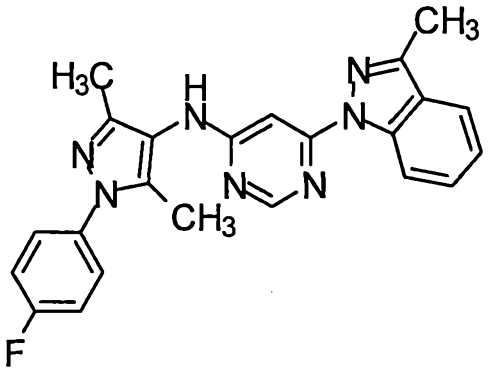
並在150°C下加熱16小時。冷卻至周溫後，反應混和物藉由製備性HPLC (方法 3) 產生所欲產物(4.2 mg, 8% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 428 [M+H]+

1H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.89 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.915 (3.63), 8.46 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

實施例 102

N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



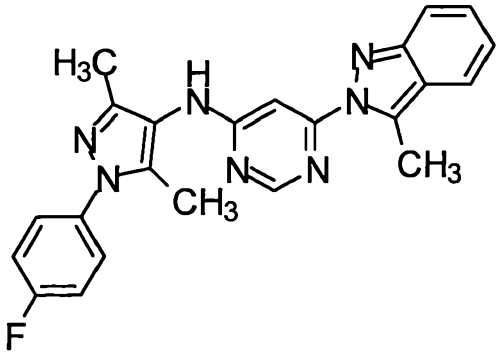
以起始自 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺 (100 mg, 487 µmol)與.1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑(131 mg, 536 µmol)製備 6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,4-二甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺中所述類似方法製得所欲產物，藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min /溶析液: A = 水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B 接著進行方法3)純化取得所欲產物 25.2 mg (12 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.106 (16.00), 2.208 (10.65), 7.309 (1.19), 7.328 (2.38), 7.347 (3.01), 7.369 (3.27), 7.391 (1.87), 7.544 (1.39), 7.564 (2.16), 7.583 (1.47), 7.617 (1.80), 7.824 (1.75), 7.844 (1.48), 8.506 (0.67), 8.735 (2.04), 8.756 (1.97), 8.866 (4.21).

實施例 103

N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-6-(3-甲基-2H-吲唑-2-基)嘧啶-4-胺



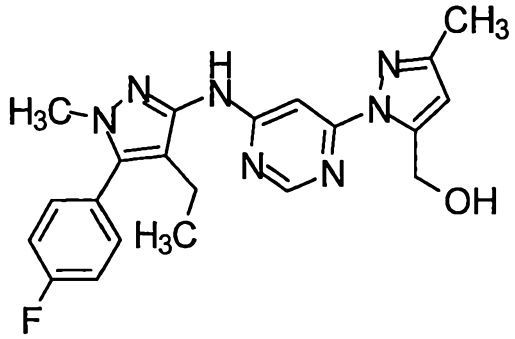
所述位置異構物藉由反應物在製備 N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中之位置異構分離取得。其起始物含有一些位置異構物產物。取得 9.30 mg 所述產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007 (0.47), 1.229 (0.54), 2.079 (0.54), 2.084 (0.65), 2.114 (16.00), 2.161 (0.43), 2.209 (8.30), 2.996 (10.54), 7.038 (0.68), 7.280 (0.49), 7.308 (0.64), 7.348 (1.78), 7.366 (3.24), 7.383 (1.88), 7.613 (1.20), 7.748 (0.72), 7.764 (0.73), 9.133 (0.85).

實施例 104

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]甲醇



0 °C 下使用 THF 中之二異丁基氫化鋁 (1.0 ml, 1.0 M, 1.0 mmol)處理 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(90.0 mg, 200 μmol)於 (4.0 ml)之溶液。0°C 下攪拌反

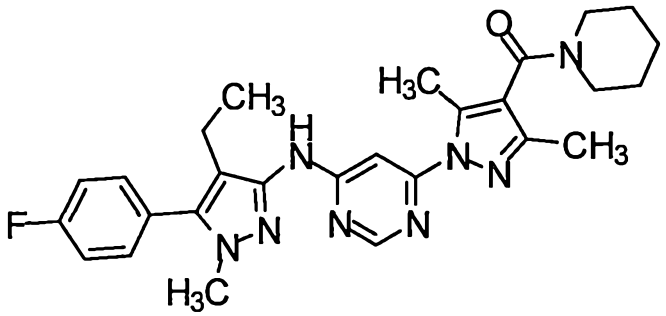
應混合物 30 分鐘。加入甲醇(1 mL)與水性氫氯酸 (0.5 M, 1 mL)並使用醋酸乙酯萃取混合物。合併之有機相以飽和碳酸氫鈉溶液清洗、透過硫酸鈉乾燥及真空下去除溶劑。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 7) 純化取得 11.5 mg (14 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.869 (3.72), 0.888 (8.29), 0.906 (3.90), 1.091 (0.50), 2.218 (14.77), 2.282 (1.03), 2.301 (2.95), 2.320 (2.90), 2.338 (0.99), 3.659 (16.00), 4.844 (4.16), 4.859 (4.32), 5.448 (1.14), 5.464 (2.32), 5.479 (1.05), 6.315 (4.43), 7.333 (2.86), 7.359 (1.92), 7.381 (4.37), 7.403 (2.66), 7.504 (2.54), 7.518 (2.93), 7.525 (2.67), 7.539 (2.04), 8.444 (3.66), 9.402 (2.99).

實施例 105

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](六氫吡啶-1-基)甲酮



以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (76.8 mg, 176 µmol)與六氫吡啶 (35 µl, 350 µmol)製備 (±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮 (外消旋物)中所述類似方法製備所述產物，取得所欲產物 58.6 mg (66% 產率).

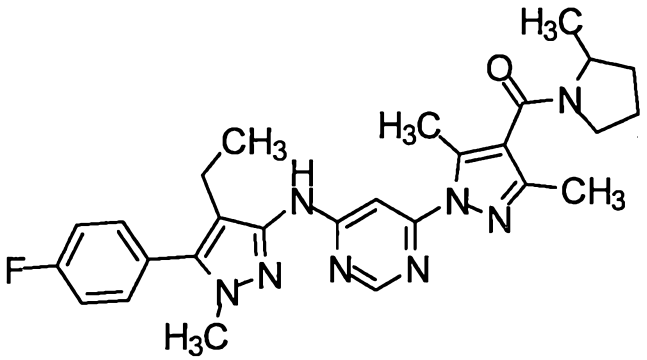
LC-MS (方法 10): Rt = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.08), 0.008 (1.38), 0.872 (3.59), 0.891 (7.71), 0.909 (3.47), 1.074 (1.35), 1.091 (2.71), 1.109 (1.35), 1.474 (1.22), 1.600 (1.68), 2.159 (14.51), 2.287 (0.95), 2.305 (2.45), 2.324 (2.49),

2.343 (0.72), 2.579 (15.31), 3.357 (0.85), 3.375 (1.63), 3.392 (1.54), 3.410 (0.62), 3.572 (0.65), 3.652 (16.00), 7.359 (2.58), 7.371 (2.67), 7.381 (4.82), 7.403 (2.65), 7.500 (2.76), 7.506 (1.35), 7.514 (3.01), 7.522 (2.27), 7.536 (1.87), 8.473 (3.59), 9.427 (2.19).

實施例 106

[1-映(ent)-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



使用手性 HPLC (管柱: Daicel Chiralpak IG; 250*20 mm, 5 µM, 流量 15 mL/min, 40 °C, 溶析液 50% 正庚烷 / 50%乙醇 + 0.2% 二乙烷)分離外消旋 [1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮 (30 mg, 59.7 µmol) 樣本取得 14.5 mg [1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮之第一溶析對映異構物 (來自外消旋物 48%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

手性 HPLC (Daicel Chiralcel 5 µM 100x4.6 mm, 溶劑: 50% 正庚烷 / 50% 乙醇 0.2% 二乙胺; 40°C, 1 mL/min) Rt = 10.1 分鐘, >99% 對映異構物過量。

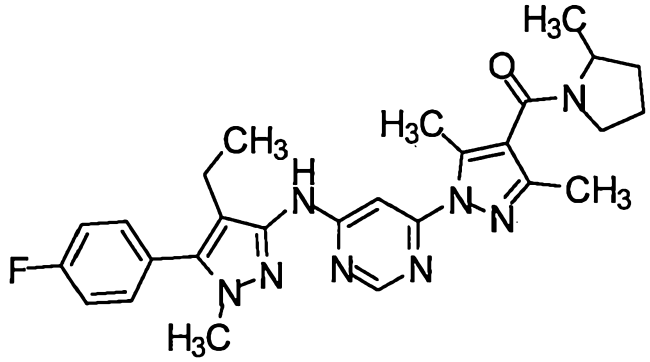
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.91), 0.008 (1.56), 0.872 (4.07), 0.891 (8.78), 0.910 (4.05), 1.227 (1.94), 1.241 (1.97), 1.564 (0.46), 1.874 (0.51), 2.071 (0.50), 2.168 (6.28), 2.287 (0.86), 2.306 (2.49), 2.324 (2.64), 2.343 (0.80), 2.524 (0.85), 2.590 (8.69), 3.230 (0.46), 3.653 (16.00), 7.359 (2.29),

7.374 (2.18), 7.381 (4.92), 7.403 (2.74), 7.502 (2.63), 7.507 (1.12), 7.515 (2.93), 7.523 (2.31), 7.532 (0.92), 7.537 (1.96), 8.473 (2.99), 9.418 (2.25).

旋光度: [α] = +46.1° (c = 1.00, 甲醇, 589 nm).

實施例 107

[1-映-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



使用手性 HPLC (管柱: Daicel Chiralpak IG; 250*20 mm, 5 μM, 流量 15 mL/min, 40 °C, 溶析液 50% 正庚烷 / 50% 乙醇 + 0.2%二乙胺)分離外消旋 [1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮 (30 mg, 59.7 μmol) 樣本，取得 15.1 mg [1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮 之第二溶析對映異構物(來自外消旋物，50% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

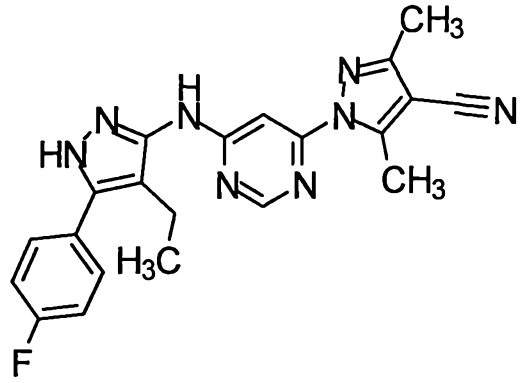
手性 HPLC (Daicel Chiralcel 5 μM 100x4.6 mm, 溶劑: 50% 正庚烷 / 50% 乙醇 0.2%二乙胺; 40°C, 1 mL/min) Rt = 12.8 min, >99% 對映異構物過量。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.871 (4.20), 0.890 (8.64), 0.908 (4.03), 1.239 (2.17), 1.563 (0.51), 1.711 (0.39), 1.873 (0.56), 2.071 (0.54), 2.167 (6.71), 2.286 (0.93), 2.305 (2.56), 2.323 (2.75), 2.589 (8.94), 3.652 (16.00), 4.149 (0.43), 7.358 (2.44), 7.380 (4.97), 7.402 (2.70), 7.500 (2.67), 7.514 (2.99), 7.522 (2.33), 7.535 (1.87), 8.472 (3.61), 9.417 (2.33).

旋光度: [α] = -47.1° (c = 1.00, 甲醇, 589 nm).

實施例 108

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



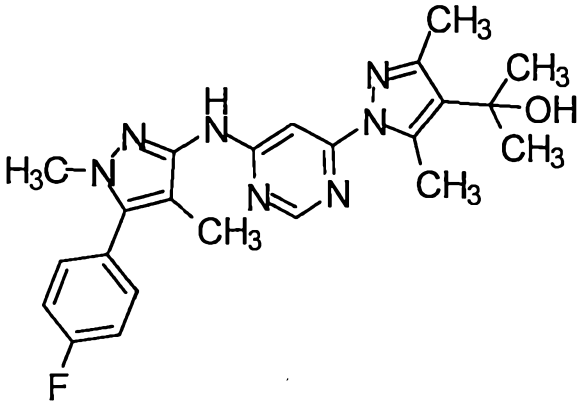
以起始自 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 487 μmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈(125 mg, 536 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，取得所欲產物 39.2 mg (19 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 403 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.996 (3.59), 1.014 (7.84), 1.033 (3.78), 2.323 (12.75), 2.377 (0.66), 2.573 (0.97), 2.792 (16.00), 2.825 (0.61), 7.333 (1.37), 7.355 (2.54), 7.376 (1.60), 7.487 (0.49), 7.597 (1.72), 7.611 (2.23), 7.631 (1.61), 8.546 (2.12), 9.631 (1.36), 12.862 (0.55).

實施例 109

2-[1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



將 1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲

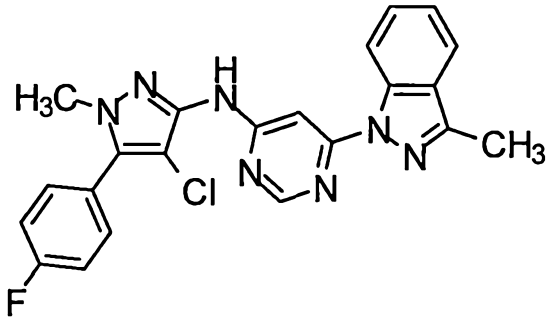
基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (24.0 mg, 53.4 μmol)溶於 THF 中並將所得溶液冷卻至 0°C。加入甲基溴化鎂(1.0 M in THF, 210 μL, 210 μmol)並使反應混合物回溫至週溫，及同時攪拌。90 分鐘後以水性飽和氯化銨使過量格陵蘭(Grignard 淬熄並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併之有基萃取物以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及濃縮。 殘留物藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM, 流量 75 mL/min, 梯度乙腈/水 (含有 0.1%三氟醋酸) 90/10 to 5/95) 純化取得所欲產物(11.8 mg, 51%產率).

LC-MS (方法 11): Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.49), 0.008 (4.64), 0.146 (0.47), 1.471 (16.00), 1.853 (7.70), 2.276 (7.89), 2.328 (0.47), 2.670 (0.47), 2.715 (8.25), 7.329 (1.02), 7.355 (1.08), 7.377 (2.40), 7.399 (1.40), 7.506 (1.35), 7.519 (1.52), 7.527 (1.28), 7.541 (1.03), 8.456 (2.19), 9.411 (1.58).

實施例 110

N-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺



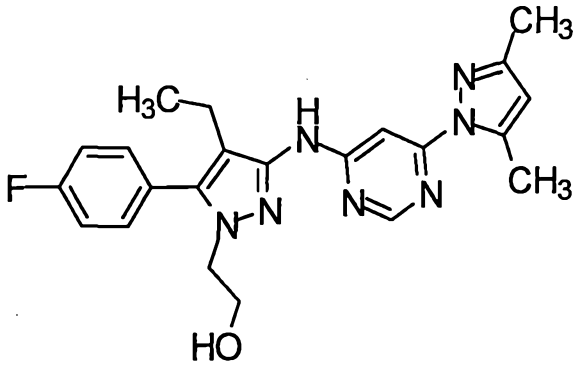
以起始自 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吲唑(78.9 mg, 322 μmol)與 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (80.0 mg, 355 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00-22.50 min = 100% B, 22.75-25.00 min = 20% B ，接著進行方法 8)後產生所欲產物(20 mg, 14%)。

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 2.60 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.31 - 7.40

(m, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 9.53 (s, 1H).

實施例 111

2-[3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基]乙醇



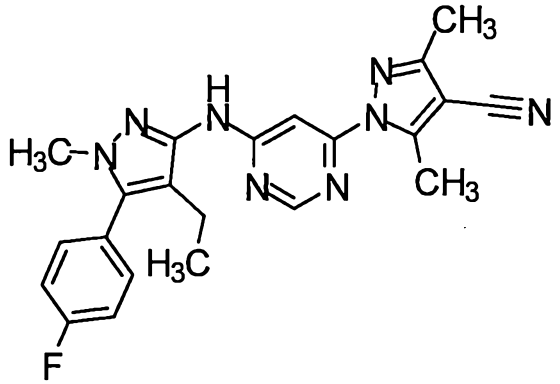
室溫下攪拌 N-[1-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(50.0 mg, 93.3 μmol)於二噁烷(4M, 1.5 ml)中氫氯酸 1 小時。混合物以二氯甲烷稀釋並在減壓下去除溶劑。此進行二次，取得所欲產物 41.9 mg (量)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.876 (4.03), 0.895 (9.08), 0.913 (4.21), 1.234 (0.52), 2.195 (16.00), 2.295 (1.12), 2.313 (3.33), 2.332 (3.30), 2.351 (1.10), 2.632 (14.50), 3.569 (2.31), 3.716 (2.06), 3.731 (4.89), 3.746 (2.67), 3.911 (2.62), 3.926 (4.59), 3.941 (1.96), 4.868 (0.75), 5.756 (0.71), 6.163 (4.20), 7.354 (2.05), 7.376 (4.51), 7.398 (2.64), 7.522 (2.83), 7.536 (3.86), 7.543 (4.38), 7.557 (2.69), 8.519 (3.20), 9.742 (0.42).

實施例 112

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



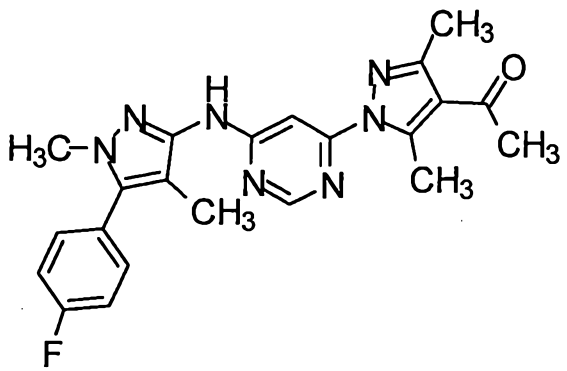
以起始自 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 456 µmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈(147 mg, 80 % 純度, 502 µmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00.-27.00 min = 20% B，接著進行方法 3) 純化後取得 38.1 mg (20 % 產率) 所欲產物。.

LC-MS (方法 11): Rt = 1.45 min; MS (ESIneg): m/z = 415 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.868 (3.76), 0.887 (7.82), 0.906 (3.61), 2.289 (1.22), 2.307 (2.93), 2.336 (14.26), 2.787 (14.61), 3.651 (16.00), 7.342 (0.56), 7.359 (2.04), 7.381 (4.53), 7.402 (2.74), 7.421 (1.45), 7.462 (0.89), 7.477 (0.64), 7.499 (2.73), 7.513 (3.06), 7.520 (2.44), 7.534 (1.85), 7.781 (0.45), 7.794 (0.41), 8.147 (0.42), 8.530 (3.30), 9.611 (1.43).

實施例 113

1-[1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮



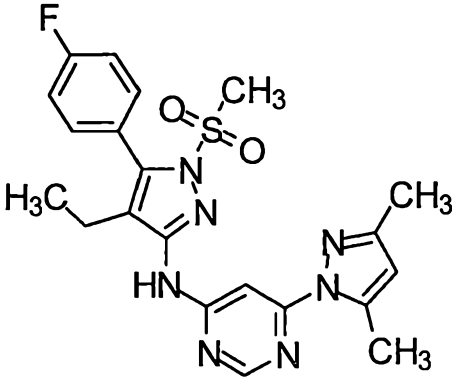
將 1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(24.0 mg, 53.4 μmol)溶於 THF 中並將所得溶液冷卻至 0°C。加入甲基溴化鎂(1.0 M 於 THF, 210 μL, 210 μmol)及使反應混合物回溫至周溫並伴隨攪拌。90 分鐘後以飽和水性氯化銨溶液淬熄過量格陵蘭試劑及以醋酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機萃取物以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM, 流量 75 mL/min, 梯度乙腈/ 水 (含有 0.1%三氯醋酸) 90/10 至 5/95) 純化，取得所欲之酮，8% 產率 (1.7 mg)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 420 [M+H]+

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.86 (s, 3H), 2.45 (br d, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 7.25 - 7.45 (m, 3H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.62 (br s, 1H).

實施例 114

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-

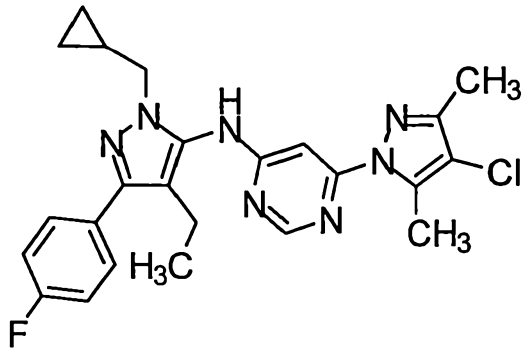
胺 (30.0 mg, 79.5 μmol)與三乙胺(22 μl, 160 μmol)於二氯甲烷 (320 μl, 4.9 mmol)之溶液以甲磺醯氯(7.4 μl, 95 μmol)處理並在室溫下攪拌整夜。加入 4-二甲基胺基吡啶(1.94 mg, 15.9 μmol)及在室溫下攪拌 1 小時。再加入乙腈(600 μl)中之甲磺醯氯(7.4 μl, 95 μmol)。室溫下 1.5 小時後，加入吡啶(300 μl)及在 40°C 下攪拌整夜。再次，加入 0.6 mL 乙腈及 0.6 mL 吡啶並在 40°C 下攪拌整夜。之後，再加入 0.3 mL DMF 與 5 當量三乙胺及在 40 °C 下攪拌 7 小時並在室溫下整個周末。加入碳酸鉀(33.0 mg, 238 μmol)及在 40°C 下攪拌 6.5 小時、70°C 下整夜及 100°C 下 5 小時。減壓下去除溶劑。殘留物懸浮在乙腈/水中，沉澱物藉由過濾去除。使濾液至乾及藉由製備性 HPLC (方法: C18, 250x30, 流量 50 ml/min, 操作時間: 340 min, 210 nm 下檢測, 溶析液: A = 水(0.05% 甲酸), B = 乙腈，梯度 40% B / 60% A (6 min) -> 95% B / 5% A (28min)-> 95% B / 5% A (38min) -> 34% B / 76% A (39 min)) 純化，取得所欲產物(2.30 mg, 6% 產率).

LC-MS (方法 9): Rt = 1.13 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]+

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.897 (3.54), 0.909 (7.44), 0.922 (3.62), 1.296 (0.57), 2.189 (15.25), 2.335 (0.96), 2.348 (2.87), 2.360 (2.79), 2.373 (0.89), 2.639 (0.52), 2.655 (13.87), 3.477 (16.00), 3.508 (0.80), 3.910 (1.07), 6.173 (4.07), 7.303 (1.93), 7.318 (4.01), 7.332 (2.27), 7.511 (2.18), 7.519 (2.59), 7.525 (2.48), 7.534 (2.03), 8.087 (1.51), 8.597 (4.39), 10.065 (1.32).

實施例 115

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



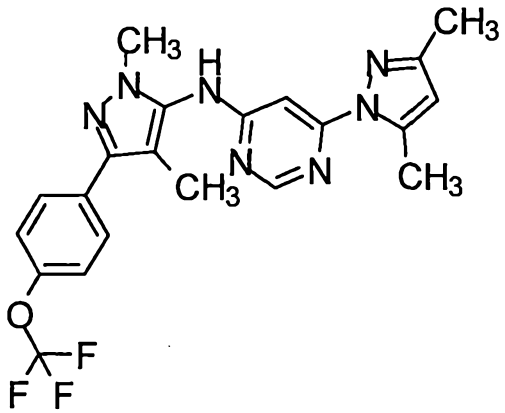
以起始自 1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(105 mg, 405 μmol)與 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(108 mg, 445 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，在製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20% B，接著進行方法 3)後取得所欲產物 88.5 mg (96 % 純度, 45 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.70 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.17 - 0.54 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 1.14 - 1.28 (m, 1H), 2.20 (br s, 3H), 2.40 - 2.49 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.80 (br d, 2H), 6.51 (br s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.69 (br t, 2H), 8.49 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H).

實施例 116

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



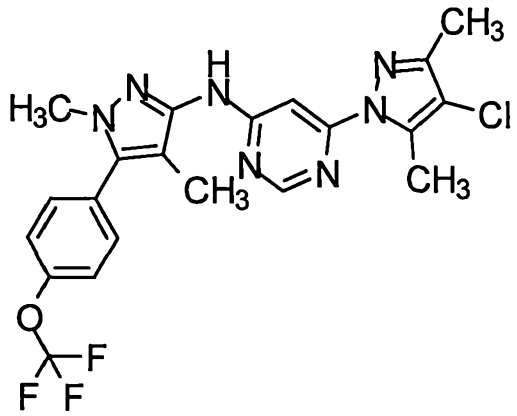
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (69.9 mg, 335 μmol)與 1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 369 μmol)，其溶於 N-甲基-2-吡咯啶酮 (2.6 mL)並以二噁烷中之氫氯酸溶液(4 m, 0.4 mL)處理。密封微波小瓶及在實驗室微波爐中加熱至 190°C 達 20 小時。冷卻至周溫後再真空下去除揮發物，殘留物藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (7.6 mg, 5% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.28 min; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.48), 0.008 (3.36), 0.146 (0.42), 2.041 (16.00), 2.072 (0.98), 2.174 (4.28), 2.198 (0.92), 2.210 (0.68), 2.328 (0.45), 2.366 (0.41), 2.631 (14.18), 2.670 (0.51), 2.710 (0.43), 3.674 (11.50), 3.704 (1.33), 6.147 (2.94), 7.420 (3.09), 7.441 (3.32), 7.804 (3.37), 7.825 (2.99), 8.473 (0.96), 9.424 (2.47).

實施例 117

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



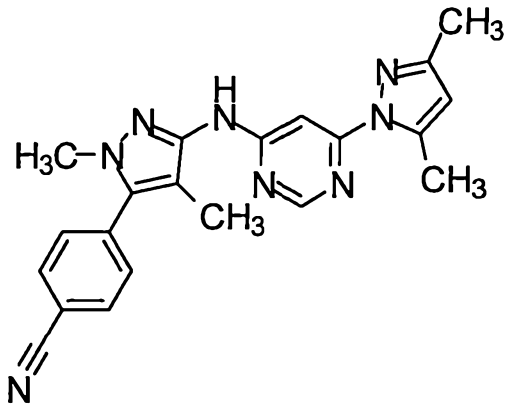
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (61.1 mg, 251 μmol)與 1,4-二甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-胺 (75.0 mg, 277 μmol)，其溶於 NMP (2.6 mL) 中及以二噁烷中之氫氯酸溶液(4 m, 0.3 mL)處理。密封微波小瓶並在實驗室微波爐中加熱至 190°C 達 20 小時。冷卻至室溫後在真空下去除揮發物，殘留物藉由製備性 HPLC (方法 4)純化，取得白色粉末之所欲產物 (18.7 mg, 15% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.55 min; MS (ESIpos): m/z = 478 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.39 – 7.45 (m, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.60 – 7.65 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

實施例 118

4-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



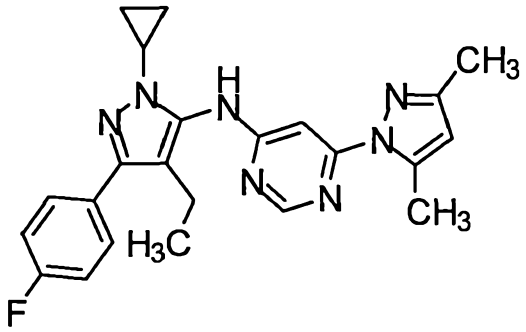
微波小瓶中加入 N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺 (100 mg, 353 μmol)、4-溴苯甲腈(106 mg, 582 μmol)及醋酸鉀(72.7 mg, 741 μmol)。固體懸浮於 N,N-二甲基乙醯胺(1.2 mL)中並藉由氬流通過懸浮液 3 分鐘使反應混合物除氣。加入 1,4-雙(二苯基膦基)丁烷-氯化鈀(II) (10.7 mg, 17.6 μmol)並使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封容器及在 150°C 下加熱 16 小時。冷卻至周溫後，過濾反應混合物及將濾液藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM, 流量 75 mL/min,梯度乙腈/ 水 (含有 0.1%三氟醋酸) 90/10 至 5/95)純化，取得所欲產物(13.6 mg, 10%產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.30 min; MS (ESIneg): m/z = 383 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.80), 1.885 (13.27), 2.185 (13.76), 2.328 (0.59), 2.366 (0.64), 2.523 (1.83), 2.623 (12.59), 2.670 (0.60), 2.710 (0.58), 3.737 (16.00), 3.759 (1.19), 6.135 (3.52), 7.381 (2.04), 7.699 (4.01), 7.720 (4.64), 7.818 (0.85), 8.004 (4.47), 8.024 (3.96), 8.453 (3.84), 9.435 (2.84).

實施例 119

N-[1-環丙基-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



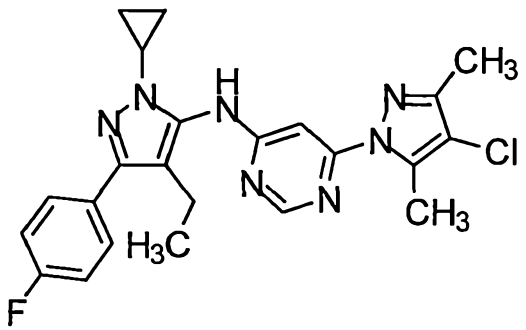
以起始自 1-環丙基-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 408 μmol) 及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (93.6 mg, 448 μmol)製備 N-[4-環丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，在藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min /溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B =乙腈/梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00.00-27.00 min = 20% B 及隨後進行方法 3) 純化後取得 77.5 mg 所欲產物(96 % 純度, 44 % 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.53 分鐘; MS (ESIneg): m/z = 416 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.54), 0.008 (0.40), 0.867 (2.27), 0.880 (2.21), 0.885 (2.17), 0.973 (4.23), 0.992 (9.50), 1.010 (4.60), 1.040 (2.21), 1.074 (0.51), 1.091 (0.67), 2.175 (3.30), 2.436 (0.96), 2.454 (2.71), 2.473 (2.73), 2.635 (16.00), 3.358 (0.44), 3.368 (0.64), 3.375 (1.09), 3.386 (1.12), 3.393 (1.04), 3.403 (0.61), 6.144 (2.91), 7.241 (2.52), 7.263 (5.20), 7.285 (2.86), 7.639 (1.70), 7.654 (2.23), 7.660 (2.15), 7.674 (1.61), 8.471 (0.88), 9.393 (1.01).

實施例 120

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-氯丙基-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



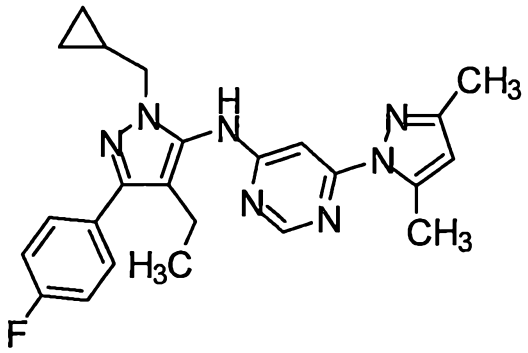
以起始自 1-氯丙基-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(110 mg, 448 µmol)與 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(120 mg, 493 µmol)製備 N-[4-氯丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，產生 9.40 mg (100 % 純度，5 % 產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.78 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 1.06 (m, 5H), 2.09 - 2.27 (m, 3H), 2.37 - 2.48 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.33 - 3.46 (m, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.56 - 7.72 (m, 2H), 8.50 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H).

實施例 121

N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(100 mg, 386 µmol) 與 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (88.5 mg, 424 µmol)製備 N-[4-氯丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺 中所述類似方式製備所述產物，產生 95.5 mg (98% 純渡，56% 產率)所欲產物。

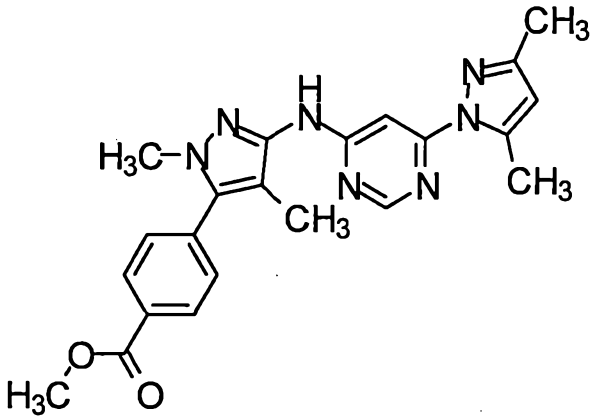
LC-MS (方法 11): Rt = 1.56 min; MS (ESIneg): m/z = 430 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.298 (2.53), 0.309 (2.69), 0.435 (2.73), 0.454 (2.86), 0.977 (3.81), 0.995 (8.34), 1.014 (3.99), 1.176 (0.41), 1.188 (0.76), 1.195 (0.73), 1.207 (1.11), 1.219 (0.70), 1.225 (0.74), 2.171 (2.98), 2.444 (0.82), 2.463 (2.16), 2.481 (2.13), 2.630 (16.00), 2.654 (0.43), 2.684 (0.45),

3.797 (2.30), 3.813 (2.29), 6.139 (2.67), 7.255 (2.44), 7.277 (4.94), 7.299 (2.70), 7.676 (1.57), 7.690 (2.26), 7.710 (1.54), 8.459 (0.74), 9.337 (0.64).

實施例 122

4-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酸甲酯



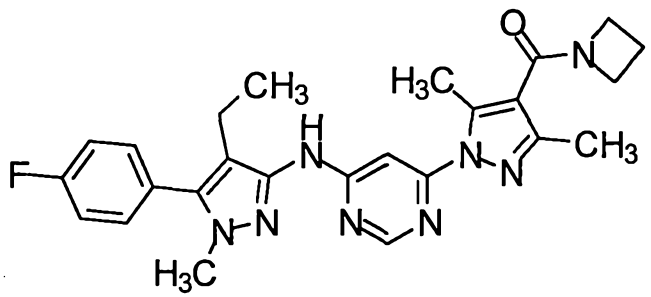
微波小瓶中加入 N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺 (100 mg, 353 μmol)、4-溴苯甲酸甲酯 (125 mg, 582 μmol) 與醋酸鉀 (72.7 mg, 741 μmol)。將固體懸浮於 N,N-二甲基乙醯胺 (1.2 mL) 中並藉由使氬流過懸浮液 3 分鐘使反應混合物除氣。加入 1,4-雙(二苯膦基)丁烷-氯化鈀(II) (10.7 mg, 17.6 μmol)並使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封容器及在 150°C 下加熱 16 小時。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化濾液取得所欲產物(13.6 mg, 10% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.37 min; MS (ESIneg): m/z = 416 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.89 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

實施例 123

吖咀-1-基[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮



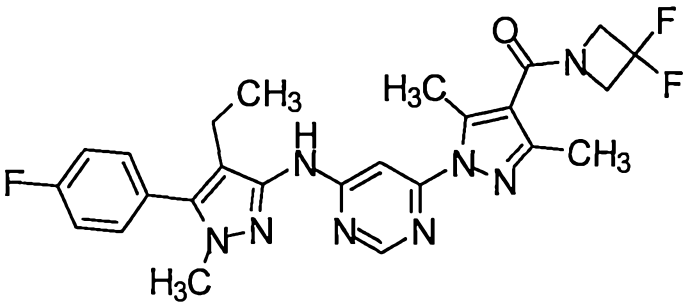
以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (50.0 mg, 115 µmol)與吖呾(31 µl, 460 µmol)製備(±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮(外消旋物)中所述類似方式製備所述產物 ，產生 44.1 mg (100% 純度，81% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.23), 0.008 (1.04), 0.869 (3.43), 0.888 (7.95), 0.907 (3.53), 1.073 (1.03), 1.091 (2.13), 1.109 (1.07), 2.202 (0.53), 2.227 (15.10), 2.241 (2.09), 2.260 (1.39), 2.284 (0.92), 2.303 (2.30), 2.322 (2.31), 2.340 (0.74), 2.524 (0.58), 2.656 (15.60), 3.375 (1.07), 3.392 (1.04), 3.650 (16.00), 3.988 (2.05), 7.358 (2.61), 7.363 (2.43), 7.374 (1.28), 7.380 (4.57), 7.397 (0.86), 7.402 (2.68), 7.499 (2.55), 7.505 (1.07), 7.513 (2.83), 7.521 (2.23), 7.529 (0.87), 7.535 (1.91), 8.482 (2.83), 9.443 (1.86).

實施例 124

(3,3-二氟吖呾-1-基)[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮



以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (50.0 mg, 115 µmol)與 3,3-二氟吖呾氫氯酸

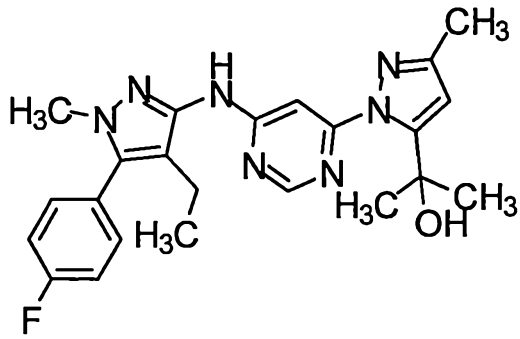
鹽 (1:1) (29.7 mg, 230 μmol)製備(±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮(外消旋物)中所述類似方式製備所述產物，產生 44.8 mg (100% 純度，76% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.94 min; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.02), 0.008 (0.78), 0.871 (3.50), 0.890 (7.96), 0.908 (3.57), 1.073 (0.63), 1.091 (1.27), 1.109 (0.65), 2.261 (14.32), 2.288 (0.87), 2.306 (2.35), 2.325 (2.35), 2.344 (0.75), 2.524 (0.50), 2.697 (15.46), 3.375 (0.63), 3.392 (0.63), 3.650 (16.00), 4.430 (3.42), 4.462 (7.04), 4.493 (3.12), 7.359 (2.03), 7.364 (0.90), 7.381 (5.93), 7.398 (1.06), 7.403 (2.73), 7.500 (2.58), 7.506 (1.15), 7.513 (2.89), 7.522 (2.25), 7.530 (0.91), 7.535 (1.90), 8.499 (2.69), 9.480 (1.75).

實施例 125

2-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇



氬下將 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (100 mg, 222 μmol) 溶於 THF 中。0°C 下逐滴加入溴 (甲基)鎂 (780 μl, 1.0 M, 780 μmol)。0°C 下攪拌反應混合物 2 小時。加入另外 3.5 當量之甲基溴化鎂及攪拌反應混合物 2 小時。再使用氯化銨稀釋反應物。再加入醋酸乙酯。以醋酸乙酯萃取水層二次。合併有機層、透過硫酸鎂乾燥及真空下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC(方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm /流量: 45 ml/min /溶析液: A =水 (0.1% 甲酸), B =乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min =

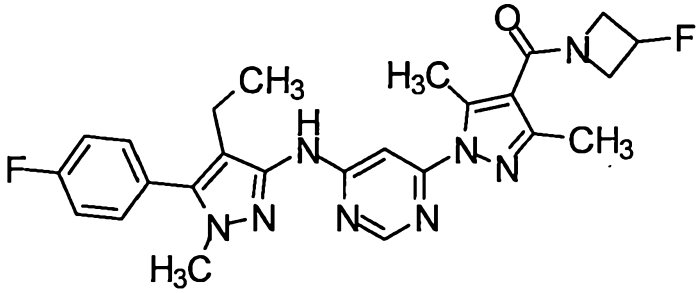
85%B, 16.00-23.00min = 100%B, 23.00-27.00min = 20%B)純化取得 65.9 mg (100 % 純度，68 %產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.40 min; MS (ESIneg): m/z = 434 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.878 (2.40), 0.897 (5.40), 0.916 (2.50), 1.091 (0.49), 1.478 (16.00), 2.204 (9.48), 2.297 (0.54), 2.315 (1.51), 2.334 (1.51), 2.352 (0.50), 3.656 (10.93), 6.281 (3.81), 7.361 (1.31), 7.383 (2.92), 7.405 (1.75), 7.441 (0.72), 7.506 (1.76), 7.520 (1.99), 7.527 (1.59), 7.541 (1.29), 7.753 (3.67), 8.538 (2.05), 9.662 (0.77).

實施例 126

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](3-氟吖咀-1-基)甲酮



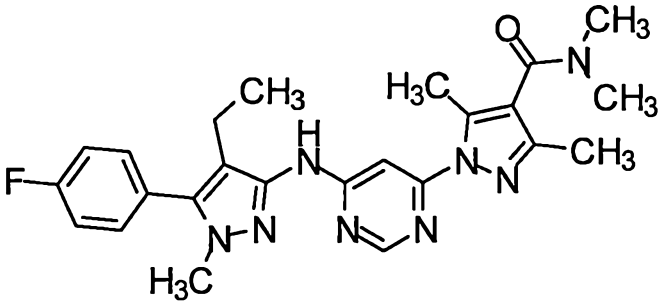
以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (50.0 mg, 115 µmol)與 3-氟吖咀氫氯酸鹽 (1:1) (25.6 mg, 230 µmol)製備 (±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮 (外消旋物)中所述類似方式製備所述產物，取得 40.9 mg (100% 純度， 72%產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.79 min; MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.89 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.90 - 4.17 (m, 2H), 4.33 (br s, 2H), 5.29 - 5.58 (m, 1H), 7.24 - 7.42 (m, 3H), 7.46 - 7.60 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

實施例 127

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-N,N,3,5-四甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



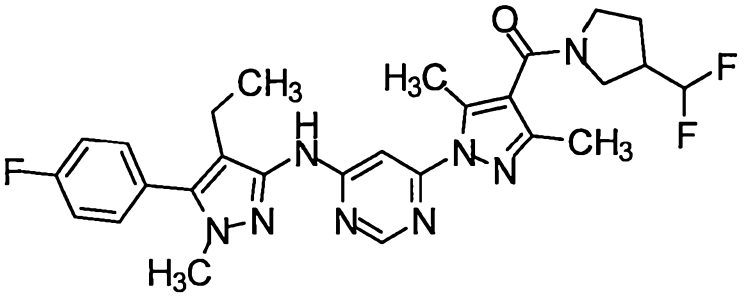
以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (50.0 mg, 115 µmol)與 N-甲基甲胺 (230 µl, 2.0 M, 460 µmol)製備(±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮 (外消旋物)中所述類似方式製備所述產物，產生 40.3 mg (100% 純度，76%產率)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 463 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.89 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.31 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.78 - 3.07 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

實施例 128

[3-(二氟甲基)吡咯啶-1-基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮



以起始自 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (50.0 mg, 115 µmol) 與 3-(二氟甲基)吡咯啶氫氯酸鹽 (1:1) (36.2 mg, 230 µmol)製備 (±)-[同側-2,6-二甲基嗎福啉-4-

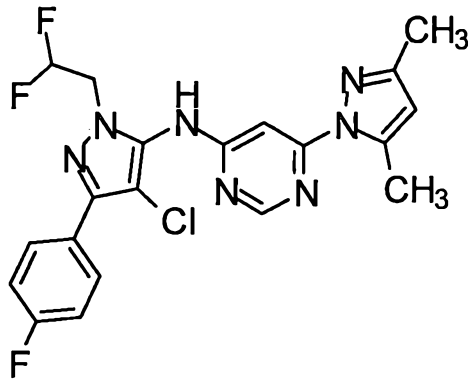
基][1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮 (外消旋物) 中所述類似方式製備所述產物，取得 50.3 mg (100% 純度，81%產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.89 min; MS (ESIpos): m/z = 539 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.89 (t, 3H), 1.78 - 2.11 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.26 - 2.39 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.64 - 2.89 (m, 1H), 3.33 - 3.70 (m, 7H), 5.88 - 6.38 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 3H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

實施例 129

N-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (90.0 mg, 326 µmol)與 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (74.9 mg, 359 µmol)製備 N-[4-氯丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0,1% 甲酸), B =乙腈/ 梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min = 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20%B，接著進行方法 4)後產生 61.8 mg (96 % 純度， 41 % 產率) 所欲產物。

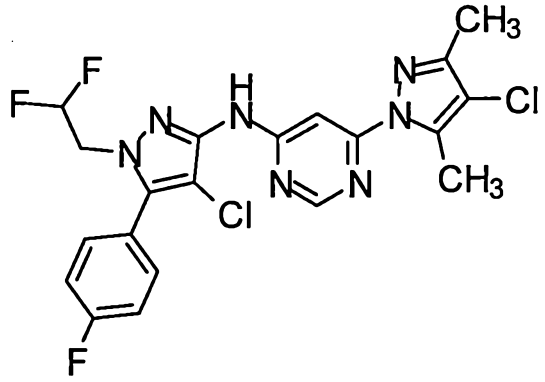
LC-MS (方法 11): Rt = 1.52 min; MS (ESIneg): m/z = 446 [M-H]-

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.19 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (m, 3H), 4.48 - 4.69 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.27 - 6.54 (m, 1H), 7.03 - 7.24 (m, 1H), 7.30 - 7.39

(m, 2H), 7.85 - 7.97 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

實施例 130

N-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



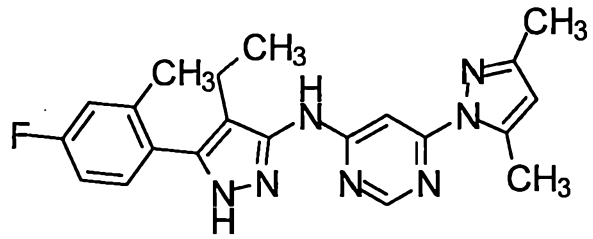
以起始自 4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (95.0 mg, 345 µmol)與 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (92.2 mg, 379 µmol)製備 N-[4-氯丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，產生 78.2 mg (98% 純度， 46% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 482 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.22 (s, 3H), 2.60 - 2.71 (m, 3H), 4.49 (td, 2H), 6.12 - 6.53 (m, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 3H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

實施例 131

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (70.0 mg, 335 µmol)及 4-乙基-5-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-胺 (147 mg, 671 µmol)與 NMP (700 µl)一起

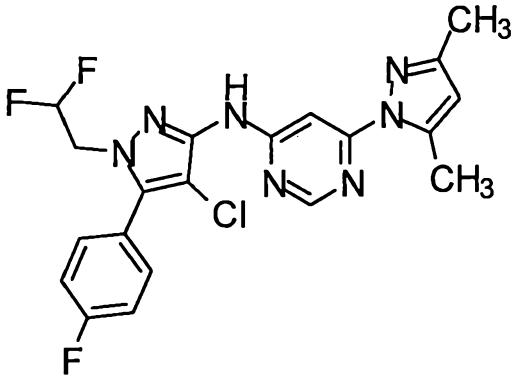
加入燒瓶中。室溫下加入水性氫氯酸 (84 µl, 12 M, 1.0 mmol)並在微波爐中加熱反應混合物 1 小時至 200°C。反應混合物直接藉由製備性 HPLC (Chromatorex C18 10µ 125x40 mm 梯度 A = 水 + 0.5% 甲酸, B = 乙腈, 0 min = 5% B, 3 分鐘 25% B 清洗, 再注射, 3 分鐘 25% B, 20 min = 75% B, 20.1 分鐘 = 95% B, 25 min = 95% B, 25.1 分鐘 = 結束, 流量 75 mL/min, 210 nm 下檢測) 純化取得 29.0 mg (100% 純度， 22 % 產率) 所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.42 min; MS (ESIneg): m/z = 390 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.23), 0.007 (2.04), 0.845 (3.98), 0.864 (8.90), 0.882 (4.12), 2.172 (16.00), 2.212 (15.63), 2.254 (0.97), 2.273 (2.74), 2.292 (2.69), 2.311 (0.89), 2.329 (0.40), 2.627 (15.30), 5.754 (0.76), 6.125 (4.08), 7.113 (0.54), 7.133 (1.12), 7.155 (0.66), 7.222 (0.99), 7.245 (1.03), 7.295 (1.10), 7.311 (1.31), 7.332 (0.92), 7.459 (0.61), 8.461 (3.10), 9.360 (1.06), 12.511 (0.57).

實施例 132

N-[4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



以起始自 4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (95.0 mg, 345 µmol) 與 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (79.1 mg, 379 µmol)製備 N-[4-氯丙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吲唑-1-基)嘧啶-4-胺中所述類似方式製備所述產物，藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 45 ml/min / 溶析液: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 /梯度: 0.00-4.25 min = 20% B, 4.50 min = 70% B, 15.50 min

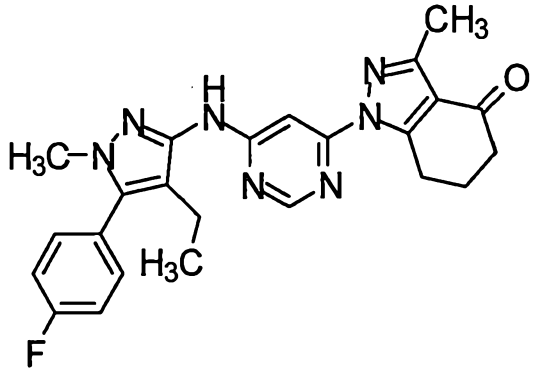
= 85% B, 16.00-23.00 min = 100% B, 23.00-27.00 min = 20%B 及隨後進行方法 4)純化後取得 74.3 mg (100% 純度，48 % 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.51 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.19 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.49 (td, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.23 - 6.53 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.59 (dd, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

實施例 133

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-4H-吲唑-4-酮



氬氛圍下圓底燒瓶中將 1-(6-氯嘧啶-4-yl)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-4H-吲唑-4-酮 (300 mg, 1.14 mmol) 溶於 1,4-二噁烷(3.0 mL)中並加入酚鈉(181 mg, 1.56 mmol)。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。 加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (14.3 mg, 15.6 µmol)、XantPhos (18.0 mg, 31.1 µmol) 及 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (228 mg, 1.04 mmol)。反應混合物加熱至 90°C 並劇烈攪拌整夜。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 250*30 mm, 10 µM, 流量 100 mL/min,梯度 乙腈 / 水 (含有 0.1%三氟醋酸) 10/90 至 95/5) 純化取得所欲產物(148 mg, 32% 產率)。

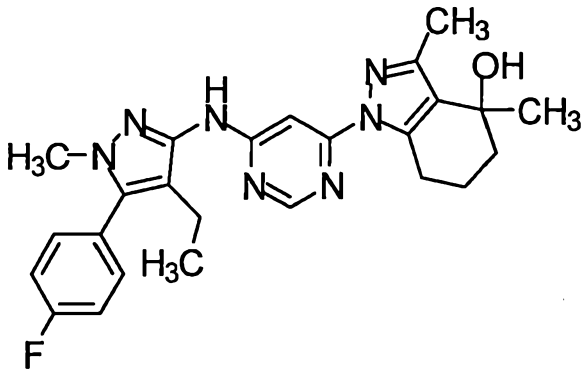
LC-MS (方法 10): Rt = 2.06 min; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.89 (t, 3 H) 2.04 - 2.12 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 2.38 - 2.46 (m, 5 H) 3.39 - 3.47 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H)

7.34 – 7.42 (m, 2 H), 7.43 (s, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H) 8.47 - 8.56 (m, 1 H) 9.48 - 9.59 (m, 1 H)

實施例 134

(±)-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-4-醇 (外消旋物)



將 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-4H-吲唑-4-酮 (34.5 mg, 77.4 μmol) 溶於四氫呋喃 (0.73 mL) 中、冷卻至 0°C 並逐滴加入四氫呋喃中之 MeMgBr (1.0 m, 310 μL, 310 μmol)。使反應混合物在周溫下攪拌 20 分鐘。再冷卻至 0°C 及另加入 150 μL MeMgBr (1.0 m, 150 μL, 150 μmol)。去除冰浴及使反應混合物在周溫下攪拌 20 分鐘。再藉由加入氯化銨水溶液淬熄及以醋酸乙酯萃取(3x)。合併之有機相層透過硫酸鈉乾燥、濃縮及殘留物藉由快速管柱層析(KP-Sil 10 g, 環己烷 / 醋酸乙酯梯度 (12-100%, 10 CV)及醋酸乙酯 (100%, 7 CV) 純化取得所欲產物 (19 mg, 53% 產率)。

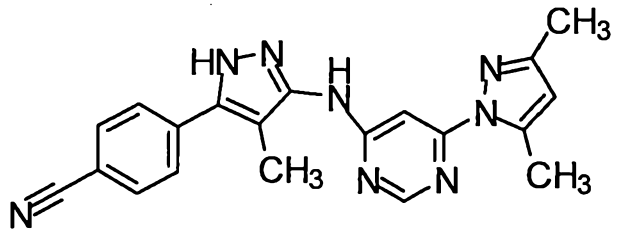
LC-MS (方法 9): Rt = 1.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.20), -0.008 (10.10), 0.008 (8.65), 0.146 (1.12), 0.862 (3.46), 0.881 (7.96), 0.900 (3.56), 1.157 (3.69), 1.175 (7.58), 1.193 (3.82), 1.398 (2.77), 1.408 (11.45), 1.701 (3.76), 1.919 (0.61), 1.988 (13.89), 2.274 (0.86), 2.292 (2.59), 2.313 (15.92), 2.328 (1.58), 2.366 (0.48), 2.524 (2.03), 2.670 (0.76), 2.710 (0.48), 3.061 (2.34), 3.075 (1.25), 3.650 (16.00), 4.003 (1.07), 4.021 (3.28), 4.039 (3.26), 4.056 (1.04), 4.686 (5.42), 5.754 (1.04), 7.293 (2.70), 7.358 (1.98), 7.380 (4.50), 7.402 (2.72), 7.498

(2.57), 7.512 (2.85), 7.520 (2.31), 7.534 (1.96), 8.398 (3.46), 9.279 (2.70).

實施例 135

4-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



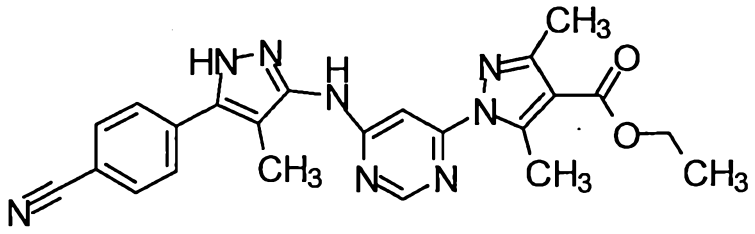
將 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (100 mg, 504 µmol)、 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (95.7 mg, 459 µmol)及酚鈉 (79.9 mg, 688 µmol)加入微波小瓶中並使內容物懸浮在 1,4-二噁烷 (1.1 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.46 mg, 5.96 µmol) 及 XantPhos (7.96 mg, 13.8 µmol) 並使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。 冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋並藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (26 mg, 13% 產率)以及其位置異構性偶合產物(6.3 mg, 3% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.27 min; MS (ESIneg): m/z = 369 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.66), 0.008 (1.32), 2.115 (14.73), 2.173 (15.69), 2.228 (0.83), 2.243 (0.69), 2.524 (0.77), 2.628 (16.00), 2.664 (0.73), 2.678 (0.94), 6.131 (2.87), 7.455 (0.77), 7.803 (1.42), 7.822 (1.81), 7.899 (0.69), 7.972 (1.91), 7.991 (1.52), 8.467 (1.59), 9.445 (1.27), 13.107 (1.30).

實施例 136

1-(6-{[5-(4-氰基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



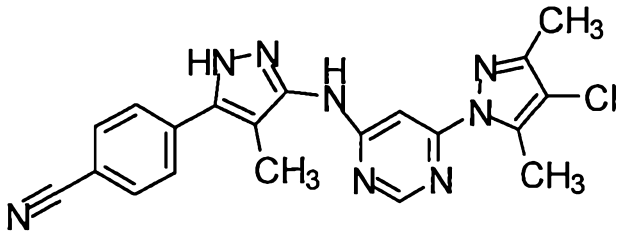
微波小瓶中加入 (100 mg, 504 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (156 mg, 555 μmol)與酚鈉 (87.8 mg, 757 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。反應混合物以氬除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.01 mg, 6.56 μmol)及 XantPhos (8.76 mg, 15.1 μmol) 並再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶並在 85°C 下加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將 反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋並藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (30.3 mg, 13% 產率)以及位置異構性偶合產物(6.2 mg, 3% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.47), -0.008 (4.24), 0.008 (3.91), 0.146 (0.47), 1.288 (6.31), 1.306 (13.40), 1.324 (6.60), 1.647 (1.03), 2.119 (13.50), 2.372 (16.00), 2.898 (15.22), 4.228 (1.81), 4.245 (5.69), 4.263 (5.66), 4.281 (1.80), 7.368 (0.79), 7.385 (0.81), 7.398 (0.99), 7.488 (0.58), 7.821 (1.73), 7.856 (0.68), 7.872 (0.47), 7.969 (1.96), 8.550 (2.08), 9.666 (0.94), 13.129 (0.98).

實施例 137

4-(3-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



微波小瓶中加入 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (100 mg, 504 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (135 mg, 555 μmol)及酚鈉 (87.8 mg, 757 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.01 mg, 6.56 μmol)及 XantPhos (8.76 mg, 15.1 μmol) 並再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶並在 85°C 下加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、

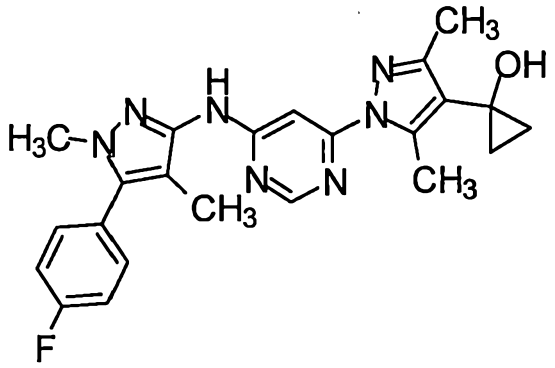
以二甲基亞碸稀釋並藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (26.8 mg, 13% 產率)以及其位置異構性偶合產物(5.8 mg, 3% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.10 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.73), -0.008 (6.39), 0.008 (5.90), 0.146 (0.70), 2.115 (13.04), 2.211 (13.77), 2.328 (0.51), 2.366 (0.48), 2.646 (16.00), 2.710 (0.46), 7.341 (0.53), 7.381 (0.64), 7.465 (1.13), 7.478 (1.16), 7.780 (0.67), 7.798 (2.87), 7.819 (3.60), 7.905 (1.13), 7.973 (3.35), 7.993 (2.66), 8.501 (2.25), 9.572 (2.12), 13.122 (1.99).

實施例 138

1-[1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]環丙醇



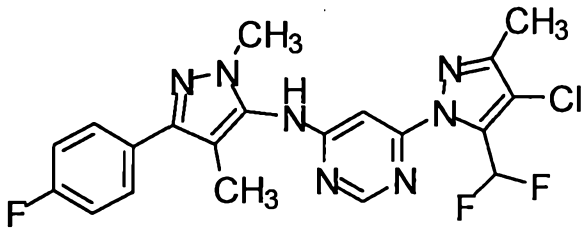
在火燄乾燥之施萊克(schlenk)管中將 1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(30.0 mg, 66.7 μmol)溶於四氫呋喃 (630 μL, 7.7 mmol)中並將所得溶液冷卻 至 0°C。緩慢經由針筒加入四異丙氧化鈦 (22 μl, 73 μmol)。5 分鐘後，逐滴加入溴化乙基鎂溶液(1.0 m 於四氫呋喃, 230 μl, 230 μmol)並在 0°C 下攪拌反應混合物 3 小時。再除去冰浴及使反應混合物在周溫下攪拌整夜。 藉由加入飽和水性氯化銨溶液淬熄及以醋酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機相萃取物以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 125*40 mm, 10 μM, 流量 100 mL/min,梯度 乙腈 / 水 (含有 0.1% 三氟醋酸) 10/90 to 95/5)純化，冷凍乾燥後取得所欲產物 (4.4 mg, 15% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.006 (2.48), 0.645 (1.48), 0.654 (4.27), 0.658 (3.94), 0.667 (1.54), 0.932 (1.65), 0.940 (4.25), 0.944 (3.82), 0.954 (1.33), 1.848 (14.25), 2.276 (15.49), 2.362 (0.78), 2.635 (0.51), 2.702 (16.00), 3.928 (1.77), 7.361 (3.65), 7.379 (5.00), 7.397 (2.75), 7.512 (2.82), 7.523 (3.14), 7.529 (2.55), 7.540 (2.09), 8.452 (4.04), 9.396 (2.97).

實施例 139

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



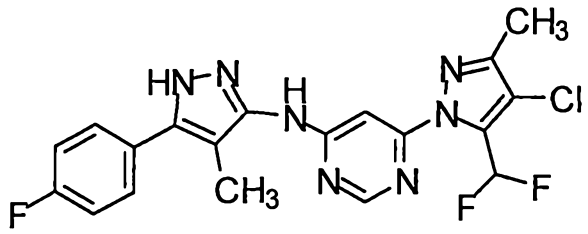
微波小瓶中加入 3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (80.0 mg, 390 μmol)、4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(120 mg, 429 μmol)及酚鈉 (67.9 mg, 585 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.64 mg, 5.07 μmol)與 XantPhos (6.77 mg, 11.7 μmol)並再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及 85°C 下加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (方法 4)純化，取得白色粉末之所欲產物(57 mg, 32% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.31 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 2.017 (16.00), 2.073 (1.20), 2.280 (2.24), 2.328 (0.43), 2.680 (1.03), 3.664 (7.81), 7.247 (1.79), 7.269 (3.60), 7.291 (2.03), 7.698 (1.37), 7.713 (1.96), 7.730 (1.32), 7.901 (1.10), 8.032 (2.19), 8.163 (1.02), 8.528 (0.43), 9.677 (0.67).

實施例 140

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



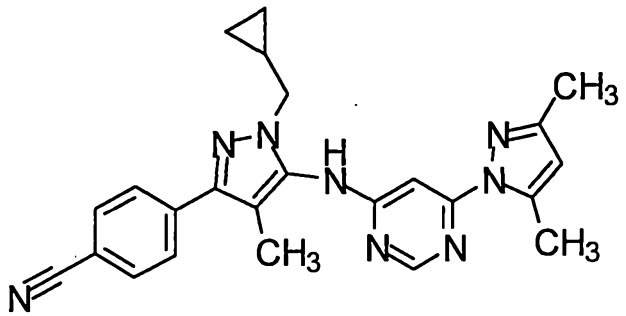
微波小瓶中加入 5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 523 μmol)、 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (161 mg, 575 μmol)與酚鈉 (91.1 mg, 784 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.23 mg, 6.80 μmol)與 XantPhos (9.08 mg, 15.7 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 下加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得白色粉末之所欲產物 (11.8 mg, 4% 產率)以及位置異構性偶合產物 (26.0 mg, 11% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 2.08 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 7.32 – 7.39 (m, 2 H), 7.44 - 7.61 (m, 1 H), 7.60 – 7.66 (m, 2 H), 8.04 (t, J=51.4 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.72 (br s, 1 H), 12.88 (br s, 1 H).

實施例 141

4-[1-(氯丙基甲基)-5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



以氬使 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (1.50 g, 7.21 mmol)於 1,4-二噁烷 (34 ml)之溶液除氣 並加熱至內溫 85°C。於加熱之溶液中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (2.00 g, 7.93 mmol)、三

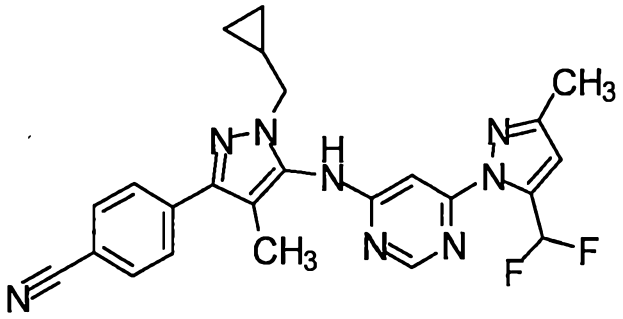
(二亞苄基丙酮)二鈀(198 mg, 216 μmol)、Xantphos (229 mg, 432 μmol)及最後在 85°C 加熱另 30 分鐘前加入酚鈉 (920 mg, 7.93 mmol)。將反應混合物加至飽和碳酸氫鈉溶液 (11 mL)並以醋酸乙酯萃取該溶液三次。合併之有機相以飽和碳酸鈉溶液清洗、以硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。粗產物藉由矽凝膠上快速層析(梯度 10%至 80% 醋酸乙酯於環己烷中，管柱: Biotage SNAP Ultra 100 g)純化及以戊烷清洗殘留物，取得 2.04 g (100% 純度， 67% 產率)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.306 (2.74), 0.318 (3.02), 0.433 (2.68), 0.453 (2.86), 1.177 (0.42), 1.191 (0.78), 1.198 (0.71), 1.209 (1.08), 1.222 (0.68), 1.229 (0.72), 2.063 (16.00), 2.171 (3.52), 2.629 (15.52), 3.861 (2.69), 3.878 (2.64), 5.754 (0.46), 6.145 (3.06), 7.886 (1.12), 7.907 (11.00), 7.934 (1.02), 8.461 (0.80), 9.420 (0.95).

實施例 142

4-[1-(氯丙基甲基)-5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (100 mg, 396 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (107 mg, 436 μmol)與酚鈉 (69.0 mg, 594 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.72 mg, 5.15 μmol)與 XantPhos (6.88 mg, 11.9 μmol) 及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶 及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (方法 4)純

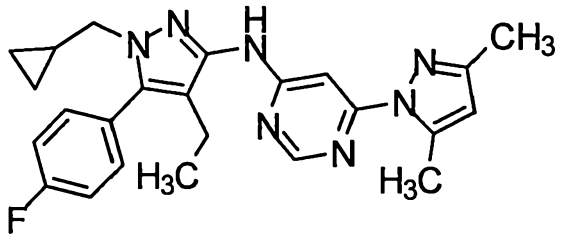
化 ，取得所欲產物 (31 mg, 15% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.26 - 0.35 (m, 2 H), 0.40 - 0.49 (m, 2 H), 1.14 - 1.27 (m, 1 H), 2.03 - 2.10 (m, 3 H), 2.19 - 2.38 (m, 3 H), 3.80 - 3.94 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.64 - 7.99 (m, 5 H), 8.27 - 8.71 (m, 1 H), 9.37 - 9.90 (m, 1 H).

實施例 143

N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (79.0 mg, 379 µmol)、1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (120 mg, 90%純度, 416 µmol)與酚鈉 (65.9 mg, 568 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.7 ml, 32 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入 三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.51 mg, 4.92 µmol)與 Xantphos (6.57 mg, 11.4 µmol) 及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。 合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 4) 純化取得所欲產物 (84.0 mg, 51%)。

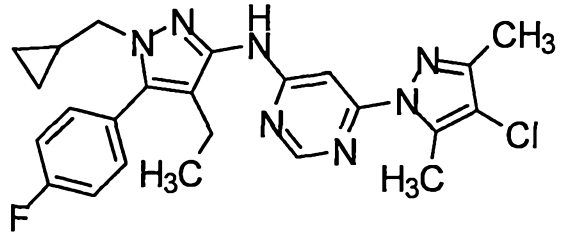
LC-MS (方法 10): Rt = 2.44 min; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.90), 0.008 (0.76), 0.184 (0.66), 0.196 (2.68), 0.210 (2.82), 0.222 (0.79), 0.420 (0.93), 0.431 (2.52), 0.435 (2.59), 0.440 (1.38), 0.451 (2.68), 0.454 (2.54), 0.466 (0.78), 0.869 (3.83), 0.888 (8.83), 0.907 (3.96), 1.033 (0.63), 1.040 (0.63), 1.052 (0.99), 1.064 (0.59), 1.070 (0.60), 2.168 (16.00), 2.285 (0.93), 2.303 (2.74), 2.322 (2.75), 2.341

(0.87), 2.524 (0.40), 2.628 (14.84), 3.759 (4.68), 3.776 (4.61), 6.125 (3.96), 7.354 (2.04), 7.377 (4.90), 7.399 (3.06), 7.469 (2.92), 7.475 (1.31), 7.483 (3.30), 7.491 (2.54), 7.500 (0.99), 7.505 (2.08), 7.595 (0.68), 8.456 (3.32), 9.399 (3.28).

實施例 144

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



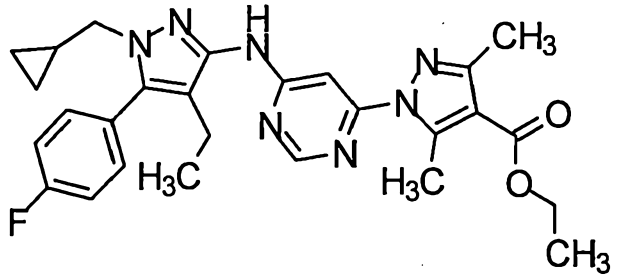
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (92.0 mg, 379 μmol)、 1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (120 mg, 90% 純度, 416 μmol)與酚鈉 (65.9 mg, 568 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.7 ml, 32 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.51 mg, 4.92 μmol)與 Xantphos (6.57 mg, 11.4 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後,反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (72.0 mg, 41%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.72 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.02), 0.008 (0.94), 0.204 (2.11), 0.215 (2.23), 0.423 (0.76), 0.433 (2.11), 0.437 (2.18), 0.453 (2.25), 0.468 (0.65), 0.868 (3.19), 0.887 (7.26), 0.905 (3.27), 1.030 (0.57), 1.037 (0.56), 1.049 (0.85), 1.061 (0.52), 1.067 (0.52), 2.206 (14.04), 2.289 (0.76), 2.307 (2.14), 2.326 (2.20), 2.345 (0.69), 2.649 (16.00), 3.758 (3.91), 3.776 (3.85), 7.355 (1.78), 7.377 (4.33), 7.399 (2.75), 7.469 (2.53), 7.475 (1.19), 7.483 (2.87), 7.491 (2.22), 7.505 (1.78), 8.493 (3.22), 9.531 (2.05).

實施例 145

1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



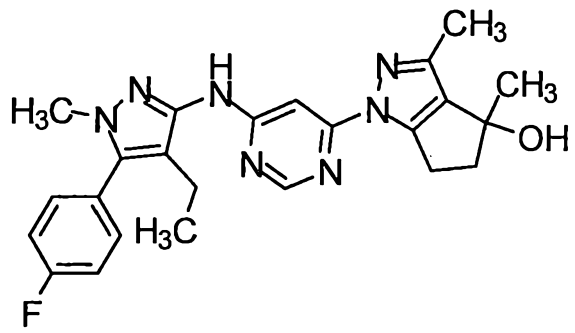
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(106 mg, 379 μmol)、1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (120 mg, 90% 純度, 416 μmol)與酚鈉 (65.9 mg, 568 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.7 ml, 32 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.51 mg, 4.92 μmol)與 Xantphos (6.57 mg, 11.4 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (82.0 mg, 43%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.58 min; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (0.50), 0.192 (2.20), 0.204 (2.31), 0.412 (0.79), 0.423 (2.28), 0.426 (2.27), 0.443 (2.39), 0.458 (0.65), 0.873 (3.22), 0.892 (7.18), 0.910 (3.31), 1.028 (0.60), 1.035 (0.59), 1.047 (0.92), 1.058 (0.54), 1.065 (0.57), 1.289 (4.41), 1.307 (9.29), 1.324 (4.50), 2.296 (0.76), 2.314 (2.05), 2.333 (2.10), 2.367 (13.94), 2.905 (16.00), 3.756 (3.98), 3.773 (3.91), 4.228 (1.32), 4.246 (4.14), 4.264 (4.09), 4.281 (1.28), 7.355 (1.79), 7.377 (4.26), 7.399 (2.67), 7.469 (2.57), 7.483 (2.94), 7.491 (2.20), 7.505 (1.77), 8.539 (3.05), 9.625 (1.56).

實施例 146

(外消旋)-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊並[c]吡唑-4-醇

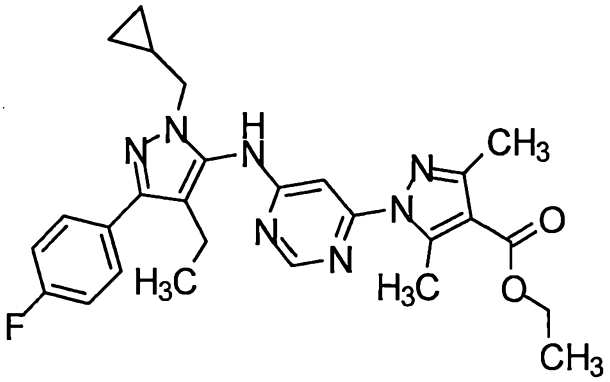


將 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-4(1H)-酮(46.0 mg, 107 μmol)溶於四氫呋喃中並以 20°C 水浴冷卻。逐滴加入溴化甲基鎂(1.0 m 於四氫呋喃, 430 μl, 430 μmol)溶液。20°C 下攪拌 30 分鐘後，加入第二部分之溴化甲基鎂(1.0 m 於四氫呋喃, 250 μL, 250 μmol)。藉由添加飽和水性氯化銨溶液淬熄前在周溫攪拌反應混合物 20 分鐘。以醋酸乙酯萃取(3x)、以鹽水清洗合併之有機相萃取物、透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物 藉由快速管柱層析 (KP Sil 10g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 70/30 至 0/100 10CV, 0/100 5 CV, 流量: 36 mL/min)純化。合併含產物之部分、真空下濃縮及乾燥，取得所欲產物 (34 mg, 66% 產率).。LC-MS (方法 11): Rt = 1.29 min; MS (ESIneg): m/z = 446 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 2.21 (s, 3 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 2.90 - 3.22 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 4.95 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 - 7.60 (m, 4 H), 8.39 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

實施例 147

1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (88.6

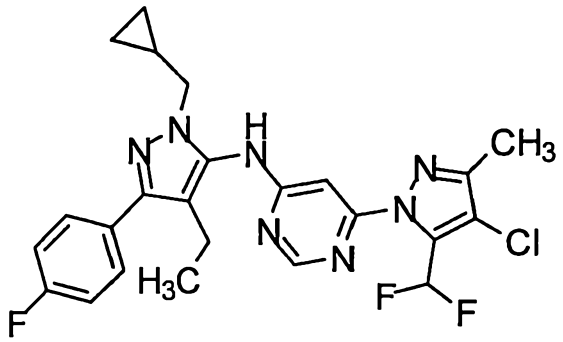
mg, 315 μmol)、1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (120 mg, 75% 純度, 347 μmol) 與酚鈉 (54.9 mg, 473 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.2 ml, 26 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.76 mg, 4.10 μmol) 與 Xantphos (5.48 mg, 9.46 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物 藉由製備性 HPLC (方法 4)純化，取得所欲產物 (75.0 mg, 47%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.55 min; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.297 (3.93), 0.307 (3.97), 0.436 (4.33), 0.456 (4.33), 0.974 (5.80), 0.993 (11.75), 1.012 (5.63), 1.091 (0.53), 1.174 (0.73), 1.187 (1.25), 1.194 (1.23), 1.205 (1.69), 1.217 (1.14), 1.223 (1.14), 1.235 (0.67), 1.287 (4.85), 1.304 (8.86), 1.322 (4.54), 2.369 (2.80), 2.461 (3.89), 2.479 (4.21), 2.912 (16.00), 3.798 (3.41), 3.813 (3.27), 4.227 (1.72), 4.245 (4.29), 4.262 (4.15), 4.280 (1.49), 7.254 (3.49), 7.276 (6.81), 7.298 (3.80), 7.671 (2.52), 7.686 (3.35), 7.703 (2.22), 8.523 (0.59), 9.483 (0.54).

實施例 148

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (88.0 mg, 315 μmol)、1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (120 mg, 75% 純度, 347 μmol)與酚鈉 (54.9 mg, 473 μmol) 及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.2 ml, 26 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞

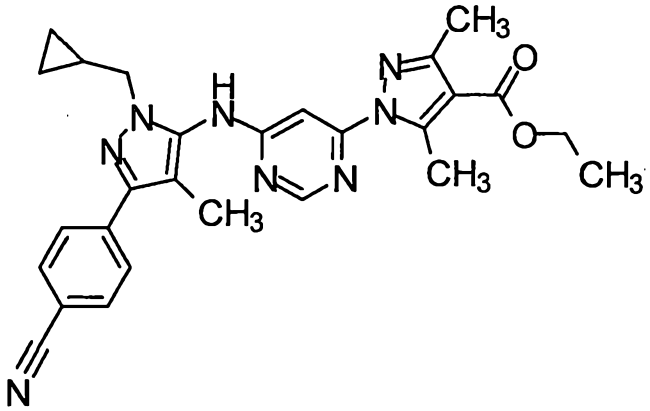
苄基丙酮)二鈀 (3.76 mg, 4.10 μmol)與 Xantphos (5.48 mg, 9.46 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (62.0 mg, 39%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.60 min; MS (ESIpos): m/z = 502 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.300 (4.54), 0.434 (5.29), 0.453 (5.45), 0.969 (7.46), 0.988 (16.00), 1.007 (7.69), 1.091 (0.40), 1.195 (2.11), 2.288 (2.75), 2.367 (0.84), 2.456 (3.77), 2.476 (4.00), 2.670 (0.66), 2.711 (0.54), 3.806 (3.68), 7.256 (4.08), 7.278 (8.28), 7.300 (4.79), 7.688 (3.57), 7.904 (2.41), 8.036 (4.82), 8.167 (2.16), 8.494 (0.70), 9.547 (0.63).

實施例 149

1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



圓底燒瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (1.00 g, 3.96 mmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (1.22 g, 4.36 mmol)與酚鈉 (506 mg, 4.36 mmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (47.2 mg, 51.5 μmol)與 XantPhos (68.8 mg, 119 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。在 85°C 加熱反應混合物整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取。 有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 50g,梯度 環己烷/醋酸乙

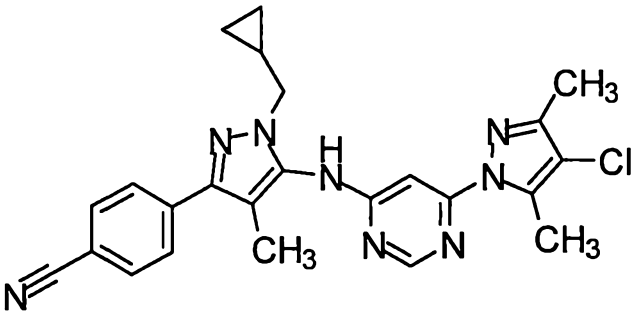
酯 88/12 至 0/100)純化，取得所欲產物 (917 mg, 47% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (3.61), 0.008 (3.11), 0.146 (0.42), 0.307 (2.56), 0.320 (2.84), 0.436 (2.57), 0.456 (2.76), 1.157 (0.91), 1.175 (1.98), 1.193 (1.58), 1.199 (0.74), 1.211 (1.11), 1.231 (0.71), 1.288 (3.61), 1.306 (7.36), 1.323 (3.69), 1.398 (2.60), 1.988 (3.20), 2.064 (16.00), 2.328 (0.77), 2.376 (2.12), 2.670 (0.52), 2.911 (12.61), 3.568 (2.16), 3.865 (2.23), 3.882 (2.21), 4.021 (0.75), 4.039 (0.77), 4.229 (1.08), 4.247 (3.23), 4.265 (3.23), 4.282 (1.07), 7.885 (0.77), 7.907 (13.79), 7.931 (0.82), 8.534 (0.44), 9.582 (0.41).

實施例 150

4-[5-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



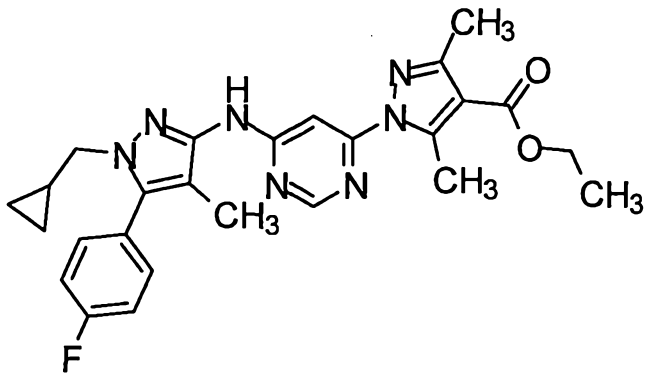
微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (100 mg, 396 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (106 mg, 436 μmol)與酚鈉 (69.0 mg, 594 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.1 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.72 mg, 5.15 μmol)與 XantPhos (6.88 mg, 11.9 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (方法 4)純化，取得不純之產物部分 (102 mg)。嘗試溶於二甲基亞碸中，留下白色固體並將其過濾掉。濾液進一步藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (51 mg, 27% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.54 min; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.32), 0.008 (2.05), 0.303 (2.08), 0.315 (2.29), 0.431 (2.13), 0.451 (2.29), 1.187 (0.59), 1.194 (0.56), 1.206 (0.89), 1.218 (0.53), 1.224 (0.55), 2.061 (14.73), 2.211 (2.16), 2.523 (0.98), 2.648 (16.00), 2.670 (0.55), 3.860 (1.98), 3.878 (1.93), 7.887 (0.74), 7.907 (10.23), 7.932 (0.67), 8.495 (0.46), 9.518 (0.44).

實施例 151

1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



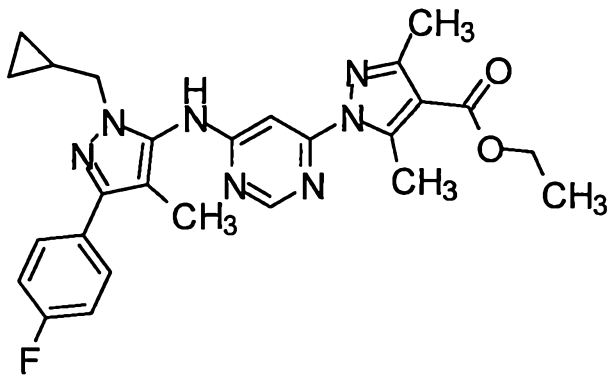
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (143 mg, 511 µmol)、1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺 (138 mg, 562 µmol)與酚鈉 (88.9 mg, 766 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.3 ml, 27 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.08 mg, 6.64 µmol)與 Xantphos (8.86 mg, 15.3 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 e /梯度: 0.00 - 4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00 - 22.50 min = 100% B, 22.75 - 25.00 min = 20%)純化，取得所欲產物 (34.7 mg, 14%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.61 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 490 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.04), 0.008 (1.96), 0.201 (1.87), 0.213 (1.91), 0.407 (0.87), 0.418 (2.07), 0.422 (2.16), 0.438 (2.12), 0.453 (0.59), 1.029 (0.54), 1.049 (0.82), 1.289 (4.51), 1.307 (9.63), 1.325 (4.58), 1.504 (0.77), 1.860 (8.28), 2.002 (0.48), 2.328 (0.55), 2.370 (13.74), 2.523 (1.50), 2.670 (0.54), 2.905 (16.00), 3.802 (3.69), 3.819 (3.71), 4.229 (1.29), 4.246 (4.18), 4.264 (4.11), 4.282 (1.29), 7.355 (1.79), 7.377 (4.20), 7.400 (2.64), 7.477 (2.61), 7.483 (1.24), 7.491 (2.83), 7.499 (2.26), 7.513 (1.84), 8.544 (2.66), 9.669 (1.89).

實施例 152

1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (112 mg, 399 μmol)、1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (108 mg, 439 μmol) 與 酚鈉 (69.4 mg, 598 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.8 ml, 21 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.75 mg, 5.18 μmol) 與 Xantphos (6.92 mg, 12.0 μmol) 及再使反應混合物除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00 - 22.50 min = 100% B, 22.75 - 25.00 min = 20%) 純化，取得所欲產物

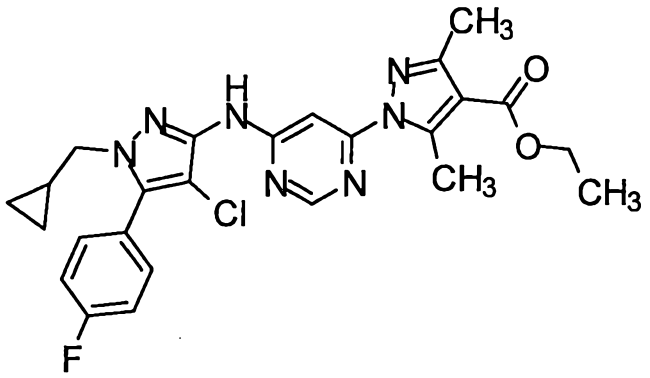
(133 mg, 68%)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 490 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.294 (2.81), 0.306 (3.08), 0.426 (2.83), 0.446 (3.02), 1.073 (0.47), 1.091 (0.94), 1.109 (0.47), 1.167 (0.43), 1.180 (0.79), 1.186 (0.75), 1.198 (1.16), 1.216 (0.75), 1.230 (0.43), 1.287 (3.77), 1.304 (7.56), 1.322 (3.86), 2.009 (16.00), 2.368 (2.59), 2.388 (2.94), 2.910 (13.62), 2.933 (1.71), 3.375 (0.51), 3.392 (0.49), 3.830 (2.49), 3.847 (2.46), 4.228 (1.20), 4.245 (3.43), 4.263 (3.47), 4.280 (1.24), 7.252 (2.49), 7.274 (5.14), 7.296 (2.81), 7.312 (0.56), 7.711 (1.73), 7.726 (2.31), 7.746 (1.59), 8.533 (0.51), 10.193 (0.66).

實施例 153

1-(6-{[4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (121 mg, 429 µmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (126 mg, 472 µmol)與酚鈉 (74.8 mg, 644 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 ml, 22 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.11 mg, 5.58 µmol)與 Xantphos (7.45 mg, 12.9 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1%

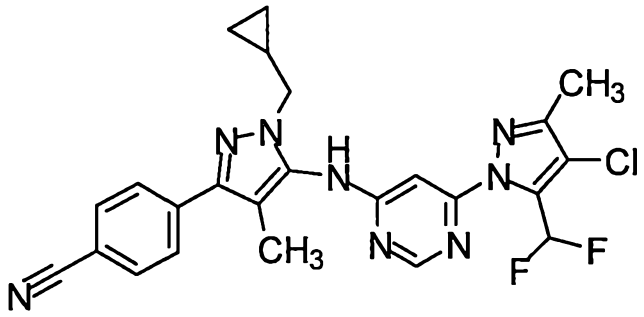
甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00 - 22.50 min = 100% B, 22.75 - 25.00 min = 20%)純化，取得所欲產物 (105 mg, 44%)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.71 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.197 (1.02), 0.209 (3.23), 0.221 (3.24), 0.233 (0.90), 0.436 (1.20), 0.447 (2.91), 0.450 (2.97), 0.467 (2.96), 0.482 (0.86), 1.054 (0.48), 1.066 (0.80), 1.073 (0.83), 1.085 (1.11), 1.092 (0.77), 1.103 (0.70), 1.290 (4.80), 1.308 (9.29), 1.326 (4.52), 2.377 (14.64), 2.911 (16.00), 3.893 (4.78), 3.911 (4.59), 4.230 (1.56), 4.248 (4.26), 4.266 (4.09), 4.284 (1.30), 7.407 (2.23), 7.429 (4.61), 7.451 (2.68), 7.518 (1.20), 7.586 (2.88), 7.600 (3.19), 7.608 (2.69), 7.622 (2.14), 8.573 (3.31), 9.806 (3.24).

實施例 154

4-[5-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



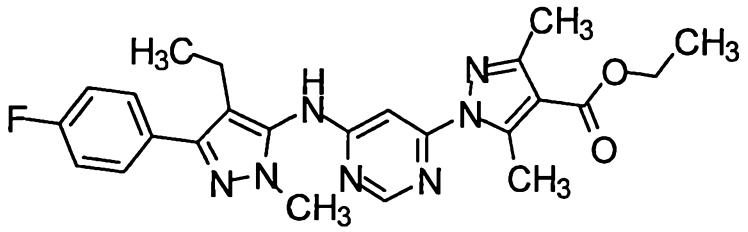
微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (200 mg, 793 μmol)、 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (243 mg, 872 μmol)與酚鈉 (101 mg, 872 μmol) 及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (9.44 mg, 10.3 μmol)與 XantPhos (13.8 mg, 23.8 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。 冷卻至周溫後，反應混合物藉由快速管柱層析 (KPSil 25 g,梯度 環己烷/醋酸乙酯 90/10 to 40:60)濃縮及純化，取得所欲產物 (110 mg, 26% 產率)，其在高度真空下乾燥整夜。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.40 min; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.26 - 0.38 (m, 2 H), 0.41 - 0.50 (m, 2 H), 1.12 - 1.30 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 - 2.38 (br s, 3 H), 3.79 - 3.95 (m, 2 H), 7.91 (s, 4 H), 7.87 - 8.20 (m, 1 H), 8.34 - 8.84 (m, 1 H), 9.40 - 10.06 (m, 1 H).

實施例 155

1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (200 mg, 712 µmol)、4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (172 mg, 784 µmol)與酚鈉 (91.0 mg, 784 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.3 ml, 39 mmol)中。以 Ar 使反應混合物 除氣 3 分鐘。加入.三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.48 mg, 9.26 µmol)與 Xantphos (12.4 mg, 21.4 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。.密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 e /梯度: 0.00 - 4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00 - 22.50 min = 100% B, 22.75 - 25.00 min = 20%)) 純化，取得所欲產物 (194 mg, 54%)。

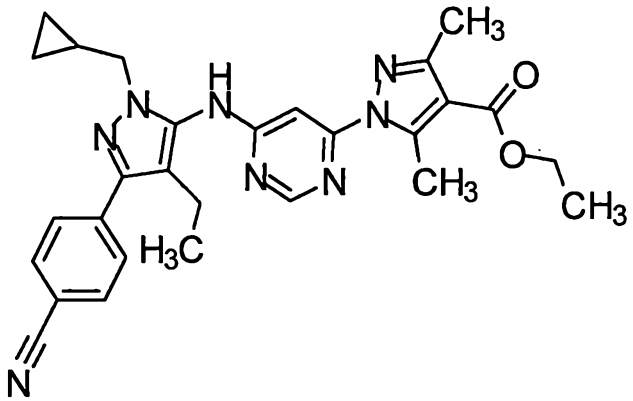
LC-MS (方法 10): Rt = 2.30 min; MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.972 (4.73), 0.991 (10.20), 1.009 (4.99), 1.289 (4.19), 1.307 (8.39), 1.324 (4.25), 2.378 (3.04), 2.448 (1.27), 2.466 (3.16), 2.632 (0.44), 2.915 (16.00), 3.644 (12.19), 3.675 (0.53), 4.230

(1.29), 4.247 (3.79), 4.265 (3.77), 4.283 (1.31), 7.247 (2.63), 7.269 (5.31), 7.291 (2.96), 7.342 (1.37), 7.382 (1.53), 7.465 (2.40), 7.478 (1.55), 7.489 (0.48), 7.649 (2.07), 7.663 (2.75), 7.669 (2.67), 7.684 (1.97), 7.782 (1.44), 7.794 (1.37), 7.807 (1.10), 7.813 (1.20), 7.821 (1.27), 8.544 (0.78), 9.540 (0.99).

實施例 156

1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (125 mg, 445 µmol)、4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (130 mg, 490 µmol)與酚鈉 (77.5 mg, 668 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.30 mg, 5.79 µmol)與 Xantphos (7.73 mg, 13.4 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelute NT3 乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (117 mg, 49%)。.

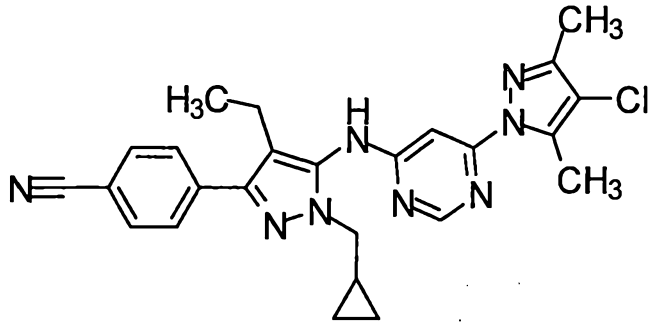
LC-MS (方法 10): Rt = 2.37 min; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.312 (3.56), 0.322 (3.61), 0.447 (3.88), 0.467 (3.96), 0.982 (0.94), 0.994 (5.34), 1.013 (11.32), 1.032 (5.43), 1.158 (0.48), 1.176 (0.96), 1.187 (0.70), 1.199 (1.17), 1.206 (1.11), 1.218 (1.65), 1.233 (1.29), 1.249 (0.71), 1.289 (4.70), 1.306 (9.22), 1.324 (4.73), 1.990 (1.33), 2.360 (2.77), 2.369 (2.45), 2.405 (1.78), 2.915 (16.00), 2.953 (1.28),

3.833 (3.02), 3.848 (2.93), 4.229 (1.41), 4.247 (4.01), 4.264 (4.04), 4.282 (1.50), 7.827 (0.41), 7.865 (1.87), 7.887 (7.59), 7.898 (12.40), 7.919 (2.82), 7.941 (0.83), 8.525 (0.65), 9.539 (0.55).

實施例 157

4-[5-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



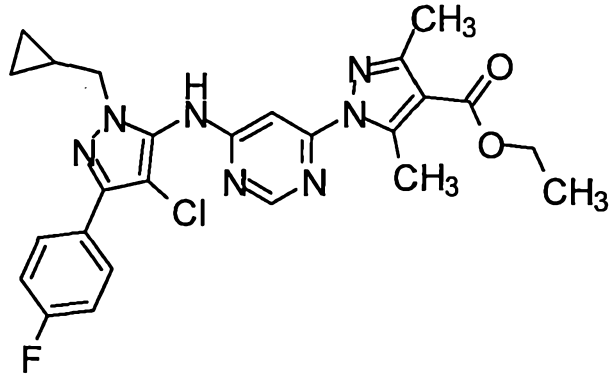
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (125 mg, 514 µmol)、4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (151 mg, 566 µmol)與酚鈉 (89.5 mg, 771 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.12 mg, 6.68 µmol)與 Xantphos (8.93 mg, 15.4 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由矽凝膠上快速層析 (二氯甲烷/醋酸乙酯) 純化，取得所欲產物 (154 mg, 60%)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.310 (3.07), 0.319 (3.06), 0.446 (3.43), 0.465 (3.34), 0.993 (4.36), 1.012 (8.85), 1.030 (4.44), 1.092 (0.60), 1.185 (0.61), 1.197 (0.99), 1.205 (0.98), 1.216 (1.31), 1.227 (0.95), 1.234 (0.95), 2.213 (2.52), 2.647 (16.00), 3.832 (2.79), 3.847 (2.61), 5.756 (2.06), 7.869 (1.77), 7.890 (6.58), 7.899 (9.32), 7.919 (1.99), 8.489 (0.65), 9.480 (0.56).

實施例 158

1-(6-{[4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (81.4 mg, 290 µmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (84.8 mg, 319 µmol)與酚鈉 (50.5 mg, 435 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 ml, 15 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.45 mg, 3.77 µmol)與 Xantphos (5.04 mg, 8.70 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0,1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00 - 22.50 min = 100% B, 22.75 - 25.00 min = 20%)純化，取得所欲產物 (67.0 mg, 45%)。

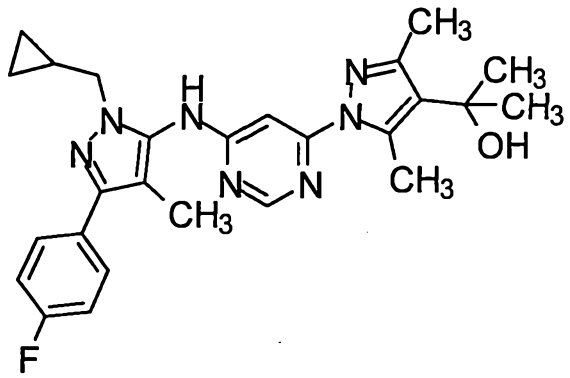
LC-MS (方法 10): Rt = 2.50 min; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.318 (0.67), 0.330 (2.81), 0.343 (3.10), 0.355 (0.96), 0.453 (0.84), 0.463 (2.49), 0.466 (2.41), 0.483 (2.66), 0.498 (0.59), 1.158 (1.45), 1.176 (2.94), 1.194 (1.59), 1.203 (0.40), 1.216 (0.69), 1.223 (0.68), 1.234 (1.09), 1.246 (0.66), 1.254 (0.68), 1.292 (4.37), 1.309 (9.05), 1.327 (4.48), 1.989 (5.37), 2.385 (6.60), 2.920 (16.00), 2.959 (0.50), 3.900 (3.00), 3.918 (2.99), 4.004 (0.45), 4.021 (1.31), 4.039 (1.31), 4.057 (0.45), 4.234 (1.31), 4.251 (3.99), 4.269 (3.96), 4.287 (1.26), 7.309 (2.28), 7.331 (4.62), 7.353

(2.49), 7.896 (2.15), 7.910 (2.49), 7.918 (2.40), 7.932 (2.04), 8.570 (1.50), 9.807 (1.22).

實施例 159

2-[1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



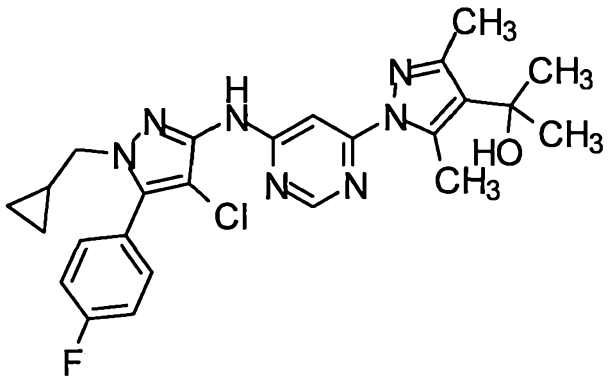
氬氛圍下將 1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (5.00 g, 95% 純度, 9.70 mmol)溶於四氫呋喃 (200 mL)並將所得溶液冷卻至 0°C。逐滴加入溴(甲基)鎂(3.0 m, 16 ml, 49 mmol)溶液及使反應混合物緩慢達到周溫與攪拌整夜。 反應以水性 Na2EDTA 溶液(10%, 50 mL)淬熄並繼續攪拌 30 分鐘。以水 (200 mL)進一步稀釋後，以醋酸乙酯 (200 mL)。有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (340 g 矽凝膠, 環己烷/醋酸乙酯 1:1)純化，取得白色固體之所欲產物(2.95 g, 64% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.38 min; MS (ESIneg): m/z = 474 [M-H]-

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.67), 0.008 (0.83), 0.280 (0.45), 0.293 (1.95), 0.305 (2.17), 0.316 (0.65), 0.424 (1.88), 0.443 (2.02), 1.158 (2.16), 1.175 (4.48), 1.186 (0.60), 1.193 (2.57), 1.209 (0.50), 1.217 (0.50), 1.465 (16.00), 1.989 (7.83), 2.005 (11.66), 2.265 (2.42), 2.743 (11.95), 3.826 (1.94), 3.844 (1.91), 4.003 (0.64), 4.021 (1.85), 4.039 (1.84), 4.057 (0.61), 4.855 (3.26), 7.249 (1.70), 7.271 (3.50), 7.293 (1.90), 7.709 (1.39), 7.723 (1.71), 7.730 (1.67), 7.744 (1.30), 8.461 (0.53), 9.361 (0.65).

實施例 160

2-[1-(6-{[4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



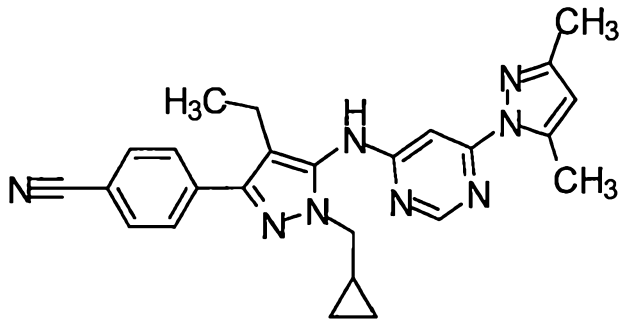
0°C 下以溴(甲基)鎂(210 µl, 3.0 M, 640 µmol)處理 1-(6-{[4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (93.0 mg, 182 µmol)於四氫呋喃 (3.0 ml, 37 mmol)之溶液。周溫下攪拌混合物整夜。混合物以水稀釋及藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化，取得 44.4 mg (49%)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.202 (1.55), 0.215 (1.68), 0.227 (0.48), 0.431 (0.44), 0.445 (1.36), 0.462 (1.40), 0.477 (0.41), 1.080 (0.51), 1.091 (0.47), 1.472 (16.00), 2.274 (8.04), 2.742 (8.49), 3.886 (2.30), 3.904 (2.27), 4.851 (3.25), 7.404 (1.12), 7.426 (3.19), 7.448 (1.43), 7.580 (1.34), 7.594 (1.52), 7.602 (1.33), 7.615 (1.07), 8.492 (2.10), 9.586 (2.06).

實施例 161

4-[1-(氯丙基甲基)-5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



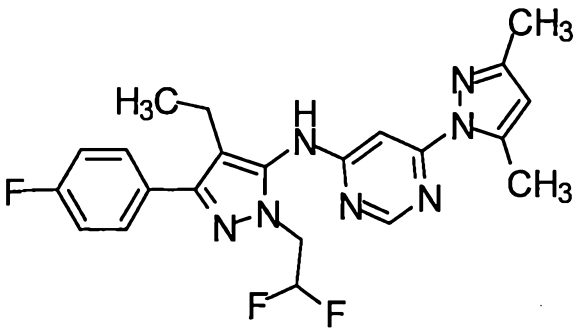
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (125 mg, 599 μmol)、4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (176 mg, 659 μmol)與酚鈉 (104 mg, 899 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.13 mg, 7.79 μmol)與 Xantphos (10.4 mg, 18.0 μmol) 及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化並另在矽凝膠 (二氯 methane/醋酸乙酯)上快速層析，取得所欲產物 (139 mg, 53%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.25 min; MS (ESIpos): m/z = 439 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.01), 0.008 (1.04), 0.309 (2.41), 0.321 (2.64), 0.443 (2.59), 0.463 (2.78), 0.994 (3.93), 1.012 (8.83), 1.031 (4.12), 1.157 (0.73), 1.175 (1.53), 1.186 (0.43), 1.193 (1.03), 1.205 (0.70), 1.216 (1.11), 1.228 (0.69), 1.235 (0.73), 1.989 (2.71), 2.172 (2.35), 2.630 (16.00), 3.828 (2.17), 3.845 (2.14), 4.021 (0.63), 4.039 (0.64), 6.144 (2.60), 7.868 (1.18), 7.889 (5.74), 7.898 (9.64), 7.919 (1.68), 8.456 (0.67), 9.384 (0.69).

實施例 162

N-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



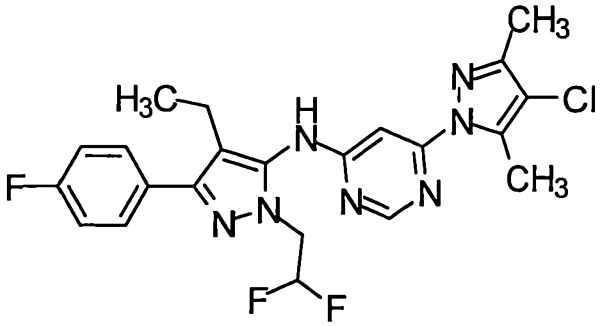
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (70.4 mg, 338 µmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 371 µmol)與磷酸鉀(107 mg, 506 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.8 ml, 45 mmol)中，以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 µmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 µmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 /梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B) 純化，取得所欲產物 (37.0 mg, 22%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.23 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.70), 0.961 (4.01), 0.979 (9.11), 0.998 (4.23), 1.356 (0.73), 2.181 (5.22), 2.450 (0.95), 2.468 (2.96), 2.634 (16.00), 4.396 (0.76), 4.431 (1.33), 4.465 (0.74), 6.151 (3.53), 6.206 (0.41), 6.216 (0.79), 6.344 (0.73), 6.353 (1.56), 6.363 (0.75), 6.491 (0.73), 7.272 (2.55), 7.294 (5.18), 7.316 (2.81), 7.342 (0.83), 7.382 (0.83), 7.461 (1.13), 7.465 (1.20), 7.478 (0.73), 7.674 (2.03), 7.688 (2.48), 7.695 (2.32), 7.709 (1.82), 7.781 (0.71), 7.790 (0.56), 7.794 (0.64), 7.807 (0.48), 7.814 (0.55), 7.821 (0.59), 8.465 (1.62), 9.394 (2.57).

實施例 163

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



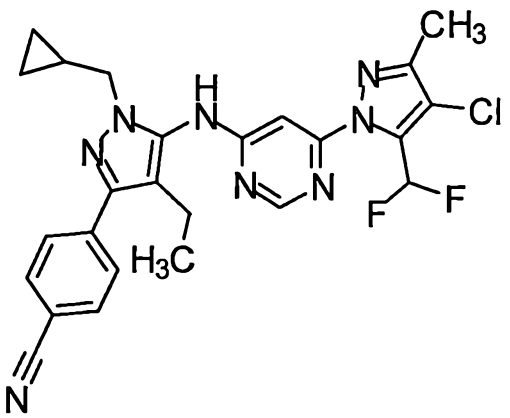
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (82.1 mg, 338 μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 371 μmol)與磷酸鉀 (107 mg, 506 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.4 ml, 28 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 μmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 μmol)及再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 /梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)純化，取得所欲產物 (33.0 mg, 21%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.49 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.957 (3.55), 0.976 (7.83), 0.995 (3.65), 1.141 (0.50), 1.234 (0.73), 2.220 (3.64), 2.447 (0.86), 2.465 (2.45), 2.485 (3.08), 2.652 (16.00), 4.399 (0.63), 4.434 (1.14), 4.469 (0.64), 6.214 (0.65), 6.342 (0.62), 6.352 (1.31), 6.361 (0.65), 6.489 (0.62), 7.272 (2.06), 7.294 (4.19), 7.316 (2.31), 7.673 (1.60), 7.687 (2.04), 7.694 (1.96), 7.708 (1.50), 8.501 (0.91), 9.493 (1.33).

實施例 164

4-[5-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



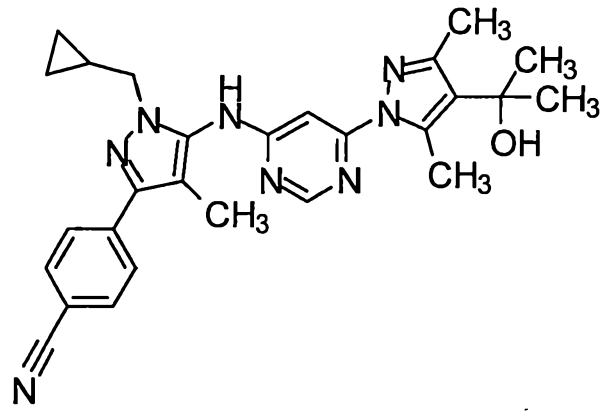
微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (125 mg, 448 μmol)、4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (131 mg, 493 μmol)與酚鈉 (78.0 mg, 672 μmol) 及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.33 mg, 5.82 μmol)與 Xantphos (7.77 mg, 13.4 μmol)並再使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由快速層析 (二氯甲烷/醋酸乙酯, Biotage SNAP KP-Sil 10 g)及隨後製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化，取得所欲產物 (37.5 mg, 30%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.43 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.319 (4.87), 0.449 (5.54), 0.468 (5.75), 0.994 (7.41), 1.013 (15.85), 1.032 (7.82), 1.075 (1.90), 1.093 (3.76), 1.110 (1.93), 1.184 (0.86), 1.196 (1.56), 1.203 (1.56), 1.215 (2.19), 1.232 (1.68), 1.245 (0.84), 2.295 (3.02), 2.372 (0.50), 2.684 (0.44), 3.358 (0.69), 3.376 (1.85), 3.393 (1.82), 3.411 (0.62), 3.836 (3.89), 3.848 (3.96), 7.318 (0.55), 7.901 (16.00), 7.921 (3.86), 8.039 (4.59), 8.170 (2.13), 8.500 (0.79), 9.608 (0.70).

實施例 165

4-[1-(氯丙基甲基)-5-({6-[4-(2-羥基丙-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



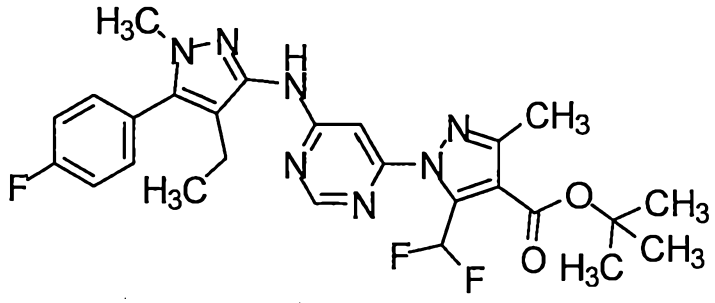
氬氛圍下將 1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (610 mg, 1.23 mmol)溶於四氫呋喃中及將所得溶液冷卻至 0°C。逐滴加入溴化甲基鎂溶液(4.9 ml, 1.0 m, 4.9 mmol)及使反應混合物回溫至周溫。1.5 小時後加入另一分溴化甲基鎂(4.9 ml, 1.0 m, 4.9 mmol) 並再攪拌反應混合物 1 小時。再以冷飽和水性氯化銨溶液淬熄及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (50 g Snap Ultra, 甲醇/二氯甲烷梯度 1/99 to 5/95)純化，濃縮所有含產物之部分後取得所欲產物 (278 mg, 47% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 483 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (1.29), 0.306 (1.89), 0.317 (2.10), 0.433 (1.86), 0.453 (1.97), 1.190 (0.49), 1.196 (0.48), 1.209 (0.77), 1.220 (0.46), 1.228 (0.47), 1.465 (16.00), 2.059 (12.66), 2.073 (0.53), 2.267 (2.33), 2.742 (12.26), 3.859 (1.86), 3.876 (1.83), 4.856 (3.35), 7.881 (0.56), 7.904 (10.49), 7.928 (0.56), 8.459 (0.57), 9.410 (0.67).

實施例 166

5-(二氟甲基)-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯



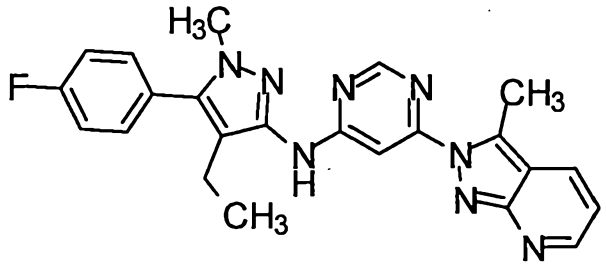
圓底燒瓶中加入 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (1.19 g, 5.42 mmol)與酚鈉 (859 mg, 7.40 mmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (12 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (58.7 mg, 64.1 μmol)、XantPhos (85.6 mg, 148 μmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯 (1.70 g, 4.93 mmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、濃縮及藉由快速管柱層析 (Snap Ultra 50 g,梯度 環己烷/醋酸乙酯 95/5 至 50:50)純化，取得所欲產物 (490 mg, 19% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.52 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.31), 0.008 (0.31), 0.875 (1.16), 0.894 (2.65), 0.913 (1.21), 1.398 (0.46), 1.503 (0.18), 1.539 (16.00), 1.560 (0.45), 2.298 (0.25), 2.316 (0.69), 2.334 (0.70), 2.353 (0.23), 2.524 (0.26), 2.874 (5.17), 3.639 (5.51), 7.099 (0.39), 7.233 (0.83), 7.355 (0.71), 7.360 (0.35), 7.367 (0.47), 7.377 (1.56), 7.399 (0.98), 7.421 (0.24), 7.501 (0.89), 7.506 (0.42), 7.514 (1.00), 7.522 (0.81), 7.531 (0.33), 7.536 (0.67), 8.579 (0.73), 9.701 (0.24).

實施例 167

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-2-基)嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶與 2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-吡唑並[3,4-b]吡啶 (70:30, 185 mg, 753 μmol)之混合物及酚鈉 (119 mg, 1.03 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (9.40 mg, 10.3 μmol)、 XantPhos (11.9 mg, 20.5 μmol)與 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-

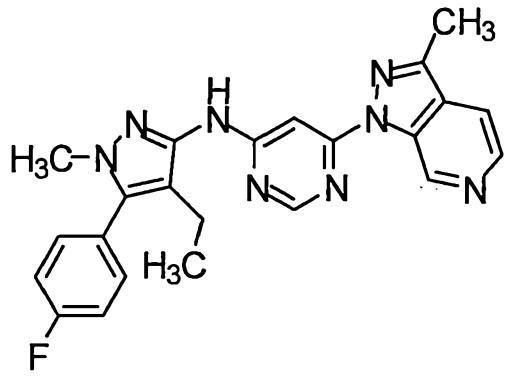
吡唑-3-胺 (150 mg, 684 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至 周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 125*30 mm, 10 μM, 流量 75 mL/min,梯度 乙腈/ 水 (含有 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10) 純化及進一步藉由製備性 HPLC (方法 1)再純化，取得所欲產物 (20 mg, 6% 產率)以及位置異構物(56 mg, 18% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.77), 0.008 (0.66), 0.896 (3.29), 0.906 (1.22), 0.914 (7.58), 0.933 (3.37), 2.320 (0.86), 2.338 (2.37), 2.357 (2.25), 2.375 (0.73), 2.524 (0.61), 2.608 (1.35), 3.019 (15.78), 3.675 (16.00), 7.088 (1.56), 7.099 (1.53), 7.110 (1.57), 7.120 (1.65), 7.360 (1.91), 7.366 (0.76), 7.383 (4.27), 7.394 (0.73), 7.399 (0.93), 7.405 (2.64), 7.413 (0.48), 7.524 (0.57), 7.531 (2.48), 7.536 (1.13), 7.544 (2.70), 7.553 (2.18), 7.561 (0.89), 7.566 (1.86), 7.623 (2.10), 8.306 (1.76), 8.311 (1.83), 8.328 (1.73), 8.332 (1.72), 8.635 (2.32), 8.679 (1.81), 8.684 (1.76), 8.689 (1.85), 8.694 (1.62), 9.693 (1.71).

實施例 168

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



圓底燒瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (123 mg, 502 μmol)與酚鈉 (79.4 mg, 684 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.26 mg, 6.84 μmol)、XantPhos (7.92 mg, 13.7 μmol) 與 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-

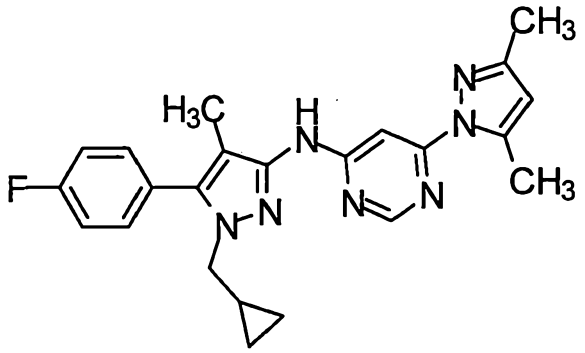
甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 456 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (38 mg, 17% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.09 min; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

1H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 2.35 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.90 (dd, J=5.36, 1.26 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=5.36 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H).

實施例 169

N-[1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



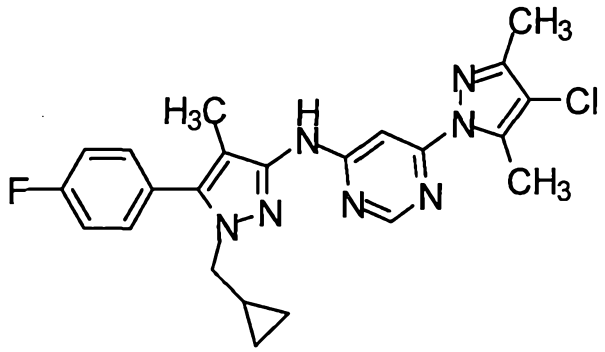
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (75.9 mg, 364 µmol)、1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺 (98.1 mg, 400 µmol)與酚鈉 (63.3 mg, 545 µmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml, 23 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.33 mg, 4.73 µmol)與 Xantphos (6.31 mg, 10.9 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (551. mg, 36%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.58 min; MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.213 (3.62), 0.224 (3.79), 0.432 (3.59), 0.452 (3.63), 0.464 (0.83), 1.028 (0.45), 1.046 (0.87), 1.058 (1.19), 1.070 (0.82), 1.076 (0.82), 1.856 (14.80), 2.173 (15.76), 2.631 (16.00), 3.166 (0.41), 3.179 (0.42), 3.807 (5.14), 3.824 (5.07), 6.127 (4.26), 7.356 (1.96), 7.378 (4.75), 7.400 (3.07), 7.480 (2.87), 7.497 (3.45), 7.514 (2.21), 7.665 (0.71), 8.464 (4.15), 9.453 (4.70).

實施例 170

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (88.4 mg, 364 μmol)、1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-胺 (98.1 mg, 400 μmol)與酚鈉 (63.3 mg, 545 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml, 23 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.33 mg, 4.73 μmol)與 Xantphos (6.31 mg, 10.9 μmol) 及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封 小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋 及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (44.7 mg, 27%)。

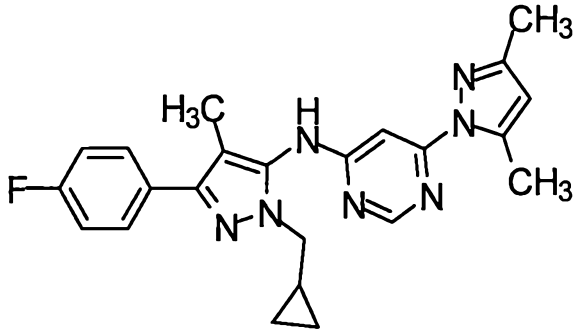
LC-MS (方法 9): Rt = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.216 (2.25), 0.228 (2.38), 0.420 (0.82), 0.434 (2.41), 0.450 (2.43), 0.466 (0.69), 1.036 (0.62), 1.042 (0.59), 1.054 (0.92), 1.074 (1.51), 1.091 (2.14), 1.109 (1.00), 1.856 (10.75), 2.210

(14.48), 2.229 (0.53), 2.650 (16.00), 2.671 (0.69), 3.375 (1.02), 3.392 (0.97), 3.805 (4.22), 3.822 (4.18), 7.356 (1.91), 7.378 (4.46), 7.400 (2.89), 7.478 (2.78), 7.492 (3.03), 7.500 (2.54), 7.513 (1.96), 8.499 (3.75), 9.580 (2.82).

實施例 171

N-[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



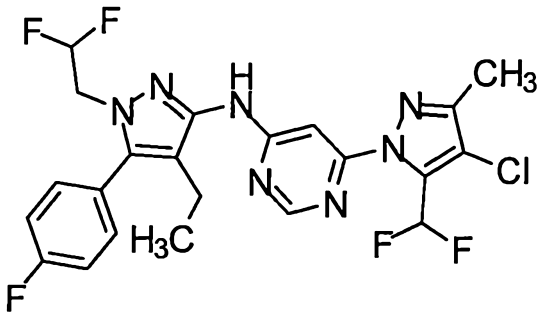
微波小瓶加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (75.0 mg, 359 µmol)、1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (97.0 mg, 395 µmol)與酚鈉 (62.6 mg, 539 µmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.5 ml, 18 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.28 mg, 4.67 µmol)與 Xantphos (6.24 mg, 10.8 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (33.0 mg, 20%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.26 min; MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.41), 0.008 (1.27), 0.293 (2.60), 0.305 (2.86), 0.422 (2.63), 0.442 (2.79), 1.178 (0.71), 1.185 (0.70), 1.197 (1.08), 1.209 (0.66), 1.216 (0.67), 2.009 (16.00), 2.168 (3.50), 2.188 (2.00), 2.629 (15.78), 2.654 (1.04), 3.826 (2.61), 3.844 (2.58), 6.141 (3.06), 7.252 (2.74), 7.274 (5.22), 7.297 (2.76), 7.383 (0.45), 7.716 (1.62), 7.731 (2.15), 7.736 (2.10), 7.751 (1.58), 8.462 (0.78), 9.371 (0.79).

實施例 172

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



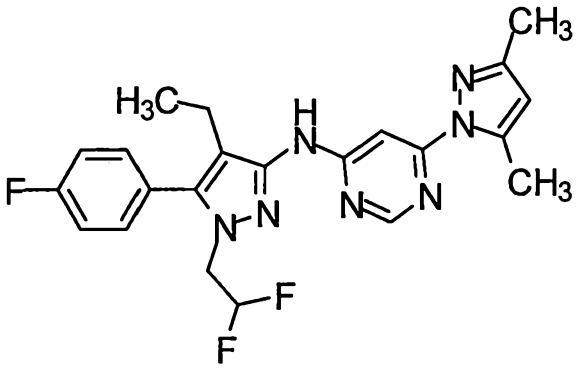
微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (94.2 mg, 338 μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 371 μmol)與酚鈉 (58.8 mg, 506 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.4 ml, 28 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 μmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (82.0 mg, 43%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.66), 0.008 (1.10), 0.864 (4.01), 0.883 (8.88), 0.902 (3.94), 2.277 (16.00), 2.308 (2.57), 2.327 (2.66), 2.345 (0.88), 2.367 (0.41), 2.519 (1.71), 2.524 (1.63), 4.306 (1.11), 4.316 (1.20), 4.343 (2.25), 4.352 (2.20), 4.379 (1.11), 4.389 (0.99), 6.150 (0.75), 6.278 (0.74), 6.287 (1.57), 6.296 (0.71), 6.424 (0.69), 7.375 (2.15), 7.380 (0.95), 7.397 (5.20), 7.414 (1.15), 7.419 (3.34), 7.466 (3.28), 7.472 (1.53), 7.480 (3.63), 7.488 (2.50), 7.496 (1.08), 7.502 (2.02), 7.548 (0.54), 7.907 (1.41), 8.038 (3.12), 8.170 (1.26), 8.525 (2.96), 9.803 (1.70).

實施例 173

N-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



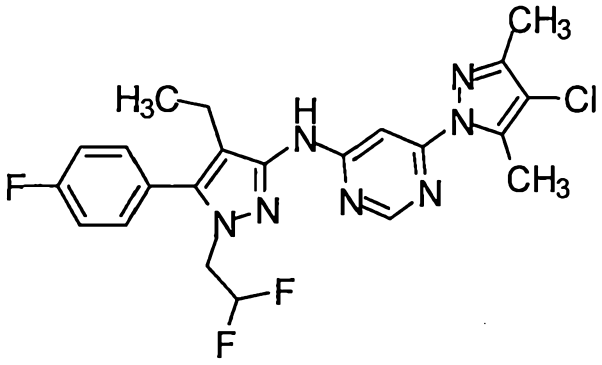
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (70.4 mg, 338 µmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 371 µmol)與酚鈉 (58.8 mg, 506 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.8 ml, 45 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 µmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 4)純化，取得所欲產物 (40.0 mg, 27%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.865 (4.13), 0.884 (8.87), 0.902 (4.25), 2.178 (15.81), 2.283 (1.23), 2.301 (3.58), 2.320 (3.55), 2.338 (1.22), 2.625 (16.00), 4.296 (1.30), 4.305 (1.38), 4.333 (2.65), 4.342 (2.63), 4.369 (1.37), 4.378 (1.25), 6.132 (4.28), 6.147 (0.48), 6.157 (0.82), 6.285 (0.80), 6.294 (1.60), 6.303 (0.79), 6.432 (0.76), 7.373 (1.81), 7.395 (4.43), 7.417 (2.85), 7.462 (3.30), 7.477 (5.09), 7.482 (5.10), 7.496 (2.28), 8.463 (4.38), 9.484 (4.34).

實施例 174

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



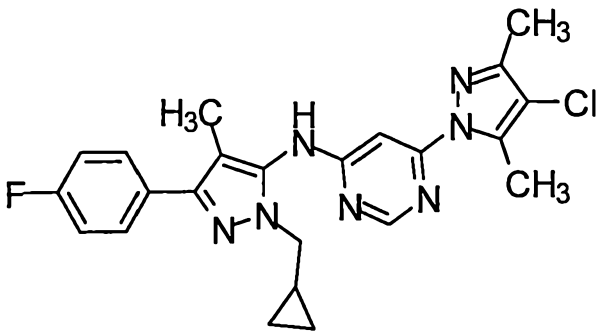
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (82.1 mg, 338 μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 371 μmol)與酚鈉 (58.8 mg, 506 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.4 ml, 28 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 μmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋 及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (57.0 mg, 32%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.865 (3.58), 0.884 (8.04), 0.902 (3.74), 2.074 (0.91), 2.215 (15.14), 2.229 (1.33), 2.288 (0.97), 2.306 (2.78), 2.325 (2.80), 2.343 (0.89), 2.644 (16.00), 2.670 (1.17), 4.299 (1.06), 4.308 (1.14), 4.336 (2.16), 4.345 (2.19), 4.372 (1.10), 4.381 (1.01), 6.153 (0.70), 6.281 (0.67), 6.290 (1.41), 6.299 (0.68), 6.428 (0.66), 7.374 (1.75), 7.396 (4.45), 7.418 (2.89), 7.463 (2.91), 7.477 (3.37), 7.484 (2.68), 7.499 (2.20), 7.513 (1.28), 8.502 (4.11), 9.609 (2.90).

實施例 175

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



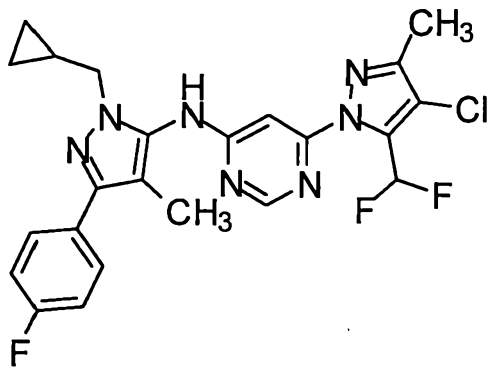
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg, 411 μmol)、1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (111 mg, 452 μmol)與酚鈉 (71.6 mg, 617 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml, 23 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.90 mg, 5.35 μmol)與 Xantphos (7.14 mg, 12.3 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)及隨後在矽凝膠 (二氯甲烷/醋酸乙酯, Biotage, SNAP KP-Sil 10 g)上快速層析純化，取得所欲產物 (66.3 mg, 35%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.76 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.291 (2.59), 0.302 (2.80), 0.422 (2.64), 0.442 (2.80), 1.175 (0.72), 1.182 (0.68), 1.194 (1.05), 1.205 (0.65), 1.212 (0.68), 2.007 (15.14), 2.207 (2.73), 2.646 (16.00), 3.164 (5.16), 3.177 (5.32), 3.827 (2.48), 3.844 (2.43), 4.064 (0.60), 4.077 (1.73), 4.090 (1.69), 4.104 (0.56), 7.252 (2.09), 7.274 (4.21), 7.296 (2.29), 7.715 (1.54), 7.729 (2.07), 7.749 (1.43), 8.498 (0.53), 9.470 (0.46).

實施例 176

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



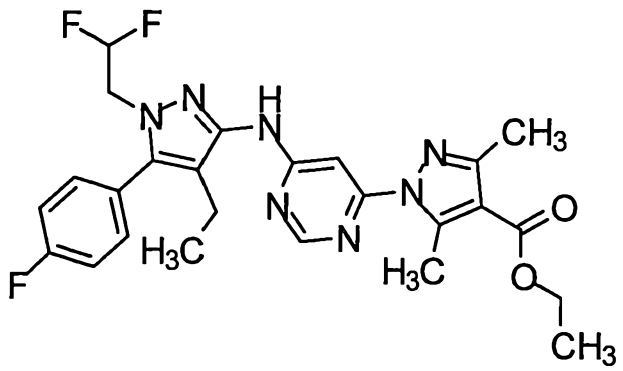
微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg, 358 µmol)、1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (96.7 mg, 394 µmol)與酚鈉 (62.4 mg, 537 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml, 23 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.27 mg, 4.66 µmol)與 Xantphos (6.22 mg, 10.7 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x).。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8) 純化，取得所欲產物 (20.0 mg, 10%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.46 min; MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.290 (2.86), 0.301 (3.02), 0.425 (3.09), 0.445 (3.21), 1.161 (0.46), 1.173 (0.86), 1.180 (0.83), 1.192 (1.23), 1.204 (0.77), 1.211 (0.81), 1.223 (0.43), 2.010 (16.00), 2.279 (1.95), 2.296 (5.48), 3.832 (2.23), 3.847 (2.21), 7.255 (2.20), 7.277 (4.56), 7.298 (3.73), 7.327 (0.43), 7.346 (0.70), 7.366 (0.53), 7.493 (0.79), 7.512 (1.14), 7.532 (0.55), 7.733 (2.11), 7.863 (0.40), 7.904 (1.38), 7.994 (0.76), 8.036 (2.76), 8.167 (1.27), 8.749 (1.16).

實施例 177

1-(6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



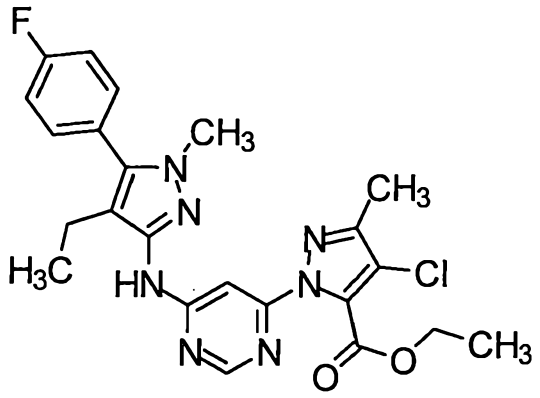
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (94.8 mg, 338 μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 371 μmol)與酚鈉 (58.8 mg, 506 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.4 ml, 28 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 μmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)及隨後在矽凝膠 (環己烷/醋酸乙酯 3:1)上快速層析純化，取得所欲產物 (25.0 mg, 14%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.43 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.870 (3.77), 0.888 (8.24), 0.907 (3.93), 1.074 (0.69), 1.091 (1.39), 1.109 (0.71), 1.290 (4.26), 1.308 (8.80), 1.326 (4.37), 2.295 (1.01), 2.313 (2.86), 2.332 (2.92), 2.351 (1.02), 2.376 (15.00), 2.899 (16.00), 3.375 (0.70), 3.392 (0.70), 4.230 (1.33), 4.248 (4.06), 4.266 (4.03), 4.284 (1.37), 4.297 (1.18), 4.307 (1.24), 4.334 (2.32), 4.343 (2.34), 4.370 (1.19), 4.379 (1.09), 6.150 (0.73), 6.279 (0.71), 6.288 (1.48), 6.297 (0.73), 6.425 (0.69), 7.374 (1.74), 7.396 (4.42), 7.418 (2.89), 7.464 (2.93), 7.477 (3.40), 7.484 (2.58), 7.499 (1.91), 7.543 (0.96), 8.550 (3.71), 9.701 (2.49).

實施例 178

4-氯-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯



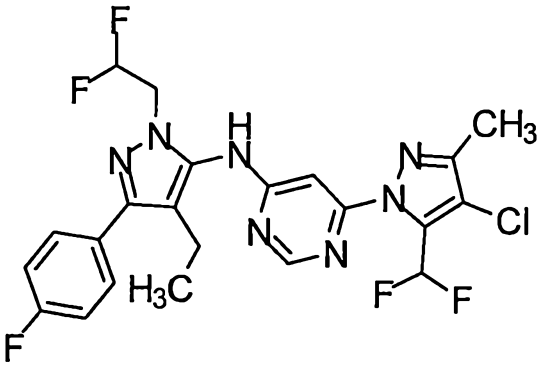
微波小瓶中加入 4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (340 mg, 1.13 mmol)、4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (272 mg, 1.24 mmol)與酚鈉 (197 mg, 1.69 mmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (10 ml, 120 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (13.4 mg, 14.7 μmol)與 Xantphos (19.6 mg, 33.9 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下.濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 4)及隨後在矽凝膠 (環己烷/醋酸乙酯 2:1)上快速層析純化，取得所欲產物 (90.0 mg, 16%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.39 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.870 (3.65), 0.888 (7.93), 0.907 (3.60), 1.227 (4.94), 1.245 (10.13), 1.263 (4.88), 2.258 (0.69), 2.278 (15.19), 2.294 (1.12), 2.312 (2.42), 2.331 (2.48), 2.350 (0.76), 2.524 (1.25), 3.658 (16.00), 4.322 (1.60), 4.339 (4.83), 4.357 (4.76), 4.375 (1.47), 7.313 (1.11), 7.359 (2.08), 7.381 (4.59), 7.403 (2.72), 7.505 (2.74), 7.519 (3.04), 7.526 (2.51), 7.540 (2.01), 8.420 (2.91), 9.670 (1.25).

實施例 179

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



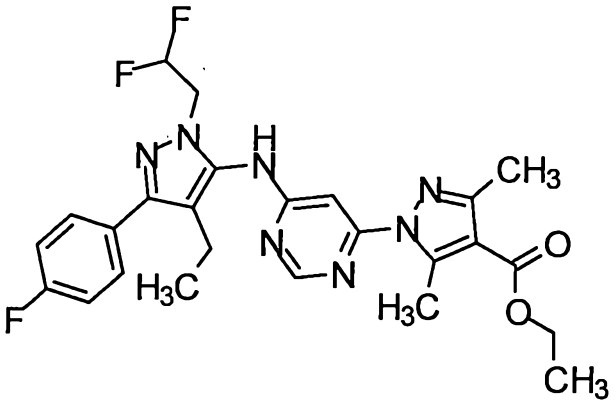
微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (94.2 mg, 338 μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 371 μmol)與酚鈉 (58.8 mg, 506 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.4 ml, 28 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 μmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈 e /梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B) 純化，取得所欲產物 (35.0 mg, 20%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.44 min; MS (ESIpos): m/z = 512 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (5.69), 0.008 (3.54), 0.146 (0.42), 0.956 (7.47), 0.975 (16.00), 0.994 (7.34), 1.073 (1.02), 1.091 (1.97), 1.108 (1.02), 1.234 (0.64), 1.356 (1.66), 2.284 (4.46), 2.327 (1.17), 2.366 (0.87), 2.448 (2.06), 2.466 (7.00), 2.524 (4.29), 2.670 (0.76), 2.686 (0.42), 2.710 (0.76), 3.357 (0.53), 3.375 (1.08), 3.392 (1.04), 4.437 (1.89), 6.205 (0.64), 6.215 (1.21), 6.343 (1.25), 6.353 (2.44), 6.362 (1.17), 6.490 (1.17), 6.499 (0.64), 7.274 (4.01), 7.296 (7.81), 7.318 (4.24), 7.675 (2.72), 7.689 (3.54), 7.709 (2.31), 7.910 (2.53), 8.041 (4.99), 8.173 (2.23), 8.521 (1.08), 9.654 (1.15).

實施例 180

1-(6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (94.8 mg, 338 μmol)、1-(2,2-二氟乙基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 371 μmol)與酚鈉 (58.8 mg, 506 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.4 ml, 28 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.02 mg, 4.39 μmol)與 Xantphos (5.86 mg, 10.1 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)純化取得所欲產物 (85.0 mg, 49%)。

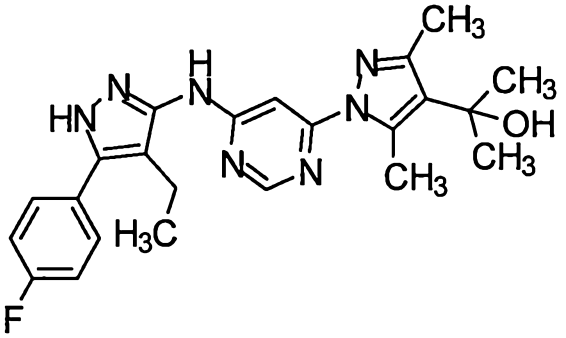
LC-MS (方法 10): Rt = 2.38 min; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.10), 0.008 (2.60), 0.961 (4.24), 0.979 (9.40), 0.998 (4.37), 1.291 (4.40), 1.308 (9.07), 1.326 (4.46), 2.073 (1.71), 2.328 (0.71), 2.382 (3.51), 2.450 (1.11), 2.469 (3.01), 2.524 (1.73), 2.670 (0.55), 2.710 (0.46), 2.917 (16.00), 4.232 (1.28), 4.250 (4.00), 4.268 (3.96), 4.285 (1.30), 4.404 (0.70), 4.437 (1.31), 4.471 (0.71), 6.215 (0.79), 6.343 (0.73), 6.353 (1.57), 6.362 (0.74), 6.490 (0.74), 7.271 (2.56), 7.293 (5.29), 7.316 (2.93), 7.672 (1.91), 7.686 (2.39), 7.693 (2.31), 7.707 (1.79), 8.539 (0.93), 9.562

(1.16).

實施例 181

2-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



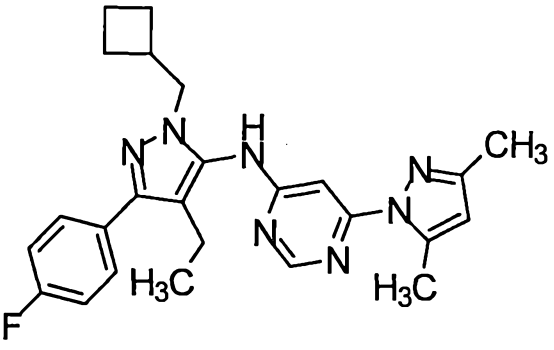
在 0°C 下以溴(甲基)鎂(1.9 ml, 1.0 M 於四氫呋喃, 1.9 mmol)處理 1-(6-{[4-ethyl-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-yl]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (187 mg, 416 μmol)於四氫呋喃 (5.6 ml)之溶液。0°C 下攪拌混合物 2 小時。未觀察到轉化。使混合物回溫至周溫及加入另 4.5 當量之溴 (甲基)鎂(1.87 mL, 1.87 mmol, 1.0 M 於四氫呋喃)。周溫下攪拌混合物 2 天。加入另 4.5 當量之溴 (甲基)鎂(0.62 mL, 1.87 mmol, 3 M 於二乙醚)及持續攪拌 4 天。混合物以飽和氯化銨溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取。合併之有機相透過硫化鎂乾燥及在減壓下去除溶劑。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 20 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈)純化，取得 26.7 mg 所欲產物 (14%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.36), 0.008 (1.23), 0.995 (1.54), 1.013 (3.40), 1.032 (1.59), 1.466 (16.00), 2.073 (1.62), 2.259 (5.60), 2.562 (0.55), 2.722 (4.32), 4.837 (1.85), 7.334 (0.66), 7.356 (0.91), 7.378 (0.52), 7.604 (0.78), 8.454 (0.76), 9.325 (0.62), 12.792 (0.76).

實施例 182

N-[1-(環丁基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



8

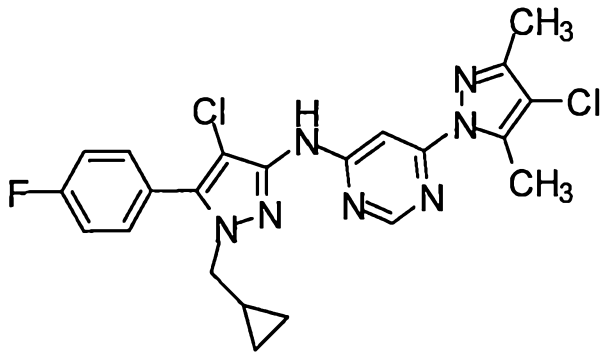
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (31.2 mg, 150 µmol)、1-(環丁基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (50.0 mg, 90% 純度, 165 µmol)與酚鈉 (26.1 mg, 224 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.5 ml, 18 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (1.78 mg, 1.95 µmol)與 Xantphos (2.60 mg, 4.49 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut 管柱過濾及將溶液在減壓下濃縮 並將粗產物藉由快速層析 (方法: 管柱: Biotage KP-Sil 10 g; 溶劑 A: 二氯甲烷(91%) 溶劑 B: 醋酸乙酯 (9%))純化，取得所欲產物 (19.7 mg, 28%)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.63 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.58), -0.008 (13.80), 0.008 (11.10), 0.146 (1.52), 0.859 (0.45), 0.958 (4.11), 0.977 (8.90), 0.995 (4.23), 1.766 (4.23), 1.791 (1.63), 1.953 (1.80), 2.167 (2.59), 2.210 (2.03), 2.327 (1.52), 2.332 (1.13), 2.366 (2.08), 2.446 (2.14), 2.465 (2.37), 2.519 (6.31), 2.524 (5.35), 2.559 (1.35), 2.561 (1.13), 2.567 (1.01), 2.575 (0.73), 2.632 (16.00), 2.665 (1.35), 2.670 (1.63), 2.674 (1.41), 2.695 (1.92), 2.710 (2.31), 2.724 (0.96), 2.743 (1.13), 2.761 (0.90), 3.939 (1.92), 3.955 (1.86), 6.144 (2.48), 7.245 (2.42), 7.267 (5.01), 7.289 (2.70), 7.670 (2.03), 7.758 (0.56), 8.458 (0.73), 8.881 (0.45), 9.330 (0.62).

實施例 183

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



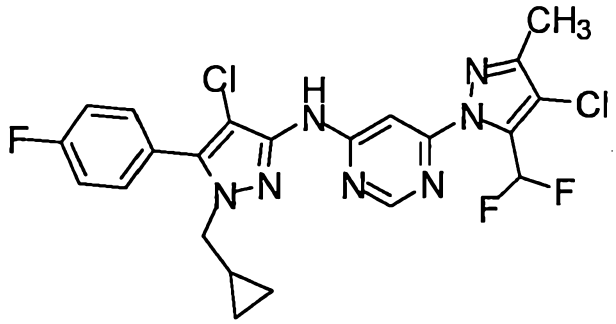
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (62.4 mg, 257 µmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (75.0 mg, 282 µmol)與酚鈉 (44.7 mg, 385 µmol)並將內容物懸浮 於 1,4-二噁烷 (1.5 ml, 18 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.05 mg, 3.34 µmol)與 Xantphos (4.45 mg, 7.70 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶 及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化，取得所欲產物 (31.1 mg, 26%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.83 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.205 (0.70), 0.218 (3.02), 0.230 (3.29), 0.242 (0.92), 0.444 (0.88), 0.458 (2.81), 0.477 (2.87), 0.490 (0.81), 1.067 (0.71), 1.073 (0.67), 1.086 (1.04), 1.097 (0.66), 1.105 (0.69), 2.217 (15.17), 2.652 (16.00), 3.163 (0.58), 3.176 (0.60), 3.893 (4.82), 3.911 (4.78), 7.407 (2.10), 7.429 (4.68), 7.451 (2.75), 7.504 (1.47), 7.586 (2.68), 7.599 (3.00), 7.607 (2.75), 7.621 (2.22), 8.527 (4.17), 9.719 (3.86).

實施例 184

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



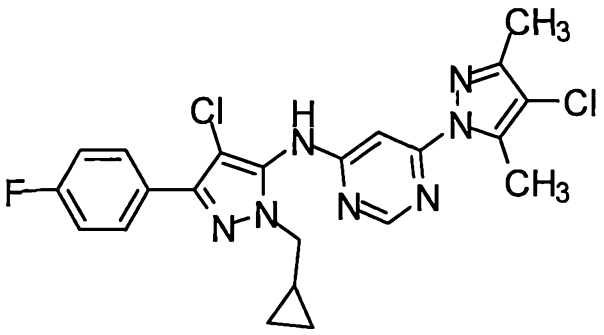
微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (101 mg, 364 μmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (106 mg, 400 μmol)與酚鈉 (63.3 mg, 545 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml, 23 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.33 mg, 4.73 μmol)與 Xantphos (6.31 mg, 10.9 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (22.2 mg, 12%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.74 min; MS (ESIpos): m/z = 508 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.88), -0.008 (11.34), 0.008 (6.94), 0.146 (0.85), 0.220 (2.48), 0.231 (2.54), 0.449 (0.95), 0.459 (2.48), 0.463 (2.48), 0.479 (2.51), 0.495 (0.72), 1.087 (1.11), 1.646 (0.42), 2.280 (16.00), 2.327 (1.24), 2.366 (1.14), 2.523 (5.83), 2.670 (1.40), 2.710 (1.24), 3.898 (4.76), 3.916 (4.56), 7.409 (2.54), 7.431 (5.38), 7.453 (3.10), 7.525 (0.72), 7.589 (3.00), 7.603 (3.29), 7.611 (2.77), 7.625 (2.38), 7.911 (1.40), 8.043 (3.13), 8.174 (1.27), 8.552 (3.19), 9.924 (2.12).

實施例 185

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



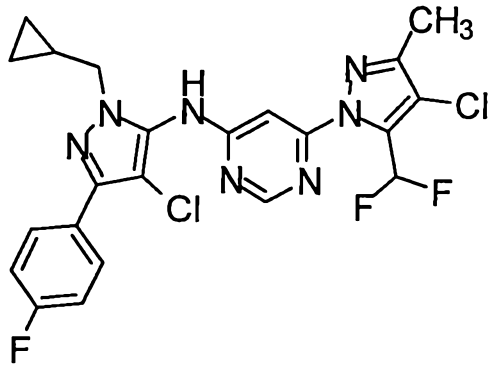
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (62.4 mg, 257 µmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (75.0 mg, 282 µmol)與酚鈉 (44.7 mg, 385 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.5 ml, 18 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.05 mg, 3.34 µmol)與 Xantphos (4.45 mg, 7.70 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8) 純化 ，取得所欲產物 (25.8 mg, 21%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.71 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.59), -0.008 (5.23), 0.008 (4.70), 0.146 (0.53), 0.310 (0.59), 0.322 (2.49), 0.335 (2.68), 0.347 (0.81), 0.455 (2.19), 0.475 (2.34), 1.225 (0.91), 2.091 (1.17), 2.222 (7.10), 2.328 (0.85), 2.366 (0.89), 2.523 (2.63), 2.651 (16.00), 2.670 (1.10), 2.710 (0.93), 3.891 (2.89), 3.908 (2.80), 7.307 (2.12), 7.329 (4.40), 7.351 (2.36), 7.896 (1.91), 7.909 (2.19), 7.918 (2.21), 7.931 (1.89), 8.513 (1.44).

實施例 186

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



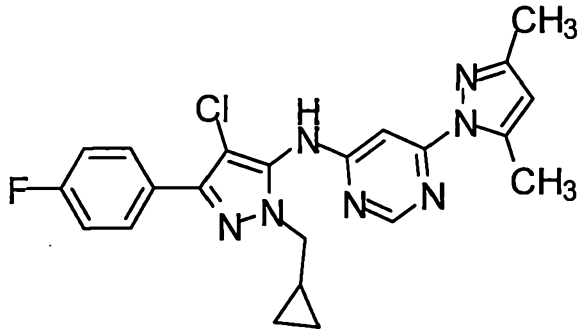
微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (71.6 mg, 257 μmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (75.0 mg, 282 μmol)與酚鈉 (44.7 mg, 385 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.5 ml, 18 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.05 mg, 3.34 μmol)與 Xantphos (4.45 mg, 7.70 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8) 純化，取得所欲產物 (10.7 mg, 7%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 508 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.150 (0.81), -0.008 (7.88), 0.008 (6.26), 0.146 (0.87), 0.310 (1.99), 0.323 (8.19), 0.335 (9.40), 0.347 (3.21), 0.460 (7.78), 0.480 (8.25), 1.194 (1.12), 1.207 (2.09), 1.214 (1.99), 1.226 (3.18), 1.237 (2.43), 1.244 (2.15), 1.647 (2.52), 2.184 (0.50), 2.288 (16.00), 2.295 (15.84), 2.327 (1.68), 2.366 (1.49), 2.636 (0.50), 2.670 (1.21), 2.688 (0.65), 2.710 (1.28), 2.994 (0.47), 3.900 (7.60), 3.917 (7.50), 3.938 (1.34), 3.955 (1.00), 5.754 (0.65), 6.833 (1.43), 7.193 (1.12), 7.219 (1.40), 7.241 (1.87), 7.267 (2.65), 7.286 (2.99), 7.296 (3.18), 7.311 (7.25), 7.333 (14.13), 7.355 (8.00), 7.365 (3.49), 7.384 (2.86), 7.396 (2.96), 7.437 (1.28), 7.492 (2.27), 7.511 (2.43), 7.531 (1.49), 7.823 (0.62), 7.861 (1.31), 7.898 (9.31), 7.911 (7.04), 7.919 (6.69), 7.933 (5.45), 7.993 (1.74), 8.030 (7.88), 8.044 (0.81), 8.124 (0.81), 8.161 (3.55), 8.553 (3.30), 8.591 (0.96), 8.749 (1.93), 9.827 (0.65), 9.902 (1.96).

實施例 187

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



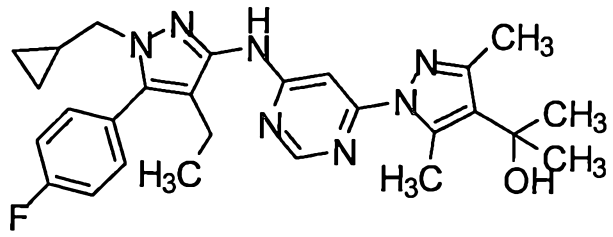
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (58.0 mg, 278 μmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (81.2 mg, 306 μmol)與酚鈉 (48.4 mg, 417 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 ml, 14 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.31 mg, 3.61 μmol)與 Xantphos (4.82 mg, 8.34 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (12.5 mg, 10%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.46 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (6.01), 0.146 (0.66), 0.324 (2.94), 0.339 (3.35), 0.350 (1.01), 0.447 (0.91), 0.457 (2.59), 0.477 (2.81), 1.030 (0.58), 1.045 (0.51), 1.229 (1.22), 1.647 (0.58), 2.081 (1.06), 2.183 (9.69), 2.327 (0.91), 2.366 (0.91), 2.634 (16.00), 2.670 (1.09), 2.710 (1.01), 3.892 (3.58), 3.910 (3.63), 6.157 (4.21), 7.307 (2.71), 7.330 (5.55), 7.352 (2.92), 7.398 (0.58), 7.898 (2.48), 7.912 (2.87), 7.920 (2.79), 7.934 (2.38), 8.483 (2.54).

實施例 188

2-[1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



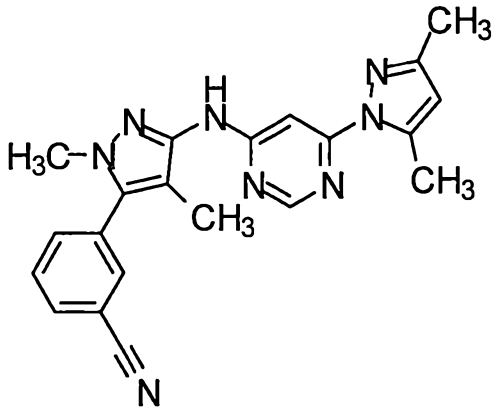
0°C 下以甲基鋰 (300 µl, 1.6 M 於二乙醚, 480 µmol)處理 1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (69.0 mg, 137 µmol)於四氫呋喃 (2.8 ml, 35 mmol)之溶液。0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。混合物以水性飽和氯化銨溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(3x)。合併之有機相透過硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC (方法 3)純化，取得 20.0 mg (28%)所欲產物。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 490 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.11), 0.008 (0.71), 0.181 (1.34), 0.195 (1.41), 0.207 (0.47), 0.406 (0.52), 0.417 (1.25), 0.420 (1.29), 0.426 (0.73), 0.437 (1.37), 0.440 (1.23), 0.452 (0.50), 0.870 (2.05), 0.888 (4.44), 0.907 (1.98), 1.044 (0.55), 1.470 (16.00), 1.982 (0.57), 2.167 (0.74), 2.263 (7.01), 2.287 (0.58), 2.305 (1.36), 2.324 (1.39), 2.343 (0.43), 2.524 (0.62), 2.592 (0.78), 2.732 (7.92), 3.094 (0.73), 3.751 (2.13), 3.768 (2.07), 7.352 (1.07), 7.374 (2.51), 7.396 (1.55), 7.463 (1.50), 7.469 (0.86), 7.477 (1.70), 7.484 (1.36), 7.493 (0.58), 7.499 (1.08), 8.461 (1.95), 9.405 (1.33).

實施例 189

3-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



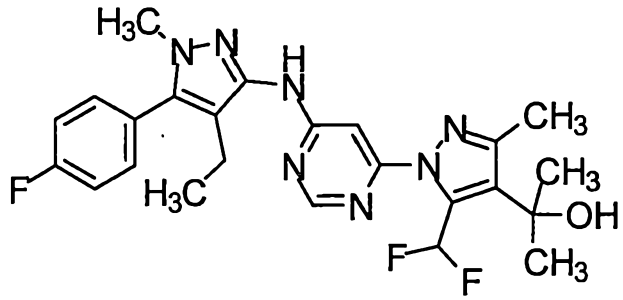
將 N-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺 (100 mg, 353 µmol)、3-溴苯甲腈 (106 mg, 582 µmol)與醋酸鉀 (72.7 mg, 741 µmol)懸浮在 DMA 中及以氬除氣 3 分鐘。再加入 1,4-雙(二苯基膦基)丁烷-η3-烯丙基-氯化鈀(II)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 150°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。混合物以二甲基亞碸稀釋、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 7) 純化，取得不純產物部分，其再藉由製備性 HPLC (Luna 5µ C18 100 x 21.2mm, 流量: 25 mL/min, 水(含有 0.1% 甲酸)/乙腈梯度 0-1min 98/2; 1-10min 98/2 至 40/60; 10-12 min 40/60 至 5/95; 12-18 min 5/95) 純化，取得所欲產物 (1.6 mg, 1% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 385 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 1.875 (13.21), 2.187 (15.08), 2.521 (0.40), 2.525 (0.40), 2.624 (13.74), 2.995 (2.11), 3.724 (16.00), 6.134 (3.95), 7.387 (1.56), 7.738 (1.13), 7.753 (2.77), 7.769 (1.87), 7.823 (1.98), 7.839 (1.33), 7.947 (1.86), 7.963 (1.61), 8.016 (3.12), 8.452 (3.77), 9.419 (2.80).

實施例 190

2-[5-(二氟甲基)-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



將 5-(二氟甲基)-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯 (200 mg, 379 µmol)溶於二乙醚(4.6 mL) 中及使所得溶液冷卻至 0°C。逐滴加入甲基鋰溶液(1.6 m 於二乙醚, 950 µl, 1.5 mmol)及在 0°C 攪拌反應混合物 3 小時及在周溫整夜。反應混合物藉由加入水淬熄及以醋酸乙酯萃取(3x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鎂乾燥及濃縮。殘留物藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 250*30 mm, 10

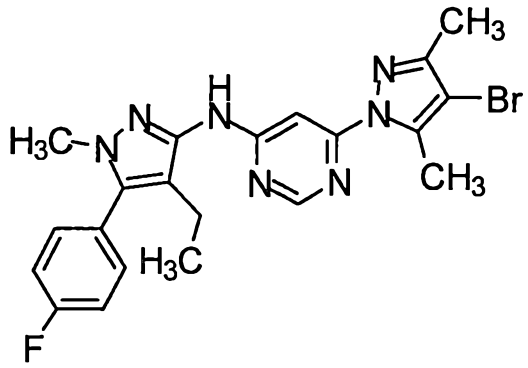
μM, 流量 100 mL/min,梯度 乙腈/ 水 (含有 0.1% tri 氟醋酸) 10/90 to 95/5) 純化，取得不純產物部分，其在製備性 HPLC (方法 3)上再純化，取得所欲產物 (5 mg, 2% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 486 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.07), 0.008 (1.75), 0.876 (2.69), 0.895 (5.58), 0.914 (2.57), 1.430 (0.86), 1.497 (1.75), 1.509 (16.00), 1.545 (0.68), 1.555 (1.03), 2.295 (0.64), 2.314 (1.62), 2.332 (1.86), 2.388 (0.40), 2.524 (1.10), 2.601 (2.81), 2.665 (8.83), 2.822 (0.69), 3.633 (10.31), 3.642 (3.50), 3.649 (1.33), 3.661 (0.98), 5.081 (0.46), 5.096 (0.47), 5.268 (2.90), 7.178 (0.58), 7.262 (0.42), 7.314 (1.38), 7.353 (1.77), 7.358 (1.34), 7.375 (3.20), 7.380 (2.03), 7.397 (2.16), 7.451 (0.67), 7.499 (1.87), 7.512 (2.16), 7.520 (1.90), 7.534 (1.56), 8.534 (1.69), 9.577 (0.65).

實施例 191

6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (178 mg, 814 μmol)、4-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-氯嘧啶 (213 mg, 740 μmol)與酚鈉 (112 mg, 962 μmol)及將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.1 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.81 mg, 9.62 μmol)與 XantPhos (12.8 mg, 22.2 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快

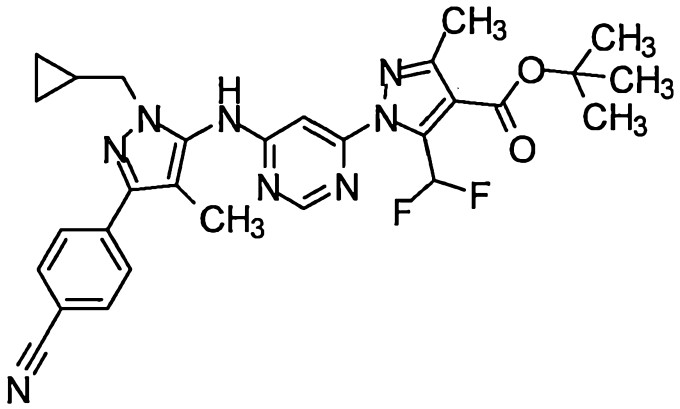
速管柱層析 (SNAP Ultra 10 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 88/12 至 0/100) 純化，取得所欲產物 (193 mg, 50% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.50 min; MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.90 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3 H), 7.26 - 7.45 (m, 3 H), 7.45 - 7.60 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 9.47 - 9.66 (br s, 1 H).

實施例 192

1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯



微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (200 mg, 793 µmol)與酚鈉 (125 mg, 1.08 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.58 mg, 9.37 µmol)、XantPhos (12.5 mg, 21.6 µmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯 (248 mg, 721 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。 將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (34 mg,70% 純度, 6% 產率)。

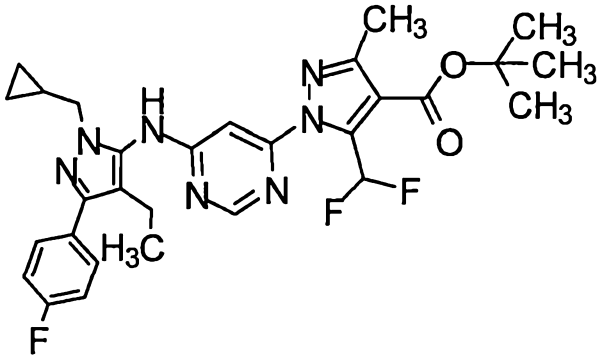
LC-MS (方法 10): Rt = 2.54 min; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.72), 0.008 (0.73), 1.543 (16.00), 2.065 (2.17), 2.911 (5.09), 7.237 (0.81), 7.281 (0.90), 7.300

(1.07), 7.303 (0.93), 7.343 (0.63), 7.362 (0.45), 7.371 (1.46), 7.491 (0.78), 7.511 (1.04), 7.530 (0.53), 7.903 (2.87), 8.827 (0.94).

實施例 193

1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯



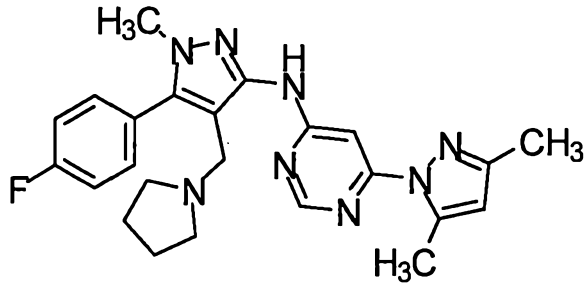
微波小瓶中加入 1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (200 mg, 771 μmol)與酚鈉 (122 mg, 1.05 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.35 mg, 9.11 μmol)、XantPhos (12.2 mg, 21.0 μmol)與 1-(6-氯嘧啶-4-基)-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸三級丁酯 (242 mg, 701 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾與濃縮。 將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 5)純化，取得所欲產物 (40 mg, 10% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.38 min; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.25), -0.008 (2.00), 0.008 (1.74), 0.146 (0.24), 0.299 (1.57), 0.310 (1.71), 0.439 (1.71), 0.458 (1.82), 0.972 (3.02), 0.991 (6.75), 1.009 (3.15), 1.061 (0.18), 1.209 (0.74), 1.538 (16.00), 2.328 (0.32), 2.367 (0.41), 2.440 (0.66), 2.459 (1.72), 2.477 (1.85), 2.524 (0.85), 2.670 (0.33), 2.710 (0.37), 2.905 (2.64), 3.799 (1.27), 3.814 (1.26), 7.251 (2.05), 7.274 (4.04), 7.296 (2.25), 7.371 (0.27), 7.662 (1.25), 7.676 (1.55), 7.697 (1.09), 8.548 (0.28), 9.569 (0.25).

實施例 194

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(吡咯啶-1-基甲基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



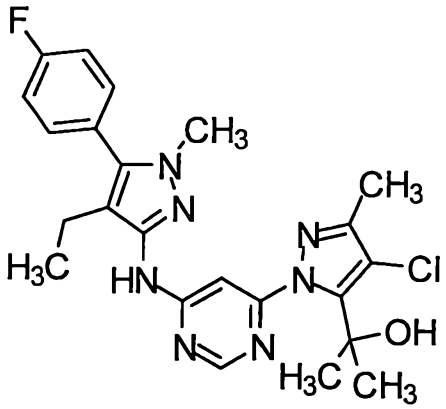
將 3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (50.0 mg, 128 µmol)與吡咯啶 (13 µl, 150 µmol)溶於四氫呋喃 (2.0 mL)中及加入醋酸 (22 µl, 380 µmol)與三乙醯氧基硼氫化鈉(32.5 mg, 153 µmol)。周溫下攪拌反應混合物整夜。再以水淬熄及以醋酸乙酯萃取(3X)。合併之有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由製備性HPLC ()純化，冷凍乾燥含有產物之部分後取得所欲產物 (5 mg, 8% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.41), 0.008 (2.16), 1.753 (3.85), 1.891 (0.75), 2.192 (1.25), 2.208 (16.00), 2.252 (1.23), 2.260 (1.13), 2.328 (0.40), 2.367 (0.51), 2.460 (0.93), 2.643 (13.78), 2.670 (1.43), 2.710 (0.59), 3.271 (1.16), 3.283 (1.15), 3.735 (1.00), 4.204 (3.06), 4.216 (3.02), 4.464 (0.62), 4.727 (0.82), 4.783 (0.56), 4.794 (0.55), 6.168 (3.90), 7.422 (2.04), 7.444 (4.33), 7.466 (2.44), 7.617 (2.40), 7.631 (2.74), 7.639 (2.41), 7.652 (2.02), 7.890 (1.15), 8.550 (4.35), 9.675 (0.46), 9.886 (3.36).

實施例 195

2-[4-氯-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇



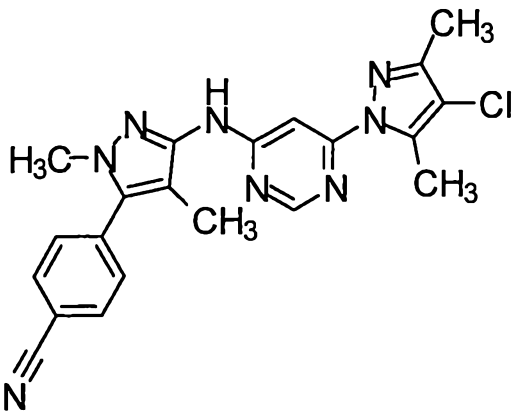
0°C 下以溴(甲基)鎂(560 µl, 1.0 M於四氫呋喃, 560 µmol)處理4-氯-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (77.0 mg, 159 µmol)於四氫呋喃 (3.0 ml, 37 mmol)之溶液。0°C 下攪拌混合物 30 分鐘及在周溫 1 小時。0°C 下加入另 2 當量之溴 (甲基)鎂(0.32 mL, 0.32 mmol, 1.0 M 於四氫呋喃)及在 0°C 下攪拌 30 分鐘。混合物以飽和氯化銨溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取(3x)。合併之有機相透過硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮。粗產物以快速層析 (環己烷/醋酸乙酯)純化，取得 4.7 mg (30%)所欲產物。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.16), 0.008 (1.02), 0.875 (2.13), 0.894 (4.95), 0.912 (2.18), 1.356 (1.29), 1.596 (16.00), 2.185 (9.41), 2.300 (0.43), 2.318 (1.32), 2.337 (1.29), 2.356 (0.41), 2.519 (0.82), 2.524 (0.62), 3.637 (10.54), 6.810 (0.43), 7.275 (0.41), 7.355 (1.23), 7.360 (0.48), 7.377 (2.84), 7.394 (0.55), 7.399 (1.71), 7.494 (1.63), 7.499 (0.70), 7.507 (1.83), 7.515 (1.45), 7.524 (0.59), 7.529 (1.24), 8.535 (1.63), 9.717 (0.55).

實施例 196

4-(3-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



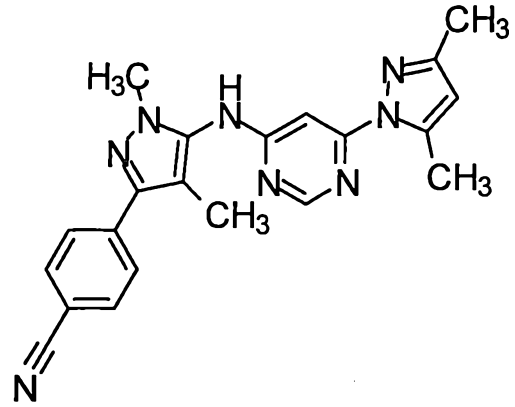
微波小瓶中加入 4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (60.0 mg, 283 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (75.6 mg, 311 μmol)與酚鈉 (36.1 mg, 311 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.9 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.88 mg, 4.24 μmol)與 XantPhos (4.91 mg, 8.48 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸 及藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (31 mg, 26% 產率)。

LC-MS(方法 10): Rt = 2.23 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.52), 1.647 (0.86), 1.887 (13.10), 2.224 (14.65), 2.641 (15.76), 2.679 (0.41), 3.736 (16.00), 7.368 (0.65), 7.384 (0.76), 7.398 (1.04), 7.412 (1.31), 7.698 (4.17), 7.719 (4.86), 8.004 (4.63), 8.025 (4.11), 8.488 (2.85), 9.550 (2.26).

實施例 197

4-(5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



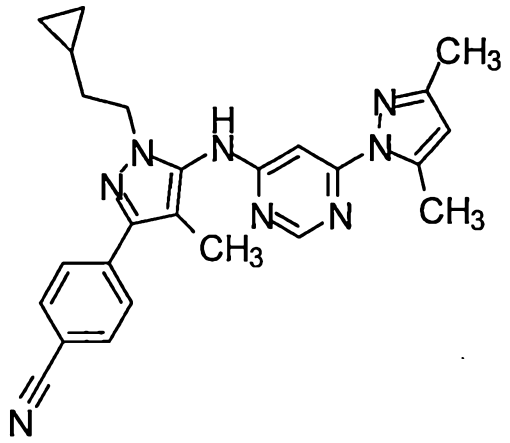
微波小瓶中加入 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (80.0 mg, 377 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-yl)嘧啶 (86.5 mg, 415 μmol)與酚鈉 (48.1 mg, 415 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.18 mg, 5.65 μmol)與 XantPhos (6.54 mg, 11.3 μmol)及使反應混合物除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜 ，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中並藉由製備性 HPLC (方法 1)純化，取得所欲產物 (32 mg, 21% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.33 分鐘; MS (ESIneg): m/z = 383 [M-H]-

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (2.56), 2.073 (14.45), 2.177 (3.63), 2.228 (0.43), 2.523 (0.74), 2.631 (11.90), 2.665 (0.48), 3.695 (9.97), 6.150 (2.50), 7.897 (16.00), 8.471 (0.77), 9.457 (1.59).

實施例 198

4-[1-(2-氯丙基乙基)-5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈

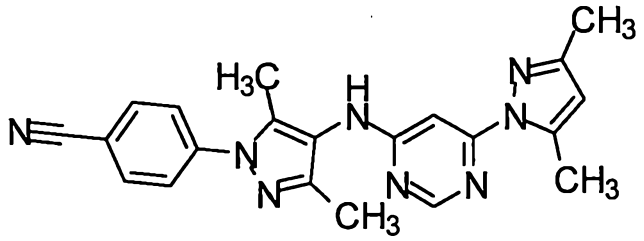


微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (51.5 mg, 193 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (44.4 mg, 213 μmol)與酚鈉 (24.7 mg, 213 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.6 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.66 mg, 2.90 μmol) 與 XantPhos (3.36 mg, 5.80 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜 ，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾與濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中並藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (5.9 mg, 7% 產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.063 (2.98), -0.054 (3.01), -0.051 (2.85), -0.008 (2.13), 0.008 (2.08), 0.309 (1.97), 0.327 (2.14), 0.608 (0.62), 0.626 (0.88), 0.645 (0.56), 1.633 (0.94), 1.651 (2.67), 1.668 (2.68), 1.686 (0.96), 2.062 (16.00), 2.168 (2.74), 2.524 (0.73), 2.630 (14.20), 2.675 (0.41), 4.021 (1.18), 4.038 (2.06), 4.055 (1.15), 6.146 (2.73), 7.875 (0.89), 7.897 (11.21), 7.923 (0.83), 8.465 (0.75), 9.413 (0.84).

實施例 199

4-(4-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈



微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (89.4 mg, 428 μmol)、4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈 (100 mg, 471 μmol)與酚鈉 (74.6 mg, 642 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.1 ml, 36 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.10 mg, 5.57 μmol)與 Xantphos (7.43 mg, 12.8 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘. The 小瓶 was。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 40

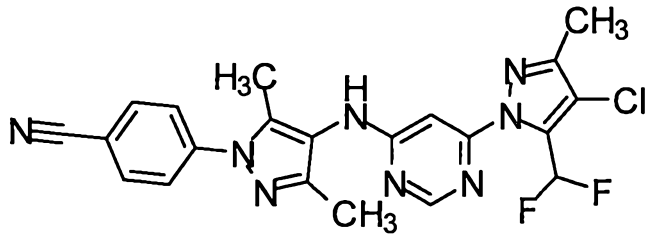
mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B) was 純化，取得所欲產物 (47.0 mg, 28%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 385 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 2.073 (2.04), 2.104 (16.00), 2.168 (2.41), 2.294 (11.75), 2.328 (0.44), 2.367 (0.41), 2.616 (13.94), 2.670 (0.42), 6.122 (2.44), 7.811 (2.06), 7.832 (2.58), 7.979 (4.02), 8.000 (3.21), 8.403 (0.55), 8.931 (3.32).

實施例 200

4-[4-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]苯甲腈



微波小瓶中加入 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (120 mg, 428 µmol)、4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈 (100 mg, 471 µmol)與酚鈉 (54.7 mg, 471 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.1 ml, 36 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.10 mg, 5.57 µmol)與 Xantphos (7.43 mg, 12.8 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封 小瓶及在 85°C 加熱整夜。同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)純化，取得所欲產物 (90.0 mg, 44%)。

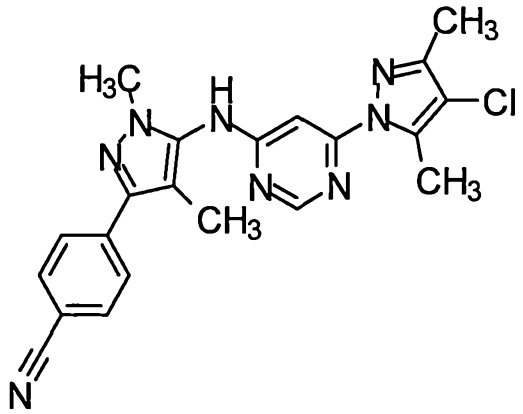
LC-MS (方法 10): Rt = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.25), 0.008 (2.00), 2.073 (13.13), 2.086 (0.74), 2.106 (16.00), 2.292 (10.62), 2.327 (1.09), 2.367

(0.45), 2.524 (1.66), 2.670 (0.44), 7.827 (1.54), 7.901 (0.73), 7.983 (2.69), 8.004 (2.19), 8.033 (1.49), 8.165 (0.66), 9.208 (0.60).

實施例 201

4-(5-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



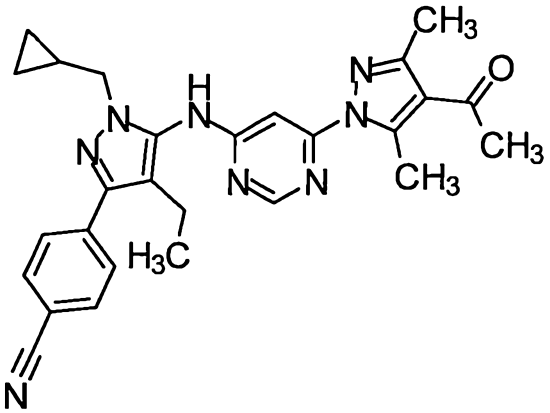
微波小瓶中加入 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (80.0 mg, 377 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (101 mg, 415 μmol)與酚鈉 (48.1 mg, 415 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.18 mg, 5.65 μmol)與 XantPhos (6.54 mg, 11.3 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾與濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸 中並藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (52.8 mg, 33% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.27 min; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (3.02), 0.008 (1.55), 2.071 (14.95), 2.216 (3.05), 2.266 (0.57), 2.649 (14.46), 2.679 (0.58), 3.696 (8.98), 7.896 (16.00), 8.505 (0.65), 9.555 (0.69).

實施例 202

4-[5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



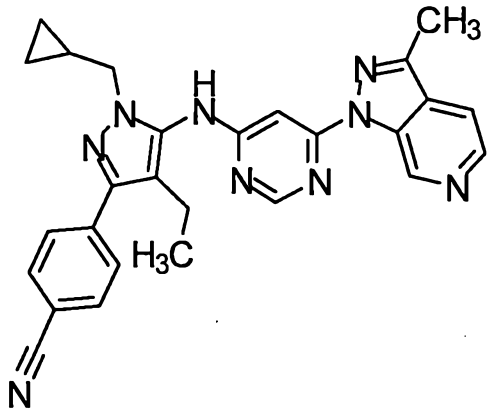
0°C 下以溴(甲基)鎂(250 µl, 3.0 M於二乙醚, 740 µmol)處理 1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (108 mg, 212 µmol)於四氫呋喃 (2.5 ml, 31 mmol)之溶液。周溫下攪拌混合物整夜。加入另二當量之溴(甲基)鎂(141 µL, 0.42 mmol, 3.0 M 於二乙醚)及攪拌整夜。混合物以水稀釋及藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化，取得 12.4 mg (12%)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.41 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.93), -0.008 (7.98), 0.008 (7.34), 0.146 (0.88), 0.308 (4.99), 0.446 (5.28), 0.465 (5.09), 0.960 (2.69), 0.979 (6.07), 0.993 (7.34), 1.012 (14.73), 1.030 (7.73), 1.199 (1.76), 1.217 (2.06), 1.234 (1.86), 2.328 (1.81), 2.366 (2.30), 2.466 (13.60), 2.670 (2.06), 2.710 (2.20), 2.893 (16.00), 3.793 (2.01), 3.811 (2.25), 3.833 (3.72), 3.850 (3.67), 7.178 (1.22), 7.197 (1.42), 7.267 (1.37), 7.286 (0.93), 7.428 (1.17), 7.448 (1.81), 7.467 (0.93), 7.830 (2.06), 7.851 (4.94), 7.864 (2.45), 7.885 (12.92), 7.898 (15.12), 7.919 (3.47), 8.151 (0.93), 8.245 (1.17), 8.535 (0.73), 9.266 (0.54), 9.550 (0.69).

實施例 203

4-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-5-{[6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



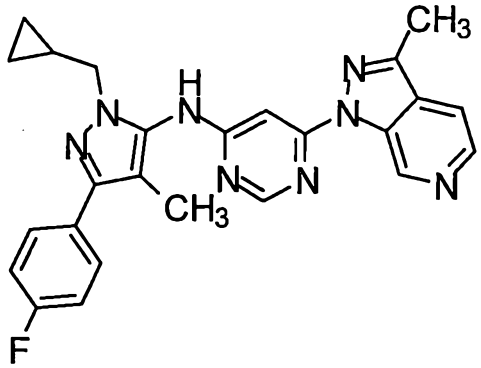
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶(100 mg, 407 µmol)、4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-乙基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (119 mg, 448 µmol)與酚鈉 (61.4 mg, 529 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.85 mg, 5.29 µmol)與 Xantphos (7.07 mg, 12.2 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈 e /梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)及隨後在矽凝膠 (管柱: SNAP KP-Sil 10g, 二氯甲烷/醋酸乙酯)上快速層析純化，取得所欲產物 (30.2 mg, 16%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.92), 0.008 (2.70), 0.324 (3.25), 0.334 (3.42), 0.451 (3.52), 0.471 (3.66), 1.016 (5.28), 1.035 (11.35), 1.053 (5.44), 1.158 (1.12), 1.176 (2.26), 1.194 (1.24), 1.208 (0.59), 1.220 (1.08), 1.238 (1.68), 1.257 (1.03), 1.990 (4.08), 2.568 (3.24), 2.587 (2.08), 2.618 (2.89), 2.712 (0.48), 3.863 (2.82), 3.878 (2.82), 4.022 (0.99), 4.039 (0.96), 7.911 (16.00), 8.475 (4.31), 8.488 (4.14), 8.625 (0.67), 9.509 (0.59), 10.037 (5.68).

實施例 204

N-[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



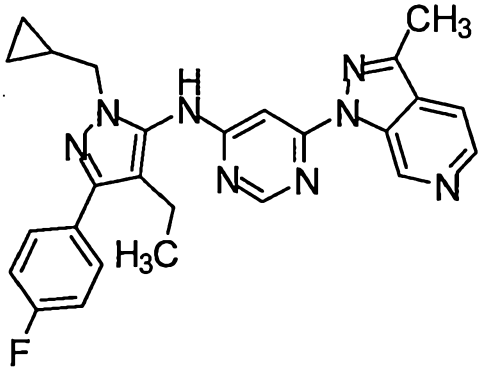
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (100 mg, 407 µmol)、1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (110 mg, 448 µmol)與酚鈉 (61.4 mg, 529 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.85 mg, 5.29 µmol)與 Xantphos (7.07 mg, 12.2 µmol)及使反應混合物 再除氣 1 分鐘。密封 小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75-23.00 min = 90% B)及隨後在矽凝膠 (管柱: SNAP KP-Sil 10g, SCM/醋酸乙酯)上快速層析純化，取得所欲產物 (31.3 mg, 17%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.307 (2.86), 0.319 (3.14), 0.430 (2.85), 0.450 (3.06), 0.822 (0.50), 1.176 (0.62), 1.188 (0.47), 1.194 (0.59), 1.200 (0.83), 1.207 (0.80), 1.219 (1.27), 1.231 (1.12), 1.237 (1.00), 1.249 (0.59), 1.286 (0.49), 1.301 (0.45), 1.990 (1.01), 2.042 (16.00), 2.565 (0.48), 2.615 (3.22), 2.672 (0.47), 3.860 (2.66), 3.877 (2.62), 5.756 (0.97), 7.265 (2.23), 7.288 (4.50), 7.310 (2.53), 7.755 (2.10), 7.892 (1.82), 7.905 (2.06), 8.473 (3.37), 8.486 (3.29), 8.633 (0.57), 9.499 (0.59), 10.042 (4.09).

實施例 205

N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (100 mg, 407 µmol)、1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (116 mg, 448 µmol)與酚鈉 (61.4 mg, 529 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.85 mg, 5.29 µmol)與 Xantphos (7.07 mg, 12.2 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (91.0 mg, 48%)。

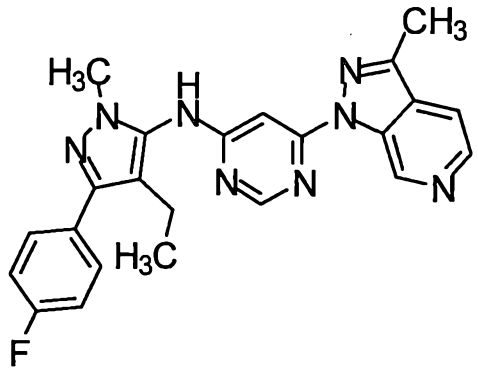
LC-MS (方法 10): Rt = 2.14 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.63), 0.309 (4.77), 0.320 (6.56), 0.331 (3.82), 0.345 (1.21), 0.441 (4.83), 0.460 (5.07), 0.531 (0.65), 0.542 (1.57), 0.546 (1.70), 0.551 (0.81), 0.562 (1.69), 0.566 (1.63), 0.577 (0.52), 0.997 (7.29), 1.016 (16.00), 1.035 (7.63), 1.147 (0.46), 1.154 (0.42), 1.166 (0.68), 1.177 (0.57), 1.186 (0.67), 1.196 (0.93), 1.207 (1.45), 1.214 (1.42), 1.226 (2.15), 1.238 (1.39), 1.244 (1.39), 1.257 (0.71), 1.647 (2.30), 1.757 (1.24), 2.613 (3.77), 2.672 (0.81), 2.713 (0.45), 3.829 (3.94), 3.845 (3.87), 4.068 (4.03), 4.086 (3.97), 6.550 (0.41), 6.582 (0.43), 6.924 (0.40), 7.267 (3.93), 7.289 (7.79), 7.311 (4.34), 7.342 (2.13), 7.358 (0.68), 7.370 (1.98), 7.383 (3.15), 7.399 (2.25), 7.417

(0.64), 7.422 (0.59), 7.462 (2.88), 7.466 (3.09), 7.479 (2.05), 7.490 (0.84), 7.501 (0.44), 7.630 (0.52), 7.667 (1.06), 7.676 (1.44), 7.682 (1.66), 7.690 (3.16), 7.700 (2.94), 7.713 (3.42), 7.728 (3.76), 7.736 (2.27), 7.742 (1.67), 7.751 (1.08), 7.782 (1.81), 7.791 (1.46), 7.795 (1.64), 7.808 (1.23), 7.815 (1.39), 7.822 (1.48), 7.854 (0.43), 7.890 (2.68), 7.902 (2.77), 8.472 (6.57), 8.485 (6.26), 8.624 (0.74), 9.459 (0.68), 10.038 (7.04), 10.196 (5.04).

實施例 206

N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶(100 mg, 407 μmol)、4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (98.2 mg, 448 μmol)與酚鈉 (61.4 mg, 529 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.85 mg, 5.29 μmol)與 Xantphos (7.07 mg, 12.2 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 1)純化，取得所欲產物 (85.4 mg, 49%)。

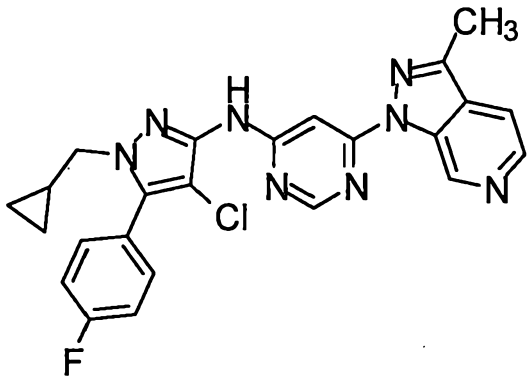
LC-MS (方法 10): Rt = 1.91 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.09), 0.008 (0.89), 0.993 (6.14), 1.012 (13.66), 1.031 (6.52), 1.047 (0.45), 1.676 (1.18), 1.758 (3.87), 2.064 (4.78), 2.476 (1.42), 2.620 (4.42), 2.631 (5.03), 2.673 (0.51), 2.712

(2.33), 3.674 (16.00), 5.756 (2.22), 7.260 (3.46), 7.282 (6.54), 7.304 (3.70), 7.315 (1.05), 7.355 (0.46), 7.506 (0.47), 7.526 (0.57), 7.673 (2.11), 7.688 (2.92), 7.707 (2.04), 7.893 (2.54), 7.906 (2.74), 8.474 (5.37), 8.487 (5.19), 8.521 (0.47), 8.535 (0.46), 8.554 (0.42), 8.567 (0.42), 8.633 (0.97), 8.832 (0.49), 9.407 (0.41), 10.039 (5.58), 10.106 (0.43).

實施例 207

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶(75.0 mg, 305 μmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (89.2 mg, 336 μmol)與酚鈉 (46.1 mg, 397 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 ml, 22 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.63 mg, 3.97 μmol)與 Xantphos (5.30 mg, 9.16 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (14.2 mg, 9%)。

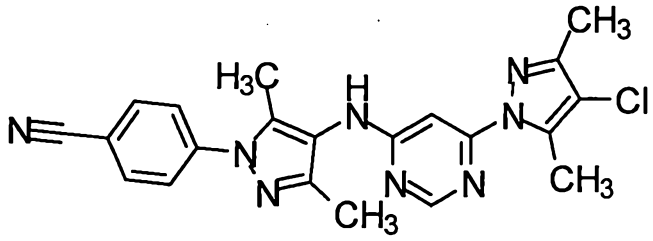
LC-MS (方法 9): Rt = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.98), 0.265 (2.59), 0.278 (2.73), 0.490 (0.85), 0.501 (2.34), 0.504 (2.40), 0.520 (2.50), 0.536 (0.70), 0.814 (0.43), 1.105 (0.63), 1.112 (0.62), 1.124 (0.96), 1.136 (0.59), 1.143 (0.59), 1.234 (0.41), 1.648 (1.05), 2.328 (0.42), 2.627 (16.00), 2.670 (0.52), 2.710

(0.44), 3.924 (4.52), 3.942 (4.45), 5.754 (0.87), 7.366 (0.68), 7.382 (0.86), 7.394 (0.82), 7.419 (2.26), 7.441 (4.94), 7.463 (2.97), 7.607 (3.03), 7.613 (1.86), 7.621 (4.07), 7.629 (3.50), 7.637 (1.43), 7.643 (2.44), 7.897 (2.26), 7.911 (2.41), 8.472 (3.30), 8.486 (3.19), 8.656 (3.51), 9.737 (3.72), 10.060 (3.55).

實施例 208

4-(4-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈



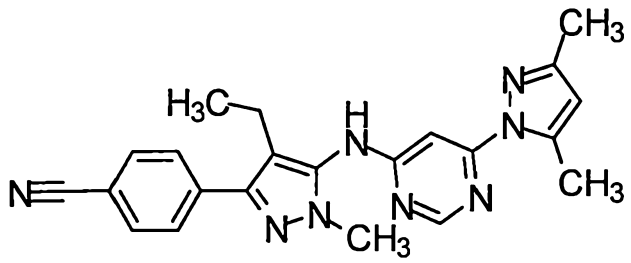
微波小瓶中加入 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (104 mg, 428 μmol)、4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈 (100 mg, 471 μmol)與酚鈉 (54.7 mg, 471 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.1 ml, 36 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.10 mg, 5.57 μmol)與 Xantphos (7.43 mg, 12.8 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B) 純化，取得所欲產物 (102 mg, 54%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.006 (1.09), 0.006 (0.58), 2.074 (1.33), 2.104 (16.00), 2.211 (1.03), 2.292 (8.87), 2.633 (13.19), 7.462 (0.41), 7.811 (1.50), 7.827 (1.47), 7.981 (2.77), 7.998 (2.28), 9.039 (1.09).

實施例 209

4-(5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



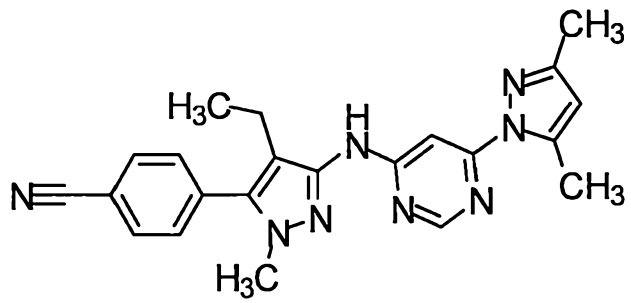
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (125 mg, 599 µmol)、4-(5-胺基-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (190 mg, 839 µmol)與酚鈉 (104 mg, 899 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.13 mg, 7.79 µmol)與 Xantphos (10.4 mg, 18.0 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 1)純化，取得所欲產物 (88.8 mg, 37%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 399 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.71), 0.991 (3.93), 1.010 (8.75), 1.028 (4.11), 2.178 (3.93), 2.524 (2.90), 2.561 (0.97), 2.633 (16.00), 3.675 (13.09), 5.755 (0.70), 6.150 (3.36), 7.848 (2.00), 7.869 (5.81), 7.890 (7.92), 7.911 (2.56), 8.469 (1.15), 9.415 (1.88).

實施例 210

4-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (95.0 mg, 455 µmol)、4-(3-胺基-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (124 mg, 546 µmol)

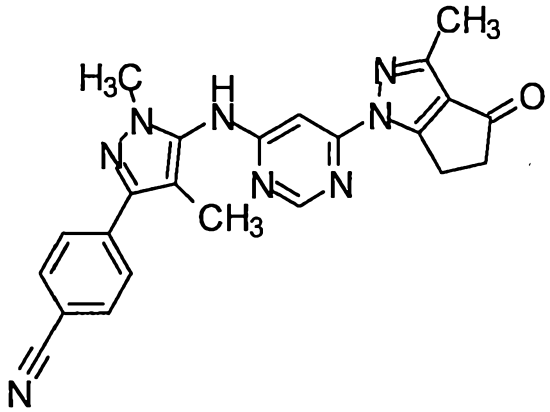
與酚鈉 (79.3 mg, 683 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 ml, 22 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.42 mg, 5.92 μmol)與 Xantphos (7.90 mg, 13.7 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取(2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (30.1 mg, 15%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 399 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.96), 0.008 (0.82), 0.874 (3.47), 0.893 (7.92), 0.911 (3.58), 2.181 (14.36), 2.319 (0.93), 2.337 (2.73), 2.356 (2.56), 2.367 (0.54), 2.375 (0.84), 2.524 (0.45), 2.623 (12.99), 3.697 (16.00), 6.132 (3.44), 7.338 (2.77), 7.689 (4.16), 7.710 (4.86), 8.007 (4.61), 8.027 (4.13), 8.445 (2.99), 9.371 (2.84).

實施例 211

4-(1,4-二甲基-5-{[6-(3-甲基-4-側氧基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-1(4H)-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



微波小瓶中加入 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (93.9 mg, 442 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-4(1H)-酮(100 mg, 402 μmol)與酚鈉 (51.4 mg, 442 μmol)並將內容物懸浮在 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.52 mg, 6.03 μmol)與 XantPhos (6.98 mg, 12.1 μmol)並使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反

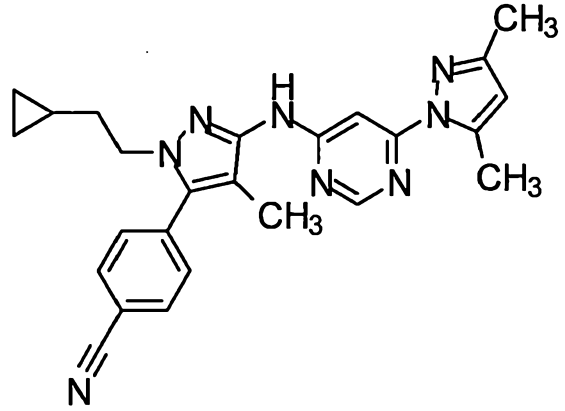
應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (X-Bridge C18 5 µm 100x30mm, 溶劑 A: 水, 溶劑 B: 乙腈, 流量: 65 mL/min 加 5 mL/min 2% NH3 於水,梯度: 0 - 2 min 10% 溶劑 B, 2 - 2,2 min 至 30% 溶劑 B, 2,2 - 7 min 至 70% 溶劑 B, 7 - 7,5 min 至 92% 溶劑 B, 7,5 - 9 min 在 92% B)純化，取得所欲產物 (17.5 mg, 9% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.71 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.37), 0.008 (2.19), 2.079 (16.00), 2.308 (1.90), 2.365 (1.30), 2.670 (0.43), 2.861 (0.45), 2.941 (1.71), 2.947 (1.71), 2.953 (1.96), 2.960 (1.79), 2.966 (1.84), 3.340 (2.11), 3.347 (1.93), 3.353 (2.06), 3.358 (1.85), 3.365 (1.79), 3.704 (6.45), 7.902 (11.30), 8.531 (0.42).

實施例 212

4-[1-(2-氯丙基乙基)-3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈

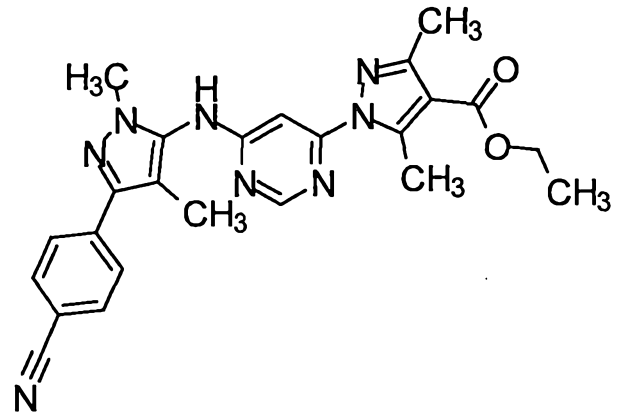


微波小瓶中加入 4-[3-胺基-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈 (50.0 mg, 188 µmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (43.1 mg, 206 µmol)與酚鈉 (24.0 mg, 206 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.6 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.26 mg, 5.63 µmol)與 XantPhos (2.58 mg, 2.82 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (17.5 mg, 21% 產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.60), -0.135 (0.83), -0.124 (3.18), -0.112 (3.34), -0.098 (0.89), -0.008 (5.08), 0.008 (3.84), 0.146 (0.50), 0.275 (0.85), 0.289 (2.57), 0.295 (1.41), 0.305 (2.86), 0.309 (2.72), 0.319 (0.89), 0.472 (0.68), 0.491 (0.89), 1.564 (1.06), 1.581 (3.05), 1.598 (3.03), 1.615 (1.06), 1.878 (14.15), 2.168 (16.00), 2.328 (0.73), 2.366 (0.75), 2.624 (14.71), 2.670 (0.77), 2.710 (0.79), 4.023 (2.03), 4.039 (4.09), 4.057 (1.97), 6.126 (4.13), 7.562 (0.83), 7.662 (4.88), 7.684 (5.52), 8.003 (5.42), 8.024 (4.75), 8.461 (3.74), 9.475 (3.44).

實施例 213

1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (250 mg, 891 μmol)、4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (208 mg, 980 μmol) 與酚鈉 (155 mg, 1.34 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (4.0 ml, 46 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (10.6 mg, 11.6 μmol)與 Xantphos (15.5 mg, 26.7 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物以二乙醚研磨（triturated）、沉澱物藉由過濾收集、乾燥及藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125 x 30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水

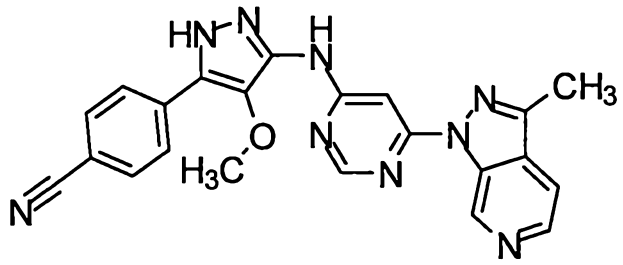
(0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 4.25 min = 20% B, 4.50 min = 30% B, 19.00 - 22.50 min = 100% B, 22.75 - 25.00min = 20%)純化，取得所欲產物 (141 mg, 35%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 1.290 (3.11), 1.307 (6.43), 1.325 (3.17), 2.076 (14.85), 2.379 (2.45), 2.911 (11.63), 3.702 (8.12), 4.230 (0.92), 4.248 (2.80), 4.266 (2.77), 4.284 (0.90), 7.896 (16.00), 8.546 (0.48), 9.635 (0.96).

實施例 214

4-(4-甲氧基-3-{[6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (104 mg, 424 µmol)、4-(3-胺基-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (100 mg, 467 µmol)與酚鈉 (54.2 mg, 467 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 ml, 35 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5. 05 mg, 5.52 µmol)與 Xantphos (7.37 mg, 12.7 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.50 min = 10% B, 17.65-19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)及隨後藉由快速層析 (管柱: Biotage KP-Sil 10g; 溶劑 A: 二氯甲烷 98% , 溶劑 B: 甲醇 2%)純化，取得所欲產物 (3.7 mg, 2%)。

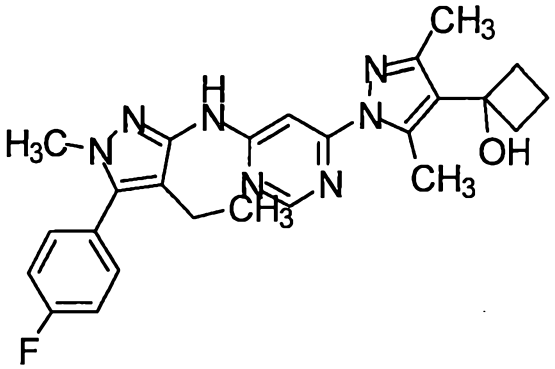
LC-MS (方法 10): Rt = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 424 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.05), -0.008 (14.55),

0.008 (9.18), 0.146 (1.05), 1.235 (0.41), 1.780 (1.05), 2.031 (0.86), 2.214 (1.95), 2.227 (0.95), 2.328 (1.00), 2.366 (1.00), 2.524 (4.36), 2.670 (1.27), 2.686 (2.23), 2.711 (15.05), 3.162 (0.64), 3.175 (0.59), 3.729 (16.00), 6.975 (3.91), 7.673 (0.59), 7.971 (5.55), 7.983 (2.64), 7.986 (2.73), 7.993 (4.73), 8.158 (4.73), 8.179 (3.55), 8.268 (3.73), 8.552 (2.86), 8.565 (2.64), 8.837 (0.55), 9.063 (3.82), 9.065 (3.45), 10.095 (3.00).

實施例 215

1-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]環丁醇



在氬氛圍下，將 6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺 (24.2 mg, 51.5 μmol)溶於四氫呋喃 (0.5 mL)中冷卻至 -15°C。緩慢加入 i-PrMgCl*LiCl (99 μl, 1.3 M, 130 μmol)及在-15°C 攪拌 20 分鐘與在 0°C 50 分鐘。再於 0°C 下加入環丁酮 (7.7 μl, 100 μmol)及攪拌反應混合物 15 分鐘。加入第二份環己酮(7.7 μl, 100 μmol)及另攪拌反應混合物 40 分鐘。再藉由小心添加水性氯化銨溶液淬熄。以水稀釋 及以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (KP Sil 10 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 88/12 至 0/100)純化，取得所欲產物 (4.0 mg, 17% 產率)。

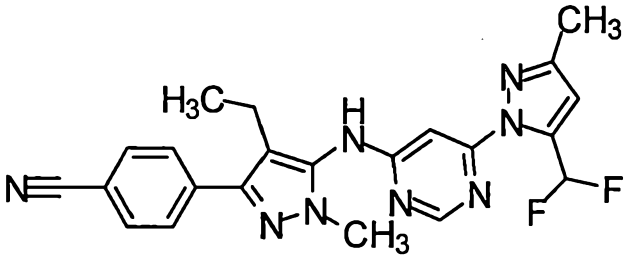
LC-MS (方法 10): Rt = 2.01 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.37), 0.006 (0.92), 0.872 (3.36), 0.887 (7.33), 0.902 (3.32), 1.161 (2.11), 1.175 (4.27), 1.189 (2.15), 1.734 (0.54), 1.744 (0.45), 1.754 (0.67), 1.988 (8.05), 2.118 (0.79), 2.163 (0.87),

2.181 (13.77), 2.201 (0.53), 2.215 (0.53), 2.228 (1.09), 2.234 (0.79), 2.245 (1.34), 2.252 (1.12), 2.261 (1.01), 2.286 (0.78), 2.301 (2.22), 2.316 (2.13), 2.327 (1.08), 2.519 (1.70), 2.523 (1.48), 2.579 (14.13), 2.613 (0.53), 2.706 (0.79), 3.643 (16.00), 4.008 (0.62), 4.023 (1.85), 4.037 (1.84), 4.051 (0.60), 5.149 (5.43), 5.754 (1.53), 7.304 (1.66), 7.360 (2.06), 7.364 (0.79), 7.378 (4.43), 7.391 (0.87), 7.395 (2.53), 7.499 (2.49), 7.504 (1.14), 7.510 (2.76), 7.517 (2.26), 7.523 (0.92), 7.528 (1.93), 8.440 (2.94), 9.324 (1.76).

實施例 216

4-[5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



微波小瓶中加入`4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (125 mg, 511 µmol)、4-(5-胺基-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (162 mg, 715 µmol)與酚鈉 (89.0 mg, 766 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.1 ml, 25 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.08 mg, 6.64 µmol)與 Xantphos (8.87 mg, 15.3 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (89.0 mg, 38%)。

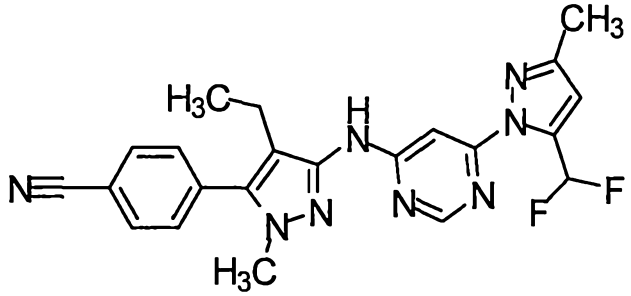
LC-MS (方法 10): Rt = 2.13 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.990 (6.46), 1.009 (13.80), 1.027 (6.69), 1.567 (0.92), 2.087 (0.41), 2.292 (4.45), 2.368 (0.40), 2.563 (1.57), 2.705 (0.61), 3.682 (16.00), 6.791 (4.58), 7.684 (2.18), 7.820 (4.47), 7.851

(3.15), 7.871 (7.37), 7.892 (10.37), 7.912 (3.55), 7.956 (1.94), 8.499 (1.17), 9.597 (1.60).

實施例 217

4-[3-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



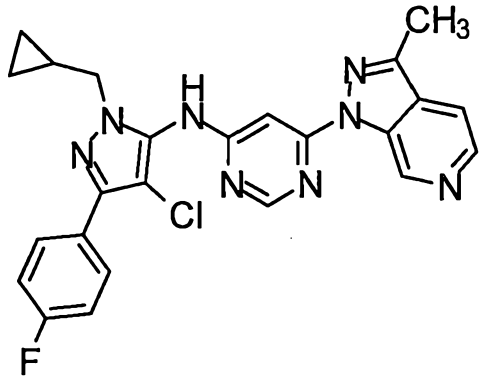
微波小瓶中加入 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (110 mg, 450 μmol)、4-(3-胺基-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (122 mg, 540 μmol)與酚鈉 (78.3 mg, 674 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 ml, 22 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.35 mg, 5.85 μmol)與 Xantphos (7.81 mg, 13.5 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 6) 及隨後藉由快速層析 (管柱: Biotage KP-Sil 10g; 二氯甲烷/醋酸乙酯)純化，取得所欲產物 (58.4 mg, 28%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.13 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.53), 0.008 (2.42), 0.874 (3.44), 0.893 (7.91), 0.911 (3.56), 1.566 (0.79), 2.293 (13.66), 2.324 (0.92), 2.342 (2.31), 2.361 (2.24), 2.380 (0.76), 3.695 (0.80), 3.708 (16.00), 6.772 (4.01), 7.392 (1.61), 7.695 (4.64), 7.716 (4.99), 7.827 (2.48), 7.963 (1.06), 8.010 (4.98), 8.031 (4.32), 8.477 (3.05), 9.585 (1.73).

實施例 218

N-[4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



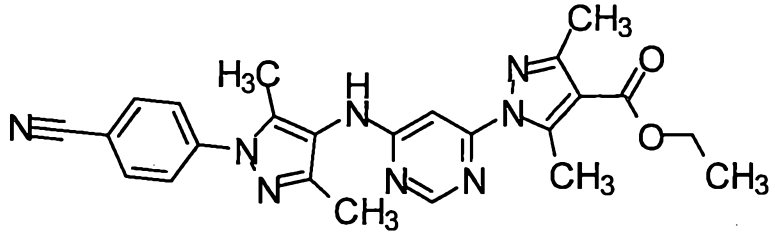
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (75.0 mg, 305 μmol)、4-氯-1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺 (89.2 mg, 336 μmol)與酚鈉 (46.1 mg, 397 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 ml, 22 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.63 mg, 3.97 μmol)與 Xantphos (5.30 mg, 9.16 μmol) 及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及在減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法 6) 及隨後在矽凝膠 (SNAP KP-Sil 10 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯)上藉由快速層析純化，取得所欲產物 (22.3 mg, 15%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.34), 0.328 (1.73), 0.339 (6.54), 0.352 (6.92), 0.364 (1.93), 0.456 (2.04), 0.467 (5.77), 0.486 (5.91), 0.501 (1.21), 1.232 (2.13), 1.240 (1.75), 1.252 (2.31), 1.263 (1.45), 1.270 (1.48), 1.282 (0.89), 1.300 (0.44), 2.629 (16.00), 2.671 (0.59), 3.927 (6.78), 3.944 (6.46), 7.320 (4.71), 7.342 (8.97), 7.365 (4.54), 7.902 (4.79), 7.919 (7.54), 7.933 (5.29), 7.940 (4.72), 7.954 (3.69), 8.483 (6.13), 8.497 (5.72), 8.654 (3.33), 9.762 (3.04), 10.037 (7.37).

實施例 219

1-(6-{[1-(4-氰基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



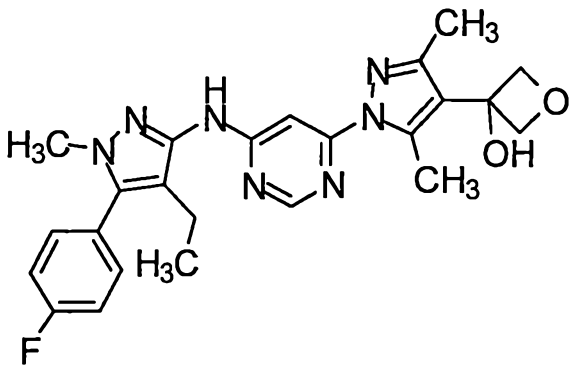
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (120 mg, 428 µmol)、4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈 (100 mg, 471 µmol)與酚鈉 (54.7 mg, 471 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.1 ml, 36 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.10 mg, 5.57 µmol)與 Xantphos (7.43 mg, 12.8 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮。剩餘殘留物置於二氯甲烷中，產生沉澱，藉由過濾收集並乾燥，取得所欲產物 (80.0 mg, 39%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.02 min; MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.16), 1.287 (2.63), 1.304 (5.18), 1.322 (2.69), 2.075 (0.68), 2.111 (16.00), 2.284 (2.58), 2.293 (13.09), 2.369 (1.46), 2.387 (1.54), 2.888 (7.26), 4.226 (0.83), 4.243 (2.30), 4.261 (2.32), 4.278 (0.86), 7.686 (0.44), 7.807 (1.92), 7.828 (2.42), 7.858 (0.53), 7.979 (3.80), 8.001 (3.12), 9.120 (0.95).

實施例 220

3-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]氧呾-3-醇



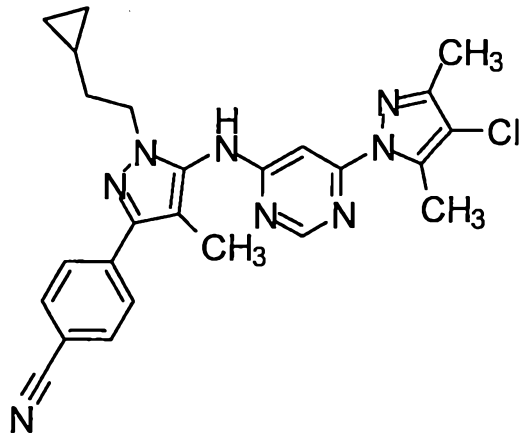
在氬氛圍下將 6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺 (45.0 mg, 95.7 μmol)溶於四氫呋喃 (0.95 mL)中並冷卻至-15°C。緩慢加入 i-PrMgCl*LiCl (180 μl, 1.3 M, 240 μmol)及在-15°C 攪拌 50 分鐘，其間加入第二份 i-PrMgCl*LiCl (180 μl, 1.3 M, 240 μmol)。-15°C 下攪拌 50 分鐘後，周溫下加入(180 μl, 1.3 M, 240 μmol)。攪拌反應混合物 50 分鐘。再藉由小心添加飽和水性氯化銨溶液淬熄、以水稀釋及以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物 以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (KP Sil 25 g,二氯甲烷/甲醇 98/2 至 90/10)純化，取得所欲產物 (5.0 mg, 10% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.67 min; MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]+

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.692 (0.69), 0.703 (0.67), 0.729 (0.72), 0.740 (0.75), 0.811 (0.81), 0.822 (1.32), 0.832 (0.88), 0.842 (0.47), 0.854 (0.55), 0.876 (2.99), 0.888 (6.00), 0.901 (2.90), 1.237 (1.92), 1.424 (2.88), 1.543 (2.02), 2.065 (0.72), 2.108 (10.81), 2.161 (1.05), 2.292 (0.85), 2.305 (2.20), 2.317 (2.12), 2.330 (0.76), 2.485 (12.62), 2.612 (0.42), 2.910 (0.57), 3.568 (0.53), 3.643 (11.86), 4.411 (0.47), 4.421 (0.42), 4.542 (0.57), 4.658 (3.47), 4.669 (3.69), 5.012 (3.52), 5.023 (3.30), 5.396 (0.44), 5.747 (16.00), 5.953 (0.50), 5.995 (4.14), 7.329 (1.60), 7.361 (1.53), 7.375 (3.29), 7.390 (1.91), 7.499 (1.88), 7.508 (2.38), 7.522 (1.66), 7.901 (0.43), 8.455 (2.80), 9.350 (1.74).

實施例 221

4-[5-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈

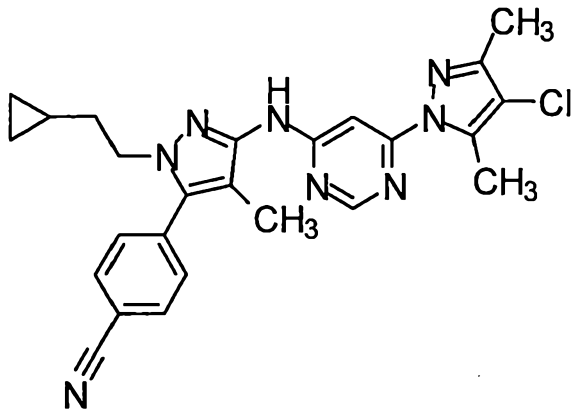


微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (50.0 mg, 188 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (50.2 mg, 206 μmol)與酚鈉 (24.0 mg, 206 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.58 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.58 mg, 2.82 μmol)與 XantPhos (3.26 mg, 5.63 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。再將殘留物溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (32 mg, 36% 產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.82), -0.063 (3.04), -0.054 (3.08), -0.008 (7.01), 0.008 (6.29), 0.146 (0.80), 0.306 (1.94), 0.323 (2.08), 0.622 (0.78), 1.356 (0.72), 1.629 (0.96), 1.647 (2.70), 1.665 (2.64), 1.682 (0.94), 2.058 (15.72), 2.073 (1.14), 2.208 (2.14), 2.328 (0.66), 2.366 (0.64), 2.648 (16.00), 2.670 (0.82), 2.710 (0.62), 4.036 (1.94), 7.897 (12.34), 7.921 (0.66), 8.498 (0.50), 9.515 (0.50).

實施例 222

4-[3-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



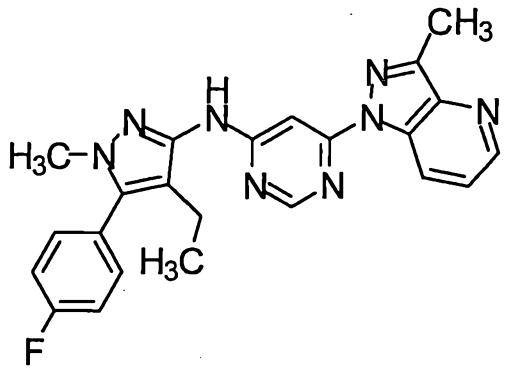
微波小瓶中加入 4-[3-胺基-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈 (44.0 mg, 165 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (44.2 mg, 182 μmol)與酚鈉 (21.1 mg, 182 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.5 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.27 mg, 2.48 μmol)與 XantPhos (2.87 mg, 4.96 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸及藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (25 mg, 33% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.67 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.47), -0.137 (0.67), -0.126 (2.56), -0.114 (2.70), -0.101 (0.78), -0.054 (0.41), -0.008 (3.63), 0.008 (3.13), 0.146 (0.41), 0.274 (0.73), 0.284 (1.96), 0.288 (2.12), 0.294 (1.24), 0.304 (2.55), 0.308 (2.37), 0.318 (0.93), 0.470 (0.54), 0.489 (0.75), 1.356 (0.89), 1.562 (0.83), 1.579 (2.43), 1.596 (2.42), 1.613 (0.84), 1.881 (10.37), 2.059 (1.74), 2.073 (0.95), 2.205 (13.73), 2.367 (0.46), 2.524 (0.97), 2.644 (16.00), 2.670 (0.52), 2.711 (0.47), 4.023 (1.73), 4.040 (3.51), 4.057 (1.72), 7.662 (4.00), 7.683 (4.65), 7.897 (1.35), 8.004 (4.50), 8.025 (4.09), 8.498 (2.89), 9.603 (2.32).

實施例 223

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



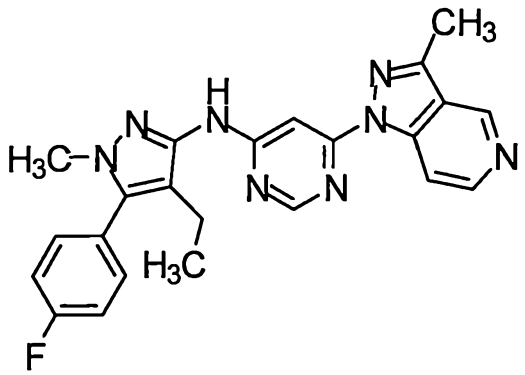
微波小瓶中加入 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 456 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶(123 mg, 502 μmol)與酚鈉 (63.5 mg, 547 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.26 mg, 6.84 μmol) 與 XantPhos (7.92 mg, 13.7 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化 ，取得所欲產物 (105 mg, 51% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

1H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.19), 0.007 (0.79), 0.892 (3.29), 0.908 (7.42), 0.922 (3.26), 2.321 (0.71), 2.336 (2.01), 2.351 (1.95), 2.366 (0.72), 2.633 (16.00), 3.688 (13.85), 7.374 (2.05), 7.378 (1.07), 7.388 (1.01), 7.392 (4.22), 7.397 (0.90), 7.406 (0.81), 7.410 (2.41), 7.463 (0.53), 7.466 (0.53), 7.478 (0.41), 7.496 (1.05), 7.524 (2.46), 7.529 (1.03), 7.535 (2.55), 7.542 (2.08), 7.549 (0.83), 7.553 (1.79), 7.579 (1.86), 7.588 (1.79), 7.596 (1.75), 7.605 (1.79), 8.560 (2.81), 8.657 (2.04), 8.660 (2.06), 8.666 (1.99), 8.669 (1.85), 9.015 (1.97), 9.018 (1.97), 9.033 (1.89), 9.035 (1.73), 9.435 (1.86).

實施例 224

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



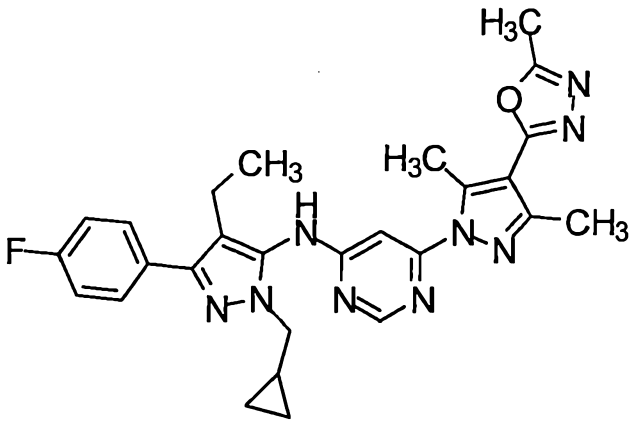
微波小瓶中加入 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶(123 mg, 502 μmol)與酚鈉 (63.5 mg, 547 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.92 mg, 13.7 μmol)、XantPhos (6.26 mg, 6.84 μmol)及 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 456 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。90°C 浴溫下攪拌反應混合物整夜。冷卻至周溫後將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (5 mg, 2% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.63 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.120 (0.44), -0.007 (4.92), 0.006 (3.32), 0.117 (0.44), 0.887 (3.48), 0.902 (7.95), 0.917 (3.58), 0.995 (0.65), 2.316 (0.74), 2.331 (2.09), 2.346 (2.06), 2.362 (1.36), 2.519 (1.32), 2.523 (0.94), 2.636 (0.86), 2.670 (16.00), 2.675 (3.47), 2.711 (0.68), 3.401 (1.00), 3.682 (14.85), 7.285 (0.67), 7.293 (0.47), 7.308 (0.47), 7.372 (2.29), 7.390 (4.58), 7.408 (2.58), 7.494 (1.06), 7.505 (0.79), 7.520 (2.85), 7.531 (2.85), 7.538 (2.36), 7.544 (0.98), 7.549 (1.98), 8.556 (1.06), 8.568 (4.18), 8.570 (4.27), 8.574 (6.62), 8.578 (3.12), 8.586 (1.47), 8.636 (0.48), 8.648 (0.48), 8.814 (0.58), 9.191 (4.15), 9.193 (4.05), 9.231 (0.53), 9.469 (1.64).

實施例 225

N-[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



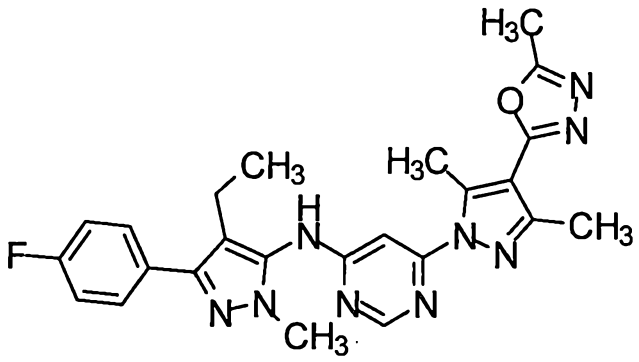
以柏傑士(Burgess)試劑(59.9 mg, 251 µmol)處理 N'-乙醯基-1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-卡肼(95.4 mg, 179 µmol)於四氫呋喃 (2.5 ml, 31 mmol)之溶液及在周溫下攪拌整夜。混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化，取得所欲產物 (49.1 mg, 53%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.304 (3.03), 0.314 (3.14), 0.442 (3.39), 0.462 (3.52), 0.983 (4.25), 1.002 (8.98), 1.020 (4.39), 1.181 (0.53), 1.193 (0.96), 1.200 (0.95), 1.212 (1.37), 1.231 (1.03), 1.426 (1.76), 2.369 (0.43), 2.469 (4.21), 2.571 (16.00), 2.973 (15.38), 3.808 (2.47), 3.822 (2.48), 3.991 (0.85), 7.258 (2.62), 7.280 (5.38), 7.302 (3.05), 7.692 (2.55), 8.543 (0.55), 9.489 (0.41).

實施例 226

6-[3,5-二甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



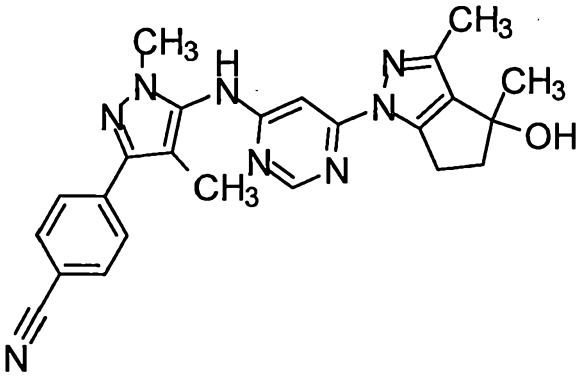
以柏傑士試劑(44.2 mg, 185 μmol)處理 N'-乙醯基-1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-卡肼(65.1 mg, 132 μmol)於四氫呋喃 (2.5 ml, 31 mmol)之溶液及在周溫下攪拌整夜。混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0 - 19.75 min = 100% B, 19.75 - 23.00 min = 90% B)純化，取得所欲產物 (20.0 mg, 29%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.94 min; MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.52), 0.146 (0.42), 0.978 (4.01), 0.997 (8.45), 1.015 (4.11), 1.234 (0.60), 1.760 (0.46), 1.904 (0.83), 2.328 (0.98), 2.366 (0.81), 2.473 (5.09), 2.573 (16.00), 2.670 (1.02), 2.710 (0.79), 2.773 (1.00), 2.976 (15.46), 3.602 (0.50), 3.652 (10.06), 7.251 (2.32), 7.273 (4.78), 7.295 (2.73), 7.654 (1.81), 7.668 (2.50), 7.687 (1.79), 8.560 (0.75), 9.544 (0.94).

實施例 227

4-[5-({6-[(±)-4-羥基-3,4-二甲基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-1(4H)-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (外消旋物)



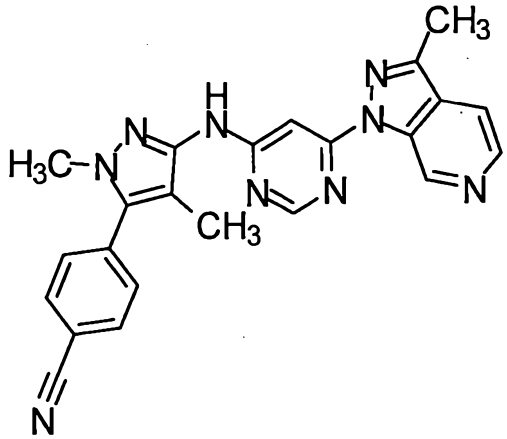
將 4-(1,4-二甲基-5-{[6-(3-甲基-4-側氧基-5,6-二氫環戊並[c]吡唑-1(4H)-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (15.5 mg, 36.5 μmol)溶於四氫呋喃 (0.5 mL)中及以水浴冷卻。加入溴化甲基鎂(150 μl, 1.0 m, 150 μmol)溶液。攪拌 30 分鐘後加入第二份溴化甲基鎂(80μL, 1.0 m, 80 μmol)及再攪拌反應混合物 20 分鐘。在藉由小心添加飽和水性氯化銨溶液淬熄及以醋酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 10 g, 二氯甲烷/甲醇梯度 98/2 至 96/4)純化，取得所欲產物 (4.8 mg, 27% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.120 (0.45), -0.007 (5.87), 0.007 (2.99), 1.235 (1.85), 1.451 (7.02), 1.478 (1.26), 2.067 (16.00), 2.079 (1.69), 2.201 (2.52), 2.362 (0.72), 2.438 (1.22), 2.448 (1.26), 2.456 (1.41), 2.465 (2.24), 2.606 (0.82), 2.635 (0.73), 2.976 (0.56), 2.997 (1.78), 3.010 (0.72), 3.020 (0.52), 3.103 (0.68), 3.120 (0.80), 3.129 (0.82), 3.147 (0.65), 3.568 (0.42), 3.690 (8.44), 4.966 (3.34), 5.754 (2.18), 7.899 (12.87), 8.432 (0.72), 9.453 (1.03).

實施例 228

4-(1,4-二甲基-3-{[6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



在氬氛圍下將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶 (82.8 mg, 337 μmol)與酚鈉 (53.3 mg, 459 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (0.88 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.21 mg, 4.59

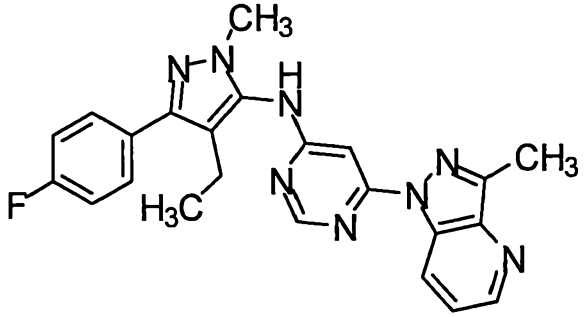
μmol)、XantPhos (5.32 mg, 9.19 μmol)及 4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (65.0 mg, 306 μmol) 並使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及濃縮。再溶於二甲基亞碸中、過濾 及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (41 mg, 32% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.67 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.10), 0.008 (1.07), 1.920 (13.57), 2.636 (15.68), 3.771 (16.00), 5.755 (2.88), 7.551 (1.05), 7.719 (4.31), 7.740 (4.98), 7.892 (1.98), 7.895 (2.07), 7.905 (2.08), 7.908 (2.15), 8.016 (5.06), 8.037 (4.34), 8.465 (3.26), 8.479 (3.09), 8.618 (3.47), 9.567 (2.80), 10.063 (3.51).

實施例 229

N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



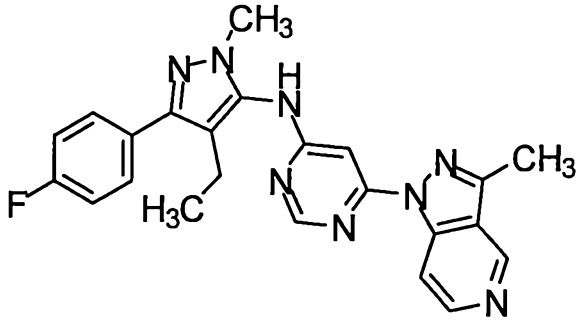
在氬氛圍下將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶 (123 mg, 502 μmol)與酚鈉 (79.4 mg, 684 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.26 mg, 6.84 μmol)、XantPhos (7.92 mg, 13.7 μmol)與 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 456 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及濃縮。再溶於二甲基亞碸中、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (141 mg, 72% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.08 min; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (1.05), 0.993 (6.42), 1.012 (13.68), 1.031 (6.35), 1.567 (0.61), 2.476 (2.56), 2.622 (5.06), 2.631 (6.29), 2.673 (0.52), 3.672 (16.00), 5.756 (5.27), 7.260 (3.52), 7.269 (1.80), 7.271 (1.81), 7.282 (6.78), 7.295 (1.54), 7.304 (3.73), 7.313 (1.26), 7.342 (0.45), 7.354 (0.54), 7.370 (0.54), 7.383 (0.54), 7.400 (0.41), 7.462 (0.52), 7.466 (0.53), 7.506 (0.60), 7.526 (0.69), 7.545 (0.48), 7.584 (4.03), 7.595 (4.06), 7.605 (3.96), 7.616 (4.06), 7.628 (0.54), 7.639 (0.56), 7.649 (0.69), 7.660 (1.14), 7.673 (2.43), 7.688 (3.13), 8.587 (1.18), 8.664 (3.82), 8.667 (3.89), 8.675 (3.72), 8.678 (3.46), 8.785 (0.56), 8.787 (0.54), 8.993 (4.20), 8.997 (4.12), 9.014 (4.07), 9.018 (3.70), 9.467 (2.33).

實施例 230

N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-胺



在氬氛圍下將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶 (123 mg, 502 μmol)與酚鈉 (79.4 mg, 684 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.26 mg, 6.84 μmol)、XantPhos (7.92 mg, 13.7 μmol)及 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (100 mg, 456 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及濃縮。再溶於二甲基亞碸中、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (31 mg, 16% 產率)。

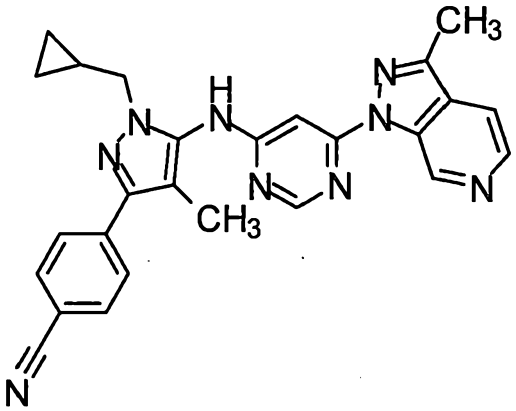
LC-MS (方法 10): Rt = 1.61 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.19), -0.008 (9.97),

0.008 (10.01), 0.146 (1.15), 0.986 (6.24), 1.004 (13.91), 1.023 (6.52), 2.328 (1.85), 2.366 (1.48), 2.664 (6.56), 2.675 (9.07), 2.710 (1.93), 3.664 (16.00), 5.754 (6.93), 7.257 (3.41), 7.280 (6.77), 7.302 (3.86), 7.351 (0.70), 7.502 (0.86), 7.522 (1.15), 7.541 (0.62), 7.683 (3.20), 8.542 (2.87), 8.557 (6.03), 8.583 (9.48), 8.598 (5.33), 8.636 (1.39), 8.650 (1.03), 8.815 (1.07), 9.198 (4.72), 9.231 (1.15), 9.493 (1.72).

實施例 231

4-[1-(氯丙基甲基)-4-甲基-5-{[6-(3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



在氬氛圍下，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[3,4-c]吡啶(161 mg, 654 μmol)與酚鈉 (104 mg, 892 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.7 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.17 mg, 8.92 μmol)、XantPhos (10.3 mg, 17.8 μmol)及 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (150 mg, 594 μmol)並使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及濃縮。再溶於二甲基亞碸中、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (90 mg, 33% 產率)。

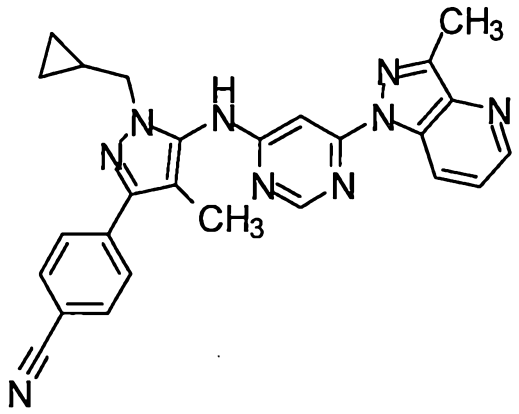
LC-MS (方法 10): Rt = 1.94 min; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.320 (2.95), 0.331 (3.20), 0.440 (2.96), 0.460 (3.12), 1.201 (0.45), 1.212 (0.83), 1.220 (0.80), 1.231 (1.29), 1.243 (0.77), 1.250 (0.78), 2.096 (16.00), 2.616 (2.95), 2.632 (2.05), 2.671 (0.50), 3.894 (2.66), 3.911 (2.60), 5.755 (6.76), 7.898 (2.93), 7.906 (2.85), 7.920

(8.28), 7.932 (4.98), 7.953 (1.47), 8.474 (3.37), 8.487 (3.27), 8.627 (0.52), 9.543 (0.66), 10.038 (4.00).

實施例 232

4-[1-(氯丙基甲基)-4-甲基-5-{[6-(3-甲基-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



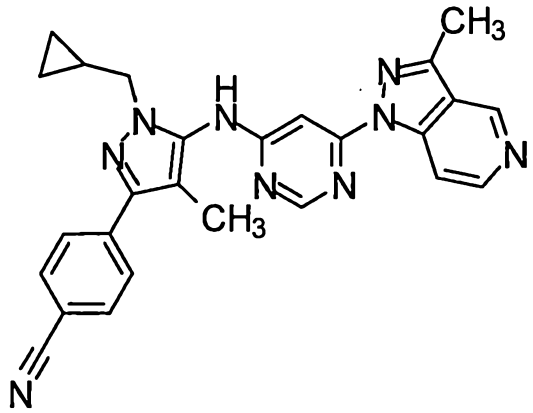
在氬氛圍下，將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑並[4,3-b]吡啶 (161 mg, 654 µmol)與酚鈉 (104 mg, 892 µmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.7 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.17 mg, 8.92 µmol)、XantPhos (10.3 mg, 17.8 µmol)與 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (150 mg, 594 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及濃縮。再溶於二甲基亞碸中、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (196 mg, 71% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.11 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.318 (3.64), 0.329 (3.92), 0.439 (3.57), 0.459 (3.74), 1.199 (0.52), 1.212 (0.97), 1.219 (0.97), 1.230 (1.41), 1.248 (0.94), 2.094 (16.00), 2.617 (3.89), 2.671 (0.62), 3.890 (3.19), 3.907 (3.18), 5.755 (7.17), 7.341 (0.45), 7.382 (0.55), 7.462 (0.83), 7.475 (0.51), 7.580 (1.11), 7.585 (1.64), 7.591 (1.33), 7.596 (1.75), 7.606 (1.73), 7.612 (1.40), 7.617 (1.66), 7.790 (0.43), 7.898 (1.99), 7.919 (8.20), 7.929 (5.66), 7.950 (1.74), 8.581 (0.79), 8.664 (2.61), 8.667 (2.48), 8.674 (2.62), 8.994 (2.19), 9.015 (2.18), 9.521 (1.07).

實施例 233

4-[1-(氯丙基甲基)-4-甲基-5-{[6-(3-甲基-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



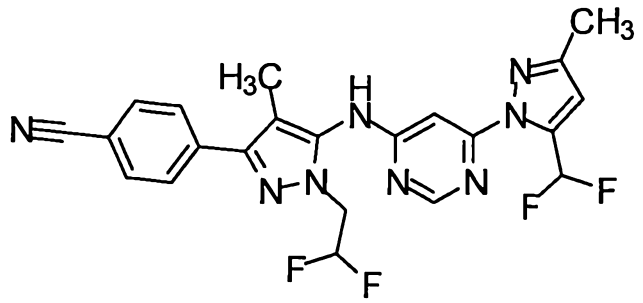
在氬氛圍下，將 1-(6-氯嘧啶-4-yl)-3-甲基-1H-吡唑並[4,3-c]吡啶 (161 mg, 654 μmol)與酚鈉 (104 mg, 892 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.7 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.17 mg, 8.92 μmol)、XantPhos (10.3 mg, 17.8 μmol)與 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (150 mg, 594 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 90°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及濃縮。再溶於二甲基亞碸中、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 7)純化，取得所欲產物 (31 mg, 11% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.66 min; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.97), 0.008 (1.60), 0.315 (3.09), 0.327 (3.22), 0.437 (3.16), 0.456 (3.20), 1.195 (0.52), 1.208 (0.92), 1.214 (0.89), 1.226 (1.36), 1.245 (0.83), 1.257 (0.41), 1.435 (0.46), 2.035 (0.56), 2.089 (16.00), 2.525 (1.53), 2.657 (3.01), 2.711 (0.70), 3.888 (2.65), 3.904 (2.50), 5.755 (7.43), 7.382 (0.43), 7.461 (0.43), 7.466 (0.44), 7.805 (0.41), 7.898 (1.88), 7.919 (8.69), 7.927 (5.13), 7.949 (1.39), 8.539 (1.92), 8.541 (1.89), 8.554 (3.79), 8.556 (3.79), 8.583 (6.09), 8.597 (3.45), 9.196 (2.73), 9.548 (0.65).

實施例 234

4-[1-(2,2-二氟乙基)-5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



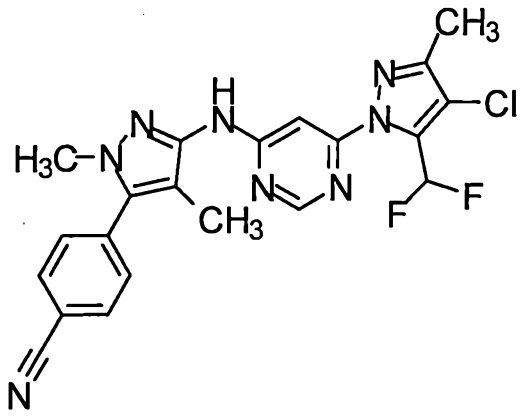
微波小瓶中加入 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (84.8 mg, 347 μmol)、4-[5-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (100 mg, 381 μmol)與酚鈉 (44.3 mg, 381 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.13 mg, 4.51 μmol)與 Xantphos (6.02 mg, 10.4 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)純化，取得所欲產物 (73.0 mg, 43%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.11 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 471 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.007 (1.00), 0.006 (0.74), 1.078 (1.39), 1.092 (2.81), 1.106 (1.40), 1.989 (0.59), 2.069 (16.00), 2.294 (2.37), 3.363 (0.48), 3.377 (1.39), 3.391 (1.37), 3.405 (0.46), 4.523 (0.82), 6.258 (0.53), 6.360 (0.54), 6.368 (1.07), 6.375 (0.56), 6.477 (0.51), 6.794 (2.54), 7.713 (1.09), 7.822 (2.22), 7.924 (13.28), 8.503 (0.57), 9.657 (0.74).

實施例 235

4-[3-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈

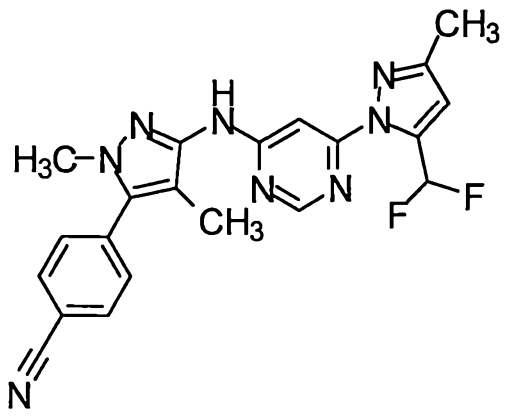


微波小瓶中加入 4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (55.0 mg, 259 μmol)、4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (79.5 mg, 285 μmol)與酚鈉 (33.1 mg, 285 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.8 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.56 mg, 3.89 μmol)與 XantPhos (4.50 mg, 7.77 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (21.7 mg, 18% 產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.75), 0.008 (0.72), 1.892 (10.29), 2.288 (14.30), 2.328 (0.55), 2.523 (0.67), 3.743 (16.00), 7.461 (0.56), 7.702 (4.28), 7.723 (4.91), 7.901 (1.22), 8.007 (4.86), 8.028 (4.62), 8.033 (3.42), 8.164 (1.08), 8.510 (2.45), 9.745 (1.38).

實施例 236

4-[3-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈

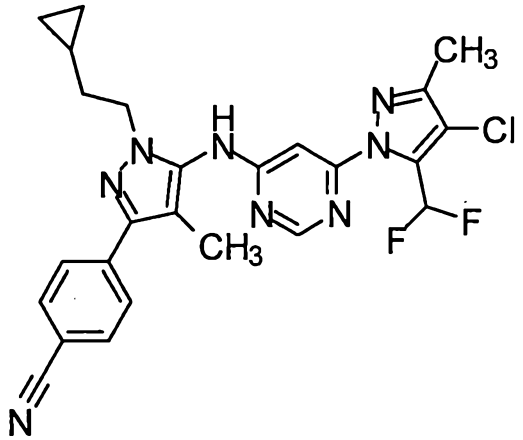


微波小瓶中加入 4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (55.0 mg, 259 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (69.7 mg, 285 μmol)與酚鈉 (33.1 mg, 285 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.8 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.56 mg, 3.89 μmol)與 XantPhos (4.50 mg, 7.77 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 1)純化，取得所欲產物 (29.8 mg, 27% 產率)。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.52), 0.008 (0.60), 1.890 (11.52), 2.296 (13.68), 3.747 (16.00), 6.774 (3.85), 7.439 (0.91), 7.691 (1.24), 7.704 (4.25), 7.725 (4.89), 7.827 (2.44), 7.963 (1.06), 8.007 (4.89), 8.028 (4.25), 8.483 (2.84), 9.637 (1.96).

實施例 237

4-[5-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (50.0 mg, 188 μmol)、4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (57.6 mg, 206 μmol)與酚鈉 (24.0 mg, 206 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.6 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.58 mg, 2.82 μmol)與 XantPhos (3.26 mg, 5.63 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫

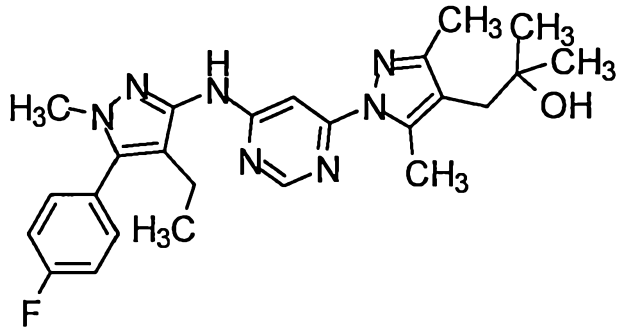
後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (7.5 mg, 8% 產率)。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.62 min; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.058 (3.54), -0.049 (3.54), -0.008 (1.29), 0.146 (0.17), 0.306 (2.16), 0.326 (2.29), 0.620 (0.86), 1.630 (1.06), 1.647 (2.95), 1.665 (2.85), 1.682 (1.04), 2.061 (16.00), 2.280 (1.55), 2.323 (0.95), 2.328 (0.91), 2.346 (0.41), 2.367 (0.50), 2.670 (0.48), 2.711 (0.39), 4.040 (1.88), 7.298 (0.19), 7.900 (13.30), 8.032 (2.16), 8.164 (0.99), 8.519 (0.35), 9.652 (0.32).

實施例 238

1-[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2-甲基丙-2-醇



0°C 下以溴(甲基)鎂 (1.9 ml, 1.0 M 於四氫呋喃, 1.9 mmol)處理[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(257 mg, 538 μmol)於四氫呋喃 (10 ml, 130 mmol)之溶液。0°C 下攪拌混合物 30 分鐘，再使其回溫至室溫。留置整夜。加入另 3.5 當量之溴(甲基)鎂 (0.63 mL, 1.88 mmol, 3.0 M 於二乙醚)及在周溫下攪拌 1 小時。混合物以飽和水性氯化銨溶液稀釋及以醋酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機相透過硫酸鈉乾燥、減壓下濃縮及將粗產物藉由在矽凝膠 (二氯甲烷/甲醇 20:1, 管柱: Biotage SNAP Ultra 10 g)上快速層析純化，取得所欲產物 (75.0 mg, 30%)。

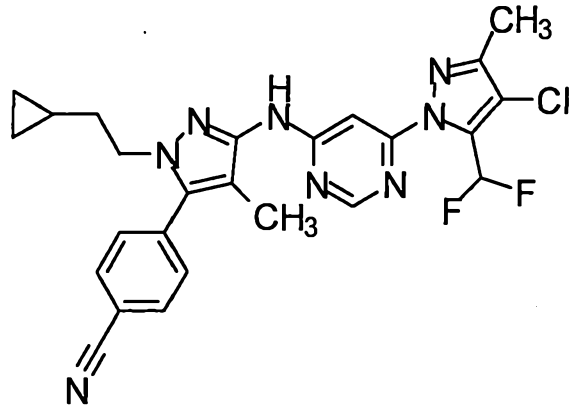
LC-MS (方法 10): Rt = 2.01 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.870 (2.60), 0.889 (5.71),

0.908 (2.64), 1.073 (1.43), 1.091 (16.00), 1.108 (1.45), 2.171 (9.63), 2.282 (0.71), 2.300 (1.97), 2.319 (1.95), 2.338 (0.69), 2.433 (4.17), 2.567 (9.32), 3.357 (0.69), 3.375 (1.49), 3.392 (1.66), 3.409 (1.28), 3.649 (11.66), 7.328 (1.84), 7.356 (1.28), 7.378 (2.83), 7.400 (1.70), 7.498 (1.68), 7.512 (1.95), 7.519 (1.64), 7.533 (1.26), 8.434 (2.44), 9.301 (0.78).

實施例 239

4-[3-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



微波小瓶中加入 4-[3-胺基-1-(2-氯丙基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈 (44.0 mg, 165 μmol)、4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (50.7 mg, 182 μmol)與酚鈉 (21.1 mg, 182 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.5 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.27 mg, 2.48 μmol)與 XantPhos (2.87 mg, 4.96 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸及藉由製備性 HPLC (方法 8)純化，取得所欲產物 (8 mg, 10% 產率)。

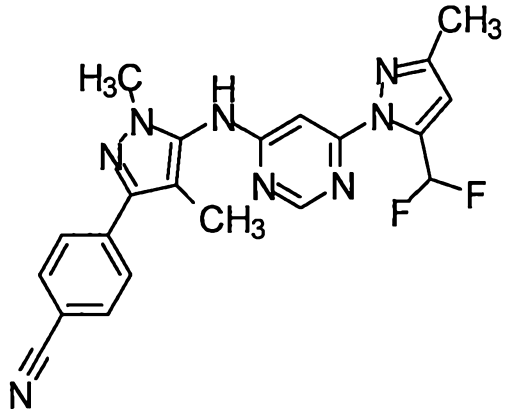
LC-MS (方法 11): Rt = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.134 (0.86), -0.123 (3.42), -0.120 (3.41), -0.111 (3.65), -0.098 (1.03), -0.008 (2.00), 0.008 (2.23), 0.278 (0.91), 0.288 (2.56), 0.291 (2.78), 0.298 (1.55), 0.308 (3.12), 0.312 (2.98), 0.322 (1.03), 0.474 (0.70), 0.492 (0.97), 0.511 (0.60), 1.563 (1.07), 1.581 (3.15), 1.598 (3.15), 1.614 (1.10), 1.886 (10.00), 2.268 (16.00), 2.328 (0.42), 2.523 (0.97),

2.670 (0.43), 4.031 (2.14), 4.047 (4.44), 4.064 (2.13), 7.667 (5.53), 7.688 (6.25), 7.910 (1.54), 8.007 (6.07), 8.028 (5.44), 8.041 (3.54), 8.173 (1.37), 8.521 (3.16), 9.805 (1.84).

實施例 240

4-[5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



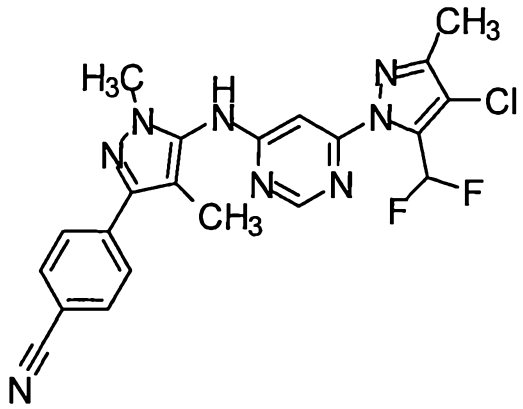
微波小瓶中加入 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (65.0 mg, 306 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (74.9 mg, 306 μmol)與酚鈉 (39.1 mg, 337 μmol)並將內容物懸浮 於 1,4-二噁烷 (0.95 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.21 mg, 4.59 μmol)與 XantPhos (5.32 mg, 9.19 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 1)純化，取得所欲產物 (20.4 mg, 16% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.97), 0.008 (2.94), 2.076 (16.00), 2.289 (2.27), 2.327 (0.73), 2.367 (0.53), 2.670 (0.53), 2.710 (0.54), 3.701 (7.40), 6.792 (2.54), 7.682 (1.13), 7.818 (2.36), 7.900 (12.74), 7.954 (1.10), 8.503 (0.53), 9.639 (0.72).

實施例 241

4-[5-({6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



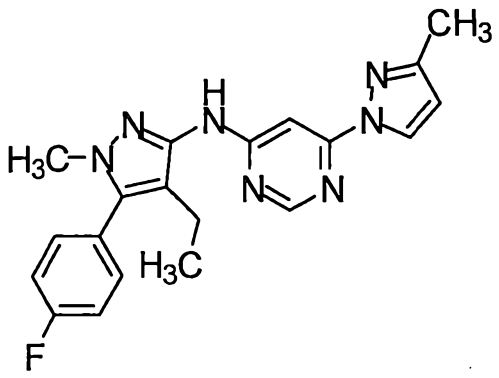
微波小瓶中加入 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (65.0 mg, 306 μmol)、4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (85.5 mg, 306 μmol)與酚鈉 (39.1 mg, 337 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.95 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.21 mg, 4.59 μmol)與 XantPhos (5.32 mg, 9.19 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 6)純化，取得所欲產物 (17 mg, 11% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.19 min; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (2.24), 0.008 (2.35), 2.073 (16.00), 2.284 (1.89), 2.327 (4.16), 3.700 (6.58), 7.817 (0.41), 7.898 (14.12), 7.948 (0.72), 8.014 (0.70), 8.016 (0.78), 8.030 (2.17), 8.162 (0.96), 8.527 (0.40), 9.002 (0.68), 9.719 (0.56).

實施例 242

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



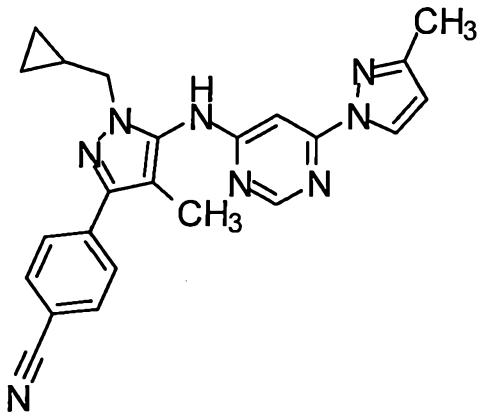
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (97.6 mg, 502 μmol)與酚鈉 (63.5 mg, 547 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.26 mg, 6.84 μmol)、XantPhos (7.92 mg, 13.7 μmol)與 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (100 mg, 456 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，反應混合物以二甲基亞碸稀釋、過濾及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化 ，取得所欲產物 (65 mg, 37% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 378 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.44), 0.008 (0.44), 0.871 (3.56), 0.889 (8.34), 0.908 (3.72), 1.647 (0.36), 2.075 (0.21), 2.274 (13.93), 2.281 (3.25), 2.289 (1.19), 2.308 (2.66), 2.326 (2.62), 2.345 (0.86), 2.670 (0.26), 3.652 (0.42), 3.669 (16.00), 6.386 (2.94), 6.392 (2.98), 6.466 (0.35), 6.472 (0.36), 7.149 (0.46), 7.151 (0.51), 7.270 (0.41), 7.289 (0.58), 7.292 (0.52), 7.308 (2.25), 7.340 (0.32), 7.362 (2.12), 7.367 (0.93), 7.379 (1.20), 7.384 (4.76), 7.401 (1.17), 7.406 (2.79), 7.413 (0.37), 7.488 (0.45), 7.493 (0.23), 7.510 (2.96), 7.515 (1.23), 7.524 (2.98), 7.532 (2.36), 7.540 (0.93), 7.545 (1.96), 8.140 (1.47), 8.437 (2.65), 8.459 (2.70), 8.466 (2.70), 8.540 (0.32), 8.546 (0.32), 8.674 (0.33), 8.676 (0.35), 9.432 (2.27).

實施例 243

4-[1-(氯丙基甲基)-4-甲基-5-{[6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



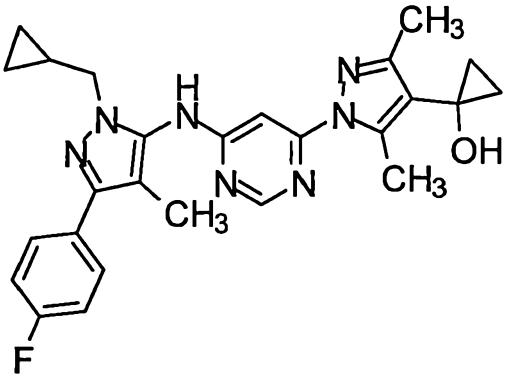
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (84.8 mg, 436 μmol)與酚鈉 (55.2 mg, 476 μmol) 並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.1 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.88 mg, 11.9 μmol)、XantPhos (5.44 mg, 5.94 μmol)與 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (100 mg, 396 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾、以二甲基亞碸稀釋及藉由製備性 HPLC (方法 2)純化，取得所欲產物 (40 mg, 24% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 411 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.008 (1.05), 0.305 (2.67), 0.315 (2.89), 0.429 (2.77), 0.449 (2.99), 1.176 (0.40), 1.189 (0.77), 1.195 (0.77), 1.207 (1.13), 1.219 (0.78), 1.226 (0.77), 1.238 (0.43), 1.647 (0.52), 2.072 (16.00), 2.260 (2.76), 2.281 (1.57), 3.870 (2.38), 3.886 (2.43), 6.405 (2.22), 7.368 (0.43), 7.385 (0.45), 7.398 (0.52), 7.893 (1.50), 7.913 (8.38), 7.921 (5.38), 7.943 (1.56), 8.467 (4.06), 8.473 (4.03), 9.523 (0.54).

實施例 244

1-[1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]環丙醇



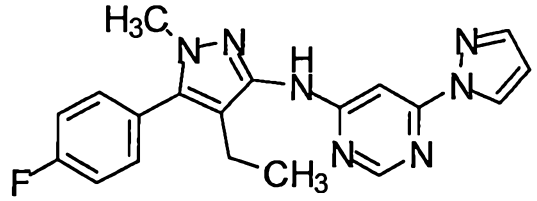
在氬氛圍下將四氫呋喃 (2.0 ml, 25 mmol)中之異丙氧化鈦(300 µl, 1.0 mmol) 於 Schlenk 管中。-18°C 下加入四氫呋喃 (3.1 ml, 1.0 M, 3.1 mmol)中之溴化乙基鎂 1.0 M 溶液。-18°C 下攪拌混合物 30 分鐘、隨後加入 1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (250 mg, 100% 純度, 511 µmol)於 1.5 mL 四氫呋喃中之溶液及周溫下攪拌所得混合物整夜。混合物以飽和水性氯化銨溶液與水稀釋 及以醋酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機相以水、鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min = 100% B, 19.75-23.00min = 90% B)及隨後在矽凝膠上進行快速層析純化，取得 44.2 mg (18%)所欲產物以及(±)-1-[1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-1-醇(外消旋) (41.5 mg, 16%)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.03 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.289 (2.61), 0.300 (2.83), 0.420 (2.56), 0.439 (2.71), 0.648 (3.43), 0.930 (1.45), 0.941 (3.86), 0.957 (1.27), 1.158 (1.74), 1.176 (3.65), 1.193 (2.48), 1.211 (0.69), 1.989 (5.99), 2.004 (14.99), 2.262 (3.44), 2.714 (16.00), 3.826 (2.54), 3.843 (2.51), 4.003 (0.47), 4.021 (1.36), 4.039 (1.35), 4.057 (0.45), 5.479 (4.01), 7.252 (2.08), 7.274 (4.26), 7.296 (2.32), 7.714 (1.64), 7.728 (2.16), 7.733 (2.12), 7.748 (1.54), 8.467 (0.77), 9.361 (0.72).

實施例 245

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



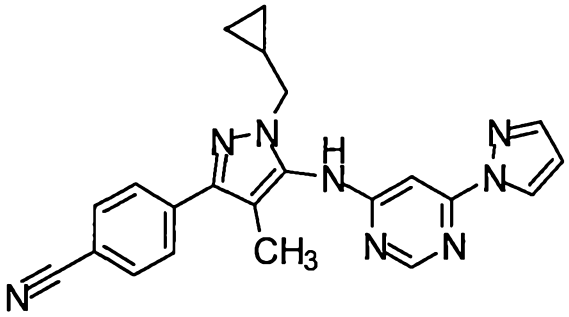
微波小瓶中加入 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (80.0 mg, 365 μmol)、4-氯-6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶 (72.5 mg, 401 μmol)與酚鈉 (46.6 mg, 401 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.34 mg, 4.74 μmol)與 XantPhos (6.33 mg, 10.9 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物濃縮及藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 40/60)純化，取得所欲產物 (57 mg, 42% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (8.13), 0.008 (4.15), 0.014 (0.56), 0.146 (0.52), 0.869 (3.68), 0.888 (8.25), 0.906 (3.57), 2.296 (1.03), 2.314 (2.75), 2.333 (2.92), 2.351 (0.81), 2.367 (0.52), 2.524 (2.54), 2.670 (0.61), 2.710 (0.50), 3.665 (16.00), 6.578 (2.31), 6.582 (2.49), 6.585 (2.51), 6.589 (2.17), 7.360 (2.14), 7.366 (1.03), 7.382 (4.65), 7.405 (2.87), 7.425 (1.79), 7.509 (2.69), 7.514 (1.29), 7.522 (2.98), 7.531 (2.32), 7.539 (1.06), 7.545 (1.94), 7.856 (2.75), 7.859 (2.66), 8.482 (2.39), 8.587 (2.60), 8.592 (2.45), 8.594 (2.37), 9.524 (2.63).

實施例 246

4-[1-(氯丙基甲基)-4-甲基-5-{[6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



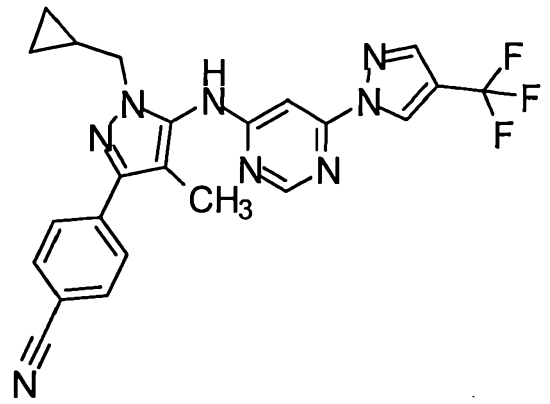
微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (80.0 mg, 317 μmol)、4-氯-6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶 (63.0 mg, 349 μmol)與酚鈉 (40.5 mg, 349 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.9 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.77 mg, 4.12 μmol)與 XantPhos (5.50 mg, 9.51 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物濃縮及藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 25 g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 40/60)純化，取得所欲產物 (27 mg, 21% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 397 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.28), -0.008 (3.77), 0.008 (2.72), 0.146 (0.29), 0.300 (2.23), 0.311 (2.29), 0.422 (2.26), 0.442 (2.28), 1.157 (0.26), 1.175 (0.61), 1.193 (0.76), 1.202 (0.87), 1.234 (0.44), 1.989 (0.47), 2.036 (0.43), 2.069 (16.00), 2.328 (0.29), 2.367 (0.25), 2.524 (1.23), 2.670 (0.31), 2.710 (0.26), 3.875 (2.12), 3.892 (2.01), 5.754 (2.21), 6.595 (1.92), 7.855 (0.59), 7.890 (1.56), 7.912 (8.79), 7.918 (6.26), 7.940 (1.05), 8.508 (0.38), 8.593 (2.77), 8.599 (2.72), 9.616 (0.65).

實施例 247

4-[1-(氯丙基甲基)-4-甲基-5-({6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



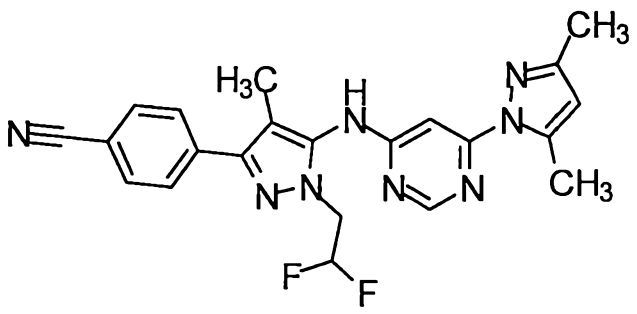
微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (80.0 mg, 317 μmol)、4-氯-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (140 mg, 62% 純度, 349 μmol)與酚鈉 (40.5 mg, 349 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.9 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.77 mg, 4.12 μmol)與 XantPhos (5.50 mg, 9.51 μmol 及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物濃縮及藉由快速管柱層析 (KP Sil 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 40/60)純化殘留物，取得所欲產物 (37 mg, 24% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.26 min; MS (ESIpos): m/z = 465 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.09), -0.008 (9.41), 0.008 (9.55), 0.146 (1.07), 0.310 (1.92), 0.424 (1.87), 0.445 (1.89), 1.193 (0.75), 1.434 (0.32), 1.988 (0.69), 2.069 (16.00), 2.327 (1.17), 2.366 (0.83), 2.669 (1.23), 2.710 (0.93), 3.879 (1.57), 5.754 (3.55), 7.912 (9.25), 8.343 (0.29), 8.552 (0.29), 9.185 (3.33), 9.768 (0.32).

實施例 248

4-[1-(2,2-二氟乙基)-5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



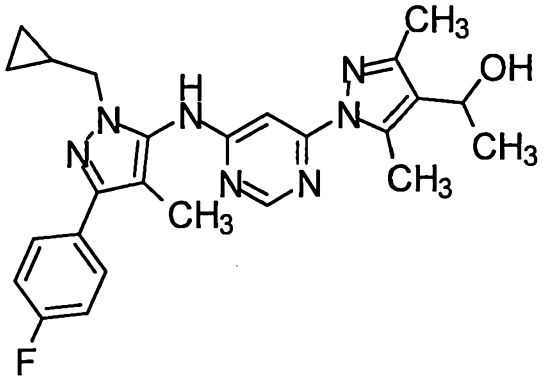
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (72.3 mg, 347 μmol)、 4-[5-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (100 mg, 381 μmol) 與酚鈉 (44.3 mg, 381 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml, 29 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.13 mg, 4.51 μmol)與 Xantphos (6.02 mg, 10.4 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (64.0 mg, 38%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.20), 0.008 (1.44), 2.065 (11.96), 2.183 (4.62), 2.633 (10.27), 2.654 (1.02), 4.477 (0.51), 4.513 (0.94), 4.545 (0.51), 6.154 (2.42), 6.228 (0.50), 6.356 (0.47), 6.365 (0.99), 6.374 (0.50), 6.502 (0.46), 7.921 (16.00), 8.469 (1.04), 9.481 (1.76).

實施例 249

(±)-1-[1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇(外消旋)



以硼氫化鈉(2.14 mg, 56.5 μmol)處理 1-[1-(6-{[1-(氯丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (51.9 mg, 113 μmol)於甲醇 (2.0 ml, 49 mmol)之溶液。周溫下攪拌混合物 30 分鐘。混合物以 1 mL 水稀釋及藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流量: 50 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.01% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00-5.00 min = 10% B, 6.50 min = 20% B, 17.0-19.75 min =

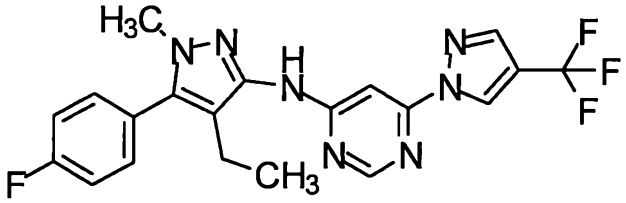
100% B, 19.75-23.00min = 90% B)及隨後在矽凝膠 (管柱: SNAP KP-Sil 10 g, 二氯甲烷/醋酸乙酯)上快速層析純化，取得 17.1 mg (33%)所欲產物。

LC-MS (方法 11): Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.63), 0.008 (0.77), 0.291 (2.36), 0.302 (2.61), 0.420 (2.30), 0.440 (2.46), 1.175 (0.85), 1.182 (0.66), 1.194 (1.04), 1.206 (0.63), 1.212 (0.64), 1.232 (0.52), 1.320 (4.71), 1.336 (4.82), 2.003 (14.03), 2.234 (2.91), 2.631 (16.00), 3.824 (2.35), 3.841 (2.31), 4.765 (0.79), 4.773 (0.87), 4.782 (0.83), 4.789 (0.85), 4.909 (2.09), 4.916 (1.97), 5.754 (0.71), 7.251 (2.08), 7.273 (4.26), 7.295 (2.30), 7.712 (1.53), 7.726 (1.98), 7.732 (1.91), 7.746 (1.43), 8.453 (0.70), 9.345 (0.74).

實施例 250

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (160 mg, 730 μmol)、4-氯-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (322 mg, 62% 純度, 803 μmol)與酚鈉 (93.2 mg, 803 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.1 mL)中。 以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (8.69 mg, 9.49 μmol)與 XantPhos (12.7 mg, 21.9 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物濃縮及藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 25g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 90/10 至 40/60) 純化殘留物，取得所欲產物 (144 mg, 43% 產率)。

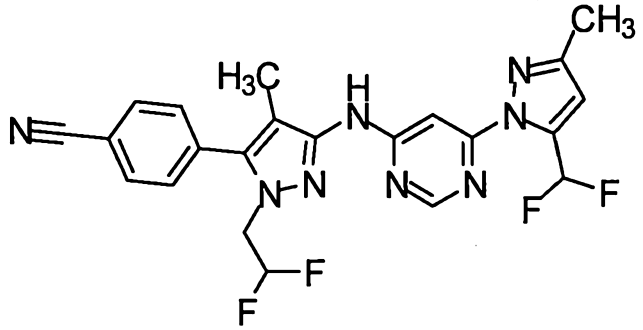
LC-MS (方法 10): Rt = 2.31 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.37), 0.008 (1.45), 0.774 (0.35), 0.844 (0.32), 0.852 (0.20), 0.870 (3.53), 0.889 (8.09), 0.907 (3.54), 1.235 (0.26), 1.398 (1.58), 2.303 (0.77), 2.322 (2.24), 2.340 (2.13), 2.359 (0.70),

2.671 (0.20), 2.711 (0.16), 3.642 (0.45), 3.666 (16.00), 3.752 (0.58), 3.784 (0.65), 5.755 (0.82), 7.330 (0.17), 7.354 (0.28), 7.361 (2.00), 7.366 (0.81), 7.383 (4.57), 7.400 (1.00), 7.406 (2.80), 7.421 (0.40), 7.443 (0.23), 7.511 (3.21), 7.516 (1.93), 7.524 (3.44), 7.533 (2.65), 7.541 (1.13), 7.546 (2.17), 7.584 (0.25), 7.598 (0.19), 7.815 (0.36), 7.818 (0.37), 8.332 (3.69), 8.405 (0.35), 8.414 (0.21), 8.549 (2.43), 8.951 (0.32), 8.953 (0.33), 9.162 (2.92), 9.307 (0.27), 9.730 (1.36).

實施例 251

4-[1-(2,2-二氟乙基)-3-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



微波小瓶中加入 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (73.8 mg, 302 µmol)、4-[3-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈 (87.0 mg, 332 µmol)與酚鈉 (38.5 mg, 332 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.2 ml, 25 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.59 mg, 3.92 µmol)與 Xantphos (5.23 mg, 9.05 µmol)及使反應混合物 再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及透過具 Extrelut 與矽凝膠之管柱(溶劑: 二氯甲烷/醋酸乙酯 20:1)過濾。濾液在減壓下濃縮及藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B) 純化粗產物，取得 36.0 mg (25%)所欲產物。

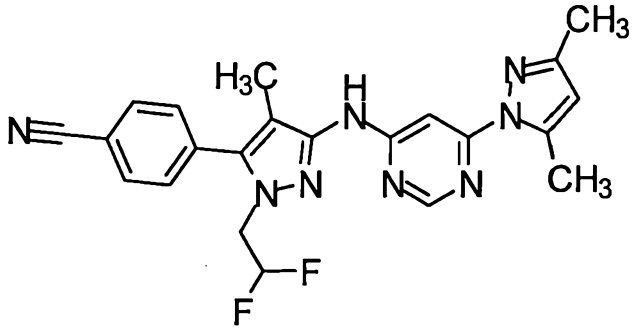
LC-MS (方法 10): Rt = 2.12 min; MS (ESIpos): m/z = 471 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.90), 0.008 (0.90), 1.073 (0.47), 1.091 (0.95), 1.109 (0.47), 1.883 (13.58), 2.292 (16.00), 3.375

(0.51), 3.392 (0.50), 4.414 (1.05), 4.423 (1.16), 4.450 (2.18), 4.459 (2.22), 4.487 (1.12), 4.496 (1.02), 6.158 (0.75), 6.285 (0.73), 6.295 (1.53), 6.304 (0.73), 6.432 (0.69), 6.777 (4.65), 7.573 (0.70), 7.663 (5.08), 7.684 (5.92), 7.691 (1.91), 7.828 (2.91), 7.964 (1.24), 8.022 (5.69), 8.043 (5.13), 8.508 (3.79), 9.787 (3.25).

實施例 252

4-[1-(2,2-二氟乙基)-3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



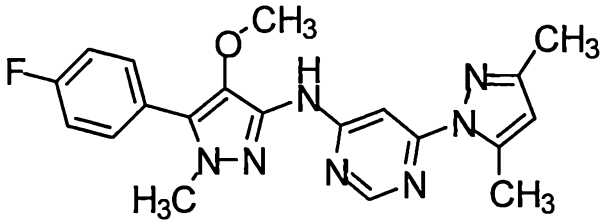
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (62.9 mg, 302 μmol)、 4-[3-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈 (87.0 mg, 332 μmol) 與酚鈉 (38.5 mg, 332 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.2 ml, 25 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.59 mg, 3.92 μmol)與 Xantphos (5.23 mg, 9.05 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (56.0 mg, 38%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.01 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 1.647 (0.48), 1.879 (15.67), 2.074 (3.82), 2.182 (15.31), 2.502 (16.00), 2.625 (14.92), 4.401 (1.18), 4.410 (1.27), 4.437 (2.41), 4.446 (2.43), 4.474 (1.24), 4.482 (1.13), 6.136 (4.01), 6.156 (0.79), 6.284 (0.76), 6.293 (1.52), 6.302 (0.75), 6.430 (0.71), 7.383 (0.41), 7.531 (1.64), 7.657 (4.75), 7.678 (5.11), 8.019 (4.94), 8.039 (4.21), 8.475 (3.99), 9.580 (4.53).

實施例 253

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



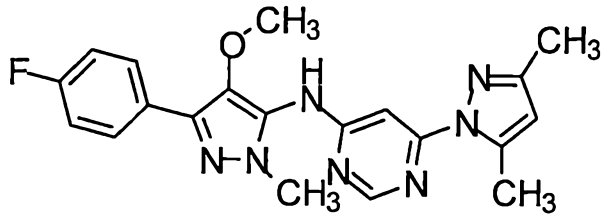
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (49.7 mg, 238 µmol)、 5-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (58.0 mg, 262 µmol)與酚鈉 (30.4 mg, 262 µmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.7 ml, 20 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.84 mg, 3.10 µmol)與 Xantphos (4.14 mg, 7.15 µmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 µm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)純化，取得所欲產物 (35.5 mg, 36%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 2.074 (1.05), 2.176 (11.46), 2.227 (0.49), 2.623 (10.61), 2.663 (0.45), 3.531 (16.00), 3.718 (13.08), 6.130 (3.01), 7.205 (3.65), 7.207 (3.61), 7.364 (1.63), 7.386 (3.53), 7.408 (1.97), 7.592 (2.00), 7.597 (0.96), 7.606 (2.26), 7.614 (1.95), 7.623 (0.83), 7.628 (1.65), 8.448 (2.88), 9.368 (2.12).

實施例 254

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



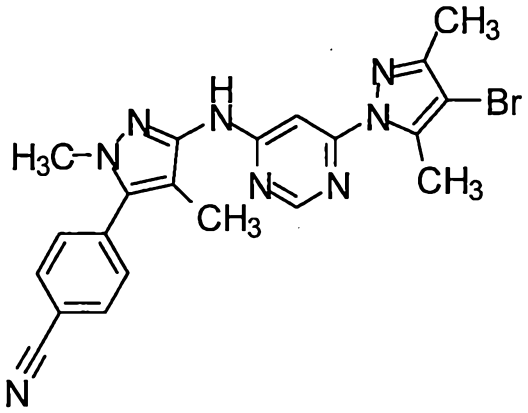
微波小瓶中加入 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (39.4 mg, 189 μmol)、 3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (46.0 mg, 208 μmol)與酚鈉 (24.1 mg, 208 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 ml, 16 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.25 mg, 2.46 μmol)與 Xantphos (3.28 mg, 5.67 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B, 19.66 min = 10% B)純化，取得所欲產物 (32.5 mg, 43%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.04 min; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.84), 0.008 (0.92), 1.091 (0.45), 2.174 (4.04), 2.635 (10.22), 3.615 (8.71), 3.683 (16.00), 6.151 (2.30), 7.236 (1.68), 7.258 (3.44), 7.281 (1.81), 7.868 (1.52), 7.882 (1.74), 7.890 (1.70), 7.904 (1.46), 8.494 (1.20), 9.464 (1.41).

實施例 255

4-(3-{[6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-yl)苯甲腈



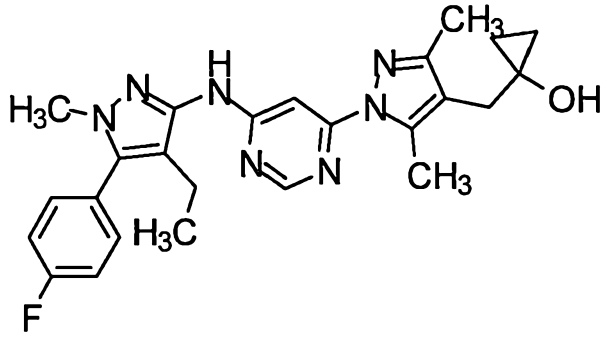
將 4-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (84.0 mg, 218 μmol)溶於乙腈中，周溫下加入 1-溴吡咯啶-2,5-二酮 (46.7 mg, 262 μmol)及攪拌反應混合物整夜。加入水及再攪拌混合物 5 分鐘。 沉澱之固體藉由過濾收集、以水清洗及 40°C 下真空乾燥爐中乾燥整夜。濾液以醋酸乙酯萃取、有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。合併固體及由乙腈/水冷凍乾燥。進一步藉由製備性 HPLC (方法 2)純化，取得所欲產物 (12 mg, 12%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.25 min; MS (ESIpos): m/z = 463 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 1.887 (12.71), 2.221 (14.72), 2.653 (16.00), 2.670 (0.45), 3.736 (15.81), 7.415 (1.20), 7.698 (4.27), 7.719 (4.76), 8.004 (4.72), 8.025 (3.98), 8.491 (2.64), 9.553 (2.35).

實施例 256

1-{[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}環丙醇



在氬氛圍下將四氫呋喃 (2.0 ml, 25 mmol)中之[1-(6-{[4-ethyl-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-yl]胺基}嘧啶-4-yl)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-yl]醋酸乙酯 (235 mg, 90% 純度, 443 μmol)加入 Schlenk 管中。0°C 下加入異丙氧化鈦(140 μl, 490 μmol)與溴化乙基鎂 (1.6 ml, 1.0 M 於四氫呋喃, 1.6 mmol)。0°C 下攪拌混合物 2 小時及在周溫整夜。混合物以飽和氯化銨溶液稀釋。將產生之沉澱過濾掉。濾液以醋酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機相以鹽水清洗、透過硫酸鈉乾燥及減壓下濃縮。粗產物藉由製備性 HPLC (方法: 管柱: Reprosil C18; 10 μm; 125x40 mm / 流量: 75 mL/min / 溶劑: A = 水 (0.1% 甲酸), B = 乙腈/梯度: 0.00 - 5.50 min = 10% B, 17.65 - 19.48 min = 95% B,

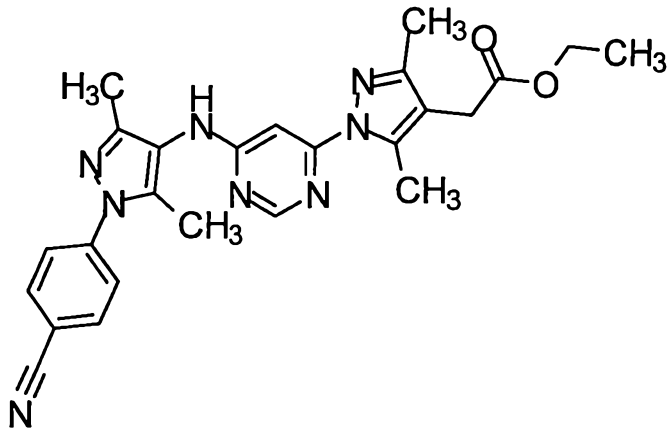
19.66 min = 10% B)純化，取得 5.5 mg (3%)所欲產物以及副產物[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸丙-2-酯。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 0.343 (1.14), 0.353 (3.37), 0.357 (3.13), 0.365 (1.40), 0.509 (1.25), 0.517 (3.14), 0.521 (2.85), 0.531 (0.93), 0.876 (3.50), 0.891 (7.88), 0.906 (3.46), 2.172 (0.44), 2.186 (13.76), 2.290 (0.75), 2.305 (2.13), 2.320 (2.05), 2.334 (0.65), 2.583 (14.04), 2.657 (5.30), 3.651 (16.00), 5.221 (5.06), 7.319 (1.96), 7.361 (2.11), 7.366 (0.78), 7.375 (1.02), 7.379 (4.46), 7.384 (0.91), 7.393 (0.85), 7.397 (2.53), 7.503 (2.47), 7.507 (1.04), 7.514 (2.70), 7.520 (2.17), 7.527 (0.84), 7.531 (1.87), 8.432 (2.96), 8.434 (2.87), 9.285 (2.09).

實施例 257

[1-(6-{[1-(4-氰基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-yl]醋酸乙酯



微波小瓶中加入 4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈 (250 mg, 1.18 mmol)、[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (382 mg, 1.30 mmol)與酚鈉 (150 mg, 1.30 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (5.0 ml, 58 mmol)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (32.4 mg, 35.3 μmol)與 Xantphos (40.9 mg, 70.7 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周

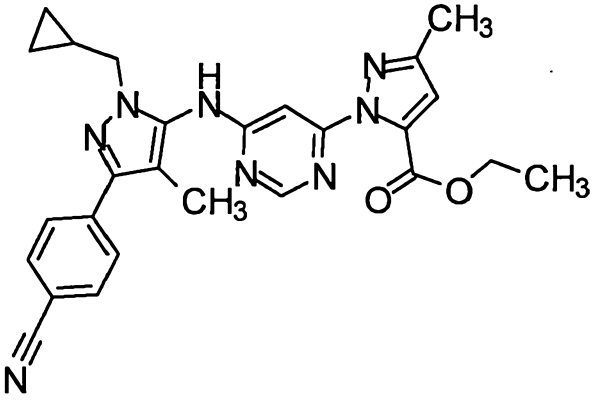
溫後，反應混合物以 1.0 M 氫氯酸稀釋及以醋酸乙酯萃取 (2x)。合併之有機相透過 Extrelut NT3 乾燥及減壓下濃縮。粗產物由乙腈再結晶，取得所欲產物 (82.0 mg, 43%)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.90 min; MS (ESIpos): m/z = 471 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 1.166 (3.51), 1.183 (7.23), 1.201 (3.62), 1.647 (0.80), 2.086 (0.67), 2.107 (16.00), 2.131 (2.04), 2.294 (10.13), 2.566 (13.92), 3.470 (4.27), 3.887 (1.43), 4.048 (1.03), 4.066 (3.02), 4.083 (2.99), 4.101 (1.00), 7.367 (0.59), 7.384 (0.60), 7.397 (0.72), 7.811 (1.64), 7.831 (2.02), 7.978 (3.67), 7.999 (2.86), 8.078 (0.41), 8.406 (0.52), 8.940 (2.67).

實施例 258

1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 4-[5-胺基-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-yl]苯甲腈 (103 mg, 409 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (120 mg, 450 μmol)與酚鈉 (52.2 mg, 450 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.87 mg, 5.32 μmol)與 XantPhos (7.10 mg, 12.3 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (23 mg, 11%產率)。

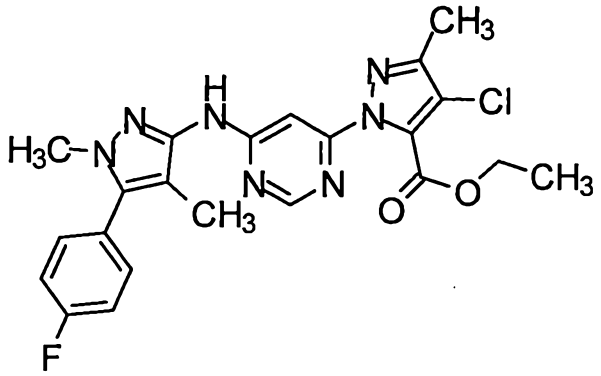
LC-MS (方法 10): Rt = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 483 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.44), 0.008 (0.48),

0.302 (2.29), 0.313 (2.48), 0.432 (2.56), 0.452 (2.70), 1.186 (0.77), 1.199 (6.89), 1.217 (14.07), 1.235 (6.88), 1.288 (0.54), 1.306 (1.10), 1.323 (0.56), 2.073 (16.00), 2.263 (2.56), 2.328 (0.43), 2.708 (1.37), 3.873 (2.31), 3.890 (2.29), 4.246 (2.12), 4.264 (6.78), 4.282 (6.75), 4.299 (2.14), 4.308 (0.60), 4.326 (0.51), 6.753 (2.19), 6.846 (0.41), 7.281 (0.41), 7.300 (0.48), 7.345 (0.60), 7.887 (1.41), 7.909 (9.94), 7.916 (6.20), 7.938 (1.10), 8.428 (0.43), 8.794 (0.41).

實施例 259

4-氯-1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯



微波小瓶中加入 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺 (74.4 mg, 362 μmol)、4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (120 mg, 398 μmol)與酚鈉 (46.3 mg, 398 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)中。 以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.31 mg, 4.71 μmol) 與 XantPhos (6.29 mg, 10.9 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 3)純化，取得所欲產物 (10.5 mg, 6% 產率)。

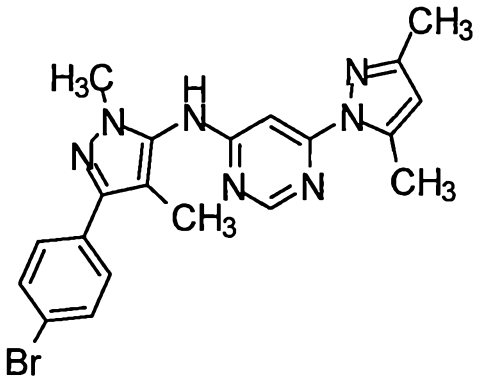
LC-MS (方法 10): Rt = 2.29 min; MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (1.19), 0.008 (1.15), 1.228 (4.97), 1.246 (10.73), 1.264 (5.10), 1.304 (0.71), 1.322 (1.55), 1.340 (0.77), 1.863 (11.32), 2.281 (15.27), 2.323 (0.51), 2.328 (0.62), 2.366 (0.27), 2.668 (2.83), 2.692 (0.38), 2.710 (0.27), 3.688 (2.96), 3.696 (16.00), 4.322

(1.68), 4.340 (5.36), 4.358 (5.30), 4.375 (1.63), 7.359 (2.49), 7.364 (1.32), 7.381 (5.27), 7.403 (3.00), 7.515 (3.04), 7.521 (1.35), 7.529 (3.29), 7.537 (2.69), 7.546 (1.04), 7.551 (2.29), 8.424 (2.32), 8.573 (0.29), 9.720 (1.33).

實施例 260

N-[3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



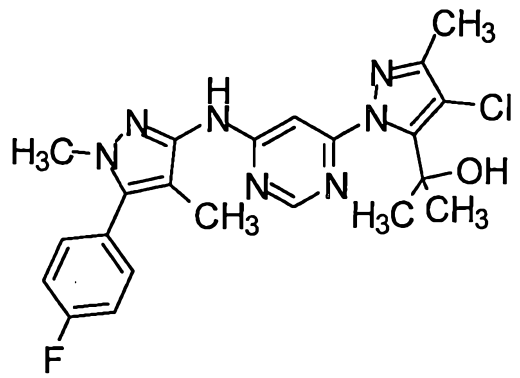
微波小瓶中，將 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (400 mg, 1.92 mmol)與 3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (561 mg, 2.11 mmol)溶於 N-甲基吡咯啶酮 (2.5 mL)並加入氫氯酸於 1,4-二噁烷 (1.9 ml, 4.0 m, 7.7 mmol)之溶液。密封小瓶及在微波爐中 190°C 下照射 2 小時，同時攪拌。混合物以乙腈與水稀釋及藉由製備性 HPLC (管柱: Chromatorex C18; 250*40 mm, 10 μM, 流量 100 mL/min,梯度 乙腈/ 水 (含有 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)純化，取得所欲產物 (312 mg, 36% 產率)。

LC-MS (方法 9): Rt = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: 2.025 (16.00), 2.073 (0.53), 2.174 (4.49), 2.630 (14.25), 2.670 (0.52), 3.665 (11.59), 6.146 (3.12), 7.614 (1.35), 7.635 (8.18), 7.644 (6.80), 7.666 (1.19), 8.469 (1.04), 9.420 (2.40).

實施例 261

2-[4-氯-1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇

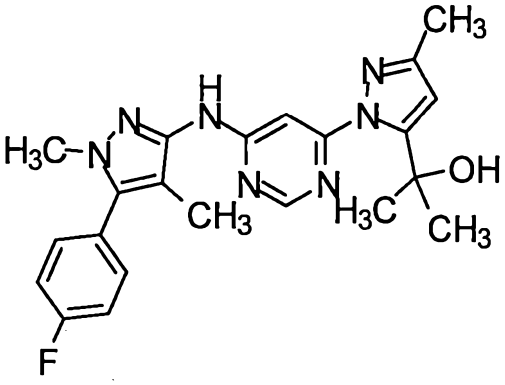


在氬氛圍下，將 4-氯-1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (9.00 mg, 19.2 μmol)溶於四氫呋喃中及將溶液冷卻至 0°C。逐滴加入溴(甲基)鎂 (96 μl, 1.0 m, 96 μmol)溶液及在周溫下攪拌反應混合物 4 小時。加入第二份溴(甲基)鎂 (96 μl, 1.0 m 於四氫呋喃, 96 μmol)及在周溫下攪拌反應混合物整夜。反應混合物小心地藉由加入水淬熄及以二氯甲烷萃取 (3x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鎂乾燥及濃縮。 殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 10g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 5/95)純化，取得所欲產物 (2.0 mg, 21% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]+

實施例 262

2-[1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇



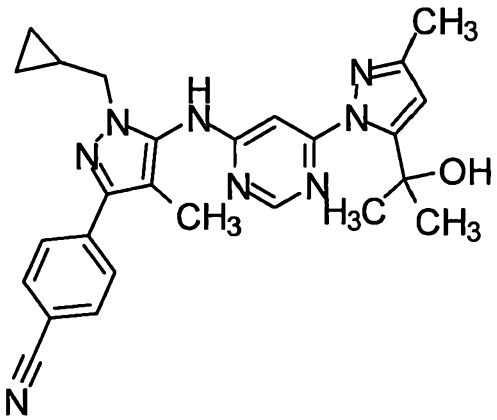
在氬氛圍下，將 1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (7.80 mg, 17.9 μmol)溶於四氫呋喃 (0.7 mL)中及將溶液冷卻至 0°C。逐滴加入溴(甲基)鎂 (90 μl, 1.0 M, 90 μmol)溶液及在周溫下攪拌反應混合物 4 小時。加入第二份溴(甲基)鎂 (90 μl, 1.0 m,

90 μmol)及在周溫下攪拌反應混合物整夜。反應混合物小心地藉由加入水淬熄 及以二氯甲烷萃取 (3x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鎂乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 10g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 5/95)純化，取得所欲產物 (2.5 mg, 32% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

實施例 263

4-[1-(氯丙基甲基)-5-({6-[5-(2-羥基丙-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈

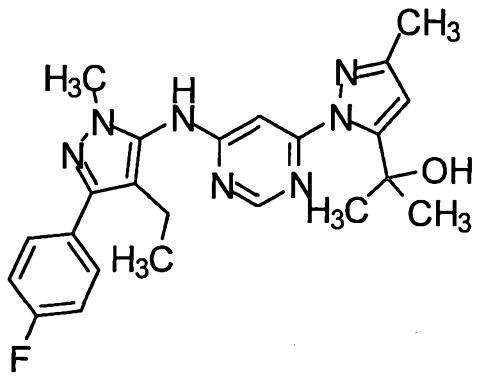


在氬氛圍下，將 1-(6-{[3-(4-氰基苯基)-1-(氯丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (21.0 mg, 43.5 μmol)溶於四氫呋喃中及使溶液冷卻 0°C。逐滴加入溴(甲基)鎂 (220 μl, 1.0 m 於四氫呋喃, 220 μmol)溶液及周溫下攪拌反應混合物 4 小時。加入第二份溴(甲基)鎂 (220 μl, 1.0 m 於四氫呋喃, 220 μmol)及在周溫下攪拌反應混合物整夜。反應混合物小心地藉由加入水淬熄及以二氯甲烷萃取 (3x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鎂乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 10g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 5/95)純化，取得所欲產物 (5.0 mg, 23%產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.01 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

實施例 264

2-[1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇

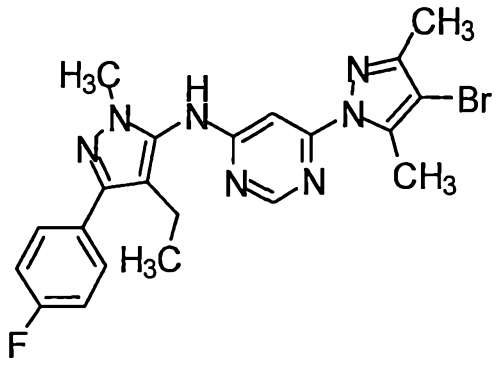


在氬氛圍下，將 1-(6-{[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (44.0 mg, 97.9 μmol)溶於四氫呋喃 (2.0 mL)中及使溶液冷卻至 0°C。逐滴加入溴(甲基)鎂 (490 μl, 1.0 m 於四氫呋喃, 490 μmol)溶液及在周溫下攪拌反應混合物 4 小時。加入第二份溴(甲基)鎂 (490 μl, 1.0 m in 四氫呋喃, 490 μmol)及在周溫下攪拌反應混合物整夜。 反應混合物小心地藉由加入水淬熄及以二氯甲烷萃取 (3x)。合併之有機相萃取物透過硫酸鎂乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 10g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 5/95)純化，取得所欲產物 (19 mg, 45% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.98 min; MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

實施例 265

6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



在氬氛圍下，圓底燒瓶中加入 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (1.00 g, 4.56 mmol)、4-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-氯嘧啶 (1.19 g, 4.15 mmol)與酚鈉 (529 mg, 4.56 mmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (12 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (49.4

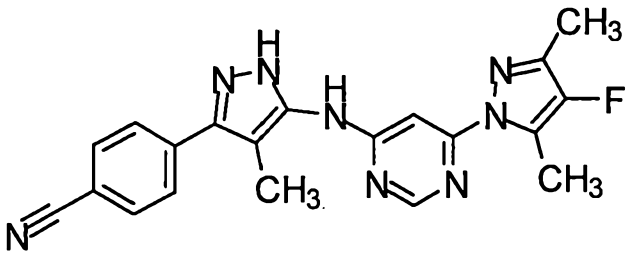
mg, 53.9 μmol)與 XantPhos (72.0 mg, 124 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。 在 85°C 下加熱反應混合物整夜，同時劇烈攪拌。冷卻至周溫後，反應混合物以水稀釋及以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物透過硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物藉由快速管柱層析 (SNAP Ultra 50g, 環己烷/醋酸乙酯梯度 98/12 至 0/100)純化，取得所欲產物 (969 mg, 45% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 2.47 min; MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.26), -0.008 (2.20), 0.008 (1.95), 0.146 (0.25), 0.966 (3.51), 0.985 (7.95), 1.004 (3.66), 1.157 (0.47), 1.175 (1.00), 1.193 (0.49), 1.398 (0.56), 1.988 (1.79), 2.211 (2.46), 2.328 (0.39), 2.366 (0.22), 2.442 (0.68), 2.461 (1.99), 2.480 (2.13), 2.663 (16.00), 2.710 (0.24), 3.568 (0.18), 3.638 (9.64), 4.021 (0.42), 4.038 (0.43), 7.247 (1.94), 7.269 (4.02), 7.291 (2.25), 7.648 (1.36), 7.662 (1.79), 7.683 (1.34), 8.508 (0.65), 9.467 (0.78).

實施例 266

4-(5-{[6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



微波小瓶中加入 4-(3-胺基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (63.6 mg, 321 μmol)、4-氯-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (80.0 mg, 353 μmol)與酚鈉 (41.0 mg, 353 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.9 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (3.82 mg, 4.17 μmol)與 XantPhos (5.57 mg, 9.63 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。 將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (XBridge C18 5 μm 100x30mm, 溶劑 A: 水, 溶劑 B: 乙腈, 流量: 65 mL/min 加上 5 mL

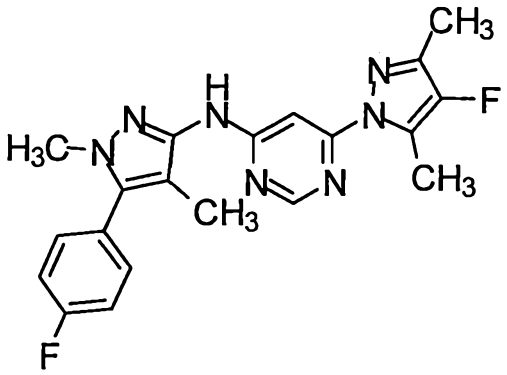
2% 甲酸於水,梯度 0-2 min: 20% B, 2-7 min: 至 92% B, 7-9 min: 92% B)純化，取得所欲產物 (3.8 mg, 3% 產率)。

LC-MS (方法 10): Rt = 1.97 min; MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.149 (1.01), -0.008 (7.45), 0.008 (6.99), 0.146 (1.01), 1.646 (0.64), 2.112 (13.79), 2.208 (16.00), 2.327 (3.13), 2.366 (1.20), 2.592 (11.03), 2.596 (12.69), 2.670 (3.59), 2.710 (1.20), 7.385 (0.64), 7.468 (1.20), 7.797 (4.32), 7.818 (5.70), 7.908 (2.30), 7.973 (5.70), 7.994 (4.51), 8.474 (3.13), 8.509 (0.83), 9.522 (3.31), 9.658 (0.46), 13.115 (2.85).

實施例 267

6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



微波小瓶中加入 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺 (85.0 mg, 414 μmol)、 4-氯-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (103 mg, 456 μmol)與酚鈉 (52.9 mg, 456 μmol)並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.2 mL)中。以 Ar 使反應混合物除氣 3 分鐘。加入三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.93 mg, 5.38 μmol)與 XantPhos (7.19 mg, 12.4 μmol)及使反應混合物再除氣 1 分鐘。密封小瓶及在 85°C 加熱整夜，同時劇烈搖動。冷卻至周溫後，將反應混合物過濾及濃縮。將殘留物再溶於二甲基亞碸中及藉由製備性 HPLC (方法 4)純化，取得所欲產物 (2.0 mg, 1%產率)。

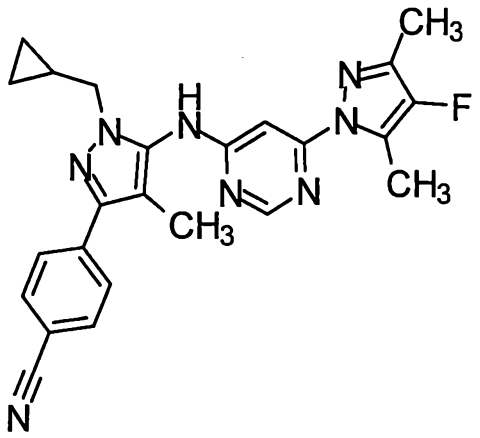
LC-MS (方法 10): Rt = 2.21 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, 二甲基亞碸-d6) δ [ppm]: -0.008 (0.94), 0.008 (1.33),

1.848 (13.09), 2.221 (13.78), 2.327 (0.49), 2.670 (0.64), 3.688 (16.00), 7.357 (2.02), 7.379 (4.89), 7.385 (1.96), 7.396 (1.47), 7.402 (2.85), 7.509 (2.54), 7.514 (1.09), 7.523 (2.78), 7.531 (2.23), 7.539 (0.87), 7.545 (1.91), 8.456 (2.78), 9.455 (2.52).

實施例 268

4-[1-(環丙基甲基)-5-{[6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶充填 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (300 mg，1.19 mmol)、4-氯-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (296 mg，1.31 mmol)及苯酚鈉 (152 mg，1.31 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(3.4 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加 三(二亞苄基丙酮)二鈀 (14.2 mg，15.5 μmol)及 XantPhos (4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽) (20.6 mg，35.7 μmol)並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物 (54 mg，10%產率)。

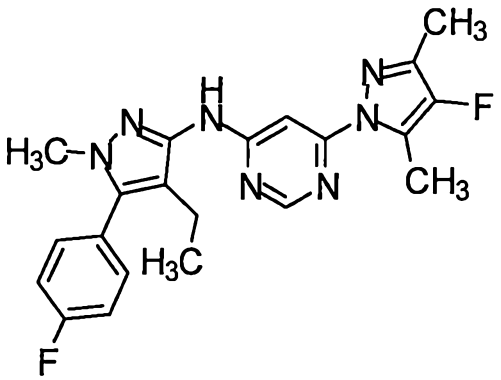
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.54 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.70), 0.008 (0.69), 0.302 (2.50), 0.314 (2.76), 0.431 (2.58), 0.451 (2.76), 1.174 (0.36), 1.186 (0.69), 1.193 (0.66), 1.205 (1.03), 1.217 (0.63), 1.223 (0.66), 1.236 (0.34), 2.060 (16.00),

2.209 (2.74), 2.329 (0.19), 2.671 (0.21), 3.859 (2.43), 3.876 (2.39), 7.885 (0.90), 7.907 (10.87), 7.933 (0.90), 8.473 (0.52), 9.478 (0.62).

實施例 269

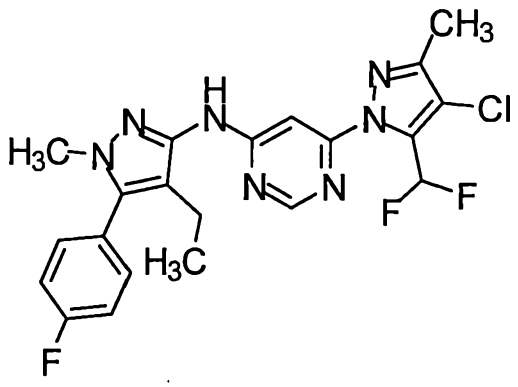
N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(79.2 mg，361 μmol)、4-氯-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(90.0 mg，397 μmol)及苯酚鈉(46.1 mg，397 μmol)，並將內容物將懸浮於 1,4-二噁烷(1.0 mL)。將反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(4.30 mg，4.69 μmol)及 XantPhos (6.27 mg，10.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮，將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(XBridge C18 5 μm 100x30mm，溶劑 A：水，溶劑 B：乙腈，流速：65 mL/min 加含 5 mL 2%甲酸之水，梯度 0-2 分鐘：50% B，2-2,2 分鐘：至 70% B，2,2-7 分鐘：70 至 92% B，7-9 分鐘：92% B)產生所欲之產物(4 mg，3%產率)。LC-MS (方法 10)：R_t = 2.33 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 410 $[M+H]^+$

實施例 270

6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



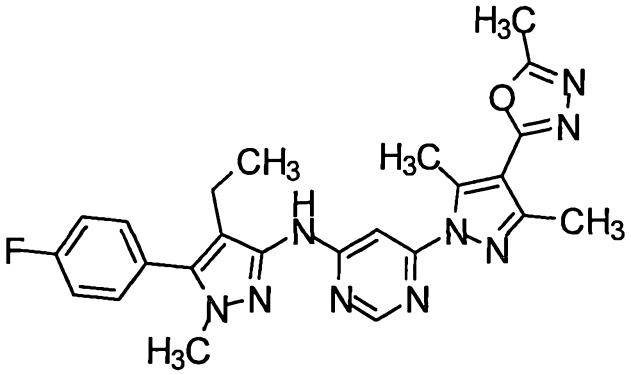
將含 4-氯-6-[4-氯-5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(170 mg，609 μmol)及 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(147 mg，670 μmol)之 1-甲氧基-2-丙醇(3.4 ml, 35 mmol)溶液以濃鹽酸(150 μl, 12 M, 1.8 mmol)處理並於 120°C 攪拌隔夜。混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00min = 90% B)，產生 90.2 mg 之 所欲產物(32%)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.59 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.869 (3.71), 0.888 (7.95), 0.907 (3.64), 1.074 (0.65), 1.091 (1.29), 1.109 (0.64), 2.283 (14.46), 2.310 (2.49), 2.329 (2.42), 2.347 (0.78), 3.375 (0.65), 3.393 (0.62), 3.659 (16.00), 7.360 (2.09), 7.382 (4.58), 7.405 (3.18), 7.504 (2.72), 7.518 (3.05), 7.525 (2.43), 7.539 (1.91), 7.905 (1.24), 8.037 (2.61), 8.168 (1.13), 8.501 (3.10), 9.654 (1.27).

實施例 271

6-[3,5-二甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



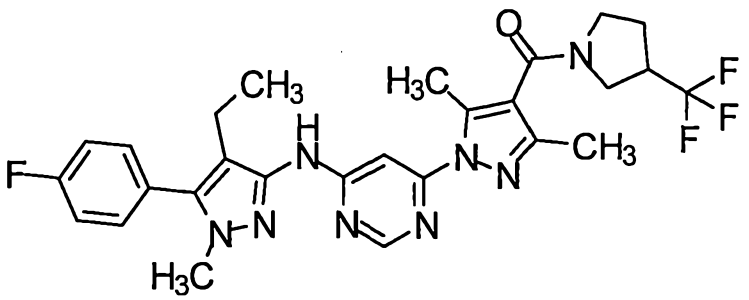
將含 N'-乙醯基-1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-碳醯肼(carbohydrazide) (56.8 mg，116 μmol)之四氫呋喃(2.5 ml, 31 mmol)溶液以伯吉斯試劑(Burgess Reagent)(38.6 mg，162 μmol)處理並於周圍溫度攪拌隔夜。使用製備性 HPLC (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)將混合物純化。為了移除殘餘之三甲基胺，在製備性 HPLC 後將產物溶於二氯甲烷，以水萃取，以飽和氯化銨溶液、水洗滌，在 Extrelut NT3 上乾燥並濃縮，產生 30.4 mg (56%)之 所欲產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.96 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.879 (3.68), 0.898 (7.78), 0.916 (3.67), 1.091 (0.72), 1.974 (1.96), 2.299 (1.24), 2.317 (2.74), 2.336 (2.65), 2.355 (0.93), 2.366 (0.47), 2.460 (15.47), 2.573 (16.00), 2.957 (15.09), 3.375 (0.41), 3.656 (15.14), 3.786 (0.58), 3.803 (0.56), 4.905 (0.66), 7.186 (0.52), 7.361 (2.02), 7.383 (4.36), 7.405 (2.66), 7.440 (1.54), 7.505 (2.68), 7.519 (3.07), 7.526 (2.50), 7.540 (1.94), 8.537 (2.85), 9.548 (1.83).

實施例 272

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基][3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]甲酮



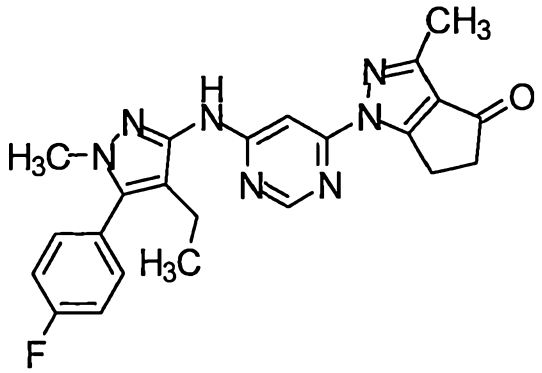
將含 [A9 及 3-(三氟甲基)吡咯啶(31.9 mg，230 μmol)之 N,N-二異丙基乙基胺(60 μl, 340 μmol)之溶液以 HATU (65.5 mg，172 μmol)及二甲基甲醯胺 (1.0 ml, 13 mmol)處理，並於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以製備性 HPLC 純化((方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 54.1 (85%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.01 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.75), 0.008 (0.47), 0.874 (3.50), 0.893 (7.71), 0.911 (3.47), 1.074 (1.72), 1.092 (3.48), 1.109 (1.73), 2.017 (0.44), 2.179 (13.70), 2.289 (0.89), 2.308 (2.35), 2.327 (2.29), 2.345 (0.73), 2.604 (12.81), 3.358 (1.11), 3.376 (2.42), 3.393 (2.45), 3.410 (1.05), 3.654 (16.00), 7.359 (2.21), 7.365 (1.09), 7.381 (6.03), 7.399 (1.06), 7.404 (2.68), 7.502 (2.64), 7.507 (1.22), 7.515 (2.93), 7.523 (2.22), 7.532 (0.93), 7.537 (1.85), 8.481 (3.24), 9.441 (2.10).

實施例 273

1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮



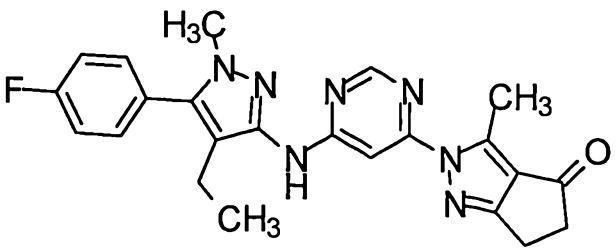
在氬氣壓下，將圓底燒瓶充填 4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(228 mg，1.04 mmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮 (284 mg，1.14 mmol)及苯酚鈉 (181 mg，1.56 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 mL)。將反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (18.0 mg，31.1 μmol)及 XantPhos (14.3 mg，15.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。反應混合物於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮，將殘質再溶於二甲亞碸，並以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；250*30 mm，10 μM，流速 10 至 50 mL/min，當一些成分沉澱於管柱上時，等強度乙腈/ 水 (含 0.1% 三氟醋酸) 20/80；然後流速 75 mL/min 梯度之乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 25/75 至 95/5)，產生所欲之產物(61 mg，13%產率)連同位置異構物 2-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(2H)-酮 (詳見如下)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.02 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.50), -0.008 (4.33), 0.008 (4.09), 0.146 (0.51), 0.869 (3.60), 0.888 (8.15), 0.907 (3.72), 2.289 (0.95), 2.312 (16.00), 2.326 (3.03), 2.345 (0.83), 2.367 (0.51), 2.523 (1.71), 2.670 (0.59), 2.711 (0.46), 2.804 (0.87), 2.934 (2.08), 2.940 (2.04), 2.947 (2.35), 2.953 (2.20), 2.959 (2.23), 3.347 (2.89), 3.353 (2.98), 3.360 (3.46), 3.365 (3.55), 3.372 (4.03), 3.666 (15.57), 7.362 (2.92), 7.384 (4.99), 7.406 (2.89), 7.507 (2.71), 7.512 (1.26), 7.521 (3.05), 7.529 (2.50), 7.543 (2.07), 8.503 (2.79), 9.560 (1.63).

實施例 274

2-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(2H)-酮



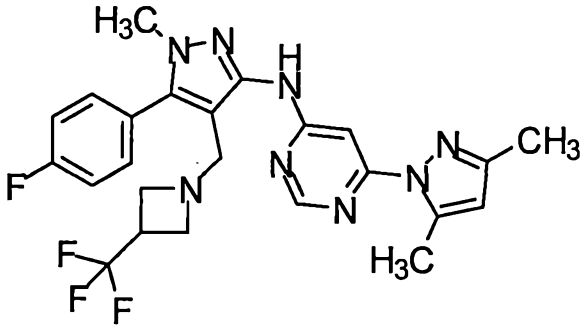
此化合物係當合成位置異構物 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮 (詳見如上)時以副產物獲得，以製備性 HPLC 純化，產生標題化合物 (6.0 mg，81%純度，1%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.00 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.150 (1.70), 0.146 (1.74), 0.874 (3.91), 0.893 (8.37), 0.911 (4.15), 1.236 (0.48), 1.848 (5.75), 2.313 (4.60), 2.332 (4.63), 2.366 (2.25), 2.383 (2.76), 2.669 (2.49), 2.710 (1.77), 2.804 (15.52), 2.902 (3.54), 2.934 (3.68), 3.657 (16.00), 3.743 (0.71), 7.163 (1.12), 7.243 (3.91), 7.359 (5.04), 7.382 (7.69), 7.404 (6.09), 7.433 (4.73), 7.506 (3.30), 7.520 (3.78), 7.542 (2.59), 7.980 (1.67), 8.000 (1.53), 8.539 (3.47), 9.593 (2.21).

實施例 275

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-{[3-(三氟甲基)吖丁啶-1-基]甲基}-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



在氬氣壓下，將 3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (50.0 mg，128 µmol)及 3-(三氟甲基)吖丁啶 (19.2 mg，153 µmol)溶於四氫呋喃 (2.0 mL)及醋酸(22 µl, 380 µmol)中，並添加三乙醯氧基硼氫化鈉(32.5 mg，153 µmol)。反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。小心添加水將反應淬熄，然後以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘質以製備性 HPLC 純化(XBridge C18 5 µm 100x30mm，溶劑 A：水，溶劑 B：乙腈，流速：65 mL/min 加上含 5 mL 2%甲酸之水，梯度 0-2 分鐘：10% B，2-2,2 分鐘：至 30% B，2,2-7 分鐘：30

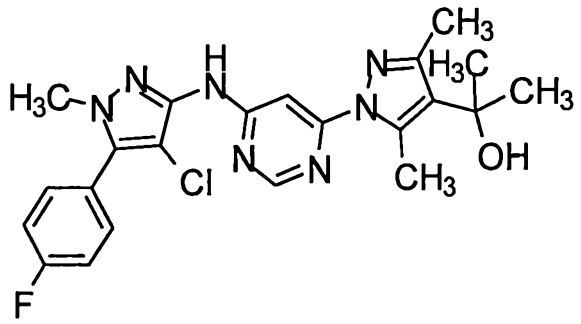
至 70% B，7-7,5 分鐘：至 92% B，7,5-9 分鐘：92% B)，產生所欲之產物 (3.0 mg，5%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.78 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.83), 0.008 (1.83), 2.199 (15.19), 2.632 (13.00), 3.044 (2.43), 3.256 (3.04), 3.266 (2.59), 3.392 (5.94), 3.683 (16.00), 6.147 (3.68), 7.370 (2.01), 7.392 (4.40), 7.414 (2.52), 7.566 (2.42), 7.580 (2.74), 7.588 (2.37), 7.596 (0.95), 7.602 (2.00), 7.773 (1.19), 8.486 (3.60), 9.320 (3.64).

實施例 276

2-[1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



在氬氣壓下，將 1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (95.0 mg，202 μmol)溶於四氫呋喃(4.0 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.0 ml，1.0 M，1.0 mmol)溶液並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜，將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄並添加醋酸乙酯。放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮。殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (22 mg，24%產率)。

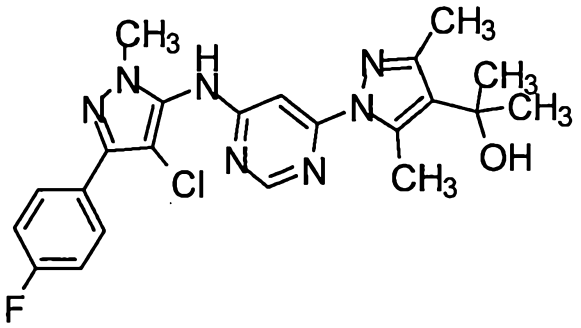
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.87 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.68), 0.008 (0.81), 1.157 (0.35), 1.175 (0.73), 1.193 (0.38), 1.237 (0.17), 1.472 (16.00), 1.988 (1.30), 2.282 (8.01), 2.328 (0.21), 2.670 (0.22), 2.727 (8.28), 2.751 (0.63), 3.724 (0.51), 3.763 (8.50), 4.021 (0.32), 4.038 (0.32), 4.851 (3.08), 4.872 (0.23), 5.754 (0.56),

7.211 (2.18), 7.321 (0.16), 7.407 (1.05), 7.429 (2.33), 7.451 (1.33), 7.623 (1.28), 7.629 (0.60), 7.637 (1.38), 7.645 (1.26), 7.654 (0.50), 7.659 (1.07), 8.474 (1.86), 9.529 (1.77).

實施例 277

2-[1-(6-{[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



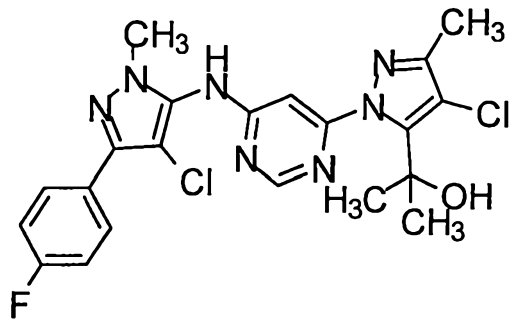
在氬氣壓下，將 1-(6-{[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (180 mg，383 μmol)溶於四氫呋喃(7.6 mL)並將並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂(1.9 mL，1.0 M，1.9 mmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄並添加醋酸乙酯，放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮。殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (100 mg，57%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.88 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.48 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.87 (s, 1 H), 6.92 - 7.22 (br s, 1 H), 7.26 – 7.36 (m, 2 H), 7.81 - 7.96 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H).

實施例 278

2-[4-氯-1-(6-{[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇



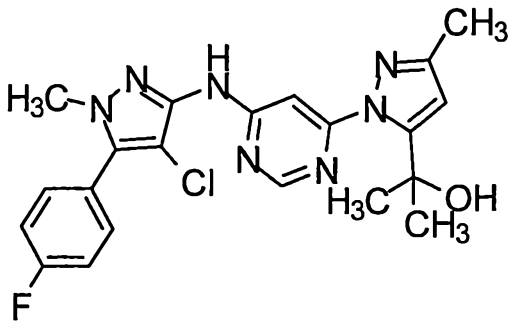
在氬氣壓下，將 4-氯-1-(6-{[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (154 mg，314 μmol)溶於四氫呋喃(6.2 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.6 mL，1.0 M，1.6 mmol)溶液並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮。殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (110 mg，70%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.24 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.40), 0.008 (0.50), 1.157 (1.76), 1.175 (3.58), 1.184 (0.46), 1.193 (1.83), 1.398 (0.34), 1.541 (1.85), 1.601 (1.36), 1.614 (16.00), 1.989 (6.48), 2.196 (5.94), 2.650 (1.61), 2.674 (0.19), 3.725 (1.58), 3.737 (9.23), 3.763 (0.68), 4.003 (0.51), 4.021 (1.55), 4.039 (1.53), 4.057 (0.52), 5.139 (0.42), 6.612 (1.56), 7.300 (1.73), 7.305 (0.67), 7.322 (3.57), 7.340 (0.68), 7.345 (1.90), 7.429 (0.19), 7.862 (0.28), 7.867 (0.30), 7.874 (1.77), 7.879 (0.90), 7.888 (1.88), 7.896 (1.91), 7.904 (0.74), 7.910 (1.57), 8.531 (0.27), 8.564 (0.17), 8.586 (1.34), 9.843 (0.27), 9.979 (1.29).

實施例 279

2-[1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇



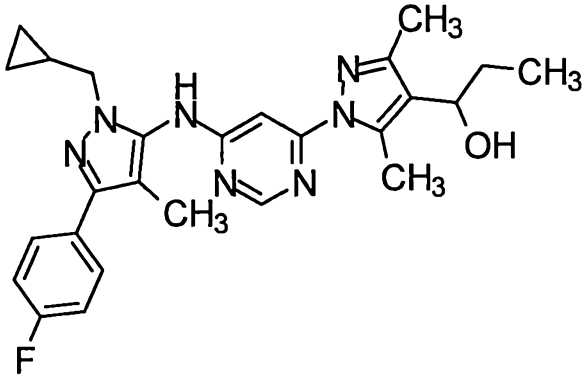
在氫氣壓下，將 1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (124 mg，272 μmol)溶於四氫呋喃 (5.4 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.4 mL，1.0 M，1.4 mmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮。殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (80 mg，63%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.01 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.74), 0.008 (0.75), 1.450 (2.00), 1.483 (16.00), 2.213 (10.55), 2.647 (0.80), 2.670 (0.18), 3.744 (0.22), 3.756 (1.07), 3.778 (11.86), 5.022 (0.34), 5.754 (0.73), 6.297 (4.03), 6.311 (0.29), 7.357 (2.77), 7.411 (1.70), 7.434 (3.33), 7.451 (0.81), 7.456 (1.85), 7.614 (0.17), 7.633 (1.90), 7.647 (2.07), 7.656 (2.18), 7.661 (3.94), 7.669 (1.69), 8.476 (0.22), 8.568 (2.66), 9.569 (0.20), 9.844 (1.73).

實施例 280

(±)-1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-1-醇 (消旋的)



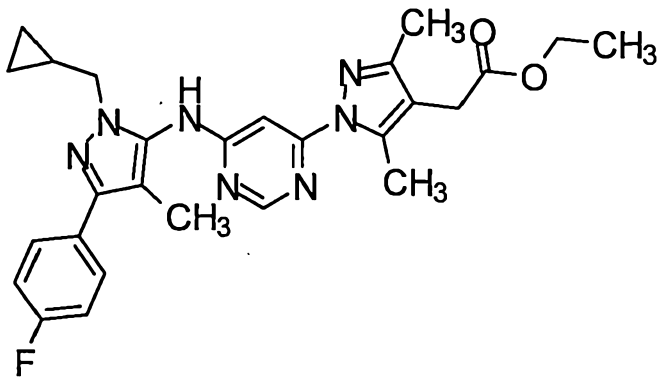
在氬氣壓下，將舒倫克瓶(Schlenk tube)充填含異丙氧基鈦 (300 µl，1.0 mmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)。在-18°C，添加含溴化乙基鎂 1.0 M 的四氫呋喃 (3.1 ml, 1.0 M, 3.1 mmol) 溶液。將混合物於-18°C 攪拌 30 分鐘，隨後添加含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸酯 (250 mg，100%純度，511 µmol)之 1.5 mL 四氫呋喃溶液，並將所產生的混合物周圍溫度攪拌隔夜。混合物 以飽和氯化銨水溶液及水稀釋並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相以水、鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 µm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，且隨後在矽凝膠上快速層析，產生 41.5 mg (16%)所欲產物伴隨 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]環丙醇 (41.5 mg，18%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 20.40 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.005 (0.75), 0.297 (2.47), 0.304 (2.53), 0.428 (2.54), 0.441 (2.59), 0.793 (2.69), 0.806 (5.60), 0.818 (2.82), 1.181 (0.43), 1.189 (0.77), 1.195 (0.76), 1.201 (1.04), 1.209 (0.67), 1.213 (0.70), 1.222 (0.43), 1.227 (0.42), 1.234 (0.56), 1.359 (1.53), 1.571 (0.54), 1.582 (0.64), 1.594 (0.64), 1.725 (0.43), 1.737 (0.70), 1.748 (0.70), 1.759 (0.59), 2.009 (14.10), 2.185 (0.48), 2.216 (2.02), 2.627 (16.00), 2.717 (0.79), 3.832 (2.06), 3.843 (2.07), 4.475 (0.95), 4.480 (0.96), 4.917 (1.75), 4.921 (1.75), 7.255 (2.00), 7.270 (4.10), 7.285 (2.22), 7.720 (1.39), 7.730 (1.92), 7.743 (1.41), 8.454 (0.54), 9.331 (0.54).

實施例 281

[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯



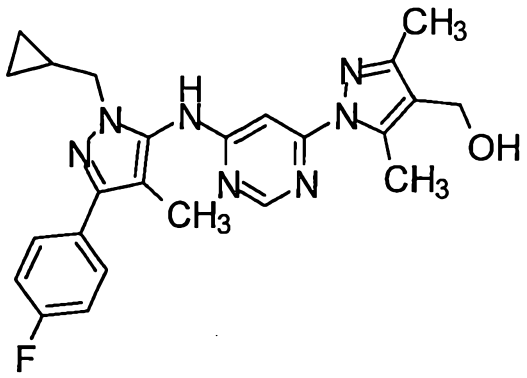
將微波小瓶充填[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (1.09 g，3.71 mmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.20 g，83% 純度，4.08 mmol)，並將內容物將懸浮於 1,4-二噁烷 (15 ml，180 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (102 mg，111 μmol)及 Xantphos (129 mg，222 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (473 mg，4.08 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以鹽水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以快速層析在矽凝膠純化 (管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物 (1.13 g, 61%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 504 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.295 (2.56), 0.307 (2.83), 0.424 (2.65), 0.444 (2.84), 1.166 (4.39), 1.183 (9.03), 1.201 (5.12), 1.218 (0.78), 1.230 (0.40), 1.980 (0.74), 2.012 (14.68), 2.134 (3.16), 2.582 (16.00), 3.321 (14.65), 3.832 (2.44), 3.849 (2.39), 4.049 (1.29), 4.067 (3.84), 4.085 (3.80), 4.102 (1.25), 7.252 (2.15), 7.274 (4.33), 7.296 (2.38), 7.719 (1.60), 7.733 (2.08), 7.739 (2.01), 7.754 (1.46), 8.470 (0.65), 9.379 (0.74).

實施例 282

[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇



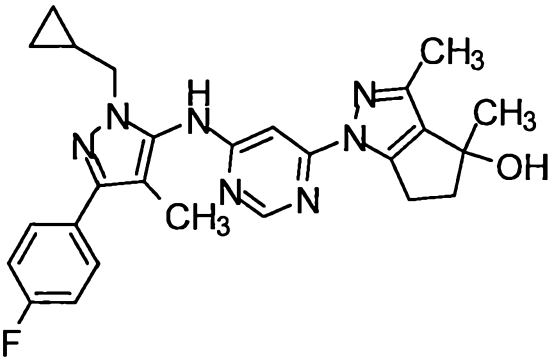
在氫氣壓下，將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (160 mg，327 μmol)之 (3.0 ml, 37 mmol)溶液以氫化鋁鋰 (330 μl, 1.0 M 於四氫呋喃，330 μmol)於 -78°C 處理。將所產生的混合物於此溫度攪拌 30 分鐘，隨後於周圍溫度攪拌 30 分鐘。混合物以甲醇稀釋並以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 41.0 mg (25%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.78 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.66), 0.008 (1.38), 0.292 (2.17), 0.303 (2.34), 0.420 (2.22), 0.440 (2.29), 0.868 (0.52), 0.887 (1.26), 0.906 (0.54), 1.157 (0.46), 1.175 (0.73), 1.183 (0.64), 1.195 (0.96), 1.207 (0.60), 1.213 (0.56), 1.986 (0.50), 2.006 (13.72), 2.132 (0.55), 2.196 (2.89), 2.207 (3.77), 2.318 (0.52), 2.328 (0.82), 2.612 (3.29), 2.620 (16.00), 2.661 (0.59), 2.670 (0.47), 3.650 (2.55), 3.826 (2.22), 3.843 (2.17), 4.288 (2.85), 4.301 (3.07), 4.693 (0.98), 4.706 (1.87), 4.720 (0.85), 7.251 (2.01), 7.274 (4.19), 7.296 (2.29), 7.323 (0.47), 7.379 (0.74), 7.401 (0.46), 7.500 (0.42), 7.514 (0.46), 7.714 (1.39), 7.728 (1.82), 7.749 (1.31), 8.444 (0.69), 8.465 (0.64), 9.317 (0.45), 9.361 (0.66).

實施例 283

(±)-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇 (外消旋物)



在氬氣壓下，將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮 (298 mg，56% 純度，365 μmol)溶於四氫呋喃 (3.4 mL)，並將溶液以水浴冷卻。逐滴添加溴(甲基)鎂 (2.6 mL，1.0 M，2.6 mmol)溶液並將反應混合物於周圍溫度攪拌 30 分鐘。添加第二等分之溴(甲基)鎂 (1.0 mL，1.0 M，1.0 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。添加第三等分之溴(甲基)鎂 (1.0 mL，1.0 M，1.0 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 1 小時。反應混合物以添加水性 Na_2EDTA (10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相萃取物在硫酸鎂上乾燥並濃縮。殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 88/12 至 0/100)，產生不純的產物濾份。將殘質再懸浮於乙腈/水，並將不溶固體過濾移除。濾液以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；250*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈 / 水 5/95 至 95/5)，產生所欲之產物 (12.0 mg，7%產率)。

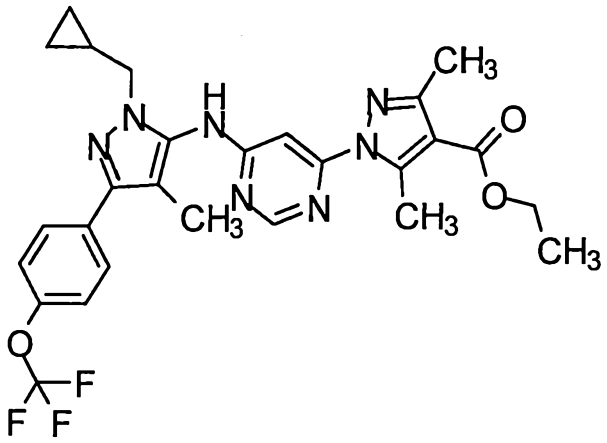
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.97 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.48), -0.022 (0.48), -0.008 (4.07), 0.008 (3.85), 0.146 (0.49), 0.281 (2.50), 0.292 (2.69), 0.414 (2.66), 0.433 (2.83), 1.171 (0.77), 1.183 (1.12), 1.201 (0.73), 1.213 (0.42), 1.234 (0.79), 1.446 (8.03), 1.470 (1.87), 2.003 (16.00), 2.192 (2.51), 2.304 (0.42), 2.327 (0.64), 2.366 (0.35), 2.431 (0.94), 2.444 (0.90), 2.453 (1.31), 2.469 (1.27), 2.475 (1.12), 2.654 (3.28), 2.665 (0.60), 2.670 (0.67), 2.674 (0.53), 2.710 (0.45), 2.950 (0.41), 2.962 (0.44), 2.970 (0.54), 2.982 (0.48), 2.992 (0.84), 3.005 (0.82), 3.013 (0.81), 3.025 (0.58), 3.092 (0.62), 3.107 (0.84), 3.112 (0.82), 3.126 (0.72),

3.135 (0.51), 3.149 (0.55), 3.169 (0.32), 3.825 (2.41), 3.842 (2.38), 4.957 (2.74), 5.028 (0.53), 7.254 (1.91), 7.276 (3.95), 7.298 (2.18), 7.721 (1.43), 7.735 (1.98), 7.754 (1.40), 8.424 (0.48), 9.375 (0.54).

實施例 284

1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (258 mg，917 μmol)、1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(314 mg，1.01 mmol)及苯酚鈉 (117 mg，1.01 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (109 mg，119 μmol)及 XantPhos (159 mg，275 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上，並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物 (210 mg，40%產率)。

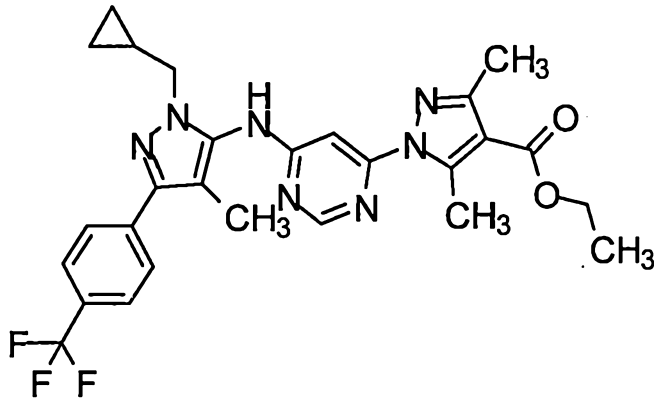
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.58 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.300 (2.94), 0.312 (3.24), 0.346 (0.36), 0.359 (0.36), 0.430 (3.09), 0.450 (3.28), 1.172 (0.47), 1.184 (0.85), 1.191 (0.83), 1.203 (1.23), 1.214 (0.82), 1.222 (0.86), 1.234 (0.65), 1.287 (3.77), 1.305 (7.56), 1.323 (3.91), 1.398 (1.27), 1.428 (0.16), 2.000 (1.51), 2.034 (16.00), 2.130 (0.31), 2.372 (2.43), 2.473 (0.27), 2.671 (0.25), 2.712 (0.16), 2.912

(13.35), 2.952 (0.19), 3.802 (0.44), 3.820 (0.54), 3.846 (2.54), 3.863 (2.49), 4.228 (1.18), 4.246 (3.44), 4.264 (3.44), 4.282 (1.20), 4.949 (0.44), 7.342 (0.34), 7.363 (0.34), 7.428 (3.51), 7.449 (3.89), 7.685 (0.41), 7.707 (0.37), 7.816 (3.06), 7.837 (2.77), 8.539 (0.44), 9.555 (0.41).

實施例 285

1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (163 mg，582 μmol)、1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(210 mg，90% 純度，640 μmol)及苯酚鈉 (74.3 mg，640 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.4 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (69.3 mg，75.6 μmol)及 XantPhos (101 mg，175 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物 (70 mg，21%產率)。

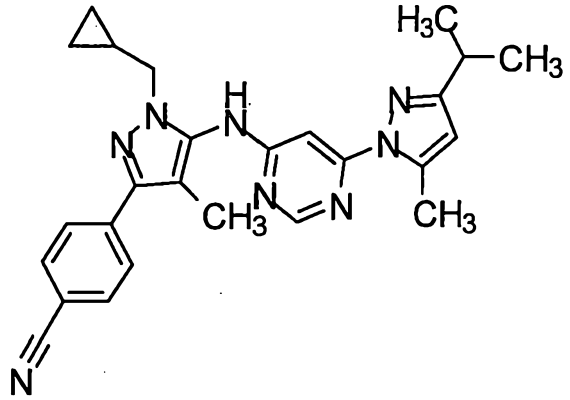
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.56 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.311 (2.85), 0.322 (3.14), 0.356 (0.42), 0.372 (0.42), 0.438 (3.05), 0.458 (3.22), 1.186 (0.57), 1.216 (1.32), 1.236 (1.25), 1.289 (3.81), 1.306 (7.52), 1.324 (3.86), 1.398 (8.76), 2.035 (2.12), 2.066 (16.00), 2.329 (0.72), 2.376 (2.44), 2.914 (13.27), 3.568 (0.41), 3.825 (0.59), 3.842 (0.68), 3.868 (2.46), 3.885 (2.44), 4.230 (1.19), 4.248 (3.44), 4.265 (3.42),

4.283 (1.19), 4.997 (0.64), 7.725 (0.54), 7.792 (3.62), 7.812 (4.92), 7.930 (3.43), 7.950 (2.61), 8.544 (0.52), 9.577 (0.42).

實施例 286

4-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-5-({6-[5-甲基-3-(丙-2-基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



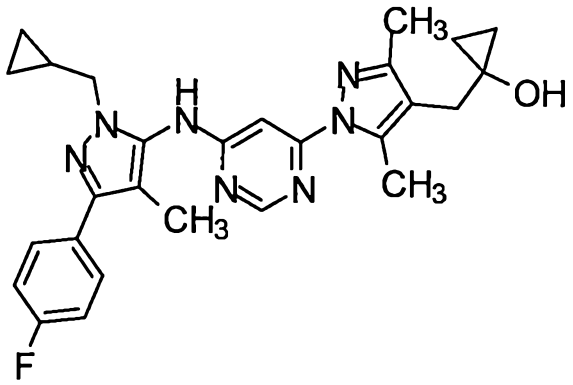
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-甲基-3-(丙-2-基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (105 mg，90% 純度，399 μmol)、4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (130 mg，85% 純度，439 μmol)及苯酚鈉 (51.0 mg，439 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.96 mL)，反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (4.75 mg，5.19 μmol)及 XantPhos (6.93 mg，12.0 μmol)並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物 (52 mg，28%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.44 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.310 (2.39), 0.322 (2.68), 0.436 (2.18), 0.455 (2.32), 1.200 (4.79), 1.214 (4.91), 1.398 (5.34), 1.436 (0.25), 1.868 (0.18), 2.060 (11.40), 2.257 (0.18), 2.329 (0.21), 2.350 (0.21), 2.640 (11.66), 2.671 (0.31), 2.888 (0.50), 3.569 (0.42), 3.861 (2.16), 3.878 (2.14), 6.225 (3.00), 7.903 (16.00), 8.450 (0.81), 9.430 (1.00).

實施例 287

1-{[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}環丙醇



在氬氣壓下，於-18°C 將舒倫克瓶充填含異丙氧基鈦 (290 µl, 990 µmol)之四氫呋喃 (1.9 ml, 24 mmol)。於此溫度，添加乙基溴化鎂 (3.0 ml，1.0 M 於四氫呋喃，3.0 mmol)，將混合物於-18°C 攪拌 30 分鐘，隨後添加含[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (250 mg，496 µmol)之 1.5 mL 四氫呋喃溶液，並將其於-18°C 攪拌 20 分鐘並於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以酒石酸鉀鈉溶液及水稀釋。混合物以醋酸乙酯(3x)萃取，合併的有機相以水、鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 µm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 25.9 mg (11%)所欲之產物。

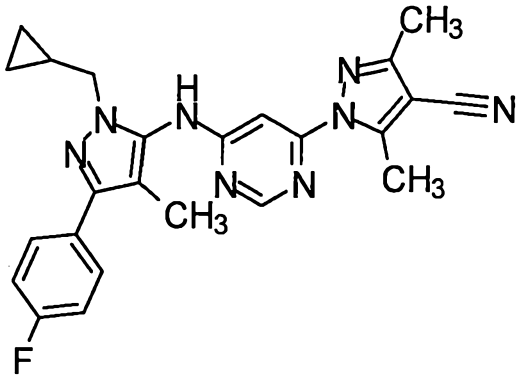
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.02 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.008 (2.18), 0.290 (2.81), 0.302 (3.04), 0.329 (1.30), 0.345 (3.97), 0.357 (1.56), 0.421 (2.73), 0.441 (2.90), 0.498 (1.48), 0.510 (3.88), 0.525 (1.08), 1.073 (0.49), 1.091 (0.95), 1.108 (0.47), 1.163 (0.42), 1.175 (0.75), 1.181 (0.74), 1.194 (1.09), 1.206 (0.69), 1.212 (0.73), 1.968 (0.55), 2.006 (15.61), 2.170 (3.39), 2.571 (1.00), 2.589 (16.00), 2.649 (4.73), 3.375 (0.56), 3.392 (0.55), 3.825 (2.60), 3.842 (2.58), 5.213 (4.27), 7.251 (2.28),

7.273 (4.82), 7.296 (2.71), 7.714 (1.73), 7.729 (2.30), 7.749 (1.71), 8.451 (0.86), 9.331 (0.94).

實施例 288

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



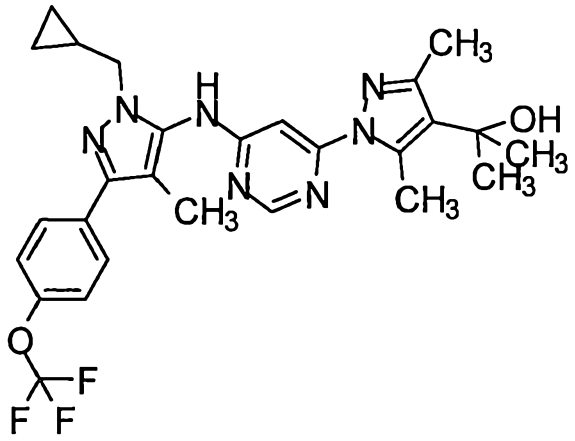
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.00 g，77% 純度，3.30 mmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(889 mg，3.62 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (15 ml, 180 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (90.5 mg，98.9 μmol)及 XantPhos (114 mg，198 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (421 mg，3.62 mmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱；Biotage Snap Ultra 50 g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 20:1)，產生所欲之產物 (870 mg，57%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.24 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.288 (2.39), 0.299 (2.56), 0.422 (2.66), 0.442 (2.80), 1.171 (0.70), 1.189 (1.03), 1.201 (0.71), 1.208 (0.69), 1.975 (1.41), 2.005 (14.57), 2.329 (2.06), 2.796 (16.00), 3.787 (0.44), 3.804 (0.58), 3.828 (2.01), 3.844 (1.99), 4.906 (0.40), 7.252 (2.06), 7.275 (4.16), 7.297 (2.32), 7.713 (1.40), 7.729 (1.91), 7.745 (1.31).

實施例 289

2-{1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}丙-2-醇



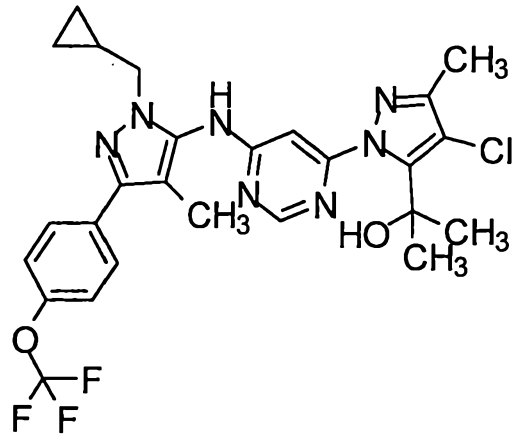
在氬氣壓下，將 1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙基酯 (150 mg，270 μmol)溶於四氫呋喃 (5.3 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.3 ml，1.0 M，1.3 mmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄並以醋酸乙酯萃取。濃縮有機相萃取物，並將殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (28 mg，19%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.22 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.50), 0.146 (0.48), 0.296 (2.01), 0.308 (2.20), 0.426 (1.92), 0.446 (2.05), 1.199 (0.82), 1.398 (0.45), 1.464 (16.00), 1.988 (0.67), 2.027 (11.59), 2.264 (2.49), 2.327 (0.58), 2.367 (0.35), 2.670 (0.56), 2.711 (0.39), 2.742 (11.85), 3.840 (1.95), 3.857 (1.90), 4.854 (3.35), 7.425 (2.49), 7.446 (2.70), 7.812 (2.72), 7.834 (2.49), 8.464 (0.65), 9.379 (0.71).

實施例 290

2-{4-氯-1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基}丙-2-醇



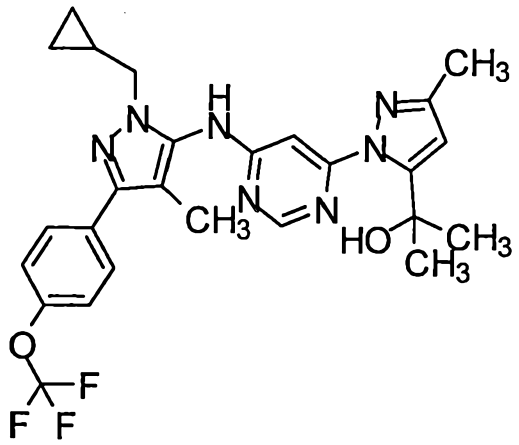
在氬氣壓下，4-氯-1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (176 mg，306 μmol)溶於四氫呋喃 (6.0 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.5 ml，1.0 M，1.5 mmol) 溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯萃取。濃縮有機相萃取物，並將殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (42 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.58 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 562 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.12), 0.008 (1.16), 0.296 (2.44), 0.308 (2.69), 0.431 (2.56), 0.450 (2.72), 1.142 (0.16), 1.158 (1.08), 1.176 (2.34), 1.184 (0.79), 1.194 (1.71), 1.207 (0.77), 1.215 (0.79), 1.227 (0.49), 1.233 (0.47), 1.398 (11.86), 1.527 (0.66), 1.601 (13.94), 1.989 (3.13), 2.001 (0.30), 2.023 (2.04), 2.036 (16.00), 2.181 (2.07), 2.329 (0.22), 2.524 (0.72), 2.642 (1.54), 2.667 (0.23), 2.711 (0.33), 3.853 (2.61), 3.870 (2.51), 4.004 (0.25), 4.021 (0.78), 4.039 (0.77), 4.057 (0.25), 7.425 (3.75), 7.446 (4.06), 7.792 (0.76), 7.810 (4.44), 7.832 (3.78), 8.552 (0.41), 9.682 (0.27).

實施例 291

2-{1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基}丙-2-醇



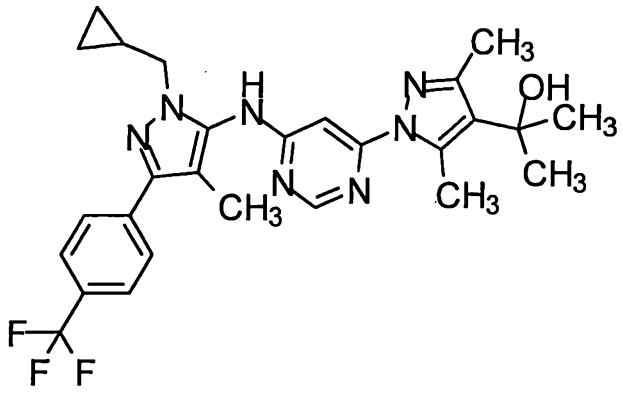
在氬氣壓下，將 1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (114 mg，211 μmol)溶於四氫呋喃 (4.2 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.1 ml，1.0 M 於四氫呋喃，1.1 mmol) 溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯萃取。濃縮有機相萃取物且殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (75 mg，66% 產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.37 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.31), 0.146 (0.32), 0.300 (2.12), 0.311 (2.30), 0.428 (2.09), 0.448 (2.18), 1.157 (0.97), 1.175 (2.10), 1.193 (1.49), 1.205 (0.88), 1.236 (0.41), 1.398 (0.97), 1.489 (16.00), 1.988 (3.37), 2.043 (10.27), 2.202 (1.28), 2.328 (0.41), 2.367 (0.34), 2.670 (0.40), 2.711 (0.35), 3.855 (1.73), 3.871 (1.68), 4.003 (0.29), 4.021 (0.85), 4.039 (0.82), 4.056 (0.27), 6.300 (1.52), 7.430 (2.63), 7.451 (2.85), 7.620 (2.69), 7.819 (1.77), 7.840 (1.66), 8.545 (0.31), 9.644 (0.26).

實施例 292

2-{1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}丙-2-醇



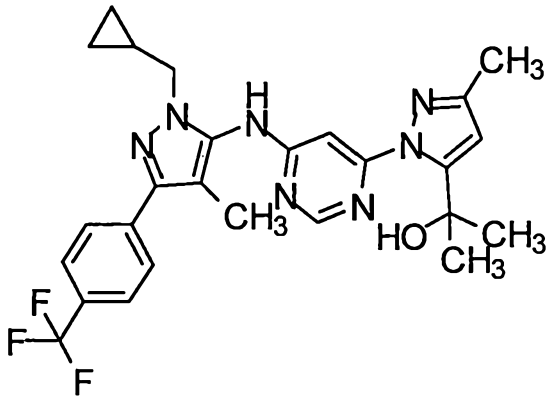
在氫氣壓下，將 1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (70.0 mg，130 μmol)溶於四氫呋喃 (2.6 mL)，並將溶液冷卻至 0°C，逐滴添加溴(甲基)鎂 (650 μl，1.0 M 於四氫呋喃，650 μmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (10 mg，15%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.20 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.41), -0.008 (3.49), 0.008 (3.14), 0.146 (0.38), 0.307 (2.04), 0.319 (2.23), 0.436 (1.92), 0.454 (2.05), 1.157 (0.50), 1.175 (1.12), 1.193 (0.95), 1.213 (0.83), 1.232 (0.67), 1.398 (2.02), 1.466 (16.00), 1.988 (1.73), 2.060 (11.72), 2.267 (2.43), 2.327 (0.50), 2.367 (0.33), 2.670 (0.45), 2.710 (0.33), 2.745 (11.75), 3.862 (1.95), 3.879 (1.93), 4.021 (0.45), 4.038 (0.43), 4.857 (3.33), 5.754 (0.41), 7.789 (2.50), 7.810 (3.42), 7.927 (2.74), 7.947 (2.11), 8.465 (0.64), 9.405 (0.71).

實施例 293

2-{1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基}丙-2-醇



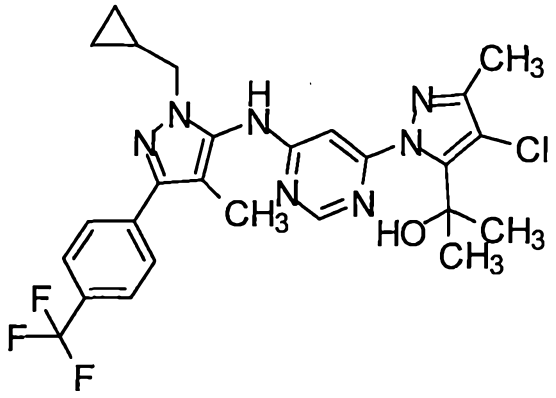
在氬氣壓下，將 1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (35.0 mg，66.6 μmol)溶於四氫呋喃 (1.3 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (330 μl，1.0 M 於四氫呋喃，330 μmol) 溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯，放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (17 mg，49%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.34 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 512 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.146 (0.17), 0.311 (2.14), 0.322 (2.26), 0.437 (2.08), 0.457 (2.17), 1.158 (0.18), 1.175 (0.37), 1.192 (0.43), 1.201 (0.65), 1.208 (0.65), 1.219 (0.97), 1.238 (0.86), 1.398 (10.74), 1.492 (16.00), 1.989 (0.51), 2.076 (10.95), 2.209 (1.32), 2.328 (0.25), 2.367 (0.18), 2.671 (0.26), 2.712 (0.18), 3.879 (1.71), 3.894 (1.69), 6.303 (1.55), 7.616 (2.71), 7.794 (2.60), 7.815 (3.44), 7.933 (2.07), 7.953 (1.65), 8.552 (0.32), 9.667 (0.28).

實施例 294

2-{4-氯-1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-基}丙-2-醇



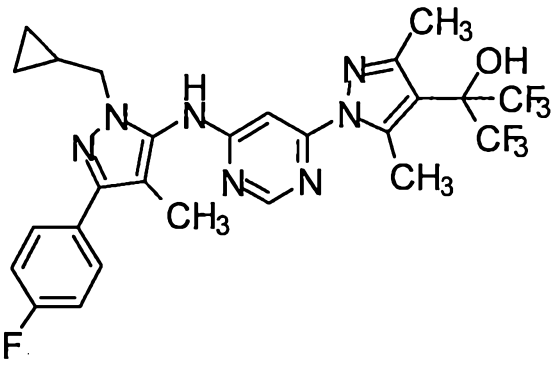
在氫氣壓下，將 4-氯-1-[6-({1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (45.0 mg，80.4 μmol)溶於四氫呋喃 (1.6 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (400 μl, 1.0 M 於四氫呋喃，400 μmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯，放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (22 mg，44%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.56 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.41), 0.146 (0.44), 0.306 (2.81), 0.317 (3.03), 0.439 (2.87), 0.458 (2.98), 0.854 (0.21), 1.141 (0.41), 1.157 (1.57), 1.175 (3.01), 1.193 (2.09), 1.208 (1.32), 1.236 (1.25), 1.398 (6.01), 1.529 (0.84), 1.602 (16.00), 1.758 (0.22), 1.905 (0.21), 1.988 (4.60), 2.055 (2.36), 2.067 (15.98), 2.183 (2.64), 2.257 (0.53), 2.327 (0.51), 2.367 (0.46), 2.643 (1.56), 2.670 (0.56), 2.711 (0.51), 3.875 (2.94), 3.892 (2.79), 4.003 (0.39), 4.021 (1.13), 4.039 (1.16), 4.056 (0.43), 4.383 (0.17), 4.394 (0.17), 6.825 (0.21), 7.790 (3.88), 7.811 (5.29), 7.924 (4.40), 7.944 (3.11), 8.556 (0.48), 9.697 (0.34).

實施例 295

2-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



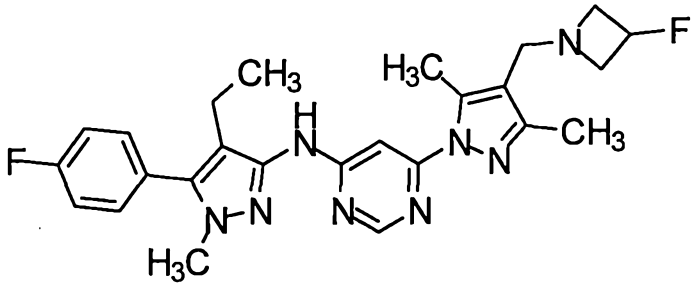
將分子篩 (4 Å)置於圓底燒瓶中，並於真空乾燥箱中於 120°C 乾燥隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加四丁基氟化銨三水合物 (197 mg，705 μmol)及甲苯 (1.5 mL)，並將懸浮液攪拌 30 分鐘。然後添加含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (115 mg，235 μmol)之甲苯(4.5 mL)溶液，將混合物攪拌 5 分鐘並冷卻至 0°C。然後添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (170 μl，1.2 mmol)，並於周圍溫度攪拌 3 小時。添加另一份溶於乾甲苯 (800 μL，於 4 Å 分子篩上乾燥)的四丁基氟化銨三水合物 (98 mg，353 μmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷 (85 μl，0.6 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。反應混合物經矽藻土(Celite)過濾並濃縮濾液，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 90/10 至 0/100)，產生所欲之產物 (8 mg，6%產率)伴隨不純的濾份，濃縮不純的濾份並以快速管柱層析及製備性 HPLC (方法 6)再純化，產生所欲之產物 (18 mg，13%產率)。

LC-MS (方法 11)：Rt = 1.54 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.34), -0.008 (2.74), 0.008 (3.12), 0.146 (0.32), 0.295 (2.70), 0.306 (3.00), 0.427 (2.74), 0.446 (2.92), 1.168 (0.38), 1.180 (0.73), 1.187 (0.73), 1.199 (1.12), 1.211 (0.69), 1.217 (0.72), 1.229 (0.37), 2.011 (16.00), 2.266 (2.20), 2.323 (0.53), 2.328 (0.62), 2.367 (0.39), 2.670 (0.56), 2.711 (0.63), 2.733 (9.33), 3.831 (2.38), 3.847 (2.35), 7.249 (2.57), 7.271 (5.34), 7.294 (2.90), 7.709 (1.80), 7.724 (2.31), 7.731 (2.27), 7.745 (1.72), 8.516 (3.86), 9.531 (0.39).

實施例 296

N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[(3-氟吖丁啶-1-基)甲基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



將含 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (50.0 mg，119 μmol)及 3-氟吖丁啶鹽酸鹽 (1:1) (17.3 mg，155 μmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)溶液以醋酸 (14 μl，240 μmol)處理。將混合物於周圍溫度攪拌 1 小時，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (40.4 mg，191 μmol)，並將混合物周圍溫度再次攪拌隔夜。添加額外的 1.6 當量之三乙醯氧基硼氫化鈉 (40.4 mg，0.19 mmol)，並另攪拌 1 小時。混合物以水稀釋並以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 37.8 mg 所欲之產物 (66%)。

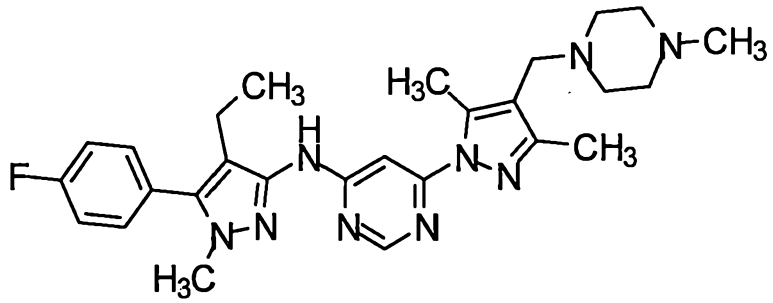
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.31 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 477 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.869 (3.77), 0.888 (8.55), 0.906 (3.92), 1.856 (0.47), 2.194 (15.66), 2.249 (0.55), 2.281 (0.95), 2.300 (2.81), 2.319 (2.74), 2.337 (0.95), 2.628 (16.00), 2.666 (0.62), 3.022 (0.92), 3.033 (1.10), 3.039 (1.13), 3.045 (1.21), 3.057 (1.17), 3.081 (1.04), 3.093 (1.17), 3.099 (1.16), 3.104 (1.23), 3.116 (1.13), 3.316 (0.42), 3.450 (8.54), 3.465 (1.84), 3.469 (1.71), 3.473 (1.76), 3.488 (2.16), 3.502 (1.52), 3.507 (1.44), 3.511 (1.40), 3.525 (1.12), 3.604 (0.67), 5.032 (0.58), 5.045 (0.84), 5.058 (0.54), 5.177 (0.56), 5.190 (0.83), 5.202 (0.55), 5.755 (3.32), 7.326 (3.03), 7.357 (2.08), 7.379 (4.64), 7.401

(2.74), 7.498 (2.76), 7.503 (1.28), 7.512 (3.11), 7.519 (2.43), 7.533 (2.01), 8.142 (5.42), 8.442 (4.14), 9.327 (2.89).

實施例 297

6-{3,5-二甲基-4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-N-[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



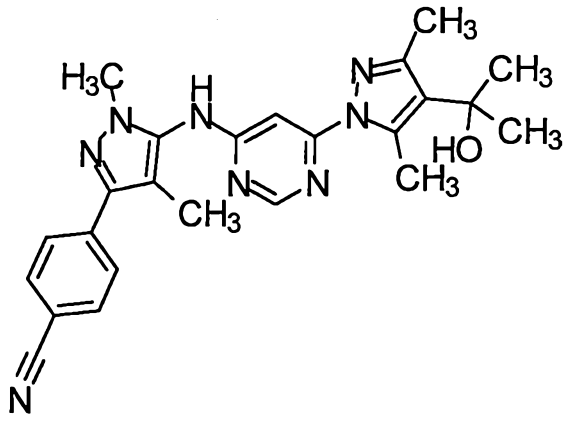
將含 1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (50.0 mg，119 μmol)及 1-甲基哌啡 (17 μl，150 μmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)溶液以醋酸(14 μl，240 μmol)處理並於室溫攪拌 1 小時。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (40.4 mg，191 μmol)，並於周圍溫度再次攪拌隔夜。混合物以水稀釋並以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 43.6 mg (73%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.32 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 502 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.869 (3.77), 0.888 (8.64), 0.906 (3.95), 1.074 (0.71), 1.091 (1.47), 1.109 (0.74), 1.855 (0.44), 2.147 (13.58), 2.177 (15.99), 2.233 (0.96), 2.281 (2.12), 2.299 (4.20), 2.318 (4.37), 2.337 (2.75), 2.592 (16.00), 2.630 (0.52), 3.256 (7.54), 3.283 (0.78), 3.357 (1.00), 3.375 (1.50), 3.392 (1.48), 3.410 (0.97), 3.603 (0.68), 7.324 (3.04), 7.357 (2.10), 7.379 (4.74), 7.401 (2.80), 7.498 (2.80), 7.503 (1.24), 7.511 (3.09), 7.519 (2.42), 7.528 (0.96), 7.533 (2.02), 8.177 (1.89), 8.438 (4.02), 9.317 (2.98).

實施例 298

4-[5-({6-[4-(2-羥丙-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



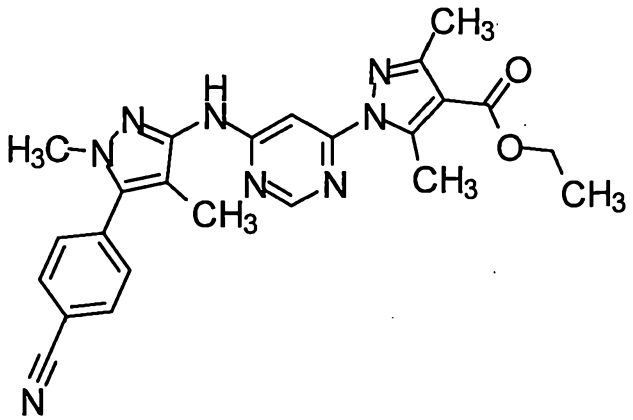
將含 1-(6-{[3-(4-氰苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (59.0 mg，129 μmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol) 溶液於 0°C 以溴化甲基鎂 (150 μl，3.0 M 於二乙醚，450 μmol) 處理，並於室溫攪拌隔夜。將混合物冷卻至 0°C，並添加額外 3.5 當量的溴化甲基鎂 (150 μL，3.0 M 於二乙醚，459 μmol)。將混合物於周圍溫度攪拌 3 小時。當沒發現轉化時，於-18°C 添加甲基鋰溶液 (160 μl，1.6 M 於二乙醚，260 μmol)，並於周圍溫度攪拌隔夜。再次沒發現轉化，將混合物於該周末擱置，然後添加氯化甲基鎂溶液(86 μl，3.0 M 於四氫呋喃，260 μmol)，再次將混合物於室溫攪拌隔夜。以甲醇及酒石酸鉀鈉溶液稀釋混合物，混合物以醋酸乙酯(3x)萃取，合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥，在減壓下濃縮，且粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法 7)，產生 14.2 mg (24%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.64 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.66), 0.008 (1.67), 1.469 (16.00), 2.069 (10.83), 2.274 (2.96), 2.744 (11.16), 3.694 (8.30), 4.861 (3.57), 7.893 (15.74), 8.469 (0.81), 9.457 (1.64).

實施例 299

1-(6-{[5-(4-氰苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



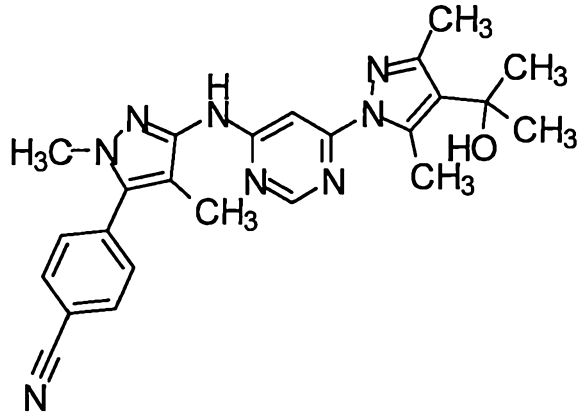
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (250 mg，891 μmol)、4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (208 mg，980 μmol)及苯酚鈉 (155 mg，1.34 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (4.0 ml，46 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (10.6 mg，11.6 μmol)及 XantPhos (15.5 mg，26.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A= 水 (0.01%甲酸)，B= 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 =20% B，17.0-19.75 分鐘 =100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物 (47.6 mg，12%)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.08 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.291 (4.38), 1.309 (8.89), 1.326 (4.48), 1.796 (0.46), 1.894 (13.15), 1.909 (1.58), 2.384 (14.88), 2.891 (15.59), 3.163 (0.41), 3.177 (0.43), 3.489 (0.45), 3.734 (16.00), 4.230 (1.40), 4.248 (4.13), 4.266 (4.07), 4.284 (1.35), 7.432 (1.35), 7.699 (4.49), 7.719 (5.04), 8.004 (4.95), 8.025 (4.31), 8.534 (3.31), 9.641 (2.47).

實施例 300

4-[3-({6-[4-(2-羥丙-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



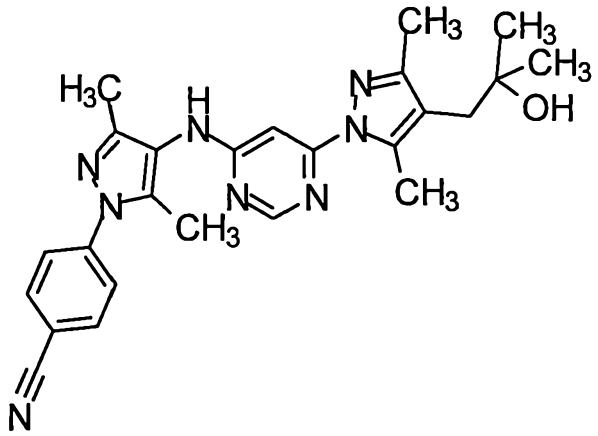
將含 1-(6-{[5-(4-氰苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (38.0 mg，83.2 μmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)溶液於 0°C 以溴化甲基鎂 (97 μl，3.0 M 於二乙醚，290 μmol)溶液處理，並於周圍溫度攪拌隔夜。沒有發現轉化，於 0°C 添加額外 3.5 當量的溴化甲基鎂 (97 μl，3.0 M 於二乙醚，290 μmol)，並於室溫攪拌 3 小時，沒有發現轉化，將將混合物冷卻至-18°C 並添加甲基鋰 (104 μl，0.17 mmol，1.6 M 於二乙醚)溶液，混合物於周圍溫度攪拌隔夜。沒有發現轉化，混合物擱置一周末，然後添加氯化甲基鎂 (55 μl，3.0 M 於四氫呋喃，170 μmol)溶液，並將混合物攪拌隔夜。混合物以甲醇及酒石酸鉀鈉溶液稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥，在減壓下濃縮，並將粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法 7)，產生 4.40 mg (12%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.62 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.63), 0.008 (1.59), 1.472 (16.00), 1.887 (7.33), 2.277 (7.95), 2.717 (8.35), 3.726 (8.40), 4.842 (3.17), 7.331 (0.89), 7.694 (2.18), 7.715 (2.54), 8.002 (2.45), 8.022 (2.15), 8.458 (1.55), 9.440 (1.45).

實施例 301

4-[4-({6-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]苯甲腈



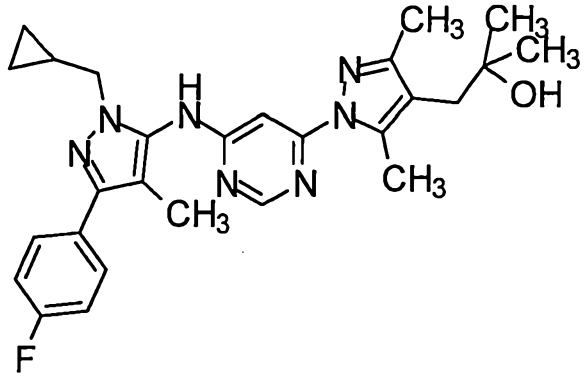
將含[1-(6-{[1-(4-氰苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (162 mg，344 μmol)之四氫呋喃 (3.5 ml，43 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂 (400 μl，3.0 M 於四氫呋喃，1.2 mmol)溶液處理，並於周圍溫度攪拌 2 小時。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取，合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後在矽凝膠上快速層析 (管柱：Biotage SNAP KP-Sil 19 g，溶劑：100% 二氯甲烷至 96% 二氯甲烷/4% 甲醇)，產生 43.4 mg (28%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.65 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.66), 0.008 (0.66), 1.074 (3.98), 1.085 (16.00), 1.091 (9.62), 1.108 (2.57), 2.104 (15.72), 2.158 (2.13), 2.294 (11.41), 2.425 (3.97), 2.563 (14.99), 3.357 (0.73), 3.375 (2.10), 3.392 (2.08), 3.410 (0.68), 4.232 (3.48), 7.810 (1.95), 7.831 (2.44), 7.978 (3.94), 7.999 (3.11), 8.387 (0.55), 8.881 (3.50).

實施例 302

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2-甲基丙-2-醇



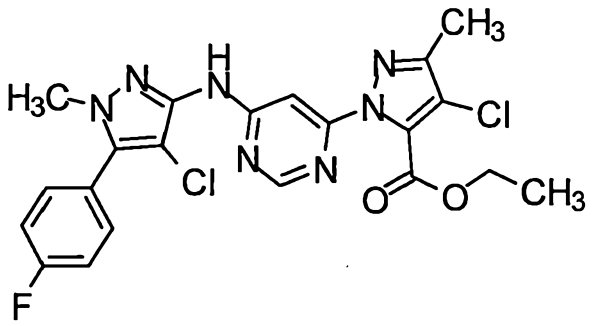
將含[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (570 mg，1.13 mmol)之四氫呋喃 (12 ml，140 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂 (1.3 ml，3.0 M, 4.0 mmol)處理，並於周圍溫度攪拌 2 小時。混合物以酒石酸鉀鈉及水稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相以水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g，溶劑：二氯甲烷/甲醇 20:1)，隨後以製備性 HPLC 純化 (管柱：250X20 mm YMC Chiralart Cellulose SC，5 μM，流速：15 mL/min，溶劑：正庚烷 30%/乙醇 70%)，產生 193 mg (35%)所欲之產物伴隨其之副產物 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-酮。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.10 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.006 (0.78), 0.007 (0.58), 0.295 (2.10), 0.305 (2.23), 0.425 (2.19), 0.441 (2.27), 1.086 (16.00), 1.183 (0.63), 1.188 (0.62), 1.198 (0.96), 1.207 (0.62), 1.212 (0.62), 2.009 (13.17), 2.160 (2.07), 2.429 (3.79), 2.577 (14.87), 3.308 (1.52), 3.324 (2.11), 3.329 (0.91), 3.829 (1.78), 3.842 (1.73), 4.237 (3.72), 7.255 (1.97), 7.273 (3.97), 7.291 (2.13), 7.719 (1.26), 7.730 (1.70), 7.746 (1.21), 8.449 (0.55), 9.319 (0.56).

實施例 303

4-氯-1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯



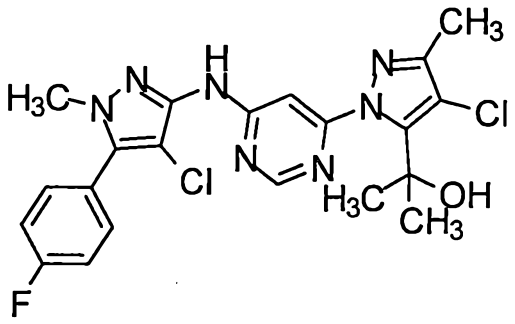
將 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(200 mg，886 μmol)及苯酚鈉 (103 mg，886 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (9.59 mg，10.5 μmol)及 XantPhos (14.0 mg，24.2 μmol)及 4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (324 mg，75% 純度，806 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將反應混合物於 90°C 加熱隔夜並劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物 (188 mg，43%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.37 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.89), 0.008 (1.79), 1.157 (0.41), 1.175 (0.85), 1.193 (0.44), 1.227 (4.68), 1.245 (10.15), 1.254 (0.99), 1.263 (5.09), 1.309 (0.78), 1.326 (1.42), 1.345 (0.69), 1.398 (1.94), 1.989 (1.47), 2.284 (14.88), 2.328 (0.44), 2.675 (2.50), 3.737 (0.66), 3.778 (16.00), 4.324 (1.51), 4.342 (4.75), 4.360 (4.71), 4.378 (1.49), 7.202 (3.33), 7.384 (0.45), 7.411 (2.14), 7.433 (4.72), 7.455 (2.64), 7.633 (2.51), 7.639 (1.15), 7.647 (2.82), 7.655 (2.43), 7.669 (2.15), 8.451 (3.07), 8.597 (0.41), 9.860 (2.15).

實施例 304

2-[4-氯-1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基]丙-2-醇



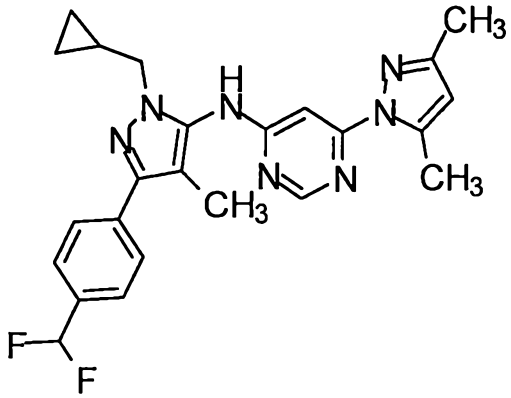
在氬氣壓下，將 4-氯-1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (188 mg，383 μmol)溶於四氫呋喃 (7.6 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.9 ml，1.0 M，1.9 mmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯，放置隔夜後，將有機相倒出並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，並以製備性 HPLC (方法 6)進一步純化，產生所欲之產物 (22 mg，24%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.26 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.71), 1.600 (16.00), 2.190 (9.16), 3.762 (9.96), 6.691 (1.14), 7.154 (2.09), 7.407 (1.21), 7.429 (2.69), 7.451 (1.52), 7.623 (1.48), 7.636 (1.66), 7.645 (1.50), 7.658 (1.26), 8.562 (2.19), 9.884 (0.89).

實施例 305

N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (56.1 mg，269

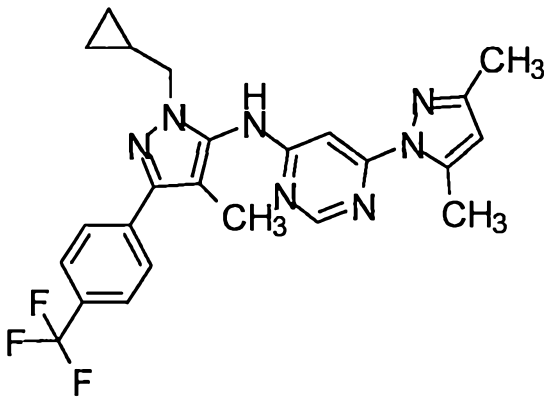
μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(82.0 mg，296 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.1 ml，13 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (7.38 mg，8.06 μmol)及 XantPhos (9.33 mg，16.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度，添加苯酚鈉 (34.3 mg，296 μmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00min = 90% B)，隨後以快速層析於矽凝膠純化 (管柱；Biotage SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物 (44.3 mg，37%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.49), 0.008 (0.41), 0.305 (2.63), 0.316 (2.87), 0.431 (2.63), 0.451 (2.81), 1.074 (0.69), 1.091 (1.44), 1.109 (0.73), 1.193 (0.71), 1.200 (0.70), 1.211 (1.09), 1.223 (0.67), 1.231 (0.71), 2.050 (16.00), 2.170 (3.20), 2.631 (15.46), 3.375 (0.72), 3.392 (0.72), 3.853 (2.58), 3.870 (2.52), 6.143 (2.92), 6.938 (1.56), 7.078 (3.22), 7.218 (1.41), 7.637 (3.22), 7.657 (3.95), 7.848 (3.13), 7.867 (2.63), 8.468 (0.78), 9.395 (0.84).

實施例 306

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



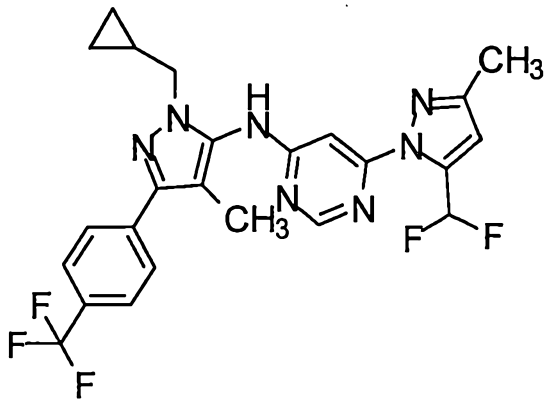
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(131 mg，90% 純度，401 μmol)及苯酚鈉 (46.5 mg，401 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.9 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.67 mg，7.28 μmol)、XantPhos (8.43 mg，14.6 μmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (80.0 mg，95% 純度，364 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (40 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.49 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.36), -0.008 (2.73), 0.008 (2.58), 0.146 (0.33), 0.306 (2.65), 0.317 (2.86), 0.434 (2.83), 0.453 (2.99), 0.951 (0.19), 1.181 (0.41), 1.194 (0.78), 1.200 (0.78), 1.212 (1.19), 1.223 (0.74), 1.231 (0.75), 2.068 (16.00), 2.284 (1.93), 2.324 (0.79), 2.328 (0.81), 2.367 (0.36), 2.670 (0.45), 2.704 (0.30), 2.711 (0.30), 3.871 (2.16), 3.887 (2.16), 6.788 (2.44), 7.684 (1.56), 7.795 (3.28), 7.819 (5.96), 7.938 (2.39), 7.956 (3.42), 8.500 (0.44), 9.579 (0.36).

實施例 307

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(126 mg，90% 純度，384 μmol)及苯酚鈉 (44.6 mg，384 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (0.84 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀

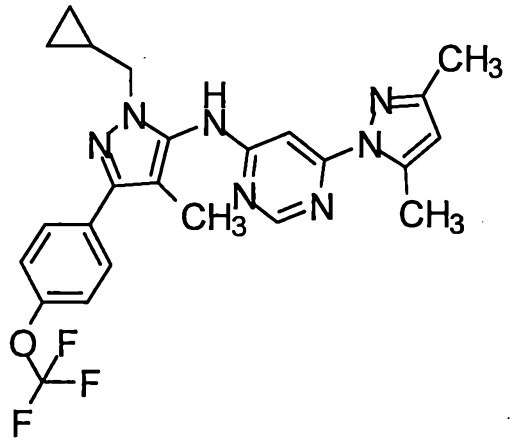
(6.40 mg，6.99 μmol)、XantPhos (8.09 mg，14.0 μmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (90.0 mg，95% 純度，350 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮，將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (37 mg，21%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.51 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 504 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (2.86), 0.008 (2.70), 0.307 (2.43), 0.319 (2.69), 0.434 (2.44), 0.453 (2.62), 1.196 (0.65), 1.202 (0.63), 1.214 (1.01), 1.226 (0.63), 1.232 (0.63), 2.064 (16.00), 2.172 (3.06), 2.328 (0.43), 2.631 (14.66), 2.670 (0.47), 3.863 (2.42), 3.881 (2.38), 6.145 (2.64), 7.792 (3.04), 7.812 (4.11), 7.933 (2.94), 7.953 (2.30), 8.469 (0.69), 9.412 (0.78).

實施例 308

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(139 mg，90% 純度，401 μmol)及苯酚鈉 (46.5 mg，401 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (0.88 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.67 mg，7.28 μmol)、XantPhos (8.43 mg，14.6 μmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (80.0 mg，95% 純度，364 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性

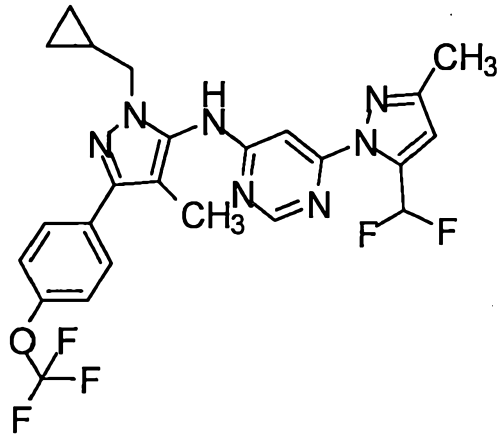
HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (42 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.51 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.45), -0.008 (3.69), 0.008 (3.48), 0.298 (2.61), 0.310 (2.88), 0.425 (2.68), 0.445 (2.84), 1.181 (0.72), 1.200 (1.09), 1.219 (0.66), 2.032 (16.00), 2.168 (3.42), 2.328 (0.55), 2.367 (0.46), 2.630 (15.80), 2.670 (0.61), 2.710 (0.52), 3.841 (2.56), 3.858 (2.55), 6.143 (3.03), 7.428 (3.32), 7.449 (3.74), 7.820 (3.05), 7.842 (2.84), 8.464 (0.80), 9.390 (0.84).

實施例 309

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(133 mg，90% 純度，384 μmol)及苯酚鈉 (44.6 mg，384 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (0.84 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.40 mg，6.99 μmol)、XantPhos (8.09 mg，14.0 μmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (90.0 mg，95% 純度，350 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (49 mg，26%產率)。

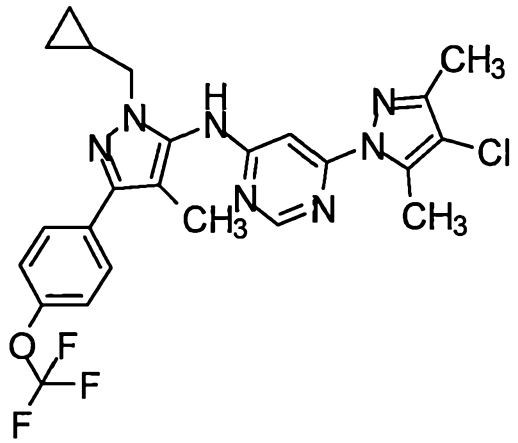
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.50 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 520 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.42), -0.008 (3.56),

0.008 (3.09), 0.146 (0.40), 0.295 (2.95), 0.306 (3.15), 0.425 (3.13), 0.445 (3.27), 1.165 (0.46), 1.178 (0.87), 1.185 (0.84), 1.197 (1.28), 1.216 (0.82), 2.035 (16.00), 2.280 (2.18), 2.327 (0.90), 2.366 (0.57), 2.670 (0.50), 2.702 (0.28), 2.710 (0.47), 3.847 (2.39), 3.864 (2.36), 6.784 (2.56), 7.431 (3.50), 7.451 (3.88), 7.682 (1.68), 7.818 (5.14), 7.843 (2.14), 7.954 (1.53), 8.496 (0.44), 9.569 (0.37).

實施例 310

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (80.0 mg，95% 純度，313 μmol)、1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(119 mg，90% 純度，344 μmol)及苯酚鈉 (39.9 mg，344 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.0 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.73 mg，6.25 μmol)及 XantPhos (7.24 mg，12.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜。同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (47 mg，29%產率)。

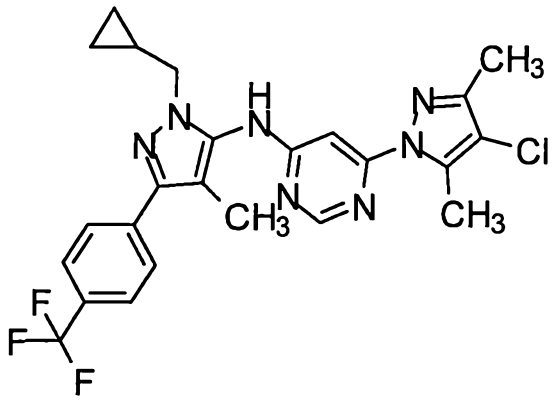
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.74 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.27), -0.008 (2.20), 0.008 (2.08), 0.146 (0.24), 0.295 (2.17), 0.306 (2.37), 0.424 (2.20), 0.444 (2.33), 1.179 (0.60), 1.197 (0.92), 2.030 (14.01), 2.208 (2.29), 2.328 (0.34), 2.367

(0.28), 2.648 (16.00), 2.670 (0.54), 2.711 (0.32), 3.841 (2.05), 3.859 (1.99), 7.429 (2.78), 7.450 (3.05), 7.819 (2.28), 7.840 (2.14), 8.500 (0.51), 9.489 (0.42).

實施例 311

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



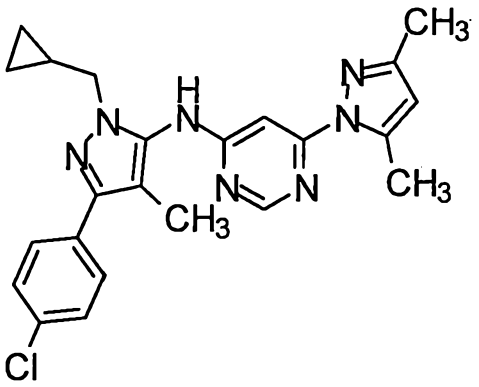
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (80.0 mg，95% 純度，313 μmol)、1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(113 mg，90% 純度，344 μmol)及苯酚鈉 (39.9 mg，344 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.75 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (5.73 mg，6.25 μmol)及 XantPhos (7.24 mg，12.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (30 mg，19%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.72 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.61), -0.008 (7.03), 0.008 (4.63), 0.146 (0.57), 0.306 (2.13), 0.317 (2.23), 0.432 (2.21), 0.452 (2.23), 1.192 (0.63), 1.210 (0.89), 1.893 (0.16), 2.062 (13.54), 2.212 (2.36), 2.328 (0.69), 2.366 (0.41), 2.524 (2.25), 2.650 (16.00), 2.670 (0.89), 2.710 (0.45), 3.593 (0.18), 3.863 (2.05), 3.881 (1.89), 7.792 (2.76), 7.813 (3.55), 7.931 (2.50), 7.951 (1.89), 8.502 (0.49), 9.511 (0.45).

實施例 312

N-[3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



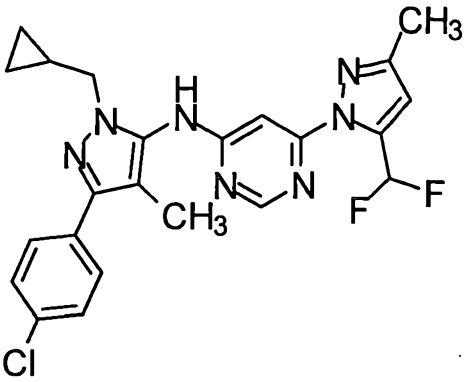
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (109 mg，521 μmol)、3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(150 mg，573 μmol)及苯酚鈉 (66.5 mg，573 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 ml，35 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (6.20 mg，6.77 μmol)及 XantPhos (9.04 mg，15.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (123 mg，54%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.45 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.67), 0.008 (0.63), 0.295 (2.51), 0.306 (2.77), 0.318 (0.82), 0.424 (2.53), 0.444 (2.70), 1.180 (0.67), 1.187 (0.66), 1.199 (1.05), 1.211 (0.63), 1.218 (0.64), 2.019 (16.00), 2.074 (0.55), 2.169 (3.20), 2.629 (15.37), 3.833 (2.50), 3.850 (2.47), 6.141 (2.82), 7.491 (4.49), 7.512 (5.61), 7.720 (3.36), 7.742 (2.89), 8.461 (0.66), 9.381 (0.77).

實施例 313

N-[3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



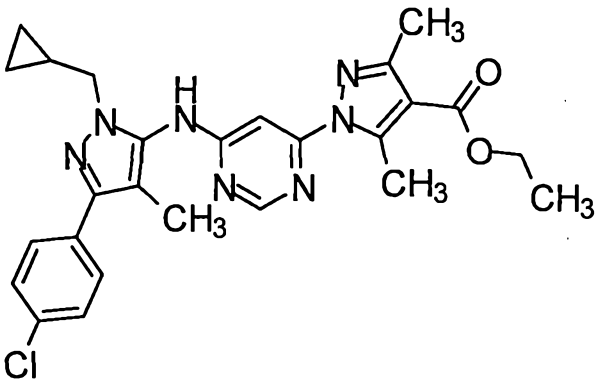
將微波小瓶充填4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (127 mg，521 μmol)、3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(150 mg，573 μmol)及苯酚鈉 (66.5 mg，573 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 ml，35 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (6.20 mg，6.77 μmol)及 XantPhos (9.04 mg，15.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (102 mg，40%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.48 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.56), 0.008 (1.54), 0.292 (2.69), 0.304 (2.90), 0.424 (2.87), 0.444 (3.05), 1.074 (0.50), 1.091 (1.06), 1.109 (0.53), 1.165 (0.43), 1.177 (0.80), 1.184 (0.79), 1.196 (1.22), 1.208 (0.75), 1.215 (0.77), 2.022 (16.00), 2.086 (2.34), 2.283 (2.03), 2.328 (0.62), 2.701 (0.42), 3.375 (0.53), 3.392 (0.53), 3.840 (2.22), 3.856 (2.18), 6.784 (2.50), 7.494 (4.28), 7.515 (5.14), 7.682 (1.70), 7.724 (2.43), 7.744 (2.11), 7.818 (3.43), 7.953 (1.46), 8.491 (0.42).

實施例 314

1-(6-{[3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



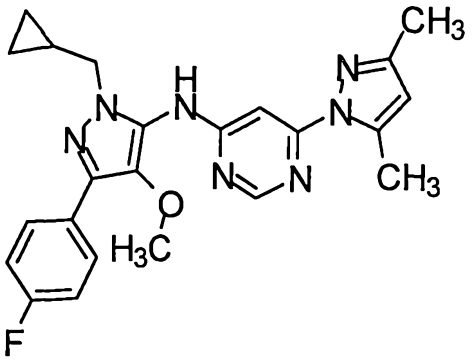
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (244 mg，868 μmol)、3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(250 mg，955 μmol)及苯酚鈉 (111 mg，955 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (5.0 ml，58 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (10.3 mg，11.3 μmol)及 XantPhos (15.1 mg，26.0 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (147 mg，33%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.57 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 506 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.07), 0.008 (0.79), 0.296 (2.60), 0.308 (2.81), 0.427 (2.69), 0.447 (2.84), 1.182 (0.73), 1.189 (0.71), 1.201 (1.10), 1.212 (0.67), 1.220 (0.69), 1.287 (3.57), 1.305 (7.21), 1.323 (3.62), 2.020 (16.00), 2.329 (0.54), 2.369 (2.17), 2.524 (0.46), 2.910 (12.58), 3.837 (2.27), 3.854 (2.24), 4.228 (1.08), 4.246 (3.23), 4.263 (3.21), 4.281 (1.10), 7.491 (4.46), 7.512 (5.52), 7.716 (3.22), 7.737 (2.79).

實施例 315

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



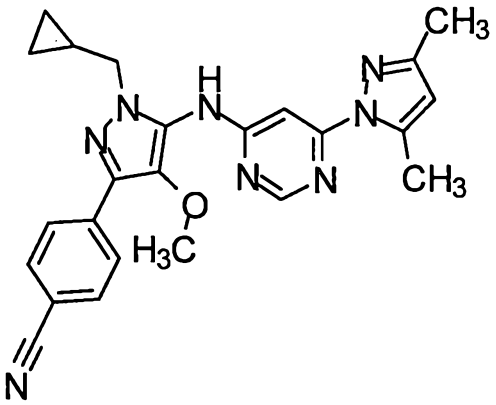
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，479 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-胺(138 mg，527 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml，23 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (13.2 mg，14.4 μmol)及 XantPhos (16.6 mg，28.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (61.2 mg，527 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱：Biotage SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物 (82.4 mg，40%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.32), 0.008 (1.28), 0.287 (0.50), 0.299 (2.08), 0.302 (1.83), 0.313 (2.18), 0.324 (0.74), 0.429 (0.68), 0.439 (1.71), 0.443 (1.72), 0.449 (1.02), 0.459 (1.85), 0.463 (1.68), 0.475 (0.56), 1.177 (0.45), 1.185 (0.44), 1.197 (0.69), 1.209 (0.41), 1.216 (0.43), 2.167 (3.15), 2.633 (10.14), 3.641 (0.50), 3.684 (16.00), 3.765 (1.81), 3.783 (1.78), 6.146 (2.30), 7.243 (1.71), 7.266 (3.48), 7.288 (1.84), 7.883 (1.47), 7.897 (1.70), 7.905 (1.67), 7.919 (1.40), 8.484 (1.05), 9.435 (0.76).

實施例 316

4-[1-(環丙基甲基)-5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，479 μmol)及 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (141 mg，527 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml，23 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (13.2 mg，14.4 μmol)及 XantPhos (16.6 mg，28.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (61.2 mg，527 μmol)。將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱：Biotage SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物 (107 mg，51%)。

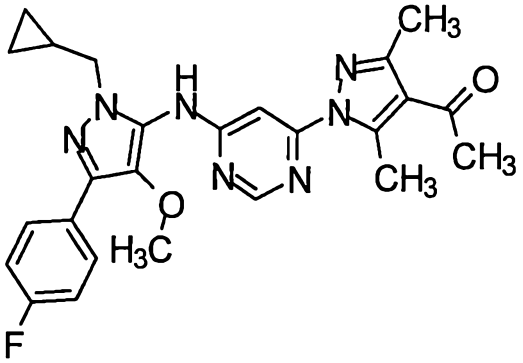
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.21 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.302 (0.76), 0.314 (3.29), 0.328 (3.59), 0.340 (1.10), 0.442 (1.02), 0.452 (2.67), 0.456 (2.68), 0.472 (2.89), 0.476 (2.69), 0.488 (0.80), 1.194 (0.80), 1.201 (0.70), 1.212 (1.08), 1.224 (0.67), 1.231 (0.73), 2.172 (5.11), 2.634 (16.00), 3.314 (13.53), 3.800 (2.97), 3.818 (2.94),

6.151 (3.61), 7.878 (4.40), 7.899 (5.68), 8.049 (5.34), 8.070 (4.23), 8.488 (1.70), 9.487 (1.33).

實施例 317

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮



將微波小瓶充填 1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (200 mg，798 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-胺 (229 mg，878 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.3 ml，39 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (21.9 mg，23.9 μmol)及 XantPhos (27.7 mg，47.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (102 mg，878 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物 (168 mg，44%)。

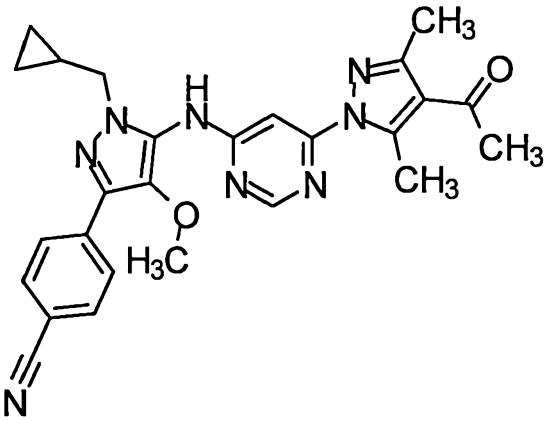
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.10 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.292 (0.92), 0.305 (4.59), 0.317 (5.04), 0.328 (1.30), 0.435 (1.20), 0.446 (3.86), 0.466 (4.07), 0.480 (0.90), 1.091 (0.63), 1.173 (0.64), 1.184 (0.98), 1.191 (1.04), 1.203 (1.38), 1.213 (0.93), 1.221 (0.95), 1.233 (0.52), 2.464 (13.99), 2.895 (16.00), 3.314 (12.54), 3.775 (3.52),

3.792 (3.48), 7.245 (2.65), 7.267 (5.07), 7.289 (2.62), 7.879 (2.78), 7.894 (3.55), 7.899 (3.47), 7.914 (2.62), 8.568 (1.52), 9.614 (0.87).

實施例 318

4-[5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶充填 1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (200 mg，798 μmol)及 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (235 mg，878 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.3 ml，39 mmol)，反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (21.9 mg，23.9 μmol)及 XantPhos (27.7 mg，47.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (102 mg，878 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性HPLC純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱：Biotage SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物 (177 mg，46%)。

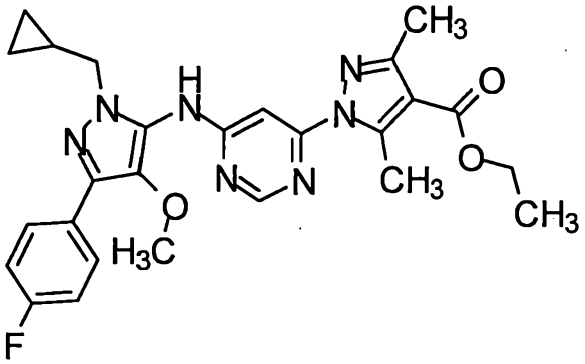
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.02 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.309 (0.87), 0.321 (3.83), 0.335 (4.06), 0.347 (1.23), 0.449 (1.17), 0.460 (3.11), 0.463 (2.97), 0.469 (1.73), 0.479

(3.33), 0.495 (0.89), 1.159 (1.38), 1.177 (2.84), 1.195 (1.73), 1.201 (0.88), 1.209 (0.81), 1.220 (1.26), 1.232 (0.81), 1.239 (0.83), 1.251 (0.43), 1.990 (5.32), 2.467 (13.80), 2.898 (16.00), 3.320 (8.34), 3.811 (2.90), 3.829 (2.86), 4.005 (0.46), 4.022 (1.31), 4.040 (1.29), 4.058 (0.43), 7.878 (4.90), 7.899 (6.04), 8.047 (6.24), 8.067 (4.79), 8.572 (1.33), 9.664 (0.75).

實施例 319

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (200 mg，712 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-胺 (205 mg，784 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 ml，35 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (19.6 mg，21.4 μmol)及 XantPhos (24.7 mg，42.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (91.0 mg，784 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物 (204 mg，57%)。

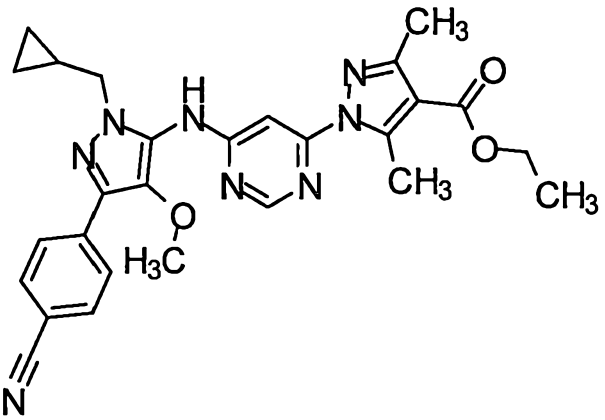
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.41 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 506 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.295 (0.90), 0.309 (4.61), 0.321 (5.13), 0.332 (1.36), 0.438 (1.18), 0.450 (3.89), 0.470 (4.06), 0.483 (0.95), 1.075

(0.44), 1.093 (0.90), 1.110 (0.46), 1.178 (0.91), 1.190 (1.01), 1.196 (1.15), 1.208 (1.41), 1.219 (0.97), 1.227 (1.01), 1.238 (0.53), 1.287 (4.19), 1.304 (8.40), 1.322 (4.32), 1.992 (0.74), 2.368 (4.80), 2.917 (16.00), 3.323 (5.52), 3.375 (0.44), 3.393 (0.44), 3.778 (3.46), 3.795 (3.44), 4.226 (1.34), 4.244 (3.89), 4.261 (3.87), 4.279 (1.34), 7.245 (2.52), 7.267 (5.05), 7.288 (2.80), 7.886 (2.73), 7.901 (3.47), 7.907 (3.47), 7.922 (2.69), 8.564 (1.41), 9.610 (0.89).

實施例 320

1-(6-{[3-(4-氰苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



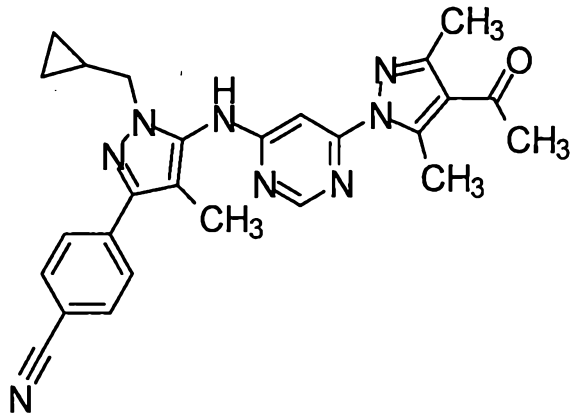
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (200 mg，712 μmol)及 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (210 mg，784 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 ml，35 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (19.6 mg，21.4 μmol)及 XantPhos (24.7 mg，42.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (91.0 mg，784 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以製備性HPLC純化 (方法：管柱：Reprosil C18; 10 μm; 125x30 mm / 流速：50 mL/min / 溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈 / 梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物 (205 mg，56%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.33 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.307 (0.88), 0.319 (3.88), 0.332 (4.15), 0.344 (1.22), 0.447 (1.17), 0.458 (3.16), 0.461 (3.06), 0.478 (3.39), 0.493 (0.87), 1.075 (1.02), 1.092 (2.08), 1.110 (1.06), 1.187 (0.46), 1.198 (0.86), 1.205 (0.83), 1.217 (1.27), 1.229 (0.97), 1.236 (0.86), 1.248 (0.45), 1.289 (4.28), 1.306 (8.69), 1.324 (4.37), 2.372 (4.05), 2.919 (16.00), 3.317 (9.20), 3.375 (1.01), 3.393 (0.99), 3.807 (2.91), 3.824 (2.87), 4.229 (1.30), 4.246 (3.85), 4.264 (3.82), 4.282 (1.28), 7.878 (4.67), 7.899 (5.89), 8.047 (5.94), 8.067 (4.63), 8.566 (1.29), 9.654 (0.79).

實施例 321

4-[5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



此產物係當合成 4-[1-(環丙基甲基)-5-({6-[4-(2-羥丙-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (詳見實施例 167)時，在快速管柱層析純化後 (SNAP Ultra 10g，二氯甲烷/甲醇 梯度 99/1 至 95/5)以副產物獲得，在凍乾後獲得標題化合物米白色固體(55 mg，10% 產率)。

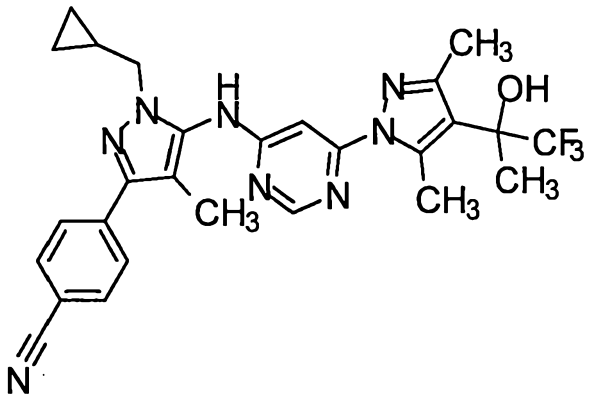
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.97 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 467 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.25), -0.008 (2.06), 0.008 (2.10), 0.146 (0.23), 0.311 (2.49), 0.321 (2.74), 0.438 (2.51), 0.457 (2.67), 1.181 (0.39), 1.194 (0.71), 1.201 (0.71), 1.213 (1.08), 1.225 (0.74), 1.233 (0.94), 1.306 (0.25), 2.065 (16.00), 2.328 (0.41), 2.467 (8.99), 2.608 (0.79), 2.670

(0.38), 2.890 (10.02), 2.914 (0.58), 3.868 (2.26), 3.885 (2.23), 7.886 (0.72), 7.907 (13.49), 7.931 (0.72), 8.026 (0.21), 8.540 (0.43), 9.588 (0.39).

實施例 322

(±)-4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{3,5-二甲基-4-[(2S)-1,1,1-tri 氟-2-羥丙-2-基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (外消旋物)



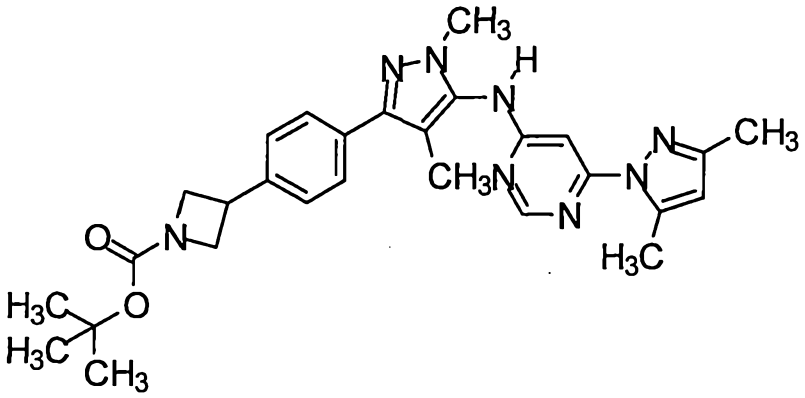
將分子篩 (4 Å)置於圓底燒瓶內，並於真空乾燥箱中於 120°C 乾燥隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加四丁基氟化銨三水合物 (132 mg，472 μmol)及甲苯 (1.0 mL)，並將懸浮液攪拌 30 分鐘。然後添加含 4-[5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (55.0 mg，118 μmol)之甲苯 (4.5 mL)溶液，將混合物攪拌 5 分鐘並冷卻至 0°C，然後添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (100 μl，710 μmol)，並於周圍溫度攪拌 3.5 小時。添加第二份三甲基(三氟甲基)矽烷 (60 μl，0.4 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜，反應混合物以醋酸乙酯及水稀釋，過濾移除分子篩並以醋酸乙酯進一步洗滌。將層分離後，水相再次以醋酸乙酯萃取，並將合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈 / 水 5/95 至 90/10)，產生所欲之產物 (8 mg，13%產率)伴隨副產物 ((±)-2-{1-[6-({3-[4-(2-胺基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-1,1,1-三氟丙-2-醇 (外消旋物))。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.41 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.48), -0.023 (0.76), -0.008 (4.03), 0.146 (0.44), 0.306 (2.56), 0.317 (2.82), 0.433 (2.50), 0.453 (2.68), 0.853 (0.30), 0.918 (0.30), 0.936 (0.82), 0.954 (0.38), 1.209 (1.14), 1.234 (2.54), 1.764 (6.89), 2.061 (16.00), 2.272 (2.50), 2.327 (0.98), 2.366 (0.42), 2.670 (1.00), 2.710 (0.54), 2.747 (12.36), 3.860 (2.34), 3.878 (2.30), 5.754 (1.80), 6.437 (2.98), 7.881 (0.88), 7.903 (13.26), 8.487 (0.64), 9.493 (0.62).

實施例 323

3-[4-(5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]吖丁啶-1-羧酸三級丁酯



在微波小瓶中，裝載(30.7 mg，27.4 μmol)、N-[3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(120 mg，274 μmol)及氫氧化鋰 (19.7 mg，821 μmol)，然後添加 DME (5.5 mL)。

然後在第二微波小瓶中製備鎳預催化劑(nickel pre-catalyst)。在此小瓶中，裝載氯化鎳(II) 二甲氧基乙烷加合物 (32.9 mg，0.15 mmol)及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (48.3 mg，0.18 mmol)，並溶於 DME (12 mL)，置於氬氣下，密封並超音波處理 5 分鐘。

將剛製好的一份鎳預催化劑溶液(1.1 mL)注入含反應物的小瓶中。藉由氬氣噴霧同時攪拌 10 分鐘，將溶液再次除氣，在恆定的氬氣流下，然後使用漢彌爾頓注射器(Hamilton syringe)，將 3-溴吖丁啶-1-羧酸三級丁酯 (220 μl，1.4 mmol)及 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基矽烷基)三矽烷 (250 μl，820 μmol)添加至反應混合物，然後將微波小瓶以 Parafilm 密封、攪拌並以 34 W 藍色 LED 燈(3 cm 遠)照射 15 小時，濃縮反應混合物並將殘質溶於乙

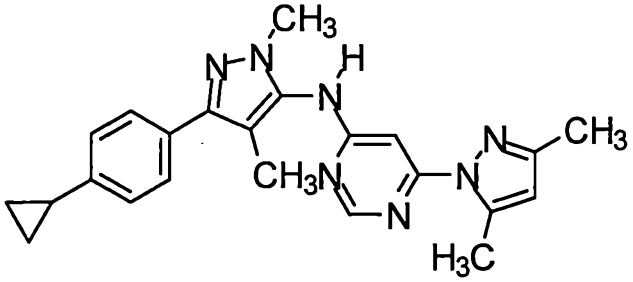
腈/水，並以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈 / 水 (含 0.1% 三氟醋酸) 30/70 至 95/5)，產生所欲之產物 (60 mg，86% 純度，37%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.20), -0.008 (1.57), 0.008 (1.69), 0.082 (0.66), 0.146 (0.28), 1.169 (0.21), 1.366 (0.34), 1.413 (16.00), 2.025 (4.55), 2.171 (1.11), 2.327 (0.34), 2.366 (0.30), 2.523 (0.88), 2.630 (4.10), 2.669 (0.38), 2.710 (0.31), 3.662 (3.05), 3.850 (0.73), 4.272 (0.49), 6.144 (0.81), 7.394 (0.98), 7.414 (1.14), 7.635 (0.23), 7.643 (0.20), 7.667 (0.89), 7.687 (0.71), 8.472 (0.26), 9.397 (0.59).

實施例 324

N-[3-(4-環丙基苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



在微波小瓶中，裝載(30.7 mg，27.4 μmol)、N-[3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(120 mg，274 μmol)及氫氧化鋰 (19.7 mg，821 μmol)，然後添加 DME (5.5 mL)。

然後在第二微波小瓶中製備鎳預催化劑。在此小瓶中，裝載氯化鎳(II)二甲氧基乙烷加合物 (32.98 mg，0.15 mmol，0.25 equiv.)及 4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶 (48.30 mg，0.18 mmol，0.3 equiv.)，並溶於 DME (12 mL)，置於氬氣下，密封並超音波處理 5 分鐘。

將剛製好的一份鎳預催化劑溶液(1.1 mL)注入含反應物的小瓶中。藉由氬氣噴霧同時攪拌 10 分鐘，將溶液再次除氣，在恆定的氬氣流下，然後使用漢彌爾頓注射器，將溴環丙烷(110 μl，1.4 mmol)及 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基矽烷基)三矽烷 (204 mg，821 μmol)添加至反應混合物。然後將

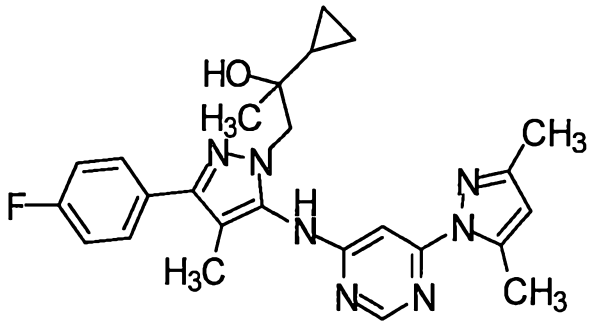
微波小瓶以 Parafilm 密封、攪拌並以 34 W 藍色 LED 燈(3 cm 遠)照射 15 小時，濃縮反應混合物並將殘質溶於乙腈/水，並以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈 / 水 (含 0.1% 三氟醋酸) 30/70 至 95/5)，產生所欲之產物 (3.7 mg，3%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.51 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.150 (1.49), -0.008 (11.36), 0.008 (13.32), 0.083 (6.78), 0.103 (5.12), 0.146 (2.80), 0.696 (2.80), 0.708 (2.86), 0.889 (1.55), 0.960 (2.50), 0.975 (2.62), 1.117 (1.72), 1.169 (2.86), 1.233 (1.55), 1.943 (1.25), 2.002 (14.45), 2.018 (2.20), 2.168 (4.58), 2.327 (2.91), 2.366 (2.26), 2.628 (16.00), 2.669 (2.86), 2.710 (2.20), 3.646 (9.99), 6.141 (3.27), 7.125 (3.81), 7.146 (3.93), 7.547 (2.97), 7.567 (2.74), 8.469 (1.25), 9.379 (2.02).

實施例 325

(±)-2-環丙基-1-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]丙-2-醇 (外消旋物)



將微波小瓶充填(2S)-1-[5-胺基-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-環丙基丙-2-醇 (39.0 mg，135 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (30.9 mg，148 μmol)及苯酚鈉 (17.2 mg，148 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.47 mg，2.70 μmol)及 XantPhos (3.12 mg，5.39 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 0/100)，產生所欲之產物 (16 mg，

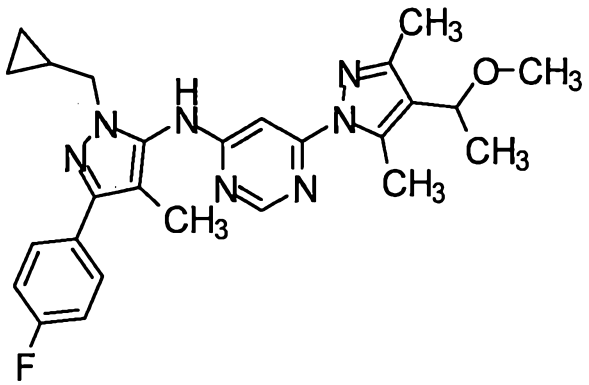
25%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.56 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.126 (1.01), 0.147 (0.97), 0.160 (0.85), 0.187 (1.20), 0.221 (2.77), 0.232 (2.90), 0.805 (0.80), 0.812 (0.85), 0.826 (1.37), 0.839 (0.75), 0.846 (0.71), 1.085 (14.07), 1.236 (0.43), 1.977 (0.41), 2.009 (16.00), 2.171 (5.84), 2.328 (0.84), 2.629 (15.59), 2.670 (1.07), 2.710 (0.47), 3.984 (2.86), 4.511 (0.91), 6.143 (3.57), 7.256 (2.30), 7.278 (4.83), 7.300 (2.77), 7.707 (2.05), 7.721 (2.61), 7.728 (2.61), 7.742 (2.16), 8.462 (1.29), 9.199 (2.98).

實施例 326

(±)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(消旋的)



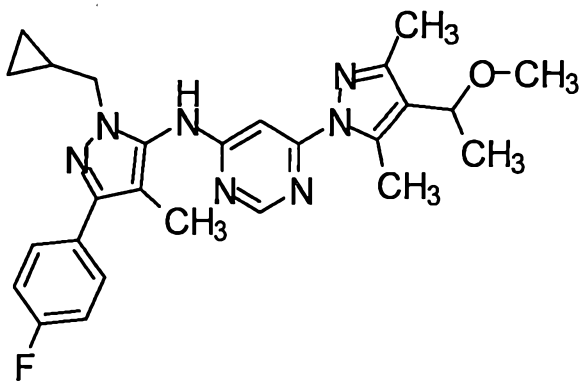
將含 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (304 mg，662 μmol)之甲醇 (12 ml，290 mmol)溶液以硼氫化鈉 (12.5 mg，331 μmol)處理。將混合物於周圍溫度攪拌 2 小時。混合物以數滴濃鹽酸處理並於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱：SNAP KP-Sil 10 g，二氯甲烷/醋酸乙酯)，產生 102 mg (33%)所欲之產物伴隨微量對應物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.18 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.294 (2.78), 0.305 (2.99), 0.425 (2.71), 0.444 (2.83), 1.177 (0.87), 1.185 (0.72), 1.197 (1.10), 1.209 (0.70), 1.216 (0.70), 1.228 (0.40), 1.352 (5.16), 1.368 (5.19), 1.990 (0.73), 2.009 (14.58), 2.202 (3.29), 2.502 (10.92), 2.636 (16.00), 3.094 (12.53), 3.828 (2.51), 3.845 (2.52), 4.369 (0.47), 4.385 (1.46), 4.401 (1.47), 4.418 (0.51), 7.252 (1.94), 7.274 (4.09), 7.296 (2.29), 7.715 (1.58), 7.730 (2.18), 7.735 (2.22), 7.750 (1.69), 8.468 (0.70), 9.377 (0.83).

實施例 327

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



將消旋的 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(101.5 mg，0.21 mmol)樣本使用 SFC 層析分離(管柱：AD-H；250*20 mm，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 84% 二氧化碳/16% 2-丙醇)，獲得 25.6 mg N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺之第一洗提鏡像異構物(25%產率，來自外消旋物)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

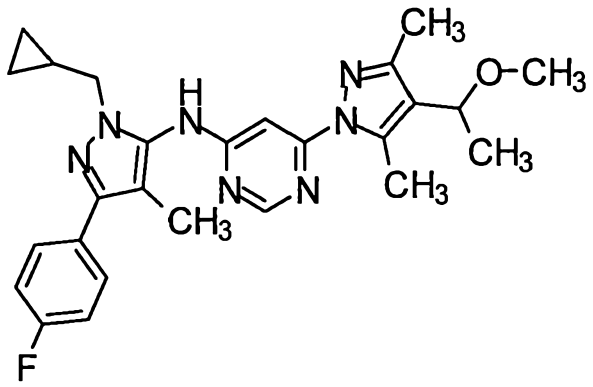
掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，溶劑：80% 二氧化碳/20% 2-丙醇) Rt = 1.43 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.06), 0.008 (1.10), 0.292

(2.17), 0.304 (2.40), 0.423 (2.20), 0.443 (2.34), 1.177 (0.59), 1.184 (0.58), 1.196 (0.92), 1.208 (0.56), 1.215 (0.57), 1.352 (4.33), 1.368 (4.39), 2.008 (13.51), 2.201 (2.58), 2.635 (16.00), 3.093 (11.64), 3.827 (2.21), 3.844 (1.99), 4.369 (0.41), 4.385 (1.29), 4.402 (1.28), 4.418 (0.41), 7.252 (2.01), 7.274 (4.12), 7.296 (2.24), 7.713 (1.43), 7.728 (1.81), 7.734 (1.78), 7.749 (1.32), 8.466 (0.59), 9.375 (0.64).

實施例 328

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



將消旋的 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(101.5 mg，0.21 mmol)樣本使用 SFC 層析分離(管柱：AD-H；250*20 mm，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 84% 二氧化碳/16% 2-丙醇)，獲得 25.0 mg N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺之第二洗提鏡像異構物(25%產率，來自外消旋物)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

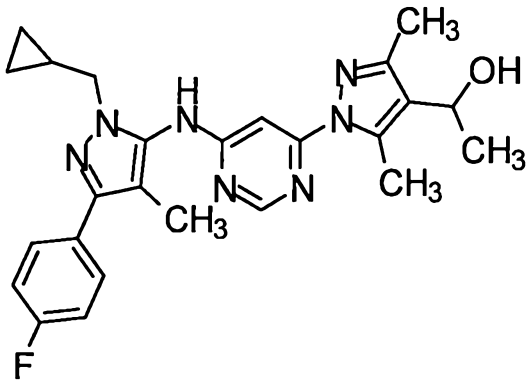
掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，溶劑：80% 二氧化碳/20% 2-丙醇) Rt = 1.43 分鐘，>98.1% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.91), 0.008 (1.00), 0.292 (2.27), 0.304 (2.49), 0.424 (2.26), 0.443 (2.42), 1.178 (0.60), 1.185 (0.61), 1.196 (0.96), 1.209 (0.60), 1.215 (0.59), 1.352 (4.42), 1.368 (4.47), 2.008 (13.57),

2.201 (2.74), 2.635 (16.00), 3.093 (11.77), 3.827 (2.10), 3.844 (2.09), 4.369 (0.42), 4.385 (1.31), 4.401 (1.31), 4.418 (0.43), 7.252 (2.02), 7.274 (4.19), 7.296 (2.27), 7.714 (1.45), 7.728 (1.90), 7.735 (1.87), 7.749 (1.41), 8.465 (0.67), 9.376 (0.68).

實施例 329

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇



將消旋的 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇 (100.4 mg，0.18 mmol)樣本使用 SFC 層析分離 (管柱：AD-H；250*20 mm，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 84% 二氧化碳/16% 2-丙醇)，獲得 8.5 mg 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇之第一洗提鏡像異構物 (9%產率，來自外消旋物)伴隨甲氧基衍生物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.89 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 462 $[M+H]^+$

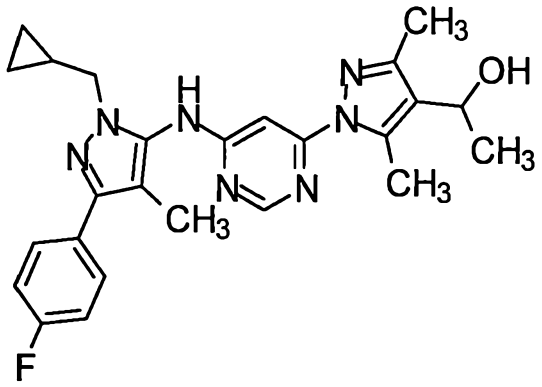
掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，溶劑：80% 二氧化碳/20% 2-丙醇) Rt = 1.43 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.66), 0.008 (1.47), 0.068 (0.69), 0.291 (2.28), 0.302 (2.49), 0.420 (2.24), 0.440 (2.37), 1.030 (1.08), 1.045 (1.07), 1.176 (0.63), 1.182 (0.61), 1.194 (0.94), 1.206 (0.59), 1.212 (0.59), 1.320 (4.52), 1.336 (4.57), 2.003 (13.84), 2.234 (2.83), 2.631 (16.00), 3.824 (2.24), 3.841 (2.22), 4.765 (0.76), 4.773 (0.84), 4.782 (0.79), 4.789 (0.82), 4.908 (2.01),

4.916 (1.89), 7.251 (1.99), 7.273 (4.25), 7.295 (2.34), 7.712 (1.44), 7.726 (1.89), 7.732 (1.90), 7.747 (1.47), 8.453 (0.71), 9.349 (0.68).

實施例 330

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇



將消旋的 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇 (100.4 mg，0.18 mmol)樣本使用 SFC 層析分離(管柱：AD-H；250*20 mm，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 84% 二氧化碳/16% 2-丙醇)，獲得 9.4 mg 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇之第二洗提鏡像異構物 (9%產率，來自外消旋物)伴隨甲氧基衍生物。

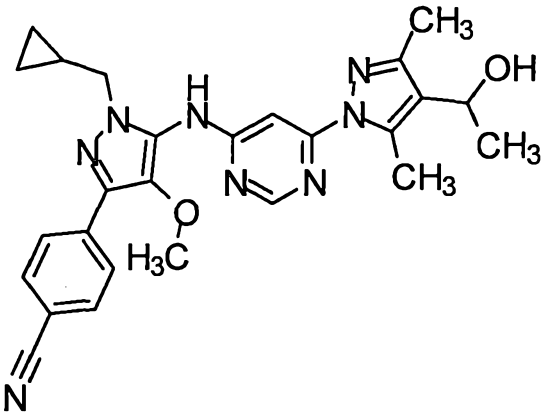
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.89 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 462 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，溶劑：80% 二氧化碳/20% 2-丙醇) Rt = 1.43 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.98), 0.008 (0.90), 0.290 (2.30), 0.302 (2.53), 0.420 (2.28), 0.440 (2.42), 1.030 (0.67), 1.045 (0.68), 1.175 (0.64), 1.182 (0.61), 1.194 (0.94), 1.206 (0.58), 1.213 (0.59), 1.320 (4.69), 1.336 (4.74), 2.004 (14.03), 2.234 (2.87), 2.632 (16.00), 3.824 (2.29), 3.841 (2.24), 4.765 (0.78), 4.773 (0.87), 4.782 (0.82), 4.789 (0.83), 4.909 (2.05), 4.916 (1.91), 7.251 (2.06), 7.273 (4.22), 7.295 (2.29), 7.712 (1.48), 7.726 (1.90), 7.732 (1.84), 7.747 (1.40), 8.453 (0.69), 9.347 (0.71).

實施例 331

(±)-4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[(1S)-1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (消旋的)



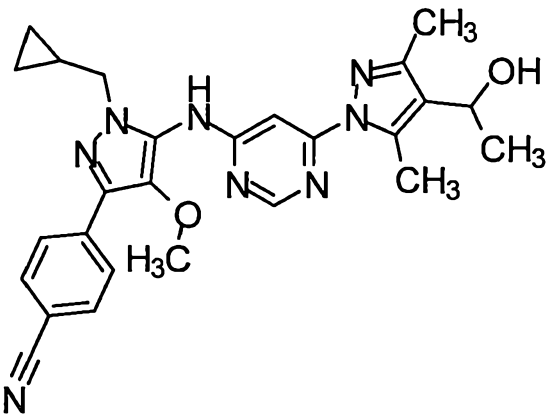
將含 4-[5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(144 mg，298 μmol)之甲醇 (5.3 ml，130 mmol)溶液以硼氫化鈉 (11.3 mg，298 μmol)處理。將混合物於周圍溫度攪拌隔夜，以水、二氯甲烷稀釋混合物並於 Extrelut NT3 上過濾。濾液在減壓下濃縮，產生 136 mg (93%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.87 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.300 (0.50), 0.312 (2.08), 0.315 (1.88), 0.326 (2.20), 0.338 (0.73), 0.441 (0.69), 0.451 (1.70), 0.455 (1.73), 0.461 (1.03), 0.471 (1.86), 0.475 (1.69), 0.486 (0.53), 1.074 (1.60), 1.091 (3.26), 1.109 (1.65), 1.191 (0.45), 1.199 (0.45), 1.211 (0.70), 1.223 (0.43), 1.230 (0.47), 1.322 (4.24), 1.338 (4.28), 2.238 (3.05), 2.637 (12.13), 3.357 (0.58), 3.375 (1.64), 3.392 (1.61), 3.410 (0.53), 3.725 (16.00), 3.798 (1.84), 3.815 (1.82), 4.770 (0.66), 4.777 (0.72), 4.786 (0.68), 4.794 (0.70), 4.917 (1.73), 4.924 (1.61), 7.876 (2.99), 7.898 (3.86), 8.046 (3.51), 8.067 (2.71), 8.478 (1.02), 9.464 (0.53).

實施例 332

4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



將消旋的 4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈(102 mg，0.21 mmol)樣本使用 SFC 層析分離(管柱：AD-H；250*20 mm，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 78% 二氧化碳/22% 2-丙醇)，獲得 27.6 mg 4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈之第二洗提鏡像異構物(27%產率，來自外消旋物)伴隨第一洗提鏡像異構物(34.2 mg)。

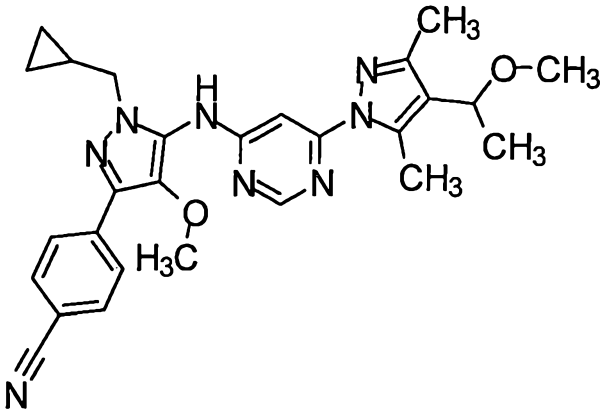
LC-MS (方法 9)：R_t = 0.95 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 485 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (SFC，Daicel AD-3，溶劑：80% 二氧化碳/20% 2-丙醇) Rt = 1.43 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.16), 0.008 (1.19), 0.299 (0.51), 0.311 (2.12), 0.314 (1.90), 0.325 (2.25), 0.337 (0.72), 0.440 (0.69), 0.450 (1.73), 0.454 (1.75), 0.460 (1.01), 0.470 (1.88), 0.474 (1.70), 0.486 (0.53), 1.190 (0.45), 1.197 (0.43), 1.209 (0.70), 1.221 (0.41), 1.228 (0.44), 1.321 (4.32), 1.337 (4.36), 2.237 (3.05), 2.524 (0.54), 2.636 (12.36), 3.723 (16.00), 3.796 (1.88), 3.814 (1.86), 4.769 (0.68), 4.776 (0.74), 4.785 (0.69), 4.793 (0.72), 4.915 (1.80), 4.923 (1.66), 7.877 (2.87), 7.898 (3.88), 8.044 (3.48), 8.066 (2.75), 8.477 (0.97), 9.460 (0.81).

實施例 333

(±)-4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (消旋的)



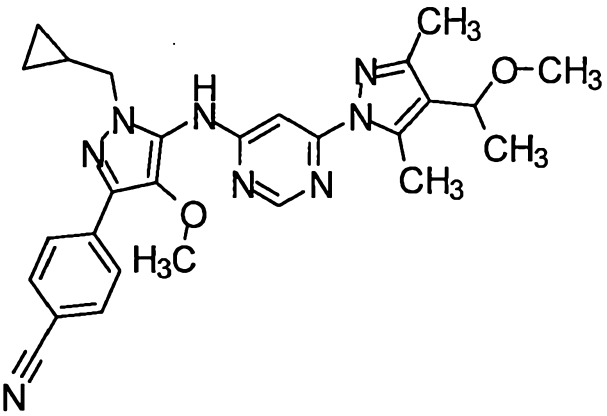
將含 4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (113 mg，233 μmol)之甲醇 (5.0 ml，120 mmol)及三氟醋酸 (500 μl，6.5 mmol)溶液於周圍溫度攪拌隔夜。濃縮混合物並在矽凝膠上以快速層析純化 (管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 66% 醋酸乙酯)，產生 78.1 mg (67%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.22 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.301 (0.69), 0.313 (2.85), 0.327 (3.08), 0.338 (0.95), 0.442 (0.92), 0.453 (2.37), 0.457 (2.38), 0.462 (1.39), 0.473 (2.57), 0.476 (2.34), 0.488 (0.70), 1.192 (0.66), 1.199 (0.63), 1.211 (0.98), 1.223 (0.60), 1.230 (0.66), 1.353 (5.51), 1.370 (5.55), 2.204 (3.92), 2.640 (16.00), 3.095 (15.00), 3.683 (0.53), 3.799 (2.60), 3.816 (2.53), 4.373 (0.48), 4.389 (1.58), 4.406 (1.56), 4.422 (0.47), 7.877 (4.12), 7.898 (5.25), 8.046 (4.87), 8.067 (3.76), 8.491 (1.44), 9.492 (1.05).

實施例 334

4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



將消旋的 4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (62 mg，0.16 mmol)樣本使用製備性 HPLC 分離 (管柱：250*20 mm Daicel Chiralcel OJ-H，5 μM，流速 15 mL/min，40°C，溶劑 85% 正庚烷/15% 乙醇)，獲得 27.0 mg 4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈之第一洗提鏡像異構物(44%產率，來自外消旋物)。

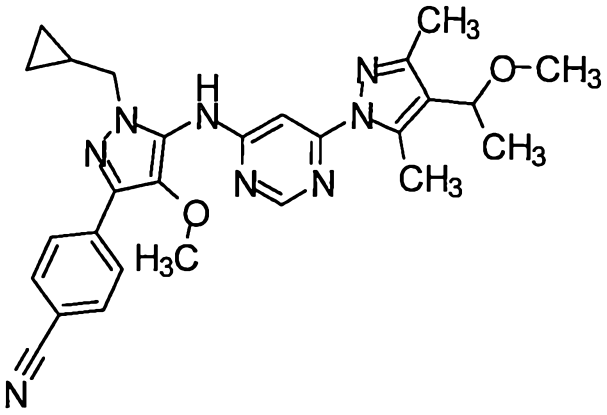
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.21 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 499 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H，5 μM，流速 1 mL/min，溶劑：85% 2-丙醇/15% 乙醇) Rt = 4.8 分鐘，>98% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.48), 0.301 (0.66), 0.313 (2.38), 0.327 (2.44), 0.338 (0.76), 0.442 (0.86), 0.453 (1.98), 0.457 (1.97), 0.462 (1.18), 0.473 (2.07), 0.477 (1.86), 0.488 (0.57), 1.003 (0.97), 1.021 (1.94), 1.039 (0.98), 1.192 (0.56), 1.199 (0.54), 1.211 (0.81), 1.223 (0.50), 1.230 (0.56), 1.353 (4.69), 1.370 (4.61), 1.892 (2.54), 2.204 (3.21), 2.524 (0.75), 2.581 (0.84), 2.599 (0.87), 2.617 (0.53), 2.640 (12.95), 3.095 (12.17), 3.728 (16.00), 3.799 (2.03), 3.816 (1.92), 4.373 (0.44), 4.389 (1.35), 4.406 (1.31), 7.877 (3.12), 7.898 (3.97), 8.046 (3.72), 8.067 (2.85), 8.491 (0.96).

實施例 335

4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



將消旋的 4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (62 mg，0.16 mmol)樣本使用製備性 HPLC 分離(管柱：250*20 mm Daicel Chiralcel OJ-H，5 μM，流速 15 mL/min，40°C，溶劑 85% 正庚烷/15% 乙醇)，獲得 24.0 mg 4-{1-(環丙基甲基)-4-甲氧基-5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1H-吡唑-3-基}苯甲腈之第二洗提鏡像異構物(39%產率，來自外消旋物)。

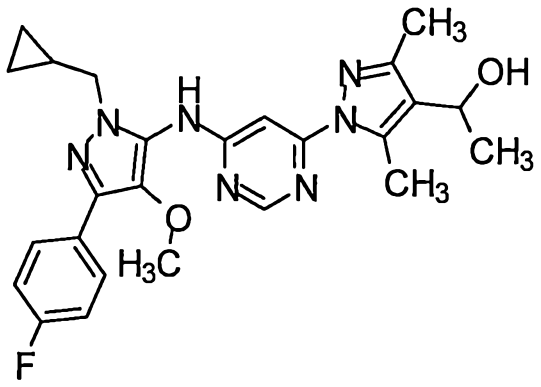
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.21 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 499 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H，5 μM，流速 1 mL/min，溶劑：85% 2-丙醇/15% 乙醇) Rt = 5.3 分鐘，>98% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.300 (0.46), 0.312 (1.97), 0.327 (2.13), 0.338 (0.69), 0.442 (0.65), 0.453 (1.63), 0.457 (1.63), 0.462 (0.92), 0.473 (1.78), 0.477 (1.63), 0.489 (0.52), 1.192 (0.46), 1.199 (0.43), 1.211 (0.69), 1.223 (0.43), 1.231 (0.45), 1.353 (4.04), 1.370 (4.12), 2.204 (2.79), 2.640 (12.17), 3.095 (11.56), 3.728 (16.00), 3.799 (1.66), 3.816 (1.64), 4.389 (1.19), 4.406 (1.17), 7.877 (3.05), 7.898 (3.96), 8.046 (3.58), 8.067 (2.76), 8.491 (1.08), 9.489 (0.62).

實施例 336

(±)-1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙醇 (外消旋物)



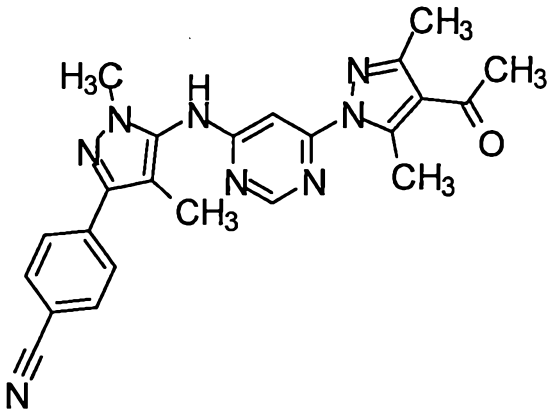
將含 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (139 mg，292 μmol)之甲醇 (5.0 ml，120 mmol)溶液以硼氫化鈉 (11.0 mg，292 μmol)處理，並於室溫攪拌 30 分鐘。混合物以水、二氯甲烷稀釋，並於 Extrelut NT3 上過濾。濃縮濾液產生 133 mg (93%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.95 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 478 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.286 (0.55), 0.298 (2.45), 0.311 (2.64), 0.324 (0.79), 0.429 (0.73), 0.439 (2.01), 0.443 (1.93), 0.448 (1.10), 0.459 (2.15), 0.475 (0.56), 1.074 (1.09), 1.091 (2.21), 1.109 (1.12), 1.178 (0.55), 1.186 (0.51), 1.197 (0.78), 1.209 (0.48), 1.216 (0.51), 1.321 (4.78), 1.337 (4.82), 2.234 (3.66), 2.637 (13.01), 3.375 (1.08), 3.392 (1.06), 3.680 (16.00), 3.764 (2.22), 3.781 (2.18), 4.768 (0.75), 4.776 (0.82), 4.784 (0.77), 4.792 (0.78), 4.913 (1.93), 4.920 (1.76), 7.243 (1.64), 7.265 (3.29), 7.287 (1.72), 7.881 (1.65), 7.896 (1.96), 7.903 (1.86), 7.917 (1.53), 8.475 (1.13), 9.414 (0.74).

實施例 337

4-(5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



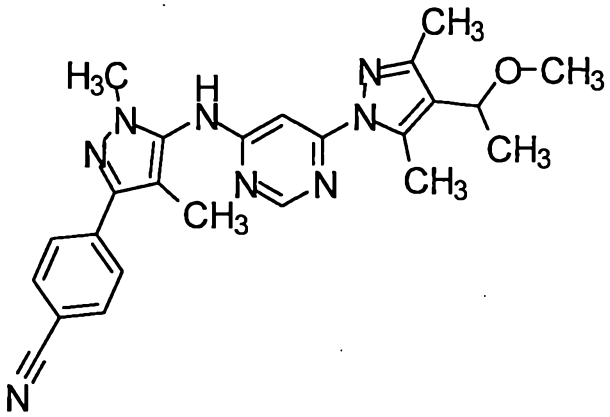
將微波小瓶充填 1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (250 mg，997 μmol)及 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (233 mg，1.10 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (4.0 ml，47 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (27.4 mg，29.9 μmol)及 XantPhos (34.6 mg，59.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (127 mg，1.10 mmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以 1.0 M 鹽酸及醋酸乙酯稀釋。水相以醋酸乙酯萃取，合併的有機相以水、鹽水洗滌，並在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。將粗產物分散於乙腈中，過濾收集結晶物質並乾燥，產生 280 mg (62%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.73 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.082 (14.13), 2.469 (10.11), 2.891 (11.15), 2.907 (0.98), 3.377 (1.43), 3.571 (1.01), 7.895 (16.00), 8.553 (0.72), 9.653 (1.19).

實施例 338

(±)-4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



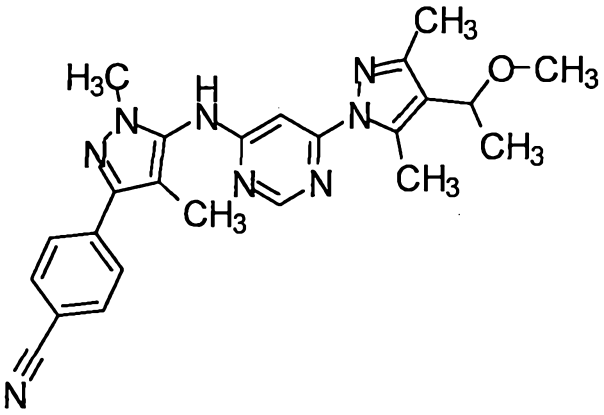
將含 4-(5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (200 mg，469 μmol)之甲醇(8.3 ml，210 mmol)溶液以硼氫化鈉 (8.87 mg，234 μmol)處理並於室溫攪拌 2 小時。發現轉化成醇，添加數滴鹽酸並將混合物攪拌隔夜。混合物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 71.1 mg (34%)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.19), 0.008 (1.18), 1.356 (4.54), 1.373 (4.59), 2.072 (13.08), 2.210 (3.28), 2.636 (13.65), 3.096 (11.84), 3.694 (9.23), 4.389 (1.37), 4.406 (1.34), 4.422 (0.40), 7.896 (16.00), 8.474 (0.79), 9.464 (2.05).

實施例 339

4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



將消旋的 4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (58 mg，0.13 mmol)樣本使用製備性 SFC 分離(管柱：250*20 mm AD-H，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 85% 二氧化碳/15% 甲醇)，獲得 17.1 mg 4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈之第一洗提鏡像異構物(29%產率，來自外消旋物)。

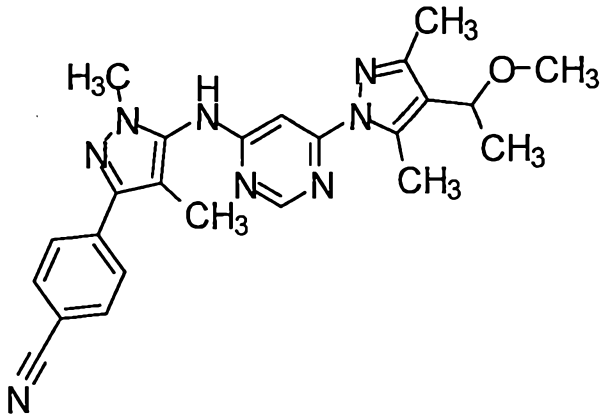
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (SFC，Daicel A，5 μM，流速 3 mL/min，溶劑：85% 二氧化碳/15% 異丙醇) Rt = 3.0 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.357 (4.31), 1.373 (4.36), 2.073 (12.69), 2.211 (3.21), 2.636 (13.48), 3.097 (11.65), 3.695 (9.08), 4.390 (1.30), 4.407 (1.29), 7.897 (16.00), 8.476 (0.90), 9.465 (1.99).

實施例 340

4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



將消旋的 4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈(58 mg，0.13 mmol)樣本使用製備性 SFC 分離(管柱：250*20 mm AD-H，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 85% 二氧化碳/15% 甲醇)，獲得 16.7 mg 4-{5-[(6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈之第二洗提鏡像異構物(29%產率，來自外消旋物)。

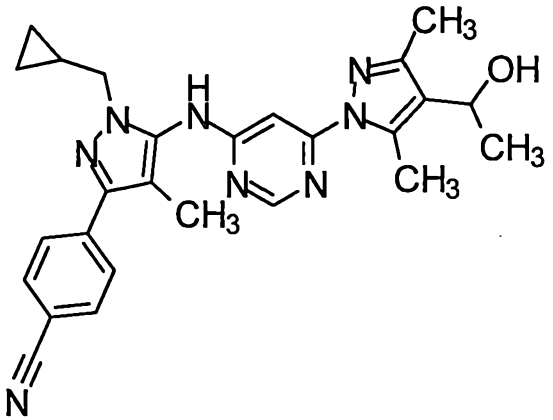
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，5 μM，流速 3 mL/min，溶劑：85% 二氧化碳/15% 異丙醇) Rt = 3.6 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.357 (4.32), 1.373 (4.35), 2.073 (12.85), 2.210 (3.08), 2.636 (13.65), 3.097 (11.71), 3.696 (9.03), 4.390 (1.31), 4.406 (1.29), 7.897 (16.00), 8.475 (0.83), 9.465 (1.94).

實施例 341

(±)-4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (外消旋物)



將含 4-[5-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (293 mg，628 μmol)之甲醇溶液以硼氫化鈉 (11.9 mg，314 μmol)處理，並於周圍溫度攪拌 39 分鐘。發現完全轉化成醇，添加數滴鹽酸並將混合物留置隔夜。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯萃取，有機相於 Extrelut NT3 上乾燥，粗產物以快速層析純化(管柱：Biotage SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：90% 二氯甲烷/10% 醋酸乙酯至

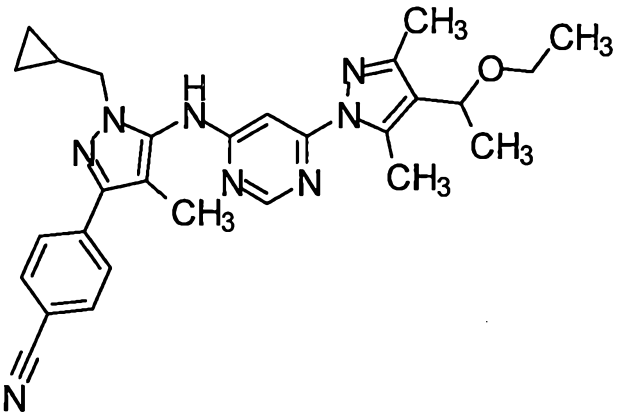
88% 二氯甲烷/12% 醋酸乙酯至 100% 醋酸乙酯)，產生 81.6 mg (28%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.81 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.305 (2.36), 0.316 (2.61), 0.431 (2.29), 0.451 (2.41), 1.073 (1.11), 1.091 (2.29), 1.109 (1.14), 1.177 (0.39), 1.189 (0.65), 1.207 (0.97), 1.226 (0.64), 1.322 (4.85), 1.338 (4.90), 1.365 (0.53), 2.059 (14.27), 2.238 (2.98), 2.314 (1.02), 2.367 (0.19), 2.632 (16.00), 2.670 (0.24), 2.696 (0.99), 2.710 (0.20), 3.357 (0.47), 3.375 (1.15), 3.392 (1.14), 3.409 (0.38), 3.859 (2.31), 3.877 (2.26), 4.771 (1.04), 4.787 (1.07), 4.914 (0.99), 7.885 (0.79), 7.906 (11.26), 7.931 (0.84), 8.451 (0.83), 9.395 (0.87).

實施例 342

(±)-4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-乙氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



將消旋的 4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{4-[1-羥基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (62 mg，132 μmol)樣本掌性分離(管柱：250*20 mm Daicel Chiralcel OJ-H-，5 μM，流速 15 mL/min，70°C，溶劑 85% 正庚烷/15% 乙醇)。替代所欲之鏡像異構物獲得 24.0 mg 所欲產物。

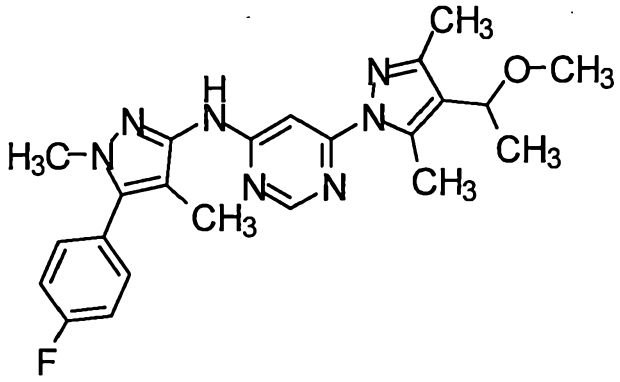
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.23 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.306 (2.70), 0.317 (2.92), 0.434 (2.62), 0.453 (2.78), 1.062 (3.39), 1.079 (6.92), 1.097 (3.51), 1.178 (0.46), 1.190 (0.75), 1.196 (0.73), 1.208 (1.09), 1.220 (0.71), 1.227 (0.73), 1.346 (5.06), 1.363

(5.09), 2.062 (14.99), 2.211 (3.16), 2.632 (16.00), 3.206 (0.59), 3.227 (1.16), 3.245 (1.37), 3.263 (1.48), 3.280 (1.31), 3.861 (2.43), 3.878 (2.37), 4.472 (0.48), 4.488 (1.42), 4.505 (1.41), 4.521 (0.46), 7.886 (1.00), 7.907 (11.28), 7.933 (0.88), 8.461 (0.85), 9.422 (0.93).

實施例 343

(±)-N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(外消旋物)



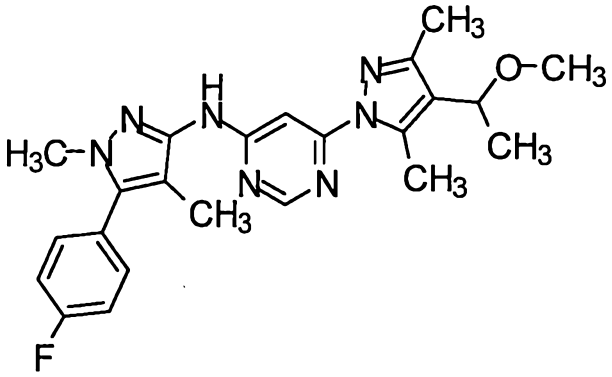
將含 1-[1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (130 mg，310 μmol)之甲醇 (5.5 ml，140 mmol)溶液以硼氫化鈉 (5.86 mg，155 μmol)處理，並於室溫攪拌 2 小時。發現完全轉化成醇，添加數滴鹽酸並將混合物留置隔夜。混合物使用製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 60.1 mg (45%)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.11 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.361 (6.20), 1.378 (6.26), 1.852 (11.72), 2.216 (12.59), 2.622 (13.08), 2.635 (0.57), 3.101 (16.00), 3.686 (13.52), 4.371 (0.47), 4.388 (1.70), 4.404 (1.69), 4.421 (0.47), 7.357 (1.74), 7.379 (4.49), 7.402 (2.19), 7.510 (2.10), 7.523 (2.35), 7.531 (1.96), 7.545 (1.61), 8.454 (3.28), 9.399 (2.54).

實施例 344

N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



將消旋的 N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(42 mg，0.10 mmol)樣本使用製備性 SFC 分離 (管柱：250*20 mm AD-H，5 μM，流速 80 mL/min，40°C，溶劑 72% 二氧化碳/28% 甲醇)，獲得 13.4 mg N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺之第一洗提鏡像異構物(32%產率，來自外消旋物)。

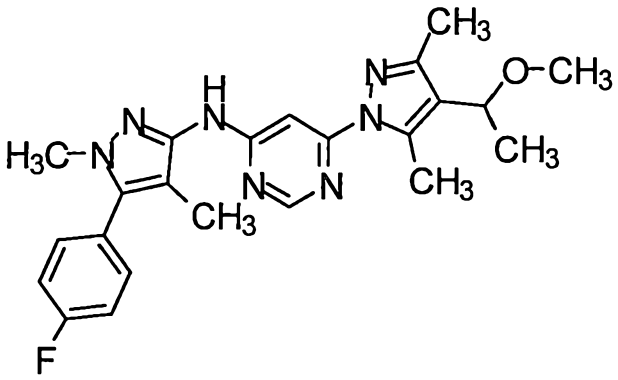
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.11 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 436 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，5 μM，流速 3 mL/min，溶劑：70% 二氧化碳/30% 異丙醇) Rt = 1.79 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量。

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.361 (5.75), 1.378 (5.80), 1.852 (10.71), 2.216 (11.87), 2.622 (12.42), 3.101 (16.00), 3.686 (12.80), 4.371 (0.44), 4.388 (1.64), 4.404 (1.60), 4.421 (0.43), 7.357 (1.67), 7.363 (0.81), 7.374 (2.13), 7.379 (4.21), 7.396 (0.71), 7.402 (2.10), 7.509 (2.01), 7.515 (0.85), 7.523 (2.22), 7.531 (1.76), 7.540 (0.68), 7.545 (1.51), 8.454 (2.74), 9.397 (2.23).

實施例 345

N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



將消旋的N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(42 mg，0.10 mmol)樣本使用製備性SFC分離 (管柱：250*20 mm AD-H，5 μM，流速80 mL/min，40°C，溶劑 72% 二氧化碳/28% 甲醇)，獲得 15.8 mg N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-{4-[1-甲氧基乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺之第二洗提鏡像異構物(38%產率，來自外消旋物)。

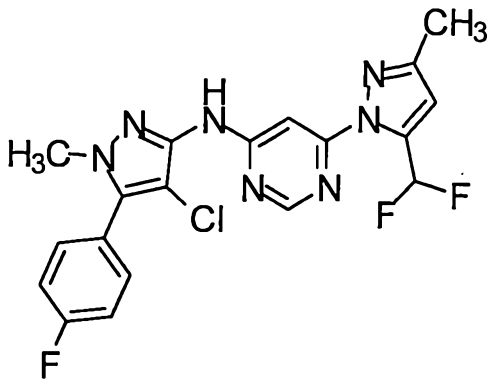
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.11 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 436 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (SFC，Daicel AD，5 μM，流速 3 mL/min，溶劑：70% 二氧化碳/30% 異丙醇) Rt = 2.63 分鐘，>99.5% 鏡像異構物過量

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.245 (0.69), 1.361 (5.72), 1.378 (5.74), 1.852 (10.82), 2.216 (11.78), 2.623 (12.26), 3.102 (16.00), 3.686 (12.95), 3.836 (1.29), 4.371 (0.43), 4.388 (1.60), 4.404 (1.57), 4.421 (0.43), 4.943 (0.76), 7.357 (1.65), 7.363 (0.80), 7.374 (2.15), 7.379 (4.26), 7.396 (0.73), 7.402 (2.10), 7.510 (2.00), 7.515 (0.85), 7.523 (2.22), 7.531 (1.78), 7.540 (0.68), 7.545 (1.52), 8.454 (2.95), 9.397 (2.21).

實施例 346

N-[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



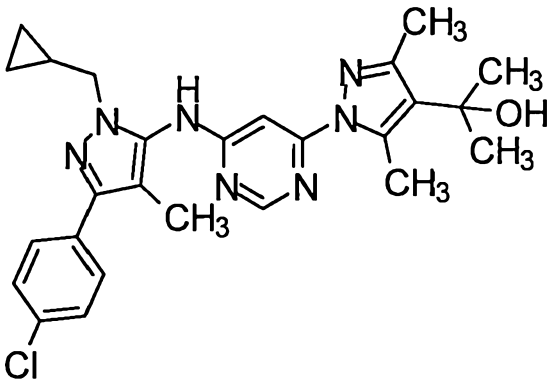
將微波小瓶充填4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg，409 μmol)及 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(101 mg，450 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.0 ml)，反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (11.2 mg，12.3 μmol)及 XantPhos (14.2 mg，24.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉 (52.2 mg，450 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽酸稀釋，並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物自乙腈結晶，產生 106.8 mg (59.5%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.27 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.300 (13.49), 3.317 (16.00), 3.569 (0.57), 6.783 (3.96), 7.299 (4.34), 7.413 (1.82), 7.435 (4.02), 7.457 (2.30), 7.636 (2.28), 7.650 (2.59), 7.657 (2.40), 7.671 (1.96), 7.688 (1.21), 7.824 (2.39), 7.960 (1.05), 8.505 (3.71), 9.742 (3.05).

實施例 347

2-[1-(6-{[3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



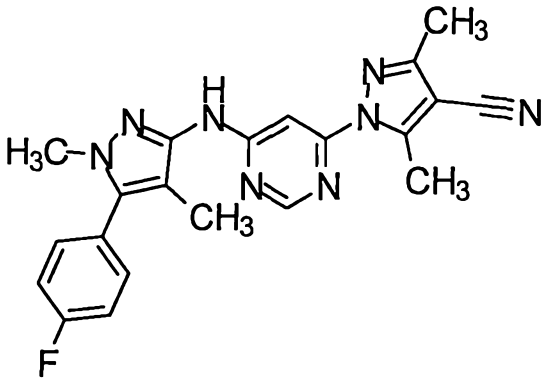
將含 1-(6-{[3-(4-氯苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (136 mg，269 μmol)之四氫呋喃 (2.7 ml，34 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂 (310 μl，3.0 M, 940 μmol)處理，混合物於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以酒石酸鉀鈉溶液及水稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生 20 mg (15%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 492 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.294 (2.08), 0.305 (2.24), 0.424 (1.98), 0.444 (2.08), 1.091 (0.81), 1.108 (0.40), 1.180 (0.60), 1.186 (0.57), 1.198 (0.82), 1.216 (0.52), 1.356 (0.43), 1.464 (16.00), 2.014 (11.59), 2.265 (2.55), 2.742 (11.76), 3.375 (0.43), 3.392 (0.40), 3.831 (1.97), 3.848 (1.95), 4.854 (3.36), 7.488 (3.28), 7.509 (4.15), 7.713 (3.07), 7.734 (2.66), 8.458 (0.62), 9.373 (0.70).

實施例 348

1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



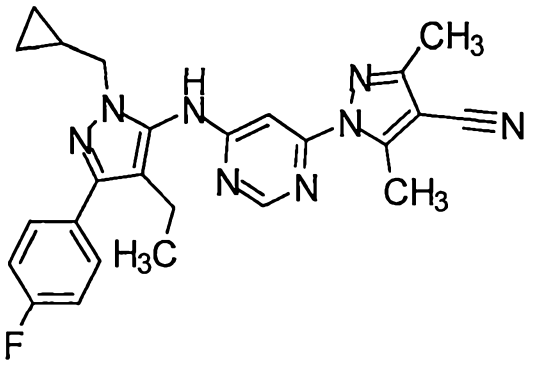
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (175 mg，77% 純度，576 μmol)、5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(130 mg，633 μmol)及苯酚鈉 (73.5 mg，633 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.3 ml，39 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (6.85 mg，7.49 μmol)及 XantPhos (10.0 mg，17.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (70.0 mg，30%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.04 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.855 (11.25), 2.339 (14.01), 2.786 (15.03), 3.688 (16.00), 7.358 (1.83), 7.380 (4.10), 7.402 (2.45), 7.464 (0.71), 7.510 (2.51), 7.524 (2.82), 7.531 (2.32), 7.545 (1.90), 8.536 (2.86), 9.662 (1.56).

實施例 349

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



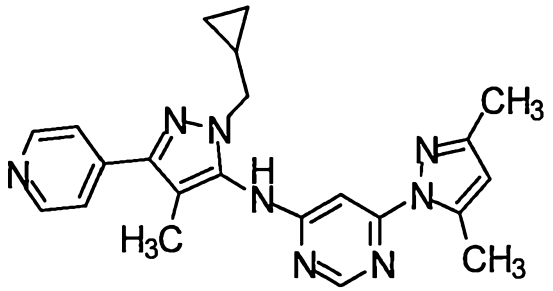
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (138 mg，77% 純度，456 μmol)、1-(環丙基甲基)-4-乙基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(130 mg，501 μmol)及苯酚鈉 (58.2 mg，501 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.6 ml，31 mmol)，反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (5.43 mg，5.92 μmol)及 XantPhos (7.91 mg，13.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (56.0 mg，26%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.006 (1.45), 0.006 (0.82), 0.295 (2.10), 0.435 (2.59), 0.450 (2.60), 0.972 (4.15), 0.987 (8.51), 1.002 (4.12), 1.078 (1.10), 1.092 (2.20), 1.106 (1.11), 1.195 (1.10), 2.347 (1.30), 2.359 (1.21), 2.363 (1.21), 2.404 (1.87), 2.456 (1.83), 2.471 (1.95), 2.796 (16.00), 2.870 (1.65), 3.391 (1.75), 3.405 (0.62), 3.799 (1.77), 7.259 (2.13), 7.276 (4.29), 7.294 (2.43), 7.686 (1.82).

實施例 350

N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺 (79.0 mg，346 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (79.4 mg，381 μmol)及苯酚鈉 (44.2 mg，381 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.34 mg，6.92 μmol)及 XantPhos (8.01 mg，13.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1

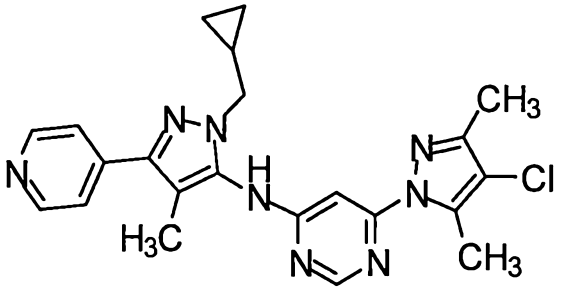
分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5µm 100x30 mm；溶劑 A：水，溶劑 B：乙腈，流速：65 mL/min 加上 5ml 2%氨水溶液，室溫，波長 200-400 nm，At-管柱注射；梯度：0-2 分鐘 10% 溶劑 B，2-2.2 分鐘至 30% 溶劑 B, 2.2-7 分鐘至 70% 溶劑 B，7-7.5 分鐘至 92% 溶劑 B，7.5-9 分鐘以 92% B)，產生所欲之產物 (32.8 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.02 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 399 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.30), -0.008 (2.63), 0.008 (2.41), 0.146 (0.27), 0.308 (2.49), 0.319 (2.76), 0.433 (2.53), 0.453 (2.68), 1.179 (0.35), 1.191 (0.65), 1.198 (0.65), 1.211 (1.02), 1.222 (0.63), 1.230 (0.64), 2.081 (16.00), 2.172 (3.25), 2.228 (2.24), 2.328 (0.52), 2.367 (0.29), 2.523 (1.36), 2.630 (14.92), 2.665 (2.01), 2.710 (0.32), 3.866 (2.50), 3.884 (2.48), 6.146 (2.69), 6.271 (0.32), 7.694 (3.29), 7.709 (3.54), 7.900 (0.35), 8.464 (0.66), 8.608 (4.65), 8.612 (3.20), 8.620 (3.06), 8.623 (4.69), 8.903 (0.28), 9.419 (0.90).

實施例 351

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺 (200 mg，876 µmol), 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (234 mg，964 µmol)及苯酚鈉 (112 mg，964 µmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (16.0 mg，17.5 µmol)及 XantPhos (20.3 mg，35.0 µmol)，並將反應混合物再次除氣 1

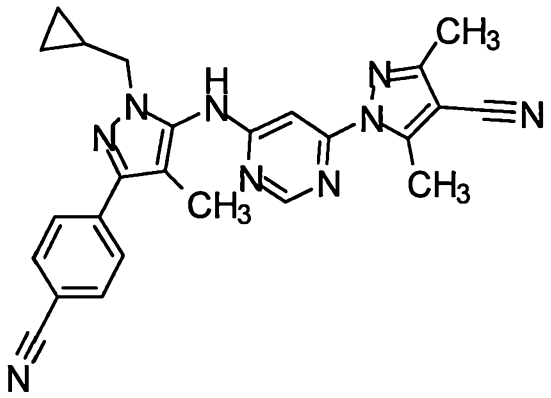
分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以碳酸氫鈉水溶液淬熄並以醋酸乙酯萃取，有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 88/12 至 0/100)，產生所欲之產物 (112 mg，29% 產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.30 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 435 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.18), 0.008 (1.37), 0.306 (2.17), 0.317 (2.41), 0.433 (2.23), 0.453 (2.39), 1.188 (0.60), 1.195 (0.58), 1.207 (0.91), 1.219 (0.55), 1.226 (0.59), 2.079 (13.98), 2.212 (2.33), 2.649 (16.00), 2.670 (0.45), 3.867 (2.11), 3.884 (2.07), 7.693 (2.77), 7.707 (2.91), 8.500 (0.44), 8.609 (3.88), 8.624 (3.87), 9.518 (0.47).

實施例 352

1-(6-{[3-(4-氰苯基)-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (142 mg，77% 純度，468 μmol), 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (130 mg，515 μmol)及苯酚鈉 (59.8 mg，515 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.7 ml，32 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (5.58 mg，6.09 μmol)及 XantPhos (8.13 mg，14.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC (方法 4)及另一製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40

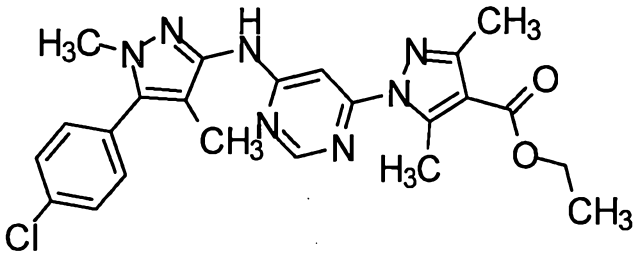
mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生所欲之產物 (37.0 mg，17%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.35), 0.008 (1.27), 0.302 (2.33), 0.313 (2.53), 0.432 (2.45), 0.452 (2.61), 1.074 (1.29), 1.091 (2.62), 1.109 (1.32), 1.184 (0.68), 1.191 (0.67), 1.203 (1.01), 1.215 (0.62), 1.221 (0.65), 2.060 (15.39), 2.329 (2.02), 2.796 (16.00), 3.357 (0.78), 3.375 (1.43), 3.393 (1.35), 3.410 (0.47), 3.862 (1.96), 3.879 (1.96), 7.908 (12.65).

實施例 353

乙基 1-(6-{[5-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (161 mg，574 μmol)、5-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(140 mg，632 μmol)及苯酚鈉 (73.3 mg，632 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.3 ml，39 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (6.83 mg，7.46 μmol)及 XantPhos (9.97 mg，17.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (138 mg，49%)。

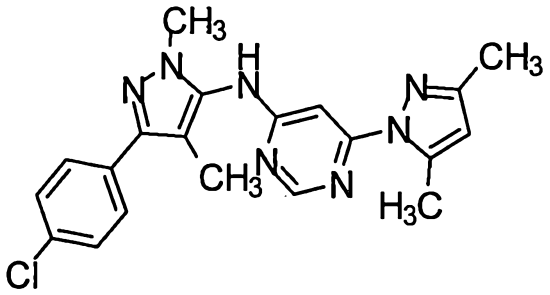
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.41 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.290 (4.44), 1.308 (9.24), 1.326 (4.65), 1.868 (12.80), 2.030 (0.78), 2.382 (14.96), 2.889 (15.62), 2.910 (0.79), 2.933 (0.62), 3.672 (0.53), 3.699 (16.00), 4.230 (1.37), 4.248 (4.25), 4.265

(4.23), 4.283 (1.38), 7.426 (1.09), 7.495 (3.74), 7.516 (5.58), 7.596 (5.28), 7.617 (3.59), 8.529 (3.17), 9.607 (2.25).

實施例 354

N-[3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



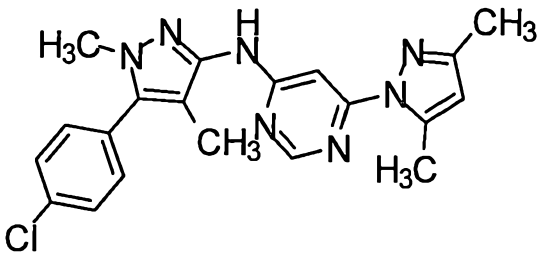
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (128 mg，615 μmol)、3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(150 mg，677 μmol)及苯酚鈉 (78.5 mg，677 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.5 ml，41 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (7.32 mg，8.00 μmol)及 XantPhos (10.7 mg，18.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (117 mg，46%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.19 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.90), 0.008 (0.98), 2.027 (16.00), 2.074 (0.47), 2.174 (4.26), 2.630 (14.11), 3.666 (11.41), 6.145 (2.95), 7.483 (3.96), 7.504 (4.80), 7.703 (3.75), 7.724 (3.09), 8.470 (0.91), 9.419 (2.37).

實施例 355

N-[5-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



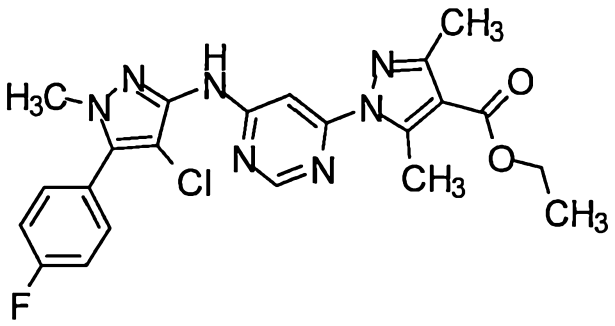
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (89.8 mg，431 μmol)、5-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(105 mg，474 μmol)及苯酚鈉 (55.0 mg，474 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (5.13 mg，5.60 μmol)及 XantPhos (7.47 mg，12.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以氫氯酸稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法 4)，產生所欲之產物 (20.0 mg，11%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.19 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.48), 0.008 (1.58), 1.566 (0.75), 1.646 (0.76), 1.859 (13.87), 2.027 (1.99), 2.073 (0.52), 2.184 (14.80), 2.328 (0.47), 2.622 (13.05), 2.653 (0.53), 2.670 (0.55), 3.666 (1.39), 3.702 (16.00), 6.131 (3.70), 6.147 (0.44), 7.341 (0.51), 7.370 (2.53), 7.382 (1.21), 7.398 (0.82), 7.461 (0.78), 7.465 (0.89), 7.484 (0.85), 7.496 (3.87), 7.517 (5.68), 7.596 (5.67), 7.617 (3.71), 7.702 (0.51), 7.724 (0.48), 7.781 (0.46), 7.794 (0.44), 7.821 (0.40), 8.447 (3.63), 9.389 (2.95).

實施例 356

1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



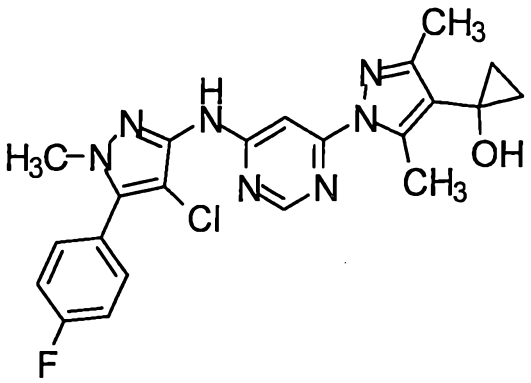
將 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(200 mg，886 μmol)及苯酚鈉 (103 mg，886 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (1.9 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (9.59 mg，10.5 μmol)、XantPhos (14.0 mg，24.2 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (226 mg，806 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將反應混合物於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物 (95 mg，24%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.35 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.30), 0.008 (1.32), 1.157 (0.16), 1.175 (0.30), 1.274 (0.17), 1.291 (4.76), 1.309 (10.08), 1.327 (4.84), 1.398 (1.96), 1.988 (0.46), 2.328 (0.25), 2.387 (15.76), 2.670 (0.26), 2.899 (16.00), 2.919 (1.51), 2.946 (1.14), 3.733 (1.04), 3.770 (15.97), 3.882 (0.53), 4.232 (1.31), 4.250 (4.21), 4.267 (4.18), 4.278 (0.49), 4.285 (1.30), 7.301 (3.62), 7.324 (0.43), 7.346 (0.23), 7.409 (2.00), 7.414 (0.74), 7.425 (0.92), 7.431 (4.41), 7.448 (0.83), 7.453 (2.49), 7.466 (0.24), 7.628 (2.37), 7.633 (1.05), 7.642 (2.60), 7.650 (2.28), 7.658 (0.88), 7.664 (2.00), 7.733 (0.37), 7.877 (0.22), 7.890 (0.24), 7.899 (0.22), 7.912 (0.20), 8.553 (3.06), 8.580 (0.18), 8.932 (0.29), 9.732 (2.56), 9.863 (0.21).

實施例 357

1-[1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]環丙醇



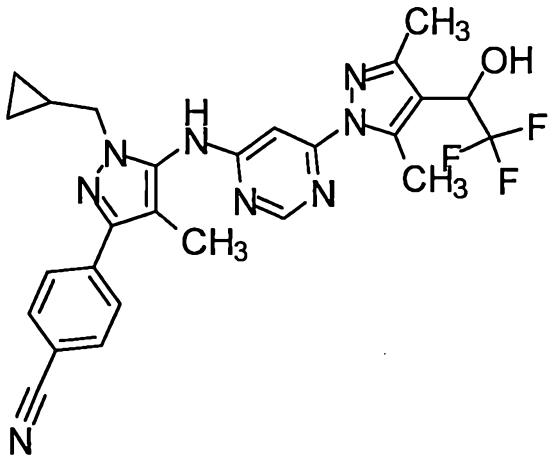
在氬氣壓下，將舒倫克瓶充填含異丙氧基鈦 (310 µl，1.0 mmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)，並於-18°C 添加乙基溴化鎂溶液 (3.1 ml，1.0 M 於四氫呋喃，3.1 mmol)，混合物於此溫度攪拌 30 分鐘，然後添加含 1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (245 mg，521 µmol)之 1.5 mL 四氫呋喃溶液。混合物於室溫攪拌隔夜，觀察到並未完全轉化，因此添加額外 2 當量之乙基溴化鎂 (1.1 ml，1.0 M 於四氫呋喃，1.1 mmol)。混合物再次放置隔夜。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(3x)萃取，合併的有機相以水、鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法 17)，產生 34.3 mg (14%)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.95 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 454 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.89), 0.008 (0.91), 0.644 (1.13), 0.656 (3.45), 0.661 (3.41), 0.673 (1.37), 0.930 (1.35), 0.941 (3.57), 0.947 (3.38), 0.959 (1.23), 2.281 (14.40), 2.524 (0.62), 2.709 (15.11), 3.768 (16.00), 5.471 (5.44), 5.754 (3.58), 7.241 (3.94), 7.243 (4.15), 7.408 (2.02), 7.413 (0.78), 7.430 (4.45), 7.447 (0.88), 7.452 (2.54), 7.626 (2.46), 7.632 (1.13), 7.640 (2.68), 7.648 (2.35), 7.657 (0.92), 7.662 (2.04), 8.472 (3.36), 9.520 (3.30).

實施例 358

4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{3,5-二甲基-4-[(±)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (外消旋物)



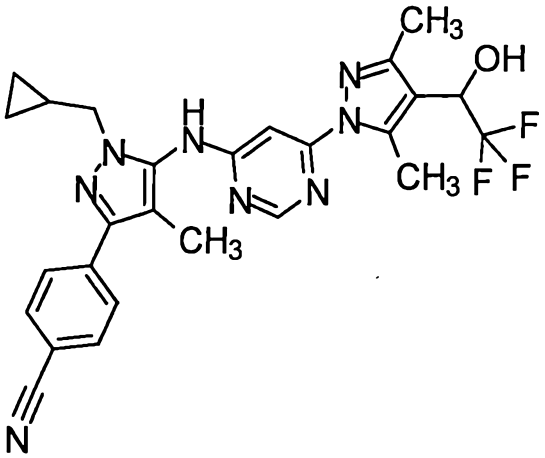
將分子篩 (4 Å)置於圓底燒瓶，並於真空乾燥箱中於 120°C 乾燥隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加四丁基氟化銨三水合物 (42.6 mg，152 μmol)及甲苯 (1.0 mL)並將懸浮液攪拌 30 分鐘，然後添加含 4-[1-(環丙基甲基)-5-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (23.0 mg，50.8 μmol)之甲苯 (0.5 mL)溶液，將混合物攪拌 5 分鐘並冷卻至 0°C，然後添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (38 μl，250 μmol)並於周圍溫度攪拌 1 小時。反應混合物以醋酸乙酯及水稀釋，過濾移除分子篩，並另以醋酸乙酯洗滌。分離各層後，將水相再次以醋酸乙酯萃取，並將合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水 5/95 至 90/10)，產生所欲之產物 (8 mg，85% 純度，26%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.39 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 521 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.65), -0.008 (5.04), 0.008 (5.06), 0.146 (0.61), 0.306 (2.70), 0.317 (2.95), 0.433 (2.64), 0.453 (2.78), 1.148 (0.16), 1.178 (0.40), 1.190 (0.71), 1.196 (0.71), 1.209 (1.10), 1.228 (0.77), 2.025 (0.27), 2.062 (16.00), 2.242 (2.57), 2.328 (0.87), 2.367 (0.49), 2.407 (0.25), 2.674 (14.99), 2.710 (0.51), 2.943 (1.34), 3.861 (2.35), 3.878 (2.34), 5.157 (0.69), 6.699 (1.56), 6.709 (1.57), 7.885 (1.08), 7.906 (12.20), 7.931 (0.88), 8.487 (0.53), 9.478 (0.55), 10.017 (0.31).

實施例 359

4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{3,5-二甲基-4-[2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈



由經製備性 HPLC (Chiralpak AD-H 5 μm，250x30 mm，流速：40 mL/min，等強度：2-丙醇/正庚烷 15/85)分離 4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{3,5-二甲基-4-[(±)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (外消旋物 12.0 mg 溶於乙醇，1.5 mL)消旋樣本的鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第一洗提鏡像異構物 (3.4 mg，28%，來自外消旋物)。

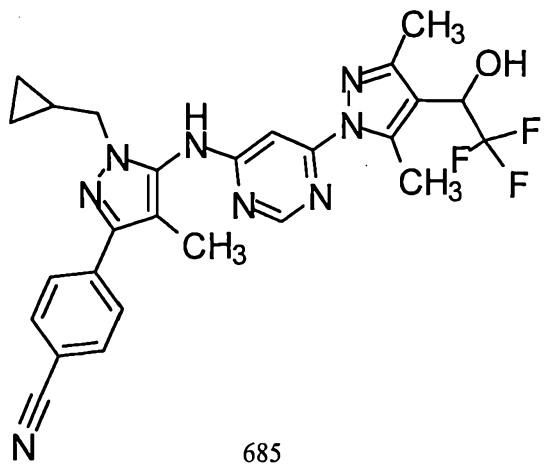
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.38 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 523 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel IC-3 3μm, 50x4.6 mm，等強度 異己烷/2-丙醇 90/10)：Rt = 5.82 分鐘，90%ee

實施例 360

4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{3,5-二甲基-4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈

由經製備性 HPLC (Chiralpak AD-H 5 μm，250x30 mm，流



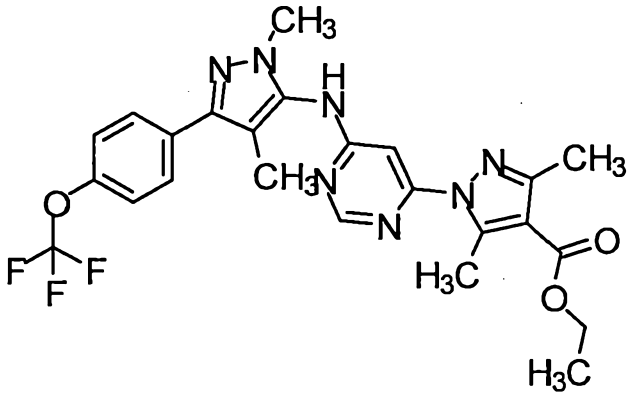
速：40 mL/min，等強度：2-丙醇/正庚烷 15/85)分離 4-{1-(環丙基甲基)-5-[(6-{3,5-二甲基-4-[(±)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (外消旋物 12.0 mg 溶於乙醇，1.5 mL)消旋樣本的鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第二洗提鏡像異構物 (2.2 mg，18%，來自外消旋物)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.38 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 523 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel IC-3 3μm，50x4.6 mm，等強度 異己烷/2-丙醇 90/10)：Rt = 8.11 分鐘，99%ee

實施例 361

1-[6-({1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(300 mg，1.11 mmol)及苯酚鈉 (128 mg，1.11 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (4.0 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (12.0 mg，13.1 μmol)、XantPhos (17.5 mg，30.2 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (282 mg，1.01 mmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 35/65)，產生所欲之產物 (119 mg，23%產率)。

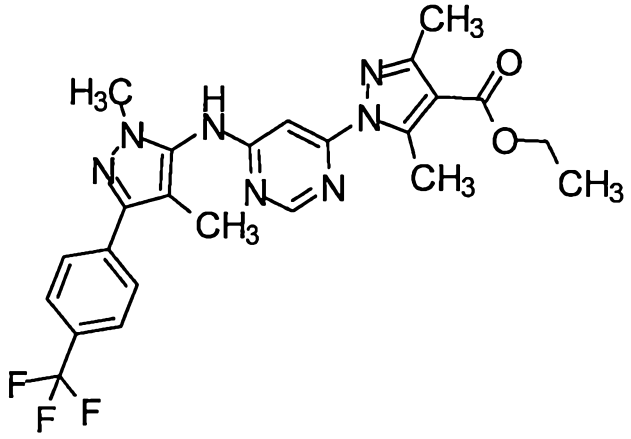
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.30 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.69), 0.008 (1.71), 1.289 (3.67), 1.307 (7.55), 1.324 (3.76), 1.398 (1.52), 1.988 (0.50), 2.043 (16.00),

2.328 (0.48), 2.378 (2.87), 2.912 (14.29), 3.680 (9.39), 4.230 (1.08), 4.248 (3.32), 4.266 (3.29), 4.283 (1.09), 7.420 (2.87), 7.440 (3.15), 7.800 (3.15), 7.821 (2.86), 8.550 (0.62), 9.603 (1.04).

實施例 362

1-[6-({1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



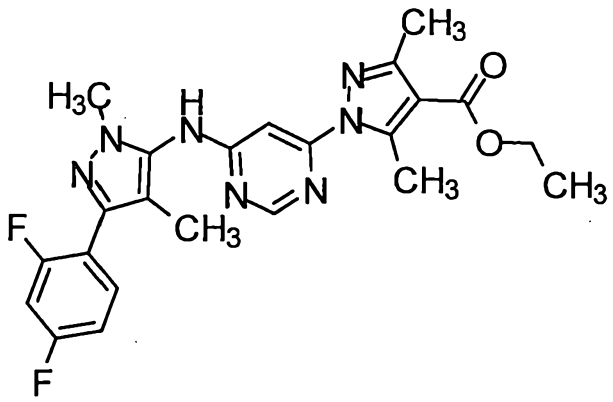
將 1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(223 mg，874 μmol)及苯酚鈉 (101 mg，874 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (3.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (9.46 mg，10.3 μmol)、XantPhos (13.8 mg，23.8 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (223 mg，794 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，反應混合物於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 35/65)，產生所欲之產物 (175 mg，44%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.28 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.008 (0.83), 1.158 (0.45), 1.176 (0.87), 1.194 (0.45), 1.290 (3.70), 1.308 (7.55), 1.326 (3.77), 1.398 (2.19), 1.989 (1.52), 2.078 (16.00), 2.380 (2.99), 2.914 (14.30), 3.704 (9.62), 4.231 (1.12), 4.249 (3.37), 4.267 (3.35), 4.285 (1.15), 7.784 (2.97), 7.805 (4.05), 7.916 (3.30), 7.937 (2.46), 8.552 (0.64), 9.629 (1.13).

實施例 363

1-(6-{[3-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



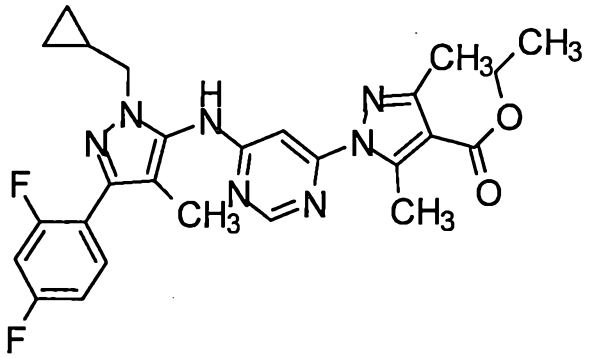
將 3-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(300 mg，1.34 mmol)及苯酚鈉 (156 mg，1.34 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (4.9 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (14.5 mg，15.9 μmol)、XantPhos (21.2 mg，36.7 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (343 mg，1.22 mmol)並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將反應混合物於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 35/65)，產生所欲之產物 (263 mg，46%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.18 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.18), -0.008 (1.60), 0.008 (1.47), 0.146 (0.17), 1.157 (0.80), 1.175 (1.58), 1.193 (0.80), 1.291 (4.33), 1.309 (9.02), 1.327 (4.42), 1.824 (8.11), 1.828 (8.35), 1.909 (0.29), 1.989 (2.84), 2.328 (0.34), 2.384 (5.22), 2.671 (0.29), 2.915 (16.00), 3.679 (9.94), 4.003 (0.22), 4.021 (0.68), 4.039 (0.69), 4.057 (0.22), 4.233 (1.28), 4.251 (3.95), 4.268 (3.94), 4.286 (1.28), 7.153 (0.66), 7.160 (0.72), 7.175 (1.21), 7.180 (1.28), 7.194 (0.76), 7.200 (0.82), 7.326 (0.72), 7.332 (0.73), 7.352 (1.24), 7.357 (1.24), 7.376 (0.75), 7.382 (0.74), 7.540 (0.64), 7.561 (1.35), 7.579 (1.32), 7.600 (0.61), 8.558 (1.09), 9.597 (0.91).

實施例 364

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (275 mg，95% 純度，932 μmol)、1-(環丙基甲基)-3-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(300 mg，90% 純度，1.03 mmol)及苯酚鈉 (119 mg，1.03 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (3.0 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (17.1 mg，18.6 μmol)及 XantPhos (21.6 mg，37.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；250*40 mm，10 μM，流速 100 mL/min，梯度乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，進一步以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，產生所欲之產物 (117 mg，23%產率)。

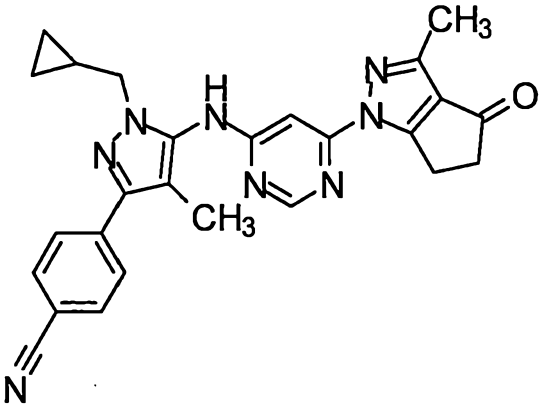
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.58 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 508 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.33), -0.008 (2.67), 0.008 (2.03), 0.146 (0.29), 0.279 (0.69), 0.291 (2.86), 0.304 (3.12), 0.316 (0.87), 0.429 (2.63), 0.449 (2.79), 1.149 (0.23), 1.168 (0.40), 1.180 (0.72), 1.187 (0.69), 1.199 (1.07), 1.211 (0.67), 1.218 (0.68), 1.231 (0.49), 1.290 (4.66), 1.308 (9.61), 1.326 (4.74), 1.398 (11.27), 1.819 (9.11), 1.824 (9.09), 2.328 (0.48), 2.333 (0.42), 2.379 (4.01), 2.419 (0.42), 2.671 (0.40), 2.711 (0.22), 2.915 (16.00), 2.951 (0.27), 3.575 (0.18), 3.592 (0.39), 3.608 (0.18), 3.847 (2.43), 3.864 (2.42),

4.231 (1.35), 4.249 (4.22), 4.267 (4.23), 4.284 (1.41), 7.160 (0.69), 7.167 (0.76), 7.181 (1.39), 7.187 (1.50), 7.202 (0.86), 7.208 (0.92), 7.329 (0.74), 7.335 (0.76), 7.359 (1.27), 7.379 (0.79), 7.385 (0.79), 7.558 (0.60), 7.580 (1.33), 7.597 (1.29), 7.618 (0.61), 8.548 (0.73), 9.545 (0.36).

實施例 365

4-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-5-{[6-(3-甲基-4-側氧基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-1(4H)-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮 (500 mg，2.01 mmol)及苯酚鈉 (257 mg，2.21 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (X mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (34.9 mg，60.3 μmol)、XantPhos (27.6 mg，30.2 μmol)及 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (558 mg，2.21 mmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將反應混合物於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(3x)萃取。將合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質溶於二甲亞碸(20 mL)，以製備性 HPLC 純化 (Kinetex C18 5 μm，150 x 30 mm；水/乙腈 梯度 65/35 至 5/95；流速：75 mL/min，每 10 分鐘注入 500 μL)，產生所欲之產物 (230 mg，22%產率)。

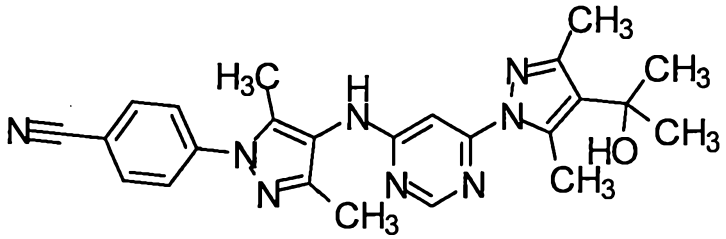
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.03 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.120 (0.23), -0.007 (2.52), 0.007 (1.77), 0.117 (0.23), 0.305 (2.41), 0.313 (2.45), 0.435 (2.81), 0.451 (2.83), 1.182 (0.47), 1.191 (0.85), 1.197 (0.84), 1.206 (1.25), 1.216 (0.78), 1.221 (0.78), 1.231 (0.40), 2.070 (16.00), 2.074 (7.68), 2.306 (1.28), 2.359 (0.59), 2.363

(0.65), 2.366 (0.49), 2.520 (0.72), 2.523 (0.54), 2.633 (0.29), 2.636 (0.40), 2.640 (0.29), 2.813 (1.23), 2.939 (2.27), 2.948 (2.66), 2.954 (2.40), 2.958 (2.32), 3.165 (0.23), 3.175 (0.25), 3.339 (3.05), 3.344 (2.76), 3.350 (2.98), 3.354 (2.63), 3.359 (2.58), 3.874 (1.76), 7.910 (7.53), 8.518 (0.28), 9.608 (0.27).

實施例 366

4-[4-({6-[4-(2-羥丙-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]苯甲腈



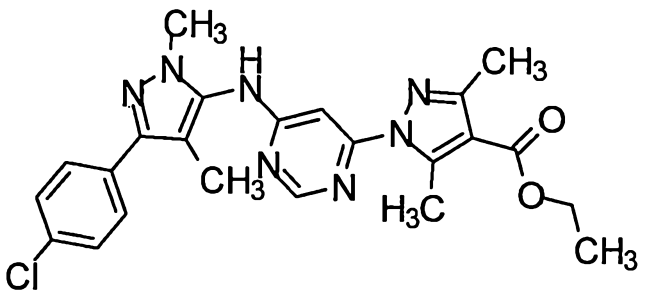
將含 1-(6-{[1-(4-氰苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (193 mg，423 µmol)之四氫呋喃 (8.3 ml，100 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂 (490 µl，3.0 M, 1.5 mmol)處理，並於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以酒石酸鉀鈉溶液及水稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 µm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)及(方法 1)，產生 7.00 mg (4%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.54 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.464 (16.00), 2.105 (15.42), 2.263 (2.37), 2.289 (14.61), 2.328 (0.49), 2.720 (12.21), 4.838 (2.69), 7.804 (2.54), 7.825 (3.16), 7.975 (4.37), 7.997 (3.46), 8.399 (0.59), 8.933 (2.72).

實施例 367

1-(6-{[3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



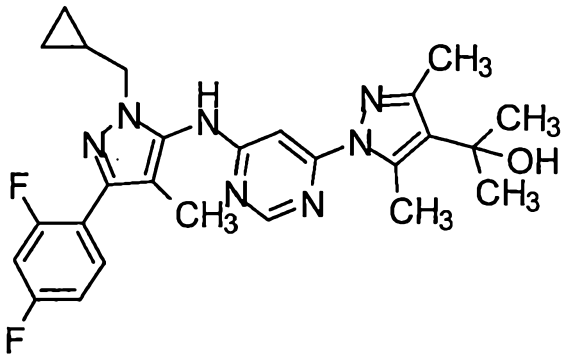
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (288 mg，1.03 mmol)、3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(250 mg，1.13 mmol)及苯酚鈉 (131 mg，1.13 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (5.0 ml，58 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀 (12.2 mg，13.3 μmol)及 XantPhos (17.8 mg，30.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 4)及(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生所欲之產物 (190 mg，40%)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.26 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.40), 1.074 (0.64), 1.091 (1.32), 1.109 (0.66), 1.289 (3.60), 1.306 (7.46), 1.324 (3.69), 2.030 (16.00), 2.377 (2.71), 2.524 (0.40), 2.910 (13.93), 3.375 (0.69), 3.392 (0.66), 3.672 (8.98), 4.230 (1.08), 4.248 (3.28), 4.265 (3.24), 4.283 (1.04), 7.483 (3.85), 7.504 (4.80), 7.699 (3.48), 7.720 (2.89), 8.545 (0.50), 9.597 (0.96).

實施例 368

2-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



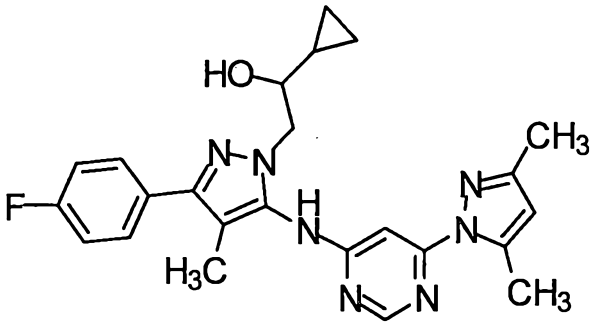
在氬氣壓下，將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (80.0 mg，158 μmol)溶於四氫呋喃，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂(790 μl，1.0 M，790 μmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (6 mg，7%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.38 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 492 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.275 (0.39), 0.288 (1.76), 0.300 (1.96), 0.426 (1.56), 0.446 (1.69), 1.157 (0.32), 1.164 (0.25), 1.175 (0.77), 1.183 (0.45), 1.194 (0.71), 1.213 (0.45), 1.233 (0.36), 1.398 (2.08), 1.468 (16.00), 1.812 (5.38), 1.818 (5.49), 1.988 (0.65), 2.273 (3.61), 2.328 (0.26), 2.469 (0.29), 2.670 (0.21), 2.746 (9.82), 2.894 (0.19), 3.589 (0.16), 3.841 (1.73), 3.859 (1.71), 4.020 (0.20), 4.038 (0.17), 4.857 (3.27), 7.157 (0.46), 7.163 (0.49), 7.178 (0.88), 7.184 (0.95), 7.199 (0.50), 7.205 (0.53), 7.327 (0.46), 7.333 (0.46), 7.354 (0.81), 7.377 (0.46), 7.382 (0.45), 7.555 (0.42), 7.576 (0.87), 7.593 (0.84), 7.615 (0.38), 8.469 (0.90), 9.369 (0.51).

實施例 369

(±)-1-環丙基-2-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]乙醇 (外消旋物)



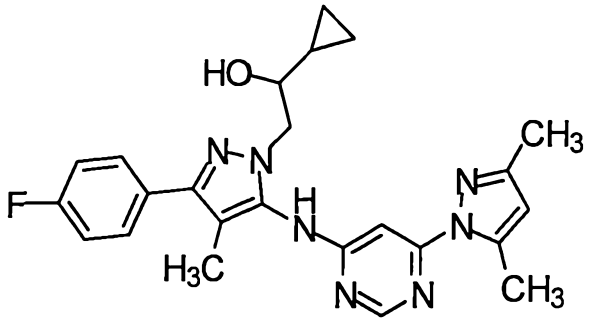
將微波小瓶充填(±)-2-[5-胺基-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]-1-環丙基乙醇 (外消旋物，185 mg，672 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (154 mg，739 μmol)及苯酚鈉 (85.8 mg，739 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (2.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (12.3 mg，13.4 μmol)及 XantPhos (15.6 mg，26.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 6)，產生所欲之產物 (70 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.42 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 446 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.42), -0.008 (3.82), 0.008 (3.44), 0.031 (0.64), 0.146 (0.40), 0.179 (0.75), 0.187 (0.92), 0.200 (0.86), 0.253 (0.22), 0.274 (0.72), 0.289 (1.62), 0.308 (1.66), 0.744 (0.47), 0.756 (0.80), 0.775 (0.76), 2.003 (16.00), 2.166 (3.63), 2.328 (0.53), 2.332 (0.40), 2.367 (0.26), 2.523 (1.21), 2.628 (13.81), 2.665 (0.46), 2.670 (0.56), 2.674 (0.42), 2.710 (0.29), 3.988 (1.63), 4.890 (0.85), 6.140 (2.78), 7.245 (2.10), 7.267 (4.36), 7.289 (2.40), 7.700 (1.68), 7.714 (2.11), 7.721 (2.05), 7.735 (1.64), 8.461 (0.83), 9.270 (1.04).

實施例 370

1-環丙基-2-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]乙醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IC 5μm, 250x20 mm，流速：15 mL/min，等強度：2-丙醇/正庚烷 20/80)分離(±)-1-環丙基-2-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]乙醇(外消旋物，40.6 mg 溶於 *2*-丙醇/二氯甲烷 1:1，4 mL)消旋樣本的鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第一洗提鏡像異構物 (10.8 mg，27%，來自外消旋物)。

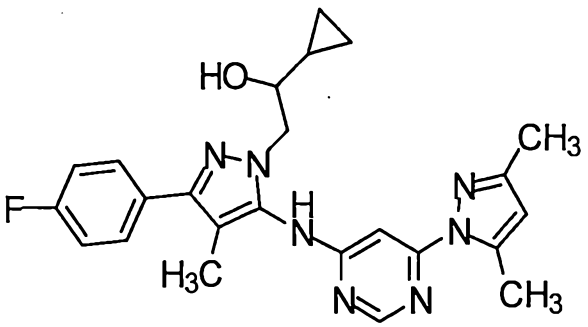
LC-MS (方法 11)：Rt = 1.43 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 446 [M-H]-

掌性 HPLC (Daicel IC-3 3μm，50x4.6 mm，等強度 異己烷/2-丙醇 80/20)：Rt = 1.17 分鐘，>99%ee

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.029 (0.94), 0.180 (0.82), 0.189 (1.01), 0.201 (0.97), 0.289 (1.97), 0.309 (1.99), 0.756 (0.89), 1.238 (0.17), 1.996 (16.00), 2.165 (4.58), 2.328 (0.44), 2.366 (0.45), 2.624 (15.02), 2.670 (0.53), 2.710 (0.46), 3.336 (1.89), 3.352 (0.74), 3.989 (2.11), 4.004 (1.89), 6.132 (3.31), 7.241 (2.22), 7.263 (4.70), 7.286 (2.55), 7.696 (1.89), 7.710 (2.34), 7.717 (2.34), 7.731 (1.82), 8.440 (0.97).

實施例 371

1-環丙基-2-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]乙醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IC 5μm，250x20 mm，流速：15 mL/min，等強度：2-丙醇/正庚烷 20/80)分離(±)-1-環丙基-2-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基]乙醇(外消旋物，40.6 mg 溶於 *2*-丙醇/二氯甲烷 1:1，4 mL) 消旋樣本的鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第二洗提鏡像異構物(11.2 mg，28%，來自外消旋物)。

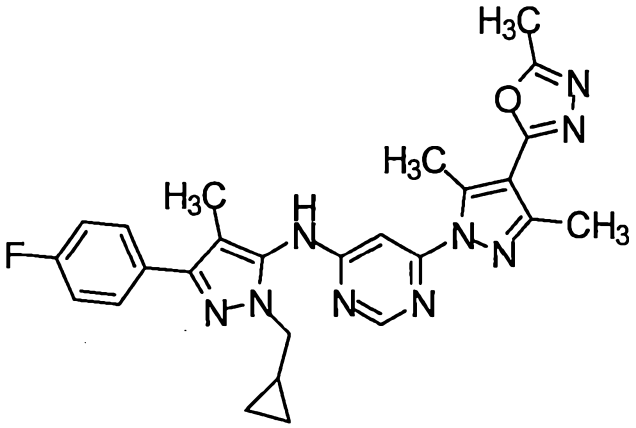
LC-MS (方法 11)：Rt = 1.43 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 446 $[M-H]^-$

掌性 HPLC (Daicel IC-3 3μm，50x4.6 mm，等強度 異己烷/2-丙醇 80/20)：Rt = 2.27 分鐘，98.7%ee

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.178 (0.81), 0.188 (0.97), 0.201 (0.93), 0.288 (1.70), 0.308 (1.73), 0.756 (0.81), 0.775 (0.83), 1.105 (1.17), 1.120 (1.11), 1.136 (0.25), 1.154 (0.54), 1.172 (0.30), 1.234 (0.25), 2.003 (16.00), 2.166 (3.99), 2.328 (0.33), 2.367 (0.29), 2.628 (14.50), 2.669 (0.46), 2.710 (0.39), 2.911 (0.22), 2.929 (0.22), 3.344 (1.05), 3.988 (1.71), 4.885 (1.23), 4.898 (1.22), 6.140 (3.21), 7.245 (2.20), 7.267 (4.56), 7.289 (2.48), 7.700 (1.77), 7.714 (2.26), 7.721 (2.20), 7.735 (1.82), 8.463 (1.10), 9.270 (1.48).

實施例 372

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將含N'-乙醯基-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-碳醯肼 (410 mg，792 μmol)之四氫呋

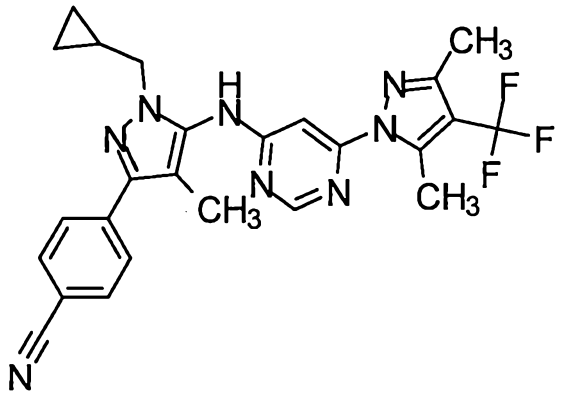
喃 (40 ml，490 mmol)溶液以伯吉斯試劑(264 mg，1.11 mmol)處理，並於室溫攪拌 1 小時。添加額外之 1.4 當量的伯吉斯試劑 (264 mg，1.11 mmol)，並將其再次攪拌 1 小時。混合物以水稀釋並以二氯甲烷(3x)萃取。合併的有機相在硫酸鎂上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 µm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 259 mg (65%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.05 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.304 (2.87), 0.314 (2.91), 0.435 (3.11), 0.451 (3.15), 1.183 (0.50), 1.193 (0.89), 1.199 (0.88), 1.208 (1.35), 1.218 (0.81), 1.223 (0.81), 1.232 (0.48), 2.021 (15.22), 2.571 (16.00), 2.970 (15.84), 3.845 (2.10), 3.857 (2.03), 5.755 (0.99), 7.260 (2.54), 7.277 (5.04), 7.295 (2.73), 7.736 (2.13).

實施例 373

4-[1-(環丙基甲基)-5-({6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (500 mg，95% 純度，1.72 mmol)及苯酚鈉 (219 mg，1.89 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷 (5.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (47.2 mg，51.5 µmol)、XantPhos (59.6 mg，103 µmol)及 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (530 mg，90% 純度，1.89 mmol)，並將反應混合物

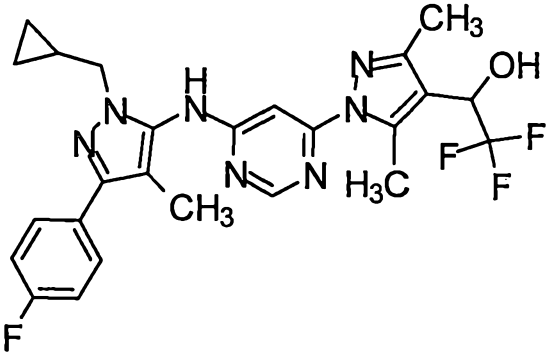
再次除氣 1 分鐘。將反應混合物於 90°C 加熱 3 小時同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水及鹽酸水溶液(1 N)稀釋，並以醋酸乙酯萃取。有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，產生所欲之產物 (427 mg，49%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.28 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 493 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.310 (2.03), 0.318 (2.12), 0.443 (2.27), 0.456 (2.34), 1.187 (0.23), 1.191 (0.33), 1.200 (0.64), 1.204 (0.62), 1.212 (0.99), 1.220 (0.58), 1.225 (0.62), 1.233 (0.34), 1.237 (0.24), 1.346 (0.26), 2.067 (16.00), 2.165 (0.35), 2.305 (1.17), 2.337 (0.54), 2.386 (0.18), 2.760 (6.87), 3.873 (1.58), 3.883 (1.56), 7.888 (1.47), 7.902 (7.16), 7.910 (4.24), 7.924 (1.10), 7.947 (0.16), 7.961 (0.18), 8.026 (0.30), 8.040 (0.21), 8.540 (0.25), 9.595 (0.20).

實施例 374

(±)-1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟乙醇 (外消旋物)



將分子篩(4 Å)置於圓底燒瓶並於真空乾燥箱中於 120°C 乾燥隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加四丁基氟化銨三水合物 (179 mg，640 μmol)及甲苯 (5.0 mL)並將懸浮液攪拌 30 分鐘。然後添加含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (95.0 mg，213 μmol)之二氯甲烷 (1.0 mL)溶液，將混合物攪拌 5 分鐘並冷卻至 0°C。然後添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (160 μl，1.1 mmol)並於周圍溫度攪拌 1.5 小時。此外，添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (80 μl，0.55 mmol)、四丁基氟化銨三水合物 (70 mg，250 μmol)及二氯甲烷 (1 mL)，並將反應混合

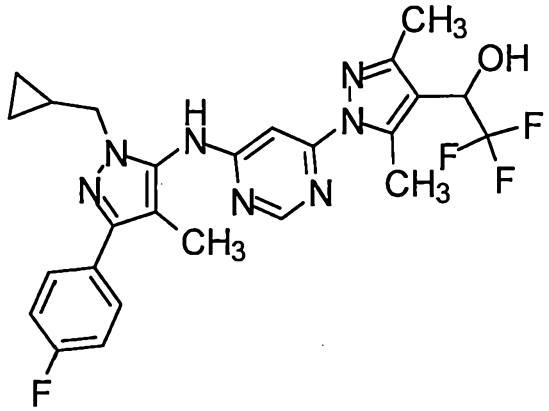
物另攪拌 1 小時。反應混合物以醋酸乙酯及水稀釋，過濾移除分子篩並進一步以醋酸乙酯洗滌。在濾液中分離各層後，水相再次以醋酸乙酯萃取，並將合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 88/12 至 30/70)，產生所欲之產物 (43 mg，39%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.43 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.65), 0.006 (0.41), 0.294 (2.49), 0.303 (2.51), 0.425 (2.66), 0.441 (2.68), 1.161 (2.53), 1.176 (5.23), 1.181 (0.88), 1.190 (3.06), 1.197 (1.18), 1.206 (0.69), 1.213 (0.69), 1.221 (0.36), 1.227 (0.27), 1.236 (0.19), 1.398 (6.28), 1.967 (1.79), 1.989 (9.25), 2.008 (15.94), 2.238 (1.76), 2.363 (0.20), 2.367 (0.16), 2.637 (0.20), 2.675 (16.00), 2.943 (0.66), 3.801 (0.36), 3.830 (1.94), 3.843 (1.89), 4.009 (0.69), 4.023 (2.06), 4.038 (2.03), 4.052 (0.67), 5.161 (0.67), 5.754 (11.43), 6.721 (1.03), 7.177 (0.19), 7.193 (0.21), 7.244 (0.38), 7.255 (2.46), 7.262 (1.15), 7.273 (4.88), 7.291 (2.62), 7.446 (0.24), 7.673 (0.26), 7.684 (0.31), 7.690 (0.31), 7.702 (0.38), 7.718 (1.39), 7.729 (1.90), 7.744 (1.34), 8.486 (0.44), 9.431 (0.35).

實施例 375

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟乙醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IA 5 μm，250x20 mm，流速：15 mL/min，40°C 等強度：2-丙醇/正庚烷 10/90，每次注入 350 μL) 分離 (±)-1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶

-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟乙醇(外消旋物，118.0 mg 溶於 2-丙醇/二氯甲烷/正庚烷 3:2:1，6 mL)消旋樣本的鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第一洗提鏡像異構物 (42.5 mg，36%，來自外消旋物)。

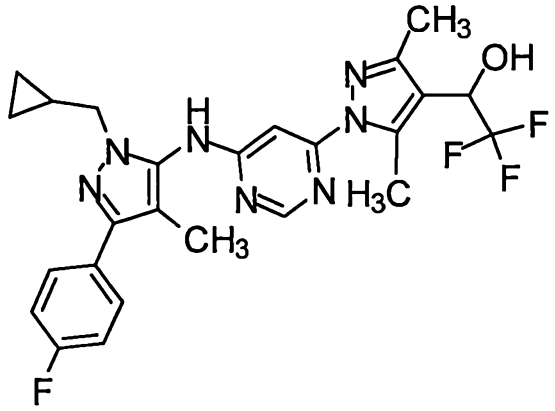
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.09 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 516 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel IC-3 5μm，250x4.6 mm，流速：1.0 mL/min 等強度 異己烷/2-丙醇 90/10)：Rt = 9.198 分鐘，97%ee

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.005 (0.56), 0.293 (2.25), 0.301 (2.35), 0.426 (2.45), 0.440 (2.50), 1.184 (0.66), 1.188 (0.66), 1.196 (1.07), 1.208 (0.61), 2.007 (15.49), 2.237 (1.64), 2.384 (0.41), 2.673 (16.00), 3.830 (1.79), 3.841 (1.79), 5.155 (0.72), 6.679 (1.64), 6.687 (1.64), 7.254 (2.15), 7.269 (4.40), 7.284 (2.35), 7.718 (1.23), 7.728 (1.74), 7.740 (1.23).

實施例 376

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟乙醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IA 5 μm，250x20 mm，流速：15 mL/min，40°C 等強度：2-丙醇/正庚烷 10/90，每次注入 350 μL)分離(±)-1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟乙醇(外消旋物，118.0 mg 溶於 2-丙醇/二氯甲烷/正庚烷 3:2:1，6 mL)消旋樣本的鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第二洗提鏡像異構物 (45.6 mg，39%，來自外消旋物)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.09 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 516 $[M+H]^+$

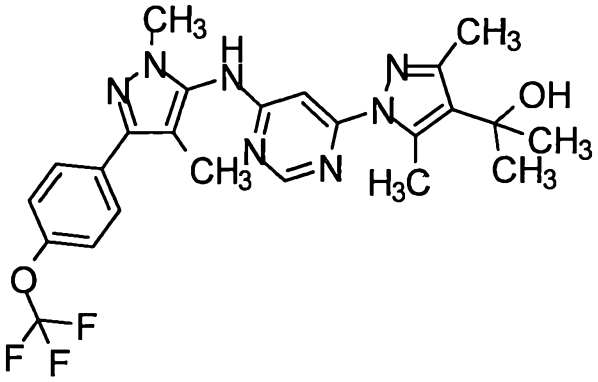
掌性 HPLC (Daicel IC-3 5μm，250x4.6 mm，流速：1.0 mL/min，等強度 異

己烷/2-丙醇 90/10)：Rt = 11.10 分鐘，99%ee

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.005 (0.57), 0.284 (1.13), 0.293 (2.51), 0.301 (2.55), 0.426 (2.79), 0.440 (2.75), 1.176 (0.48), 1.184 (0.77), 1.188 (0.77), 1.196 (1.17), 1.209 (0.69), 1.966 (4.08), 2.007 (15.52), 2.237 (1.66), 2.384 (0.40), 2.673 (16.00), 2.941 (0.93), 3.801 (0.69), 3.813 (0.77), 3.830 (1.94), 3.841 (1.90), 5.157 (0.73), 6.678 (1.74), 6.687 (1.78), 7.186 (0.40), 7.243 (0.61), 7.254 (2.51), 7.258 (2.22), 7.269 (4.77), 7.284 (2.42), 7.443 (0.57), 7.673 (0.57), 7.682 (0.65), 7.687 (0.65), 7.697 (0.57), 7.717 (1.33), 7.727 (1.86), 7.740 (1.33).

實施例 377

2-{1-[6-({1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}丙-2-醇



在氫氣壓下，將 1-[6-({1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (115 mg，223 μmol)溶於四氫呋喃 (4.4 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂 (1.1 ml，1.0 M, 1.1 mmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (20 mg，18%產率)。

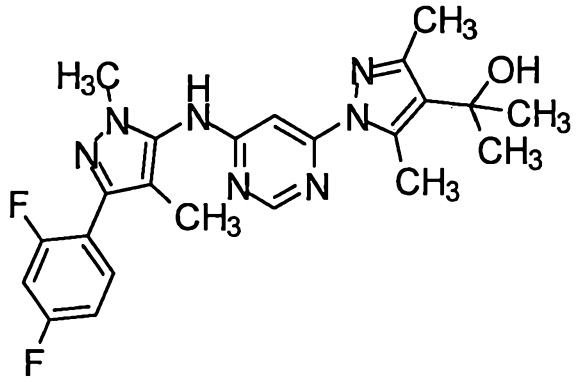
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.91), 0.008 (0.77), 1.157 (0.42), 1.175 (0.80), 1.193 (0.41), 1.235 (0.29), 1.398 (2.92), 1.468 (16.00),

1.909 (0.54), 1.988 (1.24), 2.037 (10.99), 2.272 (2.94), 2.328 (0.24), 2.524 (0.48), 2.670 (0.21), 2.744 (11.24), 3.673 (8.09), 4.021 (0.29), 4.039 (0.30), 4.859 (3.46), 7.417 (1.95), 7.438 (2.18), 7.796 (2.73), 7.818 (2.45), 8.472 (0.74), 9.424 (1.56).

實施例 378

2-[1-(6-{[3-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



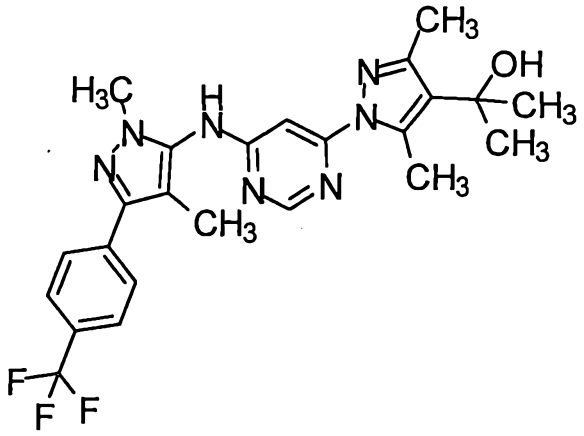
在氫氣壓下，將 1-(6-{[3-(2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (259 mg，554 μmol)溶於四氫呋喃 (11 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂溶液(2.8 ml，1.0 M，2.8 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。有機相在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (17 mg，7%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.81 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 454 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.64), 0.008 (1.85), 1.157 (0.99), 1.175 (2.00), 1.193 (1.03), 1.471 (16.00), 1.816 (4.76), 1.821 (5.54), 1.988 (3.56), 2.279 (4.09), 2.328 (0.41), 2.434 (1.33), 2.471 (3.74), 2.670 (0.43), 2.747 (9.93), 2.895 (4.06), 3.671 (7.28), 3.681 (3.06), 4.021 (0.85), 4.038 (0.84), 4.861 (3.32), 7.157 (0.54), 7.176 (0.97), 7.197 (0.58), 7.330 (0.53), 7.355 (0.96), 7.374 (0.52), 7.380 (0.54), 7.536 (0.46), 7.558 (1.04), 7.576 (0.94), 7.596 (0.42), 8.479 (1.05), 9.420 (1.06).

實施例 379

2-{1-[6-({1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}丙-2-醇



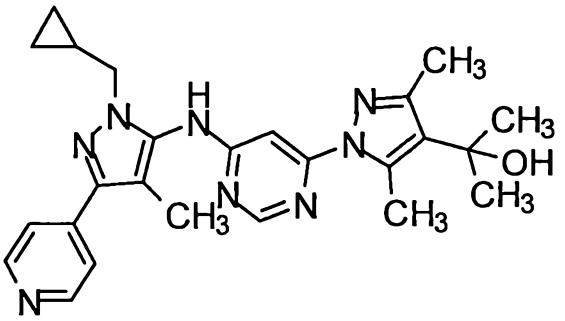
在氬氣壓下，將 1-[6-({1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (170 mg，340 μmol)溶於四氫呋喃，並將溶液冷卻至 0°C，逐滴添加溴(甲基)鎂溶液(1.7 ml，1.0 M，1.7 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。將反應混合物以添加 Na2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。分離有機相，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95)，產生所欲之產物 (90 mg，54%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.03 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.80), 0.008 (0.88), 1.157 (0.98), 1.175 (1.98), 1.193 (1.01), 1.235 (0.17), 1.398 (0.80), 1.470 (16.00), 1.989 (3.49), 2.071 (10.90), 2.274 (2.96), 2.328 (0.27), 2.671 (0.24), 2.746 (11.21), 2.893 (0.17), 3.695 (8.24), 4.003 (0.28), 4.021 (0.84), 4.039 (0.85), 4.056 (0.29), 4.861 (3.64), 7.781 (2.05), 7.802 (2.82), 7.913 (2.48), 7.934 (1.83), 8.475 (0.88), 9.451 (1.60).

實施例 380

2-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



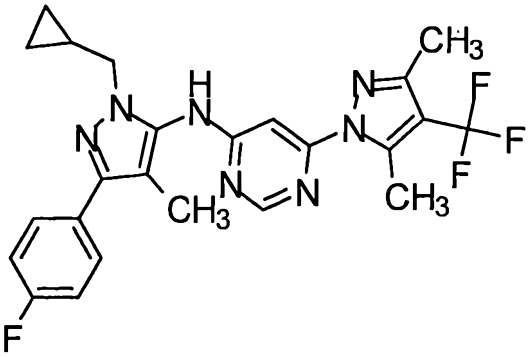
在氫氣壓下，將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (120 mg，254 μmol)溶於四氫呋喃，並將溶液冷卻至 0°C，逐滴添加溴(甲基)鎂溶液(2.5 ml，1.0 M，2.5 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。當觀察到低度轉化時，添加第二份溴(甲基)鎂 (2.5 ml，1.0 M, 2.5 mmol)。3 小時後，轉化仍低，而添加氯(甲基)鎂溶液(420 μl，3.0 M，1.3 mmol)。使反應混合物攪拌隔夜，將反應混合物以添加 Na2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並添加醋酸乙酯。分離有機相，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 5/95，隨後以二氯甲烷/甲醇 4:1 等強度)，產生所欲之產物 (20 mg，16%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 0.92 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (2.50), 0.008 (2.12), 0.308 (2.34), 0.318 (2.61), 0.436 (2.21), 0.454 (2.36), 1.175 (0.50), 1.210 (1.00), 1.234 (0.93), 1.465 (16.00), 1.908 (1.36), 1.988 (0.47), 2.076 (12.83), 2.168 (1.23), 2.270 (2.65), 2.297 (1.40), 2.328 (0.78), 2.367 (0.44), 2.632 (0.45), 2.670 (0.78), 2.691 (0.48), 2.711 (0.56), 2.743 (12.49), 3.865 (2.16), 3.883 (2.24), 4.857 (3.34), 7.403 (0.45), 7.425 (0.45), 7.687 (3.33), 7.702 (3.57), 8.462 (0.67), 8.606 (3.98), 8.621 (4.24), 9.411 (0.79).

實施例 381

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



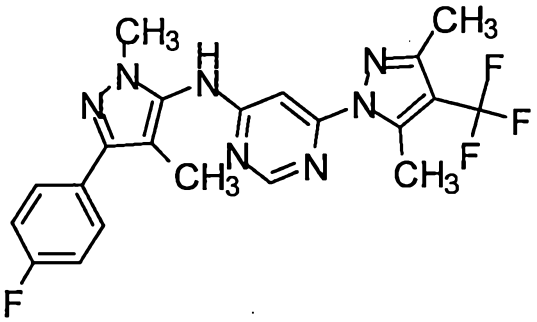
將微波小瓶充填 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (97.1 mg，95% 純度，334 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，90% 純度，367 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.1 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.11 mg，6.67 μmol)及 XantPhos (7.72 mg，13.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，最後將苯酚鈉(42.6 mg，367 μmol) 添加至反應混合物。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 8)並另以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10 g，環己烷/醋酸乙酯 1:2)，產生所欲之產物 (41 mg，24%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.54 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.04), 0.008 (0.89), 0.293 (2.35), 0.305 (2.59), 0.426 (2.45), 0.446 (2.62), 1.165 (0.34), 1.177 (0.65), 1.184 (0.63), 1.196 (0.98), 1.208 (0.60), 1.215 (0.61), 1.227 (0.31), 2.010 (16.00), 2.031 (0.29), 2.300 (1.84), 2.319 (4.35), 2.322 (4.21), 2.367 (0.23), 2.524 (0.57), 2.671 (0.28), 2.675 (0.21), 2.759 (7.87), 2.779 (3.45), 2.782 (3.37), 3.832 (2.04), 3.849 (2.02), 7.252 (2.23), 7.274 (5.03), 7.289 (2.16), 7.292 (2.23), 7.296 (2.72), 7.319 (1.70), 7.321 (1.76), 7.340 (0.86), 7.359 (0.55), 7.488 (1.14), 7.509 (1.37), 7.523 (0.33), 7.528 (0.74), 7.712 (1.44), 7.726 (1.89), 7.746 (1.31), 8.541 (0.34), 8.776 (1.22), 8.778 (1.20), 9.574 (0.31).

實施例 382

6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



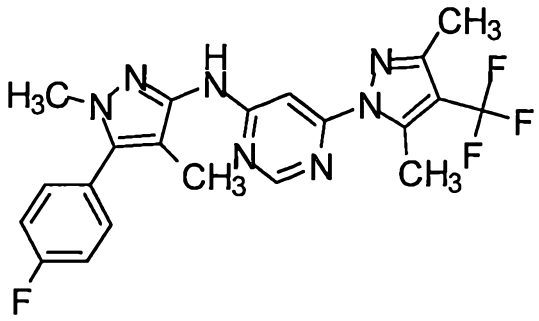
將微波小瓶充填 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (116 mg，95% 純度，399 μmol)及 3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，90% 純度，439 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.30 mg，7.97 μmol)及 XantPhos (9.23 mg，15.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，最後將苯酚鈉 (50.9 mg，439 μmol)添加至反應混合物。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜。同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 8)，並另以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 88/12 至 0:100)，產生所欲之產物 (41 mg，24%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.34 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.157 (0.64), 1.175 (1.38), 1.193 (0.68), 1.399 (0.16), 1.989 (2.63), 2.018 (16.00), 2.074 (0.20), 2.306 (2.43), 2.367 (0.30), 2.670 (0.54), 2.710 (0.28), 2.760 (7.37), 3.666 (8.40), 4.021 (0.61), 4.038 (0.61), 4.057 (0.21), 7.245 (1.92), 7.267 (3.94), 7.289 (2.17), 7.694 (1.54), 7.708 (1.91), 7.729 (1.43), 8.552 (0.62), 9.622 (0.67).

實施例 383

6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



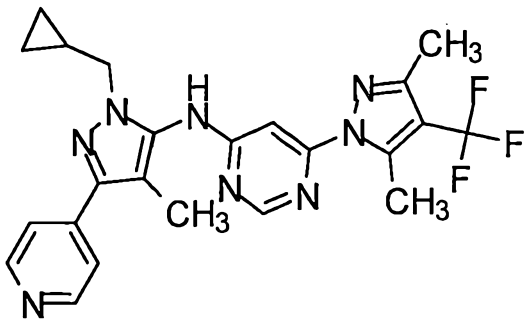
將微波小瓶充填 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (116 mg，95% 純度，399 μmol)及 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg，90% 純度，439 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.30 mg，7.97 μmol)及 XantPhos (9.23 mg，15.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後添加苯酚鈉 (50.9 mg，439 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 X)，產生所欲之產物 (20 mg，11%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.27 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.70), 0.008 (1.84), 1.861 (10.88), 2.019 (0.77), 2.311 (7.12), 2.313 (7.35), 2.739 (7.22), 2.742 (7.44), 3.666 (0.47), 3.686 (16.00), 7.358 (1.96), 7.363 (0.81), 7.380 (4.55), 7.397 (0.91), 7.403 (2.74), 7.438 (0.75), 7.461 (0.54), 7.511 (2.48), 7.516 (1.09), 7.524 (2.72), 7.532 (2.26), 7.541 (0.90), 7.546 (1.94), 8.538 (2.92), 9.644 (1.38).

實施例 384

N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



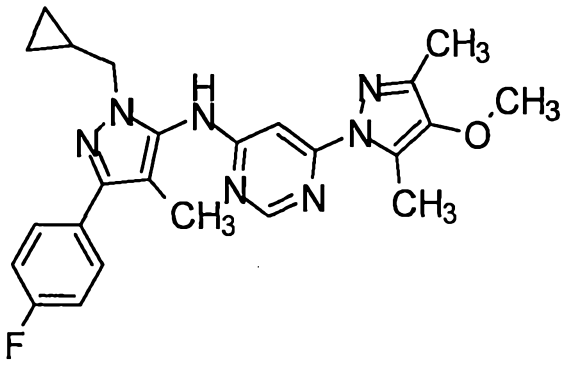
將微波小瓶充填 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (104 mg，95% 純度，358 μmol)及 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺(100 mg，90% 純度，394 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (1.1 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (6.56 mg，7.17 μmol)及 XantPhos (8.29 mg，14.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，最後添加苯酚鈉 (45.8 mg，394 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，過濾反應混合物，以二甲亞碸稀釋並以製備性 HPLC 純化 (方法 6)，產生所欲之產物 (26 mg，15%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.92 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.17), -0.008 (1.64), 0.008 (1.07), 0.309 (2.42), 0.321 (2.62), 0.438 (2.52), 0.458 (2.67), 1.179 (0.35), 1.192 (0.67), 1.199 (0.65), 1.211 (1.01), 1.223 (0.63), 1.229 (0.63), 1.241 (0.32), 2.083 (16.00), 2.241 (0.26), 2.304 (1.94), 2.367 (0.27), 2.761 (8.09), 3.873 (2.14), 3.890 (2.10), 7.691 (3.19), 7.706 (3.37), 8.546 (0.35), 8.610 (4.36), 8.625 (4.29), 9.617 (0.35).

實施例 385

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



在氬氣壓下，將 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (150 mg，100% 純度，628 μmol)溶於 1,4-二噁烷 (2.0 mL)，並將所產生的溶液加熱至 85°C。添加 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(188 mg，90% 純度，691 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀 (17.3 mg，18.9 μmol)及

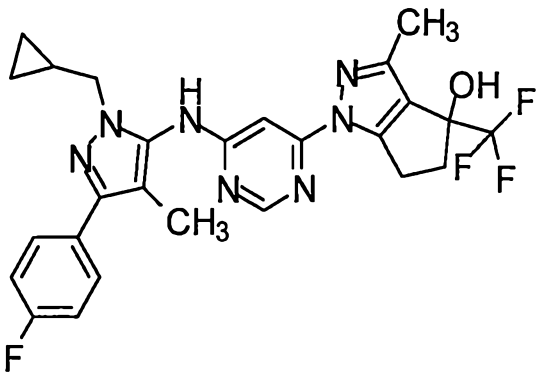
XantPhos (21.8 mg，37.7 μmol)，並將反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。最後添加苯酚鈉 (80.3 mg，691 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，然後於 85°C 加熱 4 小時同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以添加鹽酸 (1 M)水溶液淬熄，以醋酸乙酯(2x)萃取並合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，產生所欲之產物 (202 mg，70%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.25 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.43), 0.292 (2.30), 0.301 (2.42), 0.423 (2.48), 0.439 (2.60), 1.162 (1.60), 1.168 (0.43), 1.176 (3.36), 1.184 (0.74), 1.190 (2.02), 1.193 (1.14), 1.203 (0.66), 1.208 (0.67), 1.397 (0.94), 1.989 (5.46), 2.006 (16.00), 2.179 (2.21), 2.226 (0.46), 3.697 (9.47), 3.726 (0.61), 3.827 (2.02), 3.840 (2.02), 4.010 (0.40), 4.024 (1.20), 4.038 (1.19), 7.256 (2.25), 7.274 (4.52), 7.292 (2.41), 7.720 (1.37), 7.732 (1.86), 7.747 (1.32), 8.447 (0.54), 9.357 (0.52).

實施例 386

(±)-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇 (外消旋物)



將分子篩 (粉末，4Å)置於圓底燒瓶中，並於真空乾燥箱中於 120°C 乾燥隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加四丁基氟化銨三水合物 (214 mg，765 μmol)及甲苯 (5.0 mL)，並將懸浮液攪拌 30 分鐘。然後添加含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮 (70.0 mg，153 μmol)之二氯甲烷 (1.0 mL)溶液，將混合

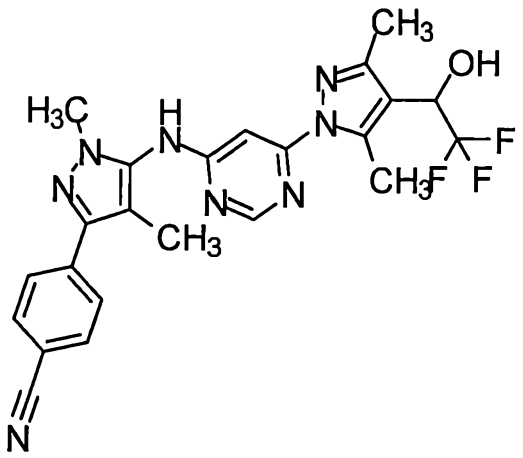
物攪拌 5 分鐘並冷卻至 0°C，然後添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (180 µl，1.2 mmol)，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 3.5 小時。2.5 小時候，添加二氯甲烷 (1 mL)以溶解反應成分。反應混合物以醋酸乙酯及水稀釋，過濾移除分子篩並，並進一步以醋酸乙酯洗滌。在濾液分離各層後，水相再次以醋酸乙酯萃取，並將合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 µM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 5/95 至 95/5)，產生所欲之產物 (43 mg，39%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.47 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.150 (0.35), -0.022 (0.51), -0.008 (3.03), 0.008 (2.18), 0.146 (0.32), 0.284 (2.61), 0.295 (2.76), 0.416 (2.90), 0.436 (3.06), 0.918 (0.85), 0.936 (1.75), 0.955 (0.82), 1.154 (0.46), 1.167 (0.81), 1.174 (0.78), 1.186 (1.19), 1.204 (0.76), 1.234 (0.81), 1.283 (0.25), 1.302 (0.46), 1.320 (0.42), 1.337 (0.21), 1.569 (0.28), 2.006 (16.00), 2.086 (0.38), 2.196 (2.37), 2.328 (0.69), 2.366 (0.47), 2.523 (1.88), 2.670 (0.61), 2.710 (0.36), 2.877 (0.56), 2.888 (0.71), 2.899 (0.86), 2.911 (1.22), 2.924 (0.69), 2.934 (0.65), 2.944 (0.62), 3.069 (0.54), 3.082 (0.58), 3.091 (0.55), 3.103 (0.55), 3.112 (1.02), 3.125 (1.07), 3.134 (0.94), 3.147 (0.81), 3.183 (0.33), 3.217 (0.80), 3.228 (0.91), 3.239 (0.99), 3.249 (0.93), 3.260 (0.69), 3.271 (0.73), 3.283 (0.83), 3.829 (2.11), 3.844 (2.08), 6.595 (3.35), 7.255 (2.11), 7.277 (4.25), 7.299 (2.34), 7.736 (1.95), 8.460 (0.44), 9.472 (0.36).

實施例 387

(±)-4-{5-[(6-{3,5-二甲基-4-[2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (消旋的)



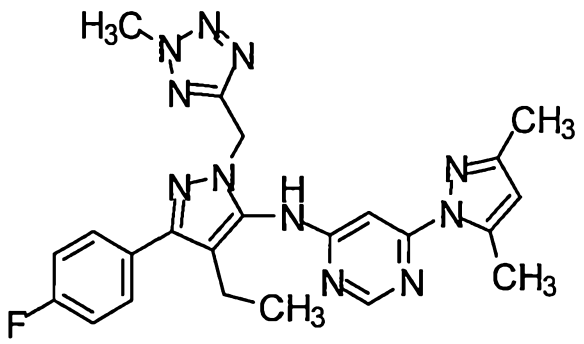
將分子篩分散於甲苯 (8.0 ml，75 mmol)，並在氬氣壓下添加四丁基氟化銨水合物 (305 mg，1.09 mmol)。添加含 4-(5-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (150 mg，364 μmol)之甲苯 (2 mL)及四氫呋喃 (3 mL) 溶液，並將所產生的混合物於周圍溫度攪拌 5 分鐘。於 0°C 添加三甲基(三氟甲基)矽烷(270 μl，1.8 mmol)，並將其於周圍溫度攪拌另一小時。混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 2)，產生 13.9 mg (8%)所欲之產物伴隨(±)-1-{1-[6-({3-[4-(2-胺基-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}-2,2,2-三氟乙醇之副產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.83 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.07), 0.008 (1.00), 2.073 (13.30), 2.247 (2.95), 2.676 (11.93), 3.697 (8.79), 5.152 (0.57), 5.165 (0.68), 5.171 (0.64), 5.184 (0.57), 5.755 (2.32), 6.701 (2.14), 6.714 (2.16), 7.896 (16.00), 8.497 (0.65), 9.521 (1.62).

實施例 388

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



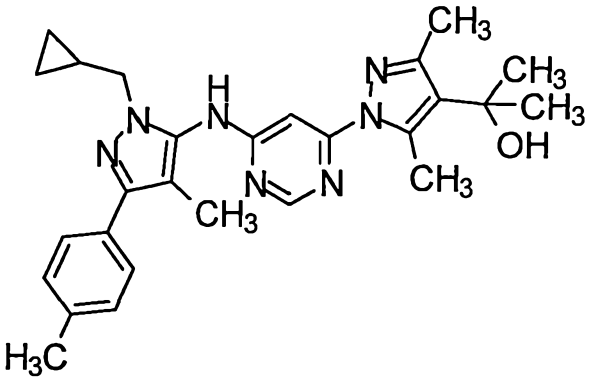
將微波小瓶充填 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-胺(36.0 mg，119 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (27.4 mg，131 μmol)及苯酚鈉 (15.3 mg，131 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.41 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.19 mg，2.39 μmol)及 XantPhos (2.77 mg，4.78 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，濃縮反應混合物。將殘質再溶於二甲亞碸，過濾並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (14.8 mg，24%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.42 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.22), -0.008 (1.66), 0.008 (1.73), 0.146 (0.19), 0.957 (4.36), 0.976 (9.81), 0.995 (4.55), 1.566 (0.18), 1.647 (1.23), 2.179 (5.69), 2.187 (5.39), 2.327 (0.41), 2.366 (0.42), 2.442 (0.95), 2.460 (2.59), 2.479 (2.83), 2.629 (16.00), 2.654 (2.48), 2.670 (0.51), 2.710 (0.45), 4.217 (2.20), 5.468 (3.31), 6.148 (3.52), 6.209 (0.55), 7.151 (0.16), 7.173 (0.22), 7.207 (0.67), 7.254 (2.98), 7.276 (5.73), 7.299 (2.87), 7.330 (0.41), 7.348 (0.32), 7.368 (0.92), 7.384 (0.96), 7.397 (1.11), 7.466 (0.29), 7.480 (0.68), 7.500 (0.73), 7.520 (0.38), 7.656 (1.68), 7.671 (2.21), 7.690 (1.56), 7.854 (0.19), 7.870 (0.20), 8.413 (0.94), 8.678 (0.53), 9.350 (3.45).

實施例 389

2-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



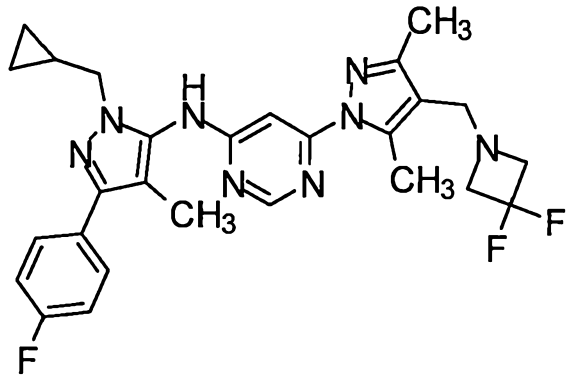
在氬氣壓下 ，將含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (45.4 g，95% 純度，88.1 mmol)之四氫呋喃 (1.8 l)溶液於 0°C 以溴(甲基)鎂 (150 ml，3.0 M, 440 mmol)處理。使所產生的混合物溫熱至周圍溫度並攪拌隔夜，混合物以乙二胺四醋酸鈉水溶液(450 ml，10%)稀釋，並攪拌 30 分鐘。添加 2000 mL 水及醋酸乙酯，並將有機相分離並於硫酸鈉上洗滌。在減壓下濃縮有機相並將粗產物以快速層析(環己烷/醋酸乙酯 1:1)及 MPLC-管柱 (二氯甲烷/丙酮 8:2) 純化，產生作為副產物之 930 mg (2.1%)所欲產物伴隨 擬麵粉物質 (para-flour) 衍生物.

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.04 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 472 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.296 (2.31), 0.305 (2.43), 0.425 (2.35), 0.441 (2.43), 1.187 (0.68), 1.193 (0.69), 1.196 (0.57), 1.203 (1.06), 1.209 (0.58), 1.212 (0.64), 1.217 (0.63), 1.469 (15.43), 1.766 (3.47), 2.006 (15.68), 2.076 (0.84), 2.226 (0.44), 2.245 (0.80), 2.269 (1.86), 2.342 (13.08), 2.750 (16.00), 3.335 (14.61), 3.828 (1.93), 3.842 (1.90), 4.859 (3.44), 7.243 (3.61), 7.258 (3.94), 7.272 (0.42), 7.582 (3.12), 7.598 (2.75), 8.466 (0.57), 9.348 (0.50).

實施例 390

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[(3,3-二氟吖丁啶-1-基)甲基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



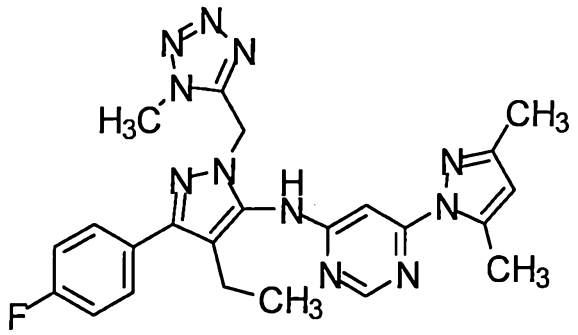
將含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (190 mg，426 μmol)及 3,3-二氟吖丁啶鹽酸鹽 (1:1) (71.8 mg，554 μmol)之四氫呋喃 (3.5 ml，43 mmol)溶液以醋酸處理 (49 μl，850 μmol)，並於周圍溫度攪拌 1 小時。隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (145 mg，682 μmol)，並將混合物於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以 3 mL 水稀釋並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B) ，隨後以方法 7 純化，產生 31.9 mg 所欲之產物 (13%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.01 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 521 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.289 (2.97), 0.301 (3.10), 0.419 (2.94), 0.439 (3.04), 1.181 (0.92), 1.193 (1.20), 2.003 (16.00), 2.196 (3.35), 2.216 (3.04), 2.327 (1.04), 2.366 (0.76), 2.619 (0.89), 2.650 (14.07), 2.709 (0.73), 3.487 (1.96), 3.518 (3.83), 3.545 (4.55), 3.655 (0.63), 3.823 (2.81), 3.839 (2.75), 4.315 (0.47), 7.208 (0.54), 7.251 (2.53), 7.273 (5.38), 7.295 (2.78), 7.498 (0.47), 7.712 (1.80), 7.731 (2.47), 7.746 (1.80), 7.997 (0.54), 8.132 (2.06), 8.463 (0.82), 8.675 (0.47), 9.379 (0.85).

實施例 391

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



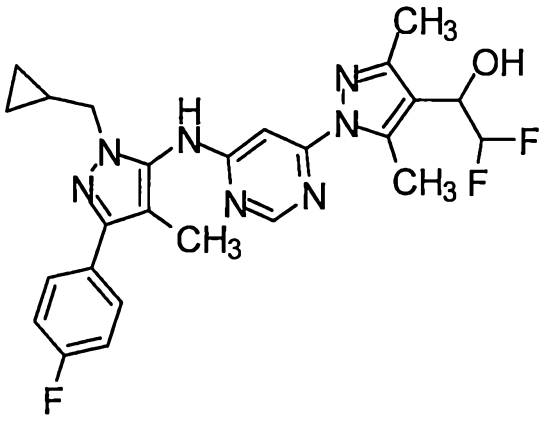
將微波小瓶充填 4-乙基-3-(4-氟苯基)-1-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-1H-吡唑-5-胺(27.0 mg，89.6 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (20.6 mg，98.6 μmol)及苯酚鈉 (13.5 mg，116 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (0.31 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (2.46 mg，2.69 μmol)及 XantPhos (3.11 mg，5.38 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化 (方法 3)，產生所欲之產物 (15.6 mg，33%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.42 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 472 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.960 (4.09), 0.978 (8.71), 0.997 (3.96), 1.646 (1.06), 2.191 (5.88), 2.327 (1.55), 2.366 (0.98), 2.463 (8.96), 2.631 (15.04), 2.670 (1.53), 2.710 (0.84), 4.014 (16.00), 5.616 (6.13), 6.157 (3.54), 7.256 (2.44), 7.279 (4.95), 7.301 (2.71), 7.368 (0.96), 7.385 (1.01), 7.397 (1.08), 7.639 (2.04), 7.654 (2.41), 7.675 (1.72), 8.398 (0.98), 9.435 (2.93).

實施例 392

(±)-1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2-二氟乙醇 (外消旋物)



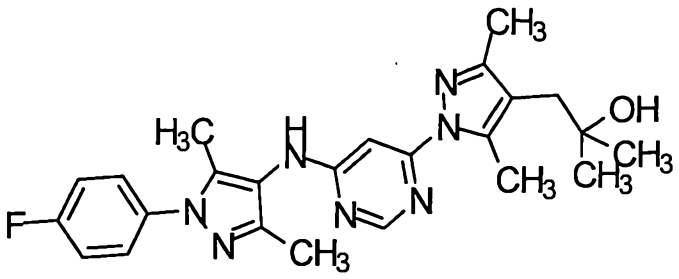
將分子篩 (powder, 4Å)及四丁基氟化銨三水合物 (82.8 mg，296 μmol)在真空下直火乾燥，冷卻至周圍溫度後，將混合物懸浮於甲苯(1.5 mL)並攪拌 30 分鐘。添加含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (44.0 mg，98.8 μmol)之甲苯(1 mL)溶液，並將反應混合物攪拌 20 分鐘，然後將其冷卻至-20°C，逐滴添加(二氟甲基)(三甲基)矽烷(67 μl，490 μmol)。使反應混合物溫熱至周圍溫度並攪拌 1 小時。然後經由添加水淬熄，並以醋酸乙酯稀釋。過濾移除分子篩並另以醋酸乙酯過濾。在濾液中分離各層之後，水相另以醋酸乙酯萃取，並將合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化，產生所欲之產物 (11.3 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.37 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.150 (0.16), -0.008 (1.14), 0.008 (1.00), 0.290 (2.42), 0.302 (2.65), 0.421 (2.41), 0.441 (2.56), 1.176 (0.65), 1.194 (1.06), 2.005 (16.00), 2.221 (2.66), 2.328 (0.67), 2.366 (0.40), 2.524 (1.61), 2.646 (15.97), 2.670 (0.74), 2.710 (0.43), 3.825 (2.27), 3.843 (2.25), 4.765 (0.70), 5.944 (0.41), 6.040 (1.80), 6.073 (0.83), 6.083 (0.83), 6.223 (0.40), 7.250 (2.25), 7.272 (4.69), 7.295 (2.54), 7.712 (1.54), 7.726 (2.01), 7.747 (1.44), 8.475 (0.67), 9.401 (0.55).

實施例 393

1-[1-(6-{[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2-甲基丙-2-醇



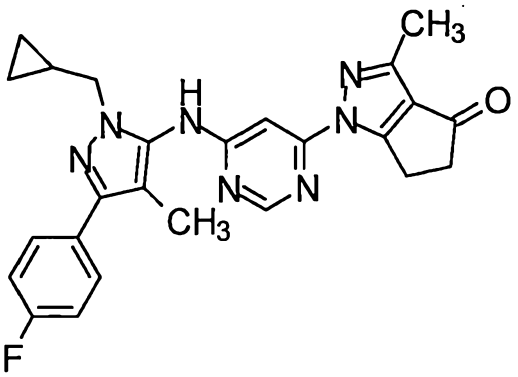
將含[1-(6-{[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯 (80.0 mg，173 μmol)之四氫呋喃 (1.8 ml，22 mmol)溶液於 0°C 以溴(甲基)鎂 (200 μl，3.0 M 於二乙醚，600 μmol)處理。混合物於周圍溫度攪拌 30 分鐘並添加額外 3.5 當量之溴(甲基)鎂溶液(200 μl，3.0 M 於二乙醚，600 μmol)，混合物於周圍溫度攪拌隔夜並以水稀釋。混合物以醋酸乙酯(3x)萃取，合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生 7 mg (9%)所欲之產物)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.72 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.087 (14.16), 1.106 (1.38), 1.358 (0.99), 2.081 (16.00), 2.181 (10.82), 2.565 (13.78), 3.363 (0.78), 3.377 (1.24), 3.391 (1.17), 3.405 (0.61), 7.339 (1.80), 7.357 (3.53), 7.374 (1.96), 7.594 (1.73), 8.387 (0.62), 8.816 (3.32).

實施例 394

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮



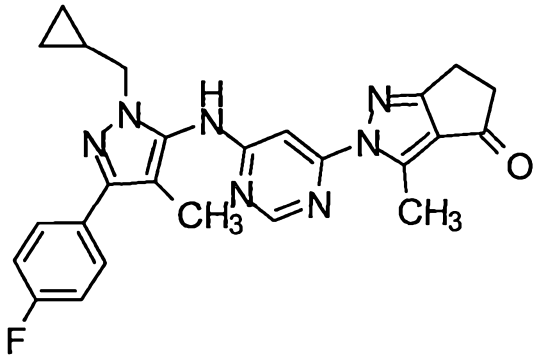
在氬氣壓下，1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(1H)-酮 (500 mg，2.01 mmol)及苯酚鈉 (257 mg，2.21 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (5.8 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (34.9 mg，60.3 μmol)、XantPhos (27.6 mg，30.2 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(543 mg，2.21 mmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，反應混合物於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽水淬熄並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 50g，二氯甲烷/甲醇 梯度 99/1 至 90/10)，並另以製備性 HPLC 純化 (Kinetex C18 5μm, 150 x 30 mm，流速：75 mL/min，40°C，乙腈/水 梯度 35/65 至 95/5)，產生所欲之產物 (195 mg，19%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.08 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.006 (0.88), 0.293 (2.40), 0.300 (2.44), 0.425 (2.70), 0.441 (2.74), 1.168 (0.44), 1.178 (0.81), 1.184 (0.78), 1.193 (1.13), 1.203 (0.74), 1.208 (0.74), 1.217 (0.38), 2.015 (12.55), 2.305 (1.14), 2.360 (0.44), 2.364 (0.46), 2.520 (0.50), 2.524 (0.34), 2.634 (0.17), 2.637 (0.23), 2.641 (0.16), 2.812 (0.57), 2.937 (2.21), 2.946 (2.63), 3.322 (16.00), 3.338 (3.21), 3.343 (2.86), 3.348 (3.06), 3.352 (2.67), 3.358 (2.62), 7.262 (1.82), 7.279 (3.43), 7.297 (1.92), 7.739 (1.49), 8.503 (0.25), 9.587 (0.29).

實施例 395

2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(2H)-酮



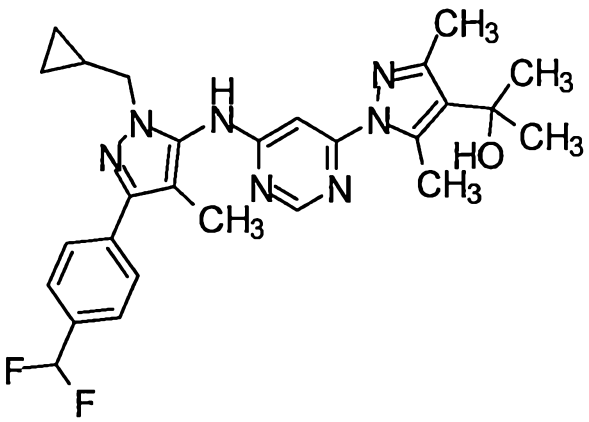
在氬氣壓下，將 2-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(2H)-酮 (1.70 g，95% 純度，6.49 mmol)溶於 1,4-二噁烷 (21 mL)，並將所產生的溶液加熱至 85°C，並以氬氣除氣 3 分鐘。添加 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.95 g，90% 純度，7.14 mmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀 (178 mg，195 μmol)及 XantPhos (225 mg，390 μmol)，並將混合物再次以氬氣除氣 1 分鐘。然後添加苯酚鈉 (829 mg，7.14 mmol)並將反應混合物於 85°C 攪拌 3.5 小時。冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽酸水溶液(1 N)淬熄並以醋酸乙酯(3x)萃取，過濾有機相，將濾液在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 50g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，並另以製備性 HPLC 純化 (管柱：Reprosil C18；250*50 mm，10 μM，流速 150 mL/min，梯度乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10)，產生所欲之產物 (714 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 11)：Rt = 1.36 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.25), 0.296 (1.48), 0.303 (1.49), 0.427 (1.71), 0.442 (1.71), 1.170 (0.28), 1.179 (0.52), 1.185 (0.52), 1.194 (0.71), 1.204 (0.48), 1.209 (0.47), 1.219 (0.24), 2.021 (11.58), 2.813 (16.00), 2.836 (1.17), 2.885 (1.23), 2.905 (0.96), 2.919 (0.96), 2.952 (0.57), 3.332 (0.21), 3.844 (1.36), 3.855 (1.32), 7.260 (1.65), 7.278 (3.39), 7.296 (1.97), 7.348 (0.19), 7.356 (0.32), 7.357 (0.32), 7.499 (0.16), 7.514 (0.18), 7.743 (1.26), 8.568 (0.21), 8.785 (0.23), 8.787 (0.23), 9.608 (0.18).

實施例 396

2-{1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}丙-2-醇



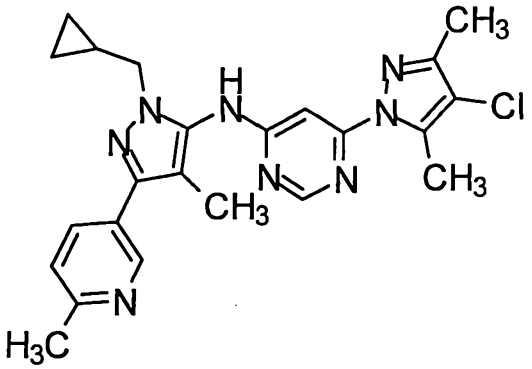
將含 1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (177 mg，339 μmol)之四氫呋喃 (3.5 ml，44 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂 (400 μl，3.0 M 於四氫呋喃，1.2 mmol)處理，混合物於周圍溫度攪拌隔夜。當轉化並未完全完成時，將混合物再次冷卻至 0°C 並添加額外 3.5 eq 之氯(甲基)鎂溶液(400 μl，3.0 M 於四氫呋喃，1.2 mmol)。將混合物於周圍溫度攪拌 3 小時，混合物以酒石酸鉀鈉溶液稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水 (0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 112 mg (65%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.01 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 508 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.307 (2.29), 0.317 (2.40), 0.326 (0.68), 0.435 (2.38), 0.451 (2.55), 1.188 (0.44), 1.198 (0.74), 1.204 (0.68), 1.214 (1.07), 1.220 (0.55), 1.223 (0.63), 1.228 (0.66), 1.239 (0.69), 1.253 (0.86), 1.267 (0.52), 1.468 (15.78), 2.048 (15.95), 2.087 (1.97), 2.149 (0.64), 2.272 (2.01), 2.748 (16.00), 3.856 (1.94), 3.870 (1.88), 4.858 (3.61), 5.754 (1.75), 6.964 (1.46), 7.076 (3.21), 7.188 (1.30), 7.638 (2.98), 7.654 (3.51), 7.845 (2.89), 7.861 (2.45), 8.468 (0.57), 9.389 (0.56).

實施例 397

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



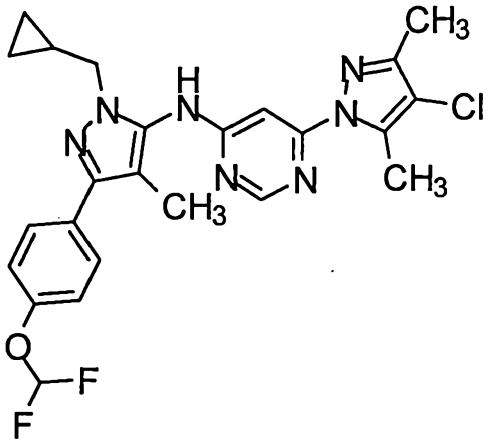
將含 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺(100 mg，413 μmol)之 1,4-二噁烷 (2.0 ml)溶液以氬氣除氣，並加熱至 85°C 之內部溫度。在 85°C 加熱另 30 分鐘之前，在加熱的溶液中添加 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (110 mg，454 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.3 mg，12.4 μmol)、XantPhos (13.1 mg，24.8 μmol)及最後的苯酚鈉 (52.7 mg，454 μmol)。將反應混合物添加至碳酸氫鈉飽和水溶液(11 mL)，並將溶液以醋酸乙酯萃取三次。合併的有機相以氯化鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。粗產物在矽凝膠上以快速層析純化 (梯度 10%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 122 mg (100%純度，66%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.82 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.293 (0.85), 0.305 (0.95), 0.423 (0.86), 0.442 (0.93), 1.167 (0.12), 1.186 (0.23), 1.199 (0.36), 1.217 (0.23), 1.236 (0.10), 2.014 (5.42), 2.210 (1.02), 2.539 (16.00), 2.647 (6.50), 3.840 (0.84), 3.857 (0.81), 7.318 (0.85), 7.339 (0.89), 7.944 (0.42), 7.959 (0.39), 8.497 (0.21), 8.757 (0.75), 9.480 (0.16).

實施例 398

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



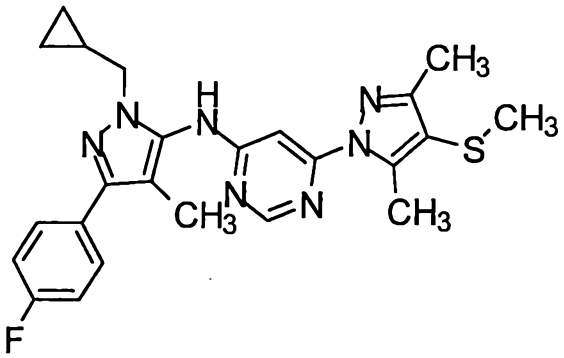
將含 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，341 μmol)之 1,4-二噁烷(1.6 ml)溶液以氬氣除氣並加熱至 85°C 之內部溫度。在 85°C 加熱另 30 分鐘之前，在加熱的溶液中添加 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(91.2 mg，375 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(9.37 mg，10.2 μmol)、XantPhos (10.8 mg，20.5 μmol)及最後的苯酚鈉 (43.5 mg，375 μmol)。在 85°C 加熱另 30 分鐘之前，於 85°C 在反應混合物中添加額外部分之 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (45.6 mg，188 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀 (4.7 mg，5.1 μmol)、XantPhos (5.4 mg，10.3 μmol)及苯酚鈉 (22 mg，188 μmol)。將反應混合物添加至碳酸氫鈉飽和溶液(9 mL)，並將溶液以醋酸乙酯萃取三次。合併的有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。粗產物在矽凝膠上快速層析 (梯度 2% 至 20% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 54.0 mg (100% 純度，32%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.52 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.301 (1.45), 0.420 (1.35), 0.440 (1.43), 1.136 (0.18), 1.192 (0.55), 1.242 (0.20), 1.397 (16.00), 2.011 (8.72), 2.207 (1.45), 2.647 (10.93), 3.828 (1.20), 7.093 (1.20), 7.242 (2.42), 7.264 (2.58), 7.278 (2.56), 7.463 (1.17), 7.735 (1.50), 7.756 (1.39), 8.486 (0.23), 9.462 (0.22).

實施例 399

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



在氬氣壓下，將 6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺(50.0 mg，101 μmol)溶於四氫呋喃(1.0 mL)並添加氫化鈉 (4.43 mg，60% 純度，111 μmol)，將反應混合物攪拌 10 分鐘，然後冷卻至-70°C。添加含正丁基鋰之己烷(178 μl，2.5 M，440 μmol)溶液。10 分鐘之後，添加(*S*)-甲基硫代磺酸甲酯 (19 μl，200 μmol)並使反應混合物溫熱至周圍溫度。在達到周圍溫度後，將反應混合物以飽和氯化銨溶液淬熄並以水稀釋，以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 100 mL/min，梯度乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10)，產生所欲之產物 (22 mg，41%產率) 伴隨副產物 (N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-氟-3-(甲基磺醯基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺，詳見如下)。

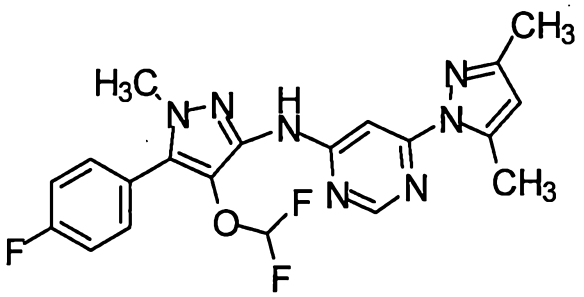
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.65 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.019 (0.82), -0.007 (0.27), 0.006 (0.20), 0.297 (2.37), 0.306 (2.50), 0.427 (2.64), 0.444 (2.73), 0.852 (0.20), 1.170 (0.26), 1.176 (0.38), 1.185 (0.71), 1.191 (0.78), 1.200 (1.11), 1.207 (0.74), 1.209 (0.74), 1.216 (0.77), 1.229 (1.86), 1.340 (0.26), 1.988 (0.23), 2.013 (14.67), 2.029 (2.37), 2.135 (5.48), 2.171 (7.92), 2.196 (0.86), 2.215 (0.33), 2.224 (0.42), 2.266 (1.83), 2.309 (0.35), 2.421 (0.34), 2.432 (0.34), 2.582 (0.19),

2.632 (1.87), 2.713 (0.17), 2.733 (16.00), 3.837 (1.91), 3.849 (2.00), 6.140 (0.34), 7.257 (2.08), 7.261 (1.20), 7.275 (4.28), 7.293 (2.39), 7.298 (0.82), 7.522 (0.19), 7.592 (0.22), 7.605 (0.22), 7.723 (1.25), 7.735 (1.74), 7.750 (1.29), 8.499 (0.47), 9.454 (0.36).

實施例 400

N-[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



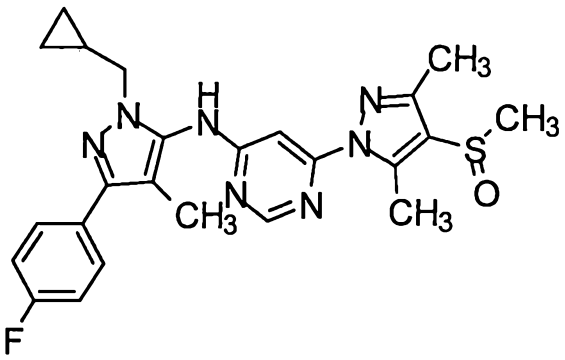
將微波小瓶充填 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(300 mg，1.17 mmol)及 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (268 mg，1.28 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷 (4.0 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 5 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀 (320 mg，350 μmol)、XantPhos (405 mg，700 μmol)及苯酚鈉 (149 mg，1.28 mmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物 (146 mg，29%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.39 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.196 (16.00), 2.629 (12.16), 3.316 (13.56), 6.144 (3.48), 6.651 (1.49), 6.799 (2.88), 6.946 (1.25), 7.342 (2.36), 7.386 (2.37), 7.391 (0.85), 7.400 (1.08), 7.404 (4.95), 7.409 (0.95), 7.418 (0.89), 7.422 (2.68), 7.591 (2.65), 7.596 (1.12), 7.602 (2.89), 7.609 (2.47), 7.616 (0.96), 7.620 (2.19), 8.461 (3.81), 8.463 (3.66), 9.486 (3.10).

實施例 401

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(甲基亞磺醯基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺(40.0 mg，95% 純度，82.0 μmol)溶於二氯甲烷 (2.0 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。緩慢添加間氯過氧苯甲酸(18.4 mg，77% 純度，82.0 μmol)，並將反應混合物於 0°C 攪拌 15 分鐘，然後經由添加飽和碳酸氫鈉溶液淬熄，並以二氯甲烷 (3x)萃取。合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；120*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10)，產生所欲之產物 (16 mg，35% 產率)。

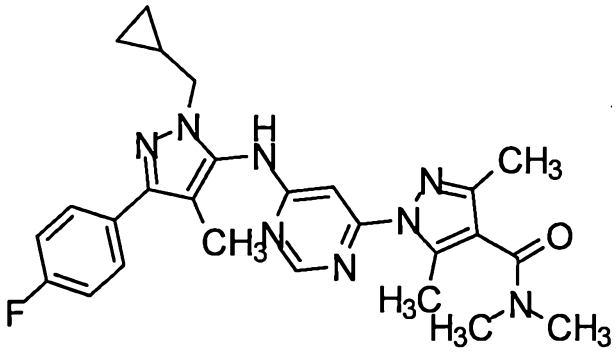
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.23 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 480 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.08), 0.008 (0.73), 0.290 (2.39), 0.302 (2.52), 0.424 (2.45), 0.443 (2.55), 0.917 (0.20), 1.161 (1.00), 1.180 (1.90), 1.193 (1.10), 1.198 (1.21), 1.212 (0.66), 1.231 (0.61), 1.246 (1.72), 1.262 (2.87), 1.279 (1.42), 1.408 (2.79), 1.564 (0.16), 1.646 (0.27), 2.007 (14.00), 2.073 (0.28), 2.131 (1.21), 2.162 (0.96), 2.328 (0.36), 2.367 (0.73), 2.410 (1.99), 2.560 (0.54), 2.670 (0.25), 2.710 (0.28), 2.767 (16.00), 2.909 (8.18), 2.972 (0.60), 3.011 (0.30), 3.080 (0.37), 3.092 (0.34), 3.098 (0.32), 3.110 (0.35), 3.125 (0.22), 3.136 (0.20), 3.144 (0.18), 3.155 (0.19), 3.614 (0.28), 3.624 (0.29), 3.640 (0.26), 3.831 (2.41), 3.848 (2.38), 6.970 (0.37), 7.097 (0.42), 7.225 (0.44), 7.253

(1.92), 7.275 (3.99), 7.297 (2.22), 7.713 (1.31), 7.728 (1.81), 7.747 (1.29), 8.524 (0.38), 9.536 (0.34).

實施例 402

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-N,N,3,5-四甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



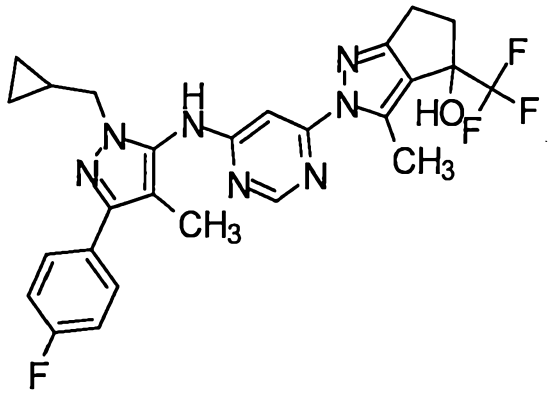
將含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (360 mg，780 μmol)及 N-甲基甲胺(430 μl，2.0 M 於四氫呋喃，860 μmol)之二甲基甲醯胺 (6.7 ml，88 mmol)溶液以 N,N-二異丙基乙基胺(410 μl，2.3 mmol)及 HATU (386 mg，1.01 mmol)處理，將混合物於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化 (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水 (0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生 340 mg (89%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.84 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 489 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.295 (2.18), 0.306 (2.35), 0.426 (2.28), 0.446 (2.39), 1.074 (0.41), 1.091 (0.82), 1.109 (0.41), 1.179 (0.62), 1.187 (0.60), 1.198 (0.94), 1.210 (0.57), 1.217 (0.57), 2.012 (13.19), 2.150 (2.19), 2.586 (16.00), 2.906 (3.01), 2.978 (3.29), 3.375 (0.42), 3.392 (0.41), 3.832 (1.91), 3.848 (1.91), 7.253 (1.97), 7.275 (4.18), 7.298 (2.32), 7.717 (1.23), 7.731 (1.72), 7.751 (1.30), 8.500 (0.50), 9.452 (0.41).

實施例 403

(±)-2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-4-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇 (外消旋物)



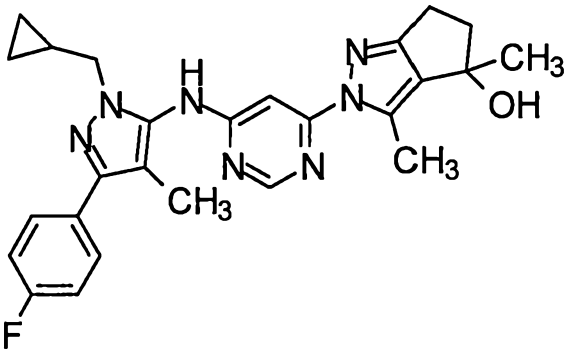
將分子篩(4Å)及四丁基氟化銨三水合物 (110 mg，393 μmol)置於圓底燒瓶內並直火乾燥。冷卻至周圍溫度後，將四丁基銨在氬氣壓下懸浮於甲苯(2 mL)，並將懸浮液於周圍溫度攪拌 30 分鐘。添加 2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(2H)-酮 (75.0 mg，80% 純度，131 μmol)，並在冷卻至 0°C 之前，將反應混合物攪拌 5 分鐘。逐滴添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (97 μl，660 μmol)，並使反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。進一步添加乾燥分子篩(4 Å)、四丁基氟化銨 (110 mg，393 μmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷 (97 μl，660 μmol)批次，並將反應混合物另攪拌 3 小時。進一步添加乾燥分子篩(4 Å)、四丁基氟化銨 (110 mg，393 μmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷 (97 μl，660 μmol)批次，並將反應混合物另攪拌 1 小時。進一步添加乾燥分子篩 (4Å)、四丁基氟化銨 (110 mg，393 μmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷 (97 μl，660 μmol)批次，並將反應混合物另攪拌 1 小時。然後反應混合物經由添加水淬熄，並以醋酸乙酯稀釋。過濾移除固體，在濾液中分離各層。水相以醋酸乙酯萃取，合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化 (管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水 (含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10)，產生所欲之產物 (34 mg，47%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.43 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.021 (0.18), -0.006 (1.01), 0.006 (0.56), 0.288 (1.96), 0.296 (2.01), 0.419 (2.20), 0.435 (2.24), 1.161 (0.37), 1.171 (0.67), 1.176 (0.67), 1.186 (0.94), 1.200 (0.62), 1.210 (0.33), 1.233 (0.18), 2.013 (16.00), 2.074 (0.19), 2.422 (0.71), 2.435 (0.55), 2.672 (15.24), 2.697 (0.68), 2.800 (0.89), 2.943 (0.42), 2.965 (0.26), 3.834 (2.03), 3.847 (1.98), 4.329 (0.22), 6.651 (0.17), 7.257 (2.34), 7.275 (4.78), 7.293 (2.57), 7.335 (0.16), 7.728 (1.39), 7.740 (1.89), 7.754 (1.34), 8.514 (0.45), 9.471 (0.44).

實施例 404

(±)-2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇 (外消旋物)



在氫氣壓下，將 2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6-二氫環戊[c]吡唑-4(2H)-酮 (80.0 mg，80% 純度，140 μmol)溶於四氫呋喃，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂(700 μl，1.0 M 於四氫呋喃，700 μmol)溶液，並使反應混合物緩慢溫熱至周圍溫度並攪拌 2 小時。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，並另以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水 10/90 至 90/10)，產生所欲之產物(30 mg，45%產率)。

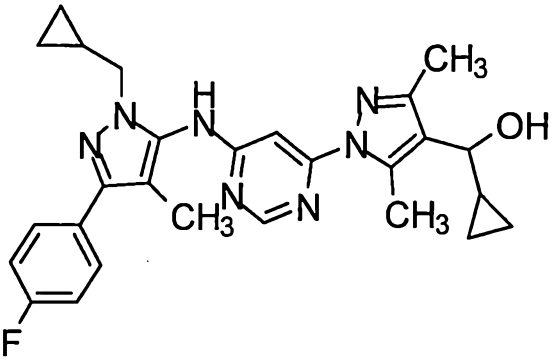
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.92 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.284 (1.88), 0.294 (2.04), 0.413

(1.97), 0.433 (2.10), 1.181 (0.81), 1.470 (7.75), 2.007 (14.48), 2.289 (0.91), 2.304 (1.80), 2.323 (1.25), 2.655 (16.00), 2.710 (0.57), 3.827 (2.15), 3.844 (2.08), 5.030 (3.48), 7.252 (2.07), 7.274 (4.27), 7.296 (2.27), 7.721 (1.44), 7.735 (1.82), 7.742 (1.77), 7.756 (1.36), 8.469 (0.78), 9.363 (0.87).

實施例 405

(±)-環丙基[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇 (外消旋物)



在氬氣壓下，將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (80.0 mg，180 μmol)溶於四氫呋喃。並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(環丙基)鎂(1.8 ml，0.50 M 於四氫呋喃，900 μmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 1 小時。將反應混合物以添加 Na_2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物(49 mg，56%產率)。

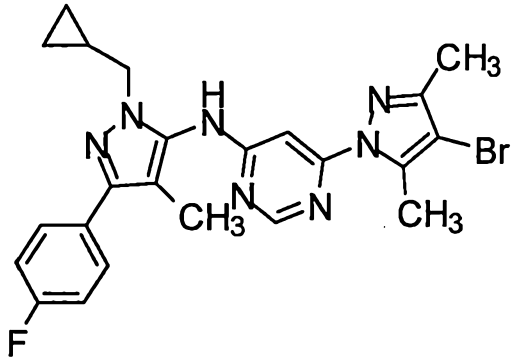
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.38 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.008 (0.53), 0.120 (0.83), 0.132 (1.01), 0.141 (0.71), 0.292 (2.44), 0.304 (2.85), 0.316 (1.17), 0.328 (0.88), 0.348 (1.76), 0.365 (1.83), 0.380 (1.02), 0.391 (0.72), 0.422 (2.44), 0.442 (2.60), 0.481 (0.65), 0.499 (0.86), 0.514 (0.85), 0.526 (0.39), 1.157 (1.03), 1.175 (2.30), 1.183 (1.37), 1.193 (1.92), 1.214 (1.04), 1.233 (0.46), 1.398 (0.88), 1.988 (2.69), 2.007 (14.02), 2.199 (0.29), 2.250 (2.92), 2.328 (0.35), 2.366 (0.20), 2.626 (16.00),

2.670 (0.45), 2.710 (0.27), 3.827 (2.28), 3.844 (2.30), 3.949 (0.90), 3.957 (0.99), 3.968 (0.99), 3.976 (0.97), 4.002 (0.28), 4.021 (0.66), 4.038 (0.65), 4.056 (0.24), 4.958 (2.09), 4.966 (2.15), 5.754 (2.47), 7.251 (1.94), 7.274 (4.14), 7.296 (2.31), 7.713 (1.42), 7.728 (1.92), 7.734 (1.93), 7.748 (1.51), 8.457 (0.62), 9.352 (0.73).

實施例 406

6-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



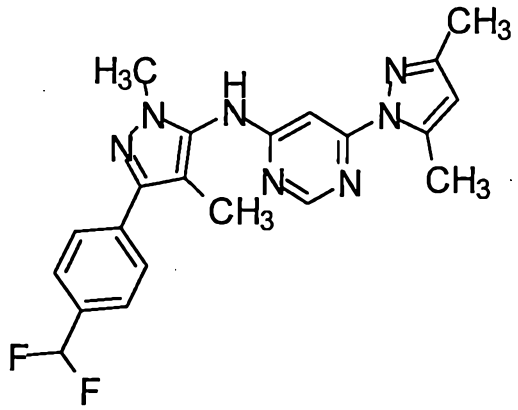
在氬氣壓下，將 4-(4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-氯嘧啶 (1.00 g，95% 純度，3.30 mmol) 懸浮於 1,4-二噁烷(11 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘並加熱至 85°C。添加 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(991 mg，90% 純度，3.63 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(90.8 mg，99.1 μmol)及 XantPhos (115 mg，198 μmol)，並再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(422 mg，3.63 mmol)，並將反應混合物於 85°C 加熱 3 小時，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽酸水溶液(1 N)淬熄，並以醋酸乙酯萃取。過濾有機相萃取物並在硫酸鈉上乾燥，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 50g，環己烷/醋酸乙酯 梯度產生所欲之產物(1.04 g，60%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.56 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 496 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.289 (1.68), 0.301 (1.81), 0.421 (1.72), 0.441 (1.82), 1.174 (0.49), 1.193 (0.71), 1.398 (16.00), 2.005 (10.52), 2.205 (1.84), 2.328 (0.16), 2.367 (0.24), 2.660 (12.10), 2.710 (0.18), 3.826 (1.59), 3.843 (1.57), 7.252 (1.51), 7.274 (3.02), 7.296 (1.63), 7.713 (1.02), 7.727 (1.39), 7.747 (0.93), 8.502 (0.39), 9.469 (0.28).

實施例 407

N-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



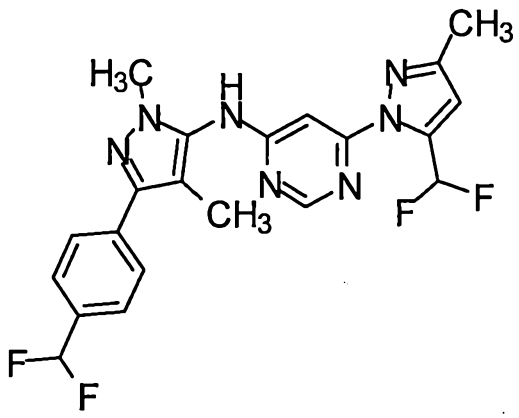
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (99.9 mg，479 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(125 mg，527 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.8 ml，21 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(13.2 mg，14.4 μmol)及 XantPhos (16.6 mg，28.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(61.2 mg，527 μmol)添加，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物(100 mg，48%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.05 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.904 (16.00), 1.981 (0.91), 2.199 (15.29), 2.243 (0.55), 2.632 (13.78), 2.718 (0.46), 3.569 (1.69), 3.707 (1.00), 5.166 (0.65), 6.164 (3.99), 7.031 (1.31), 7.143 (2.77), 7.254 (1.20), 7.457 (3.04), 7.633 (3.57), 7.649 (4.25), 7.742 (4.05), 7.758 (3.09), 8.519 (4.59), 9.805 (0.54).

實施例 408

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



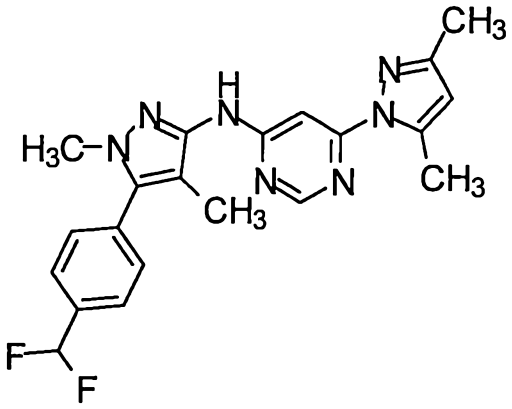
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (117 mg，479 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(125 mg，527 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.8 ml，21 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(13.2 mg，14.4 μmol)及 XantPhos (16.6 mg，28.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(61.2 mg，527 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(39.0 mg，17%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.17 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.886 (9.21), 2.299 (13.47), 3.736 (16.00), 6.774 (3.77), 7.024 (1.16), 7.136 (2.47), 7.248 (1.01), 7.442 (0.55), 7.633 (2.66), 7.650 (3.41), 7.723 (1.11), 7.738 (3.20), 7.754 (2.32), 7.832 (2.23), 7.941 (0.90), 8.485 (2.70), 9.621 (1.32).

實施例 409

N-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



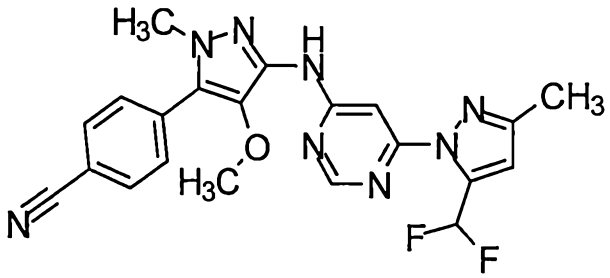
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (72.0 mg，345 μmol)、5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(90.0 mg，379 μmol)及苯酚鈉(44.0 mg，379 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 ml，15 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(9.47 mg，10.3 μmol)及 XantPhos (12.0 mg，20.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(50.7 mg，36%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.063 (16.00), 2.177 (2.14), 2.634 (11.00), 3.323 (14.41), 6.145 (2.13), 6.962 (1.13), 7.074 (2.38), 7.186 (1.00), 7.633 (2.24), 7.649 (2.57), 7.837 (2.17), 7.853 (1.83), 8.479 (0.60), 9.439 (1.53).

實施例 410

4-[3-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



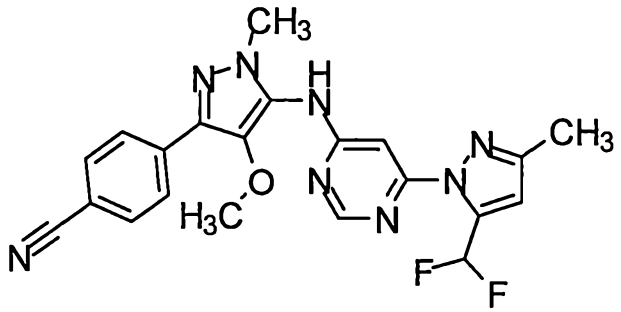
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (487 mg，1.99 mmol)及 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (500 mg，2.19 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(12 ml，140 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(54.7 mg，59.7 μmol)及 XantPhos (69.1 mg，119 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(254 mg，2.19 mmol)添加，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物(373 mg，43%)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.04 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 437 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.288 (9.06), 3.564 (16.00), 3.784 (0.53), 3.794 (11.99), 6.774 (2.71), 7.246 (3.11), 7.248 (3.02), 7.716 (0.75), 7.780 (3.19), 7.784 (1.13), 7.794 (1.32), 7.798 (3.52), 7.824 (1.62), 7.933 (0.65), 8.005 (0.86), 8.008 (3.80), 8.012 (1.19), 8.022 (1.27), 8.026 (3.12), 8.487 (2.09), 9.644 (0.63).

實施例 411

4-[5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (97.4 mg，398 μmol)及 4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (100 mg，438 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(3.2 ml，37 mmol)。反應混

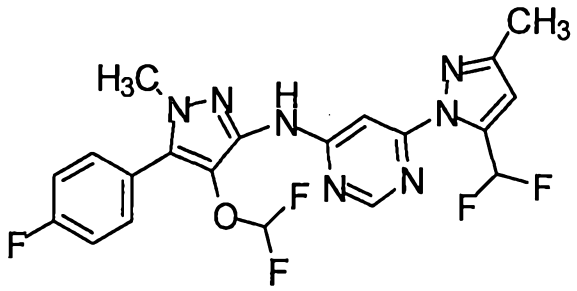
合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.9 mg，11.9 μmol)及 XantPhos (13.8 mg，23.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(50.9 mg，438 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以氫氯酸稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以快速層析純化(管柱：SNAP Ultra 10 g，溶劑. 二氯甲烷/醋酸乙酯 4:1)，產生所欲之產物(136 mg，78%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.04 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 437 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.615 (0.48), 2.289 (2.65), 3.633 (0.43), 3.659 (6.23), 3.728 (16.00), 6.798 (2.27), 7.685 (0.94), 7.821 (2.01), 7.873 (2.72), 7.894 (3.53), 7.957 (0.84), 8.034 (3.12), 8.055 (2.39), 8.534 (0.85), 9.703 (0.83).

實施例 412

N-[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(120 mg，467 μmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (126 mg，513 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.6 mL)，反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(128 mg，140 μmol)及 XantPhos (162 mg，280 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(59.6 mg，513 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 6)及以快速管柱層析再純化(SNAP Ultra 10 g，環己烷

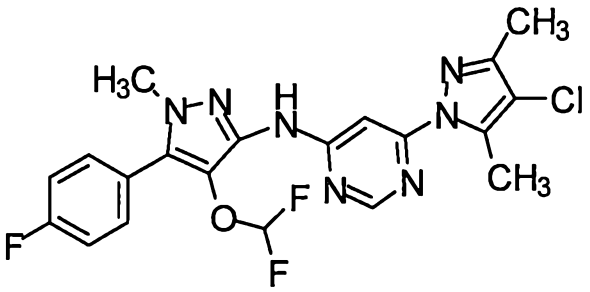
/醋酸乙酯 梯度 100/0 至 50/50)，產生所欲之產物(71 mg，32%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.45 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.308 (14.67), 3.741 (16.00), 5.748 (2.58), 6.673 (1.30), 6.780 (3.84), 6.796 (2.53), 6.919 (1.12), 7.380 (1.29), 7.390 (2.29), 7.393 (0.86), 7.401 (0.98), 7.404 (4.42), 7.408 (0.96), 7.416 (0.79), 7.419 (2.46), 7.597 (2.28), 7.601 (1.02), 7.606 (2.52), 7.612 (2.31), 7.617 (0.89), 7.620 (2.08), 7.738 (0.98), 7.829 (2.18), 7.920 (0.86), 8.494 (3.20), 9.684 (1.97).

實施例 413

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



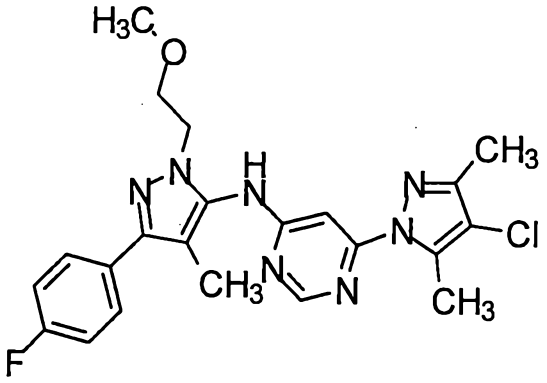
將微波小瓶充填 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg，389 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (104 mg，428 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.4 mL)。所產生的反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(107 mg，117 μmol)及 XantPhos (135 mg，233 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(49.6 mg，428 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 6)，產生所欲之產物(59 mg，33%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.55 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm：2.23 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.80 (t, *J*=74 Hz, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 3 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H).

實施例 414

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



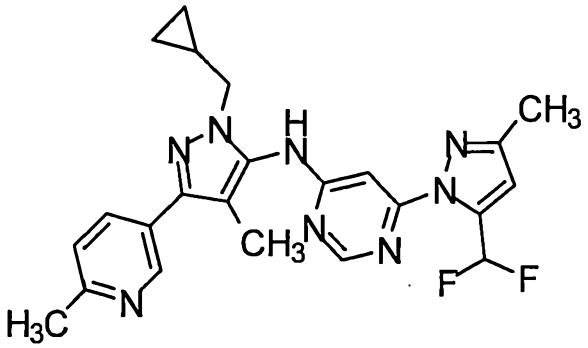
將含 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺(100 mg，413 μmol)之 1,4-二噁烷(1.5 ml)溶液以氬氣除氣，並加熱至 85°C 之內部溫度。在 85°C 加熱額外 30 分鐘之前，在加熱的溶液中添加 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(88.0 mg，353 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(8.82 mg，9.63 μmol)、XantPhos (10.2 mg，19.3 μmol)及最後的苯酚鈉(41.0 mg，353 μmol)。將反應混合物添加至飽和碳酸氫鈉(180 mL)水溶液，並將溶液以醋酸乙酯萃取三次。合併的有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 18%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 91.0 mg (100% 純度，62%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.27 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.002 (13.79), 2.205 (1.68), 2.646 (16.00), 3.142 (2.96), 3.647 (1.55), 3.658 (3.06), 3.669 (1.57), 4.112 (0.94), 7.257 (1.72), 7.261 (0.72), 7.275 (3.49), 7.293 (1.88), 7.716 (0.96), 7.727 (1.31), 7.743 (0.96), 8.503 (0.45), 9.419 (0.92).

實施例 415

N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



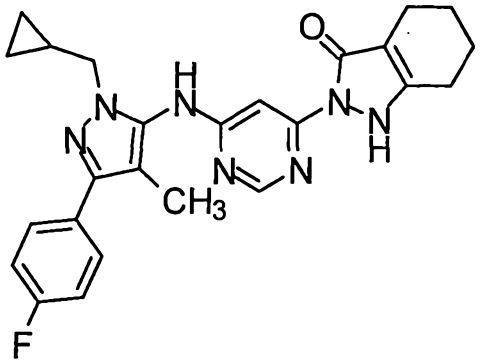
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，248 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (66.6 mg，272 μmol)、(31.6 mg，272 μmol)、(6.80 mg，7.43 μmol)、(7.85 mg，14.9 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.2 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 30 分鐘，冷卻的反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以醋酸乙酯萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 18%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生所欲之產物 57.4 mg (100% 純度，51%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.60 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 451 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]：0.335 (0.68), 0.345 (2.84), 0.356 (2.88), 0.366 (0.73), 0.556 (0.75), 0.566 (2.36), 0.568 (2.36), 0.582 (2.44), 0.594 (0.58), 1.269 (0.61), 1.275 (0.59), 1.285 (0.93), 1.295 (0.55), 1.301 (0.59), 1.316 (0.28), 2.122 (16.00), 2.248 (0.16), 2.302 (12.32), 2.615 (15.34), 3.952 (3.20), 3.966 (3.14), 6.594 (3.59), 6.728 (0.55), 6.848 (0.56), 7.236 (2.14), 7.252 (2.24), 7.644 (1.18), 7.753 (2.36), 7.863 (1.09), 7.969 (1.67), 7.974 (1.64), 7.986 (1.59), 7.990 (1.54), 8.529 (3.96), 8.530 (4.07), 8.871 (2.34), 8.875 (2.21).

實施例 416

2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-3H-吲唑-3-酮



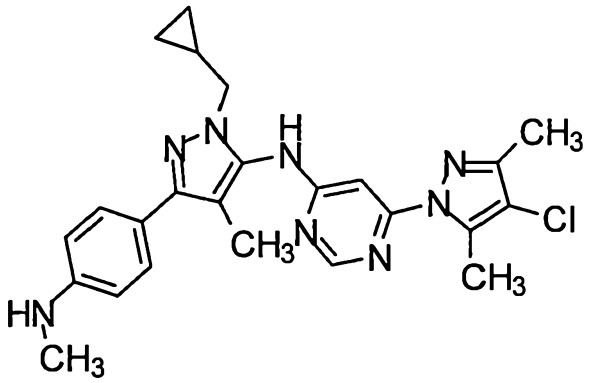
將含 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-肼基嘧啶-4-胺(95.0 mg，70% 純度，188 μmol)之甲醇 (2.0 ml，49 mmol)溶液以 2-側氧基環己烷羧酸甲酯(28 μl，190 μmol)處理，並於 80°C 攪拌 4 小時。混合物在減壓下濃縮並以製備性 HPLC 純化((方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，隨後使用 (方法 18) 純化，產生 12.0 mg (14%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.01 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.277 (2.99), 0.286 (3.13), 0.407 (2.84), 0.423 (2.97), 1.071 (0.66), 1.085 (1.32), 1.099 (0.67), 1.156 (0.49), 1.166 (0.85), 1.170 (0.86), 1.180 (1.19), 1.190 (0.80), 1.195 (0.78), 1.204 (0.42), 1.353 (0.44), 1.624 (1.88), 1.632 (1.96), 1.682 (1.97), 1.692 (1.88), 1.993 (16.00), 2.118 (1.83), 2.446 (1.81), 2.458 (2.98), 3.355 (0.59), 3.369 (0.79), 3.383 (0.72), 3.827 (2.49), 3.840 (2.40), 7.251 (2.51), 7.268 (4.90), 7.286 (2.60), 7.697 (2.51), 7.709 (3.04), 7.715 (2.89), 7.726 (2.31), 8.424 (0.98), 9.393 (3.80), 11.409 (2.35).

實施例 417

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



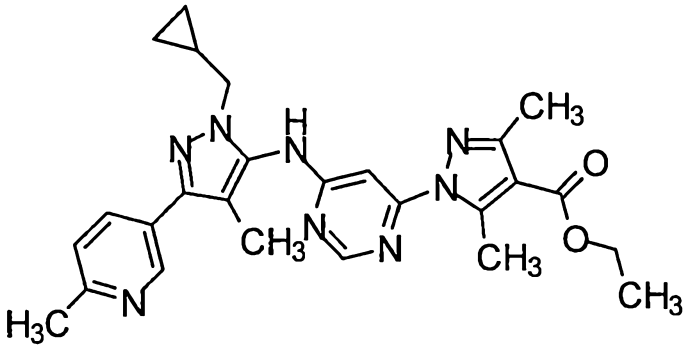
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，234 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (62.6 mg，257 μmol)、(29.9 mg，257 μmol)、(6.43 mg，7.02 μmol)、(7.42 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，將冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 8%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生所欲之產物 75.3 mg (100% 純度，69%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.33 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.279 (1.55), 0.408 (1.78), 0.421 (1.82), 1.173 (0.82), 1.184 (0.53), 1.960 (11.87), 2.198 (1.12), 2.644 (16.00), 2.703 (9.03), 2.712 (9.13), 3.784 (1.35), 3.794 (1.35), 5.708 (0.69), 5.746 (0.20), 6.589 (3.72), 6.604 (3.82), 7.429 (1.45), 7.442 (1.41), 8.486 (0.22), 9.389 (0.18).

實施例 418

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



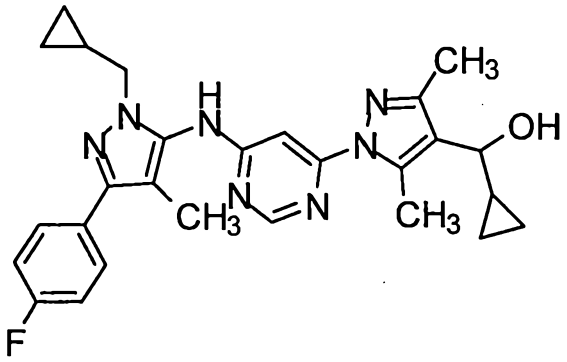
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺(150 mg，619 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(191 mg，681 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(17.0 mg，18.6 μmol)、XantPhos (19.6 mg，37.1 μmol)溶於 1,4-二噁烷(3.0 ml)。將反應混合物加熱至 90°C，並於 2 分鐘後添加苯酚鈉(79.0 mg，681 μmol)，並將反應持續攪拌另 30 分鐘。冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 20%至 100%含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 181 mg (100%純度，60%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.69 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]：0.008 (12.21), 0.014 (0.36), 0.338 (0.54), 0.348 (2.19), 0.359 (2.17), 0.369 (0.61), 0.558 (0.63), 0.568 (1.80), 0.570 (1.78), 0.574 (0.85), 0.584 (1.88), 0.586 (1.71), 0.596 (0.50), 1.250 (0.14), 1.264 (0.30), 1.274 (0.45), 1.280 (0.45), 1.290 (0.74), 1.300 (0.43), 1.304 (0.41), 1.316 (0.27), 1.364 (4.47), 1.378 (9.65), 1.393 (4.54), 2.119 (13.19), 2.423 (10.66), 2.610 (12.82), 2.988 (16.00), 3.952 (2.56), 3.966 (2.52), 4.304 (1.33), 4.318 (4.23), 4.332 (4.16), 4.347 (1.28), 6.678 (0.44), 6.876 (0.37), 7.229 (1.72), 7.245 (1.79), 7.958 (1.48), 7.962 (1.48), 7.974 (1.39), 7.978 (1.39), 8.587 (3.75), 8.589 (3.70), 8.858 (1.82), 8.861 (1.80).

實施例 419

環丙基[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IG 5 μm，250x20 mm，35°C，流速：15 mL/min，等強度 乙醇/正庚烷 90/10，每 17 分鐘注入 0.4 mL)，由分離(±)-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (外消旋物 49 mg 溶於乙醇/正庚烷 1:2, 3 mL)的消旋樣本之鏡像異構物獲得，產生第一洗提鏡像異構物之標題化合物(18 mg，37%，來自外消旋物)。

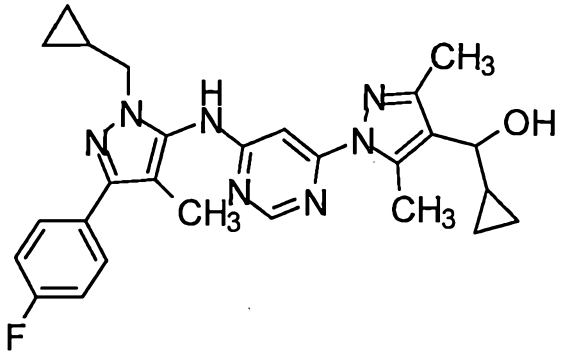
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.37 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel Chiralpak IG 5μm，250x4.6 mm，等強度 異己烷/乙醇 90/10 + 0.2% 二乙胺)：Rt = 11.7 分鐘，99%ee

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.38), 0.007 (0.83), 0.293 (0.95), 0.303 (0.99), 0.349 (0.48), 0.363 (0.55), 0.369 (0.46), 0.424 (1.00), 0.440 (1.02), 1.186 (0.54), 1.196 (0.68), 1.210 (0.42), 1.378 (16.00), 1.387 (14.69), 1.818 (0.52), 1.828 (0.67), 1.839 (0.74), 2.007 (6.37), 2.250 (0.85), 2.626 (8.04), 2.941 (0.49), 3.424 (0.72), 3.446 (0.58), 3.452 (0.59), 3.468 (0.46), 3.484 (1.26), 3.491 (0.78), 3.504 (0.51), 3.543 (0.46), 3.551 (0.50), 3.634 (0.63), 3.655 (0.48), 3.696 (0.61), 3.718 (0.53), 3.828 (0.79), 3.841 (0.77), 4.958 (0.76), 4.964 (0.77), 7.255 (0.96), 7.273 (1.94), 7.291 (1.04), 7.717 (0.55), 7.728 (0.73), 7.745 (0.54).

實施例 420

環丙基[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IG 5 µm，250x20 mm，35°C，流速：15 mL/min，等強度 乙醇/正庚烷 90/10，每 17 分鐘注入 0.4 mL)，由分離(±)-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (外消旋物 49 mg 溶於乙醇/正庚烷 1:2, 3 mL) 的消旋樣本之鏡像異構物獲得，產生第二洗提鏡像異構物之標題化合物 (18 mg，37%，來自外消旋物)。

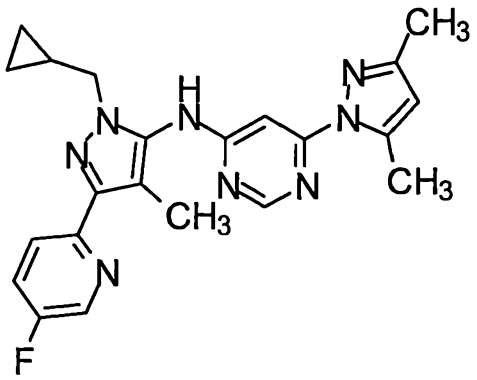
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.37 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$

掌性 HPLC (Daicel Chiralpak IG 5µm，250x4.6 mm，等強度 異己烷/乙醇 90/10 + 0.2% 二乙胺)：Rt = 13.2 分鐘，99%ee

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.120 (0.17), -0.007 (1.99), 0.007 (1.11), 0.116 (0.66), 0.122 (0.71), 0.132 (0.81), 0.293 (2.12), 0.303 (2.19), 0.331 (0.71), 0.349 (1.04), 0.363 (1.24), 0.379 (0.81), 0.388 (0.58), 0.424 (2.19), 0.440 (2.25), 0.495 (0.78), 0.501 (0.75), 0.511 (0.63), 1.141 (0.27), 1.156 (0.66), 1.170 (0.88), 1.186 (1.19), 1.196 (1.46), 1.210 (0.93), 1.388 (0.17), 2.007 (13.07), 2.251 (1.89), 2.362 (0.30), 2.626 (16.00), 3.828 (1.77), 3.841 (1.71), 3.958 (0.81), 3.967 (0.80), 4.958 (1.76), 4.964 (1.69), 7.255 (1.99), 7.273 (3.93), 7.291 (2.05), 7.717 (1.23), 7.729 (1.66), 7.744 (1.16), 8.455 (0.50), 9.347 (0.46).

實施例 421

N-[1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



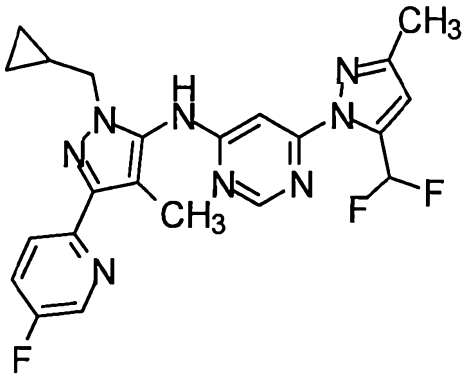
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (86.6 mg，415 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(225 mg，50% 純度，457 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.6 ml，19 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.4 mg，12.5 μmol)及 XantPhos (14.4 mg，24.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(53.0 mg，457 μmol) ， 將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物留置隔夜並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：96% 二氯甲烷/4% 醋酸乙酯至 66% 二氯甲烷/34% 醋酸乙酯至 54% 二氯甲烷/46% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(45.3 mg，25%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.19 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 419 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.311 (1.79), 0.320 (1.84), 0.404 (0.41), 0.416 (0.41), 0.437 (1.99), 0.453 (2.00), 1.198 (0.58), 1.204 (0.57), 1.213 (0.88), 1.220 (0.48), 1.223 (0.55), 1.229 (0.58), 1.519 (1.31), 2.154 (16.00), 2.171 (1.55), 2.629 (12.81), 3.864 (1.43), 3.877 (1.38), 6.136 (1.70), 7.755 (0.55), 7.761 (0.61), 7.773 (1.16), 7.779 (1.24), 7.790 (0.67), 7.796 (0.68), 7.996 (0.69), 8.005 (0.76), 8.013 (0.69), 8.022 (0.61), 8.462 (0.42), 8.595 (2.28), 8.601 (2.26), 9.395 (0.44), 9.664 (0.49).

實施例 422

N-[1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



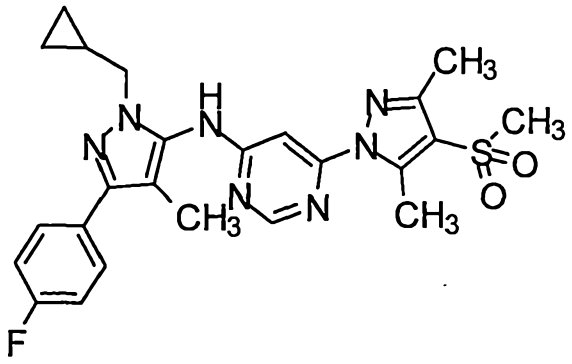
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (102 mg，415 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(225 mg，50% 純度，457 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.6 ml，19 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.4 mg，12.5 μmol)及 XantPhos (14.4 mg，24.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(53.0 mg，457 μmol) ，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物留置隔夜，並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B) ，隨後藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：96% 二氯甲烷/4% 醋酸乙酯至 34% 醋酸乙酯) 產生所欲之產物(36.4 mg，18%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.23 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.847 (0.68), 2.193 (0.55), 2.197 (0.75), 2.201 (0.53), 3.026 (16.00).

實施例 423

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



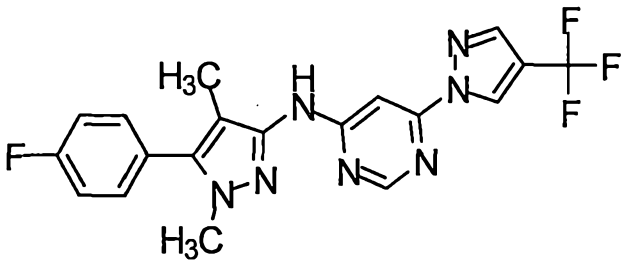
將 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺(20.0 mg，95% 純度，41.0 μmol)溶於二氯甲烷(1.0 mL)並冷卻至 0°C。緩慢添加間氯過苯甲酸(18.4 mg，77% 純度，82.0 μmol)，並將反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。反應藉由小心添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬熄，並以二氯甲烷(3x)萃取。合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10)，產生所欲之產物(6 mg，28%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.34 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 494 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.65), 0.007 (0.90), 0.293 (2.45), 0.302 (2.51), 0.428 (2.73), 0.444 (2.76), 1.169 (0.45), 1.179 (0.78), 1.185 (0.74), 1.194 (1.13), 1.204 (0.71), 1.209 (0.74), 1.234 (0.30), 2.009 (16.00), 2.045 (0.38), 2.168 (0.22), 2.233 (0.26), 2.390 (1.39), 2.620 (0.18), 2.631 (0.54), 2.876 (10.29), 3.384 (0.26), 3.836 (1.84), 3.847 (1.81), 4.354 (0.20), 7.256 (2.30), 7.274 (4.56), 7.292 (2.47), 7.727 (2.01), 8.549 (0.31), 9.576 (0.21).

實施例 424

N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



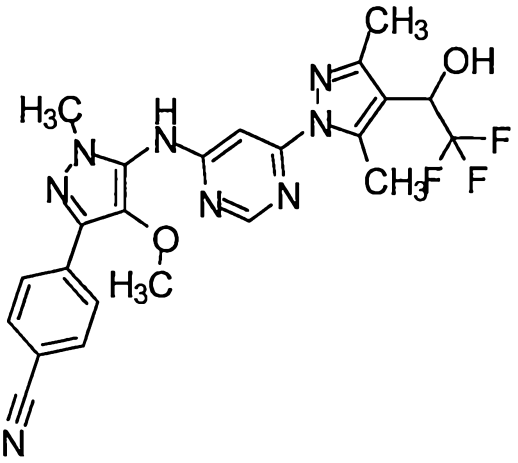
將微波小瓶充填 4-氯-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg，402 μmol)及 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(90.8 mg，442 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(4.79 mg，5.23 μmol)及 XantPhos (6.98 mg，12.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(70.0 mg，603 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後， 將反應混合物留置隔夜，以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物(90.2 mg，54%)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.46 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 416 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.44), 2.026 (16.00), 3.677 (5.60), 7.254 (1.75), 7.272 (3.47), 7.290 (1.87), 7.707 (1.19), 7.719 (1.62), 7.734 (1.11), 9.187 (3.39), 9.760 (0.51).

實施例 425

(±)-4-{5-[(6-{3,5-二甲基-4-[2,2,2-三氟-1-羥基乙基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (消旋的)



在氬氣壓下，將舒倫克瓶充填含分子篩之甲苯(6 mL)。在此混合物中添加四丁基氟化銨水合物 (256 mg，917 μmol)，並將混合物於周圍溫度攪拌 30 分

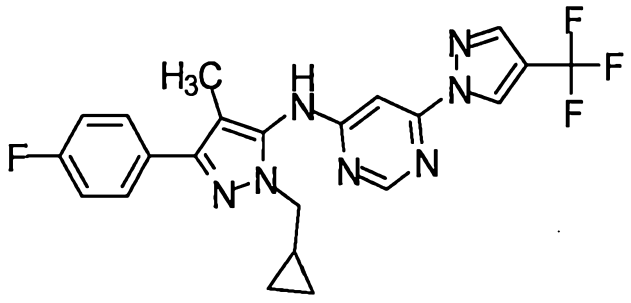
鐘，隨後添加含 4-(5-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (131 mg，306 μmol)之甲苯 (3 mL)溶液，並將其攪拌 5 分鐘。然後，於-18°C 添加三甲基(三氟甲基)矽烷(230 μl，1.5 mmol)，並將反應混合物於-18°C 攪拌 10 分鐘及於周圍溫度攪拌 1 小時。混合物以水稀釋，過濾並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥，在減壓下濃縮並將粗產物使用製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，並藉由(方法 7)純化，產生所欲之產物(30.2 mg，20%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.82 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.078 (1.50), 1.092 (3.10), 1.106 (1.51), 2.250 (1.77), 2.684 (8.33), 3.363 (0.50), 3.377 (1.48), 3.391 (1.45), 3.405 (0.47), 3.656 (5.09), 3.729 (16.00), 5.170 (0.41), 6.709 (1.45), 6.719 (1.46), 7.872 (2.58), 7.875 (0.99), 7.885 (1.13), 7.889 (3.12), 8.035 (2.78), 8.038 (0.99), 8.048 (0.97), 8.052 (2.13), 8.525 (0.73), 9.574 (0.71).

實施例 426

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg，402 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(109 mg，442 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(4.79 mg，5.23 μmol)及 XantPhos

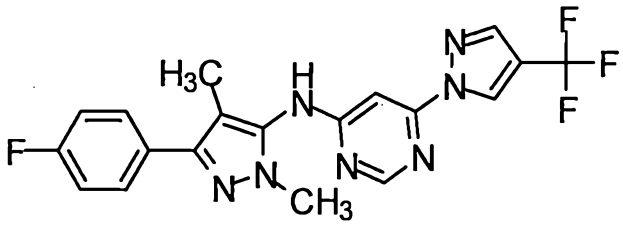
(6.98 mg，12.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(70.0 mg，603 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物於周圍溫度留置隔夜，以水及二氯甲烷(2x)稀釋。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B) ，並藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：96% 二氯甲烷/4% 醋酸乙酯至 34% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(87.8 mg，48%)。

LC-MS (mehtod 10)：R_t = 2.32 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.296 (1.34), 0.418 (1.35), 0.433 (1.35), 1.190 (0.56), 2.017 (16.00), 3.850 (1.09), 7.262 (1.40), 7.280 (2.79), 7.298 (1.50), 7.739 (1.22), 9.181 (3.15).

實施例 427

N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg，402 μmol)及 3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(90.8 mg，442 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(4.79 mg，5.23 μmol)及 XantPhos (6.98 mg，12.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(70.0 mg，603 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物於周圍溫度留置隔夜，以水及二氯甲烷(2x)稀釋。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：

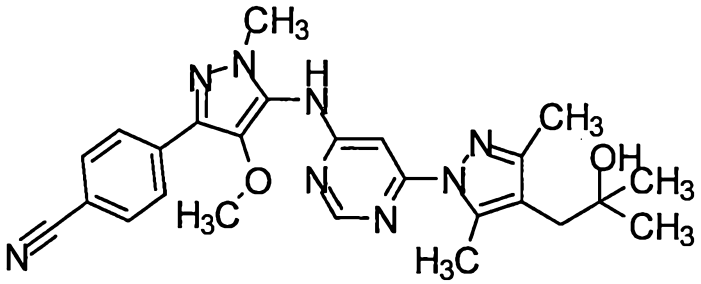
Reprosil C18；10 µm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，並藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：96% 二氯甲烷/4% 醋酸乙酯至 45% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(66.9 mg，40%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.19 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.880 (9.59), 3.328 (16.00), 7.368 (2.31), 7.372 (0.91), 7.382 (1.26), 7.386 (4.93), 7.390 (1.12), 7.399 (1.00), 7.404 (2.77), 7.522 (0.49), 7.528 (2.77), 7.532 (1.31), 7.539 (3.10), 7.545 (2.57), 7.552 (1.15), 7.556 (2.24), 8.337 (4.37), 8.560 (2.52), 9.166 (3.34), 9.789 (1.45).

實施例 428

4-[5-({6-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



在氬氣壓下，將含[1-(6-{[3-(4-氰苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(80.0 mg，164 µmol)之四氫呋喃 (3.2 ml，39 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂(190 µl，3.0 M 於四氫呋喃，580 µmol)處理。混合物於周圍溫度攪拌隔夜，混合物以酒石酸鉀鈉 溶液及水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。有機相在硫酸鎂上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由快速層析純化二次(管柱：SNAP Ultra 10 g，溶劑：100% 二氯甲烷至 6% 甲醇/二氯甲烷及管柱：KP-Sil 10 g，溶劑：醋酸乙酯/環己烷 1:1 至醋酸乙酯)，產生 9.20 mg (10%)所欲之產物。

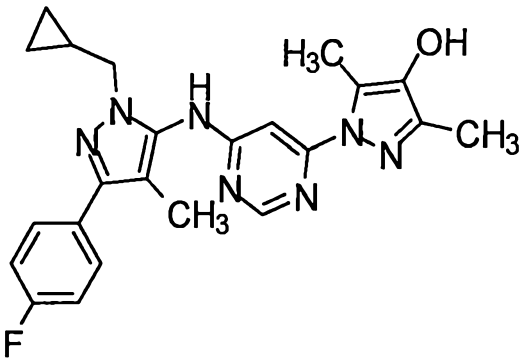
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.80 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.63), 0.007 (0.42), 1.090 (11.74), 1.161 (1.34), 1.175 (2.65), 1.190 (1.32), 1.989 (4.62), 2.146 (0.78),

2.169 (2.30), 2.436 (3.07), 2.584 (9.75), 3.578 (0.46), 3.633 (0.72), 3.636 (0.63), 3.652 (6.64), 3.729 (16.00), 3.750 (0.49), 4.023 (1.04), 4.037 (1.04), 4.241 (3.29), 7.870 (2.95), 7.874 (1.19), 7.884 (1.35), 7.888 (3.53), 8.035 (3.19), 8.039 (1.16), 8.052 (2.44), 8.482 (0.98), 9.463 (1.25).

實施例 429

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇 (75.0 mg，334 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，90% 純度，367 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.1 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(6.11 mg，6.68 μmol)及 XantPhos (7.73 mg，13.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(42.6 mg，367 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋並過濾。將將濾液以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，並進一步以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，產生所欲之產物(5.5 mg，4%產率)。

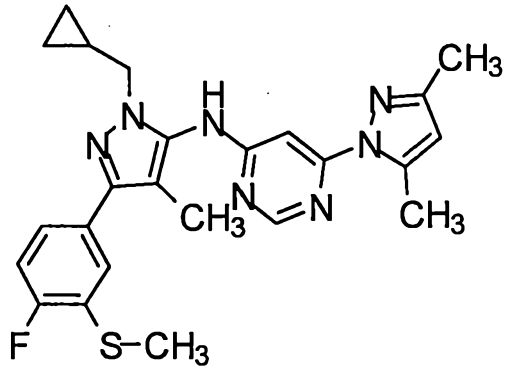
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.87 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.291 (2.45), 0.300 (2.53), 0.420 (2.42), 0.436 (2.50), 1.183 (0.79), 1.193 (1.06), 1.233 (0.35), 1.412 (0.29), 1.649 (0.64), 1.983 (0.58), 2.002 (12.79), 2.073 (0.64), 2.106 (2.92), 2.515 (16.00),

3.820 (2.47), 3.833 (2.38), 7.110 (0.18), 7.255 (1.95), 7.273 (3.96), 7.290 (2.20), 7.717 (1.43), 7.730 (2.01), 7.745 (1.43), 8.403 (0.76), 9.270 (0.96).

實施例 430

N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-氟-3-(甲基磺醯基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



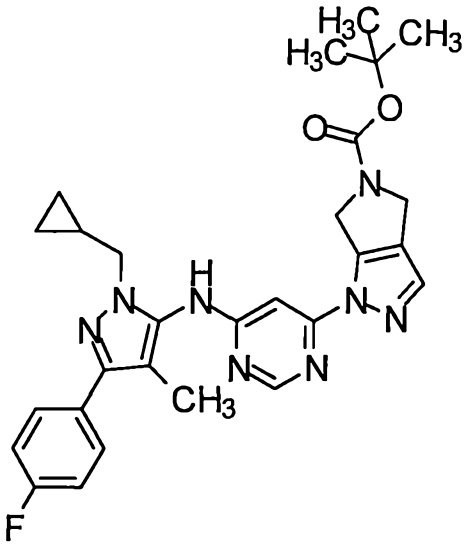
此化合物係在合成 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺期間以副產物獲得。將其以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 100 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 90/10)，產生標題化合物 (10 mg，5%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.58 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.319 (2.53), 0.326 (2.55), 0.449 (2.57), 0.462 (2.60), 1.205 (0.41), 1.213 (0.73), 1.218 (0.73), 1.225 (1.01), 1.233 (0.72), 1.238 (0.74), 1.249 (0.77), 2.033 (0.72), 2.046 (11.47), 2.154 (7.62), 2.191 (2.64), 2.241 (0.60), 2.249 (0.92), 2.272 (0.69), 2.558 (16.00), 2.650 (12.22), 3.863 (2.24), 3.874 (2.26), 4.133 (0.87), 6.155 (2.27), 7.279 (1.07), 7.295 (1.75), 7.310 (1.28), 7.541 (0.92), 7.614 (1.12), 7.625 (1.20), 8.485 (0.63), 9.398 (0.59).

實施例 431

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-4,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸三級丁酯



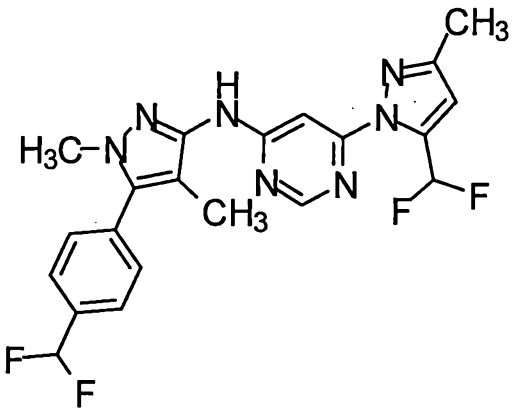
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，245 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-4,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸三級丁酯(86.6 mg，269 μmol)、苯酚鈉(31.2 mg，269 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.72 mg，7.34 μmol)、XantPhos (7.76 mg，14.7 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.2 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥，並於真空中濃縮。粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 20%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 19)，產生 78.2 mg (100% 純度，60%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.26 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.292 (1.18), 0.413 (1.29), 0.429 (1.30), 1.183 (0.53), 1.230 (0.41), 1.453 (12.33), 1.468 (16.00), 2.007 (10.49), 3.837 (0.96), 4.326 (0.94), 4.352 (0.78), 4.738 (1.20), 4.766 (1.41), 7.257 (1.19), 7.275 (2.30), 7.292 (1.22), 7.634 (0.11), 7.735 (1.10), 8.513 (0.18), 9.557 (0.19).

實施例 432

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-{5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



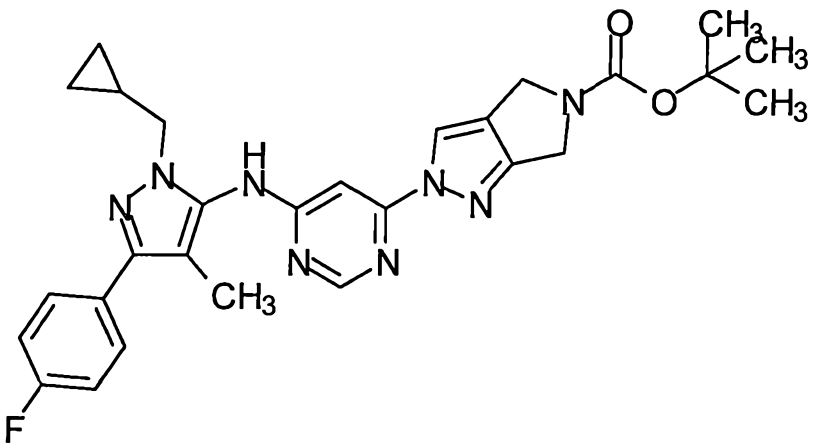
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (84.4 mg，345 μmol)、5-[4-(二氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(90.0 mg，379 μmol)及苯酚鈉(44.0 mg，379 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 ml，15 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(9.47 mg，10.3 μmol)及 XantPhos (12.0 mg，20.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，並進一步在矽凝膠上快速層析，產生所欲之產物(65.0 mg，40%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.15 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.162 (0.55), 1.176 (1.11), 1.190 (0.58), 1.989 (2.08), 2.064 (16.00), 2.290 (1.51), 2.340 (0.43), 3.694 (5.68), 4.024 (0.47), 4.038 (0.47), 6.789 (2.05), 6.963 (1.22), 7.075 (2.56), 7.187 (1.09), 7.634 (2.52), 7.650 (2.84), 7.714 (1.13), 7.822 (2.59), 7.838 (1.86), 7.853 (1.55), 7.931 (1.01), 9.639 (1.13).

實施例 433

2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-2,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5(4H)-羧酸三級丁酯



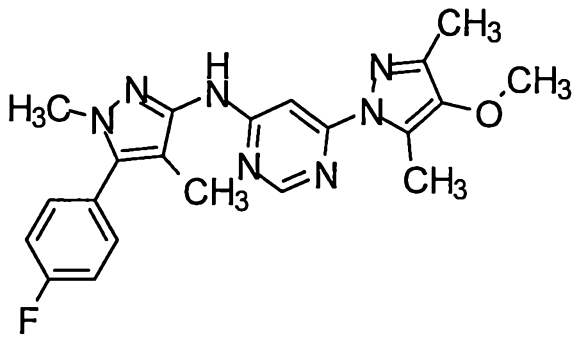
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，245 μmol)、2-(6-氯嘧啶-4-基)-2,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-5(4H)-羧酸三級丁酯(86.6 mg，269 μmol)、苯酚鈉(31.2 mg，269 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.72 mg，7.34 μmol)、XantPhos (7.76 mg，14.7 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.2 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥，並於真空中濃縮。粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 20%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 19)，產生 80.2 mg (100% 純度，62%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.24 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.009 (0.72), 0.290 (1.47), 0.411 (1.63), 0.426 (1.65), 1.159 (0.52), 1.173 (0.99), 1.181 (0.73), 1.187 (0.75), 1.230 (0.69), 1.448 (16.00), 1.514 (0.53), 1.987 (0.91), 2.011 (6.91), 2.015 (6.96), 3.835 (1.42), 4.370 (1.42), 4.393 (1.70), 7.259 (1.44), 7.276 (2.81), 7.294 (1.50), 7.740 (1.27), 8.377 (1.64), 8.396 (1.30), 8.501 (0.22), 9.546 (0.24).

實施例 434

N-[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



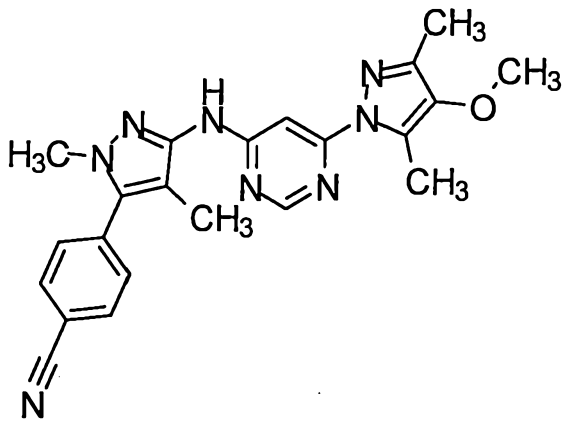
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，100% 純度，419 μmol)及 5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(94.6 mg，461 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.5 mg，25.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(53.5 mg，461 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(92 mg，53%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.10 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.847 (8.63), 2.194 (10.48), 3.687 (11.28), 3.703 (16.00), 7.355 (1.03), 7.361 (1.77), 7.365 (0.71), 7.374 (0.92), 7.379 (3.13), 7.383 (0.83), 7.392 (0.75), 7.397 (1.85), 7.512 (1.70), 7.516 (0.72), 7.523 (1.87), 7.529 (1.49), 7.536 (0.61), 7.540 (1.30), 8.429 (2.21), 9.366 (1.70).

實施例 435

4-(3-{[6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



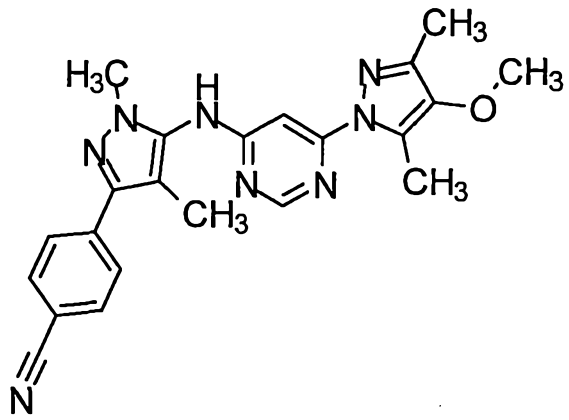
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，100% 純度，419 μmol)及 4-(3-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈(97.8 mg，461 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.5 mg，25.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(53.5 mg，461 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(108 mg，55%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.02 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.41), 1.647 (0.60), 1.882 (7.84), 2.195 (9.66), 2.212 (0.48), 2.558 (0.54), 3.703 (16.00), 3.713 (0.75), 3.735 (10.38), 7.359 (0.80), 7.370 (0.53), 7.384 (0.48), 7.394 (0.48), 7.698 (2.65), 7.702 (0.94), 7.711 (1.03), 7.715 (2.90), 8.004 (3.01), 8.008 (0.97), 8.018 (0.97), 8.021 (2.67), 8.433 (1.91), 8.434 (1.90), 9.412 (1.50).

實施例 436

4-(5-{[6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



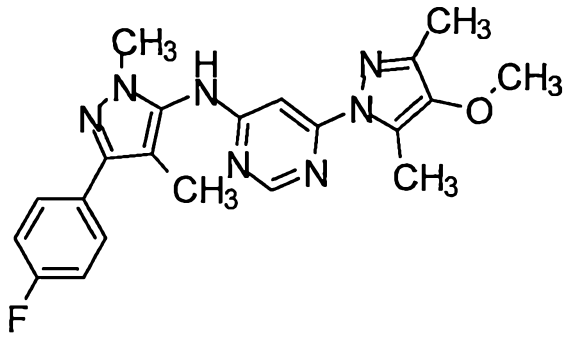
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，100% 純度，419 μmol)及 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(97.8 mg，461 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.5 mg，25.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(53.5 mg，461 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(78 mg，43%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.05 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.40), 0.006 (0.28), 1.526 (0.23), 1.647 (0.59), 2.068 (16.00), 2.187 (2.54), 3.691 (9.61), 3.702 (10.96), 7.371 (0.39), 7.385 (0.42), 7.395 (0.45), 7.896 (14.92), 7.914 (0.37), 8.454 (0.70), 9.444 (1.66).

實施例 437

N-[3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



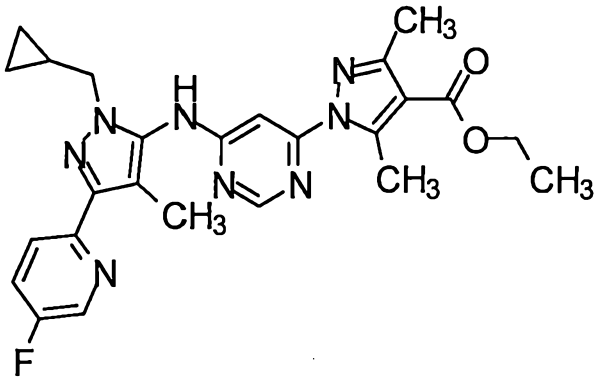
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，100% 純度，419 μmol)及 3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(94.6 mg，461 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.5 mg，25.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(53.5 mg，461 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸，並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(67 mg，38%產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.09 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.42), 2.012 (16.00), 2.183 (2.57), 3.655 (9.20), 3.700 (10.51), 7.249 (1.97), 7.253 (0.76), 7.267 (3.93), 7.284 (2.05), 7.700 (1.36), 7.711 (1.66), 7.717 (1.59), 7.728 (1.20), 8.454 (0.68), 9.393 (1.60).

實施例 438

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(117 mg，415 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(225 mg，50% 純度，457 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.6 ml，19 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.4 mg，12.5 μmol)及 XantPhos (14.4 mg，24.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C，於此溫度添加苯酚鈉(53.0 mg，457 μmol)。將小瓶密

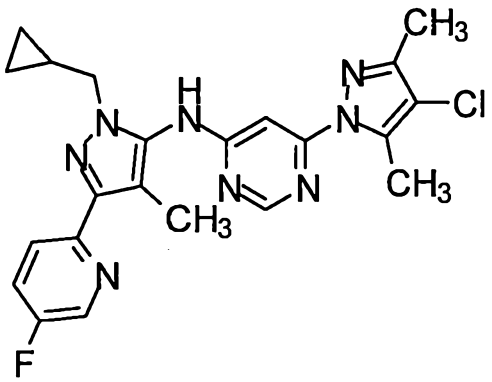
封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈攪拌。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾及製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18; 10 µm; 125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，並進一步藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：96% 二氯甲烷/4% 醋酸乙酯至 66% 二氯甲烷/34% 醋酸乙酯至 50% 二氯甲烷/50% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(62.7 mg，31%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.34 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.53), 0.314 (2.05), 0.323 (2.09), 0.442 (2.26), 0.458 (2.30), 1.177 (0.42), 1.191 (0.52), 1.201 (0.69), 1.207 (0.67), 1.217 (1.04), 1.226 (0.75), 1.231 (0.74), 1.242 (0.49), 1.289 (2.49), 1.303 (4.64), 1.317 (2.39), 1.991 (0.54), 2.156 (16.00), 2.368 (1.64), 2.909 (10.82), 3.867 (1.47), 3.878 (1.44), 4.230 (0.81), 4.244 (2.14), 4.258 (2.12), 4.272 (0.78), 7.754 (0.60), 7.760 (0.67), 7.772 (1.27), 7.778 (1.37), 7.789 (0.75), 7.795 (0.77), 7.991 (0.73), 8.000 (0.83), 8.008 (0.76), 8.017 (0.66), 8.592 (2.63), 8.598 (2.64).

實施例 439

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (101 mg，415 µmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(225 mg，50% 純度，457 µmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.6 ml，19 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.4 mg，12.5

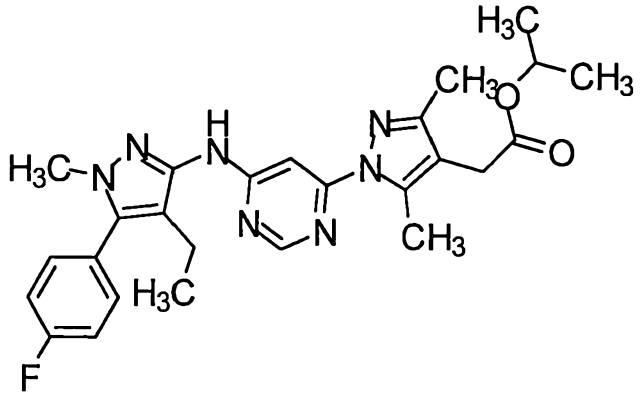
μmol)及 XantPhos (14.4 mg，24.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(53.0 mg，457 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈攪拌。冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，並進一步藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：96% 二氯甲烷/4% 醋酸乙酯至 66% 二氯甲烷/34% 醋酸乙酯至 55% 二氯甲烷/45% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(50.6 mg，27%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.50 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.310 (1.78), 0.319 (1.78), 0.438 (1.97), 0.454 (1.95), 1.079 (0.58), 1.093 (1.17), 1.107 (0.59), 1.163 (1.91), 1.178 (3.84), 1.192 (2.15), 1.196 (0.64), 1.202 (0.59), 1.212 (0.83), 1.221 (0.54), 1.226 (0.55), 1.991 (7.07), 2.153 (14.26), 2.199 (1.13), 2.645 (16.00), 3.378 (0.58), 3.391 (0.57), 3.571 (1.75), 3.866 (1.40), 3.877 (1.35), 4.011 (0.58), 4.026 (1.66), 4.040 (1.64), 4.054 (0.55), 7.755 (0.52), 7.761 (0.57), 7.773 (1.06), 7.779 (1.10), 7.790 (0.61), 7.796 (0.60), 7.995 (0.67), 8.003 (0.75), 8.011 (0.68), 8.020 (0.57), 8.593 (2.14), 8.599 (2.08).

實施例 440

[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸丙-2-酯



在氬氣壓下，將舒倫克瓶充填含[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

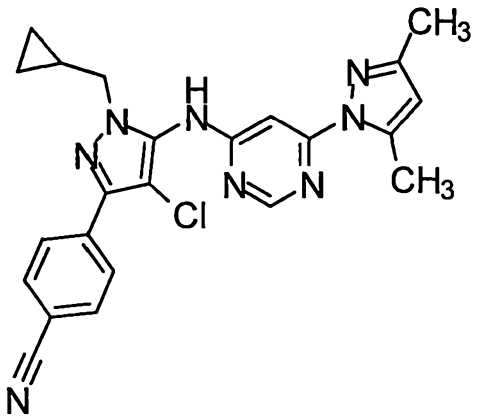
-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(235 mg，90% 純度，443 μmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)。於 0°C 添加異丙醇鈦 (140 μl，490 μmol)及乙基溴化鎂(1.6 ml，1.0 M 於四氫呋喃，1.6 mmol)。將混合物於 0°C 攪拌 2 小時並於於周圍溫度攪拌隔夜，混合物以飽和氯化銨溶液稀釋。將所產生之沉澱過濾，濾液以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生 85.0 mg (39%)所欲副產物伴隨所欲之產物 1-{[1-(6-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}環丙醇。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.31 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 492 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.006 (0.48), 0.874 (2.95), 0.889 (6.35), 0.904 (2.94), 1.091 (0.55), 1.180 (16.00), 1.192 (15.88), 2.145 (11.95), 2.289 (0.74), 2.304 (2.08), 2.319 (2.01), 2.334 (0.65), 2.571 (12.11), 3.312 (14.32), 3.435 (6.49), 4.862 (0.45), 4.875 (1.13), 4.887 (1.51), 4.900 (1.11), 4.912 (0.43), 7.329 (1.88), 7.361 (1.66), 7.379 (3.55), 7.396 (2.02), 7.503 (2.05), 7.507 (1.04), 7.514 (2.33), 7.520 (1.92), 7.531 (1.57), 8.446 (2.96), 9.335 (1.91).

實施例 441

4-[4-氯-1-(環丙基甲基)-5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



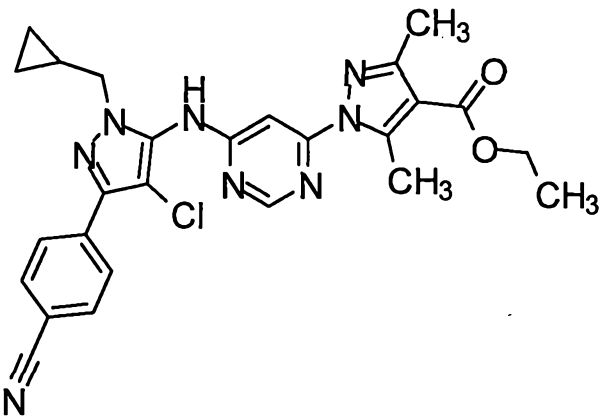
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，479 μmol)、4-[5-胺基-4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (144 mg，527 μmol)及苯酚鈉(61.2 mg，527 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.2 ml，26 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.71 mg，6.23 μmol)及 XantPhos (8.32 mg，14.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-4.25 分鐘 = 20% B，4.50 分鐘 = 30% B，19.00-22.50 分鐘 = 100% B，22.75-25.00 分鐘 = 20% B)，產生所欲之產物(33.1 mg，16%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.32 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 445 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (2.40), 0.008 (2.44), 0.326 (0.76), 0.338 (3.16), 0.352 (3.42), 0.363 (1.12), 0.458 (0.95), 0.468 (2.73), 0.472 (2.70), 0.488 (2.93), 0.504 (0.66), 1.210 (0.43), 1.223 (0.72), 1.242 (1.15), 1.261 (0.69), 2.187 (9.98), 2.328 (0.82), 2.636 (16.00), 2.670 (0.92), 3.930 (3.79), 3.948 (3.79), 6.163 (4.02), 7.952 (4.51), 7.973 (6.68), 8.086 (5.99), 8.107 (4.48), 8.489 (2.27), 9.693 (2.24).

實施例 442

1-(6-{[4-氯-3-(4-氰苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(250 mg，891 μmol)、4-[5-胺基-4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (267 mg，980 μmol)及苯酚鈉(114 mg，980 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(4.2 ml，49 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.6 mg，11.6 μmol)及 XantPhos (15.5 mg，26.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0,1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-4.25 分鐘 = 20% B，4.50 分鐘 = 30% B，19.00-22.50 分鐘 = 100% B，22.75-25.00 分鐘 = 20% B)，產生所欲之產物(62.5 mg，13%)。

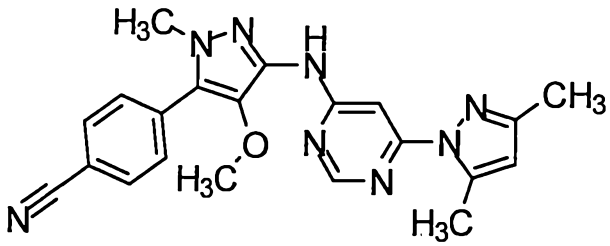
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.42 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.71), 0.008 (1.01), 0.330 (0.78), 0.341 (2.73), 0.355 (2.76), 0.367 (0.86), 0.461 (0.95), 0.472 (2.39), 0.475 (2.21), 0.492 (2.47), 0.507 (0.53), 1.091 (0.44), 1.227 (0.72), 1.234 (0.87), 1.246 (1.04), 1.258 (0.68), 1.265 (0.74), 1.292 (4.88), 1.298 (1.49), 1.310 (9.90), 1.316 (2.18), 1.327 (4.72), 1.334 (0.98), 1.356 (0.53), 2.388 (7.78), 2.418 (2.38), 2.920 (16.00), 2.933 (1.59), 2.950 (2.27), 3.936 (2.92), 3.953 (2.79), 4.234 (1.40), 4.252 (4.20), 4.270 (4.20), 4.287 (1.41), 7.951 (3.92), 7.956 (1.68), 7.968 (2.14),

7.973 (5.53), 7.999 (0.43), 8.002 (0.42), 8.083 (5.13), 8.087 (1.90), 8.104 (3.66), 8.570 (1.54), 9.858 (1.29).

實施例 443

4-(3-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



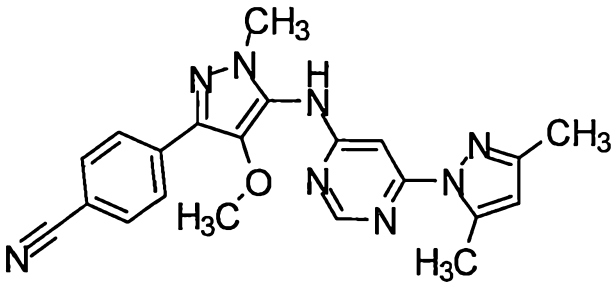
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (499 mg，2.39 mmol)及 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (600 mg，2.63 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(19 ml，220 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(65.6 mg，71.7 μmol)及 XantPhos (83.0 mg，143 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(305 mg，2.63 mmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽酸稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由快速層析純化(管柱：SNAP Ultra 25 g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 1:1)，產生所欲之產物(630 mg，65%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.82 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.016 (1.05), 2.159 (4.70), 2.522 (16.00), 3.292 (2.94), 3.525 (4.97), 3.548 (5.33), 3.766 (5.36), 6.115 (1.41), 7.183 (1.50), 7.752 (2.91), 7.983 (3.21), 8.435 (1.57), 9.403 (1.42).

實施例 444

4-(5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



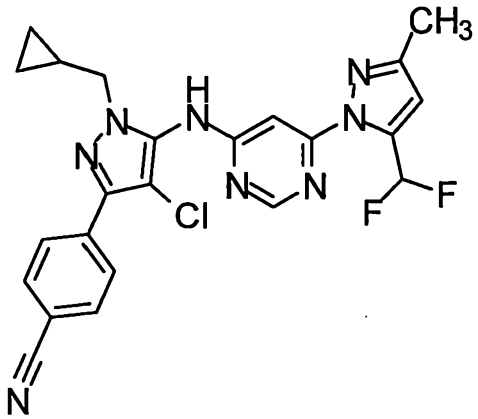
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (83.1 mg，398 μmol)及 4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (100 mg，438 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.8 ml，33 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(4.74 mg，5.18 μmol)及 XantPhos (6.91 mg，11.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(50.9 mg，438 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 7)，產生所欲之產物(43.0 mg，27%)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.01 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.62), 0.008 (0.68), 2.178 (3.94), 2.637 (9.70), 3.652 (8.39), 3.729 (16.00), 6.157 (2.40), 7.870 (2.84), 7.891 (3.85), 8.033 (3.50), 8.055 (2.73), 8.498 (1.40), 9.516 (1.65).

實施例 445

4-[4-氯-1-(環丙基甲基)-5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (100 mg，409 μmol)、4-[5-胺基-4-氯-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (123 mg，

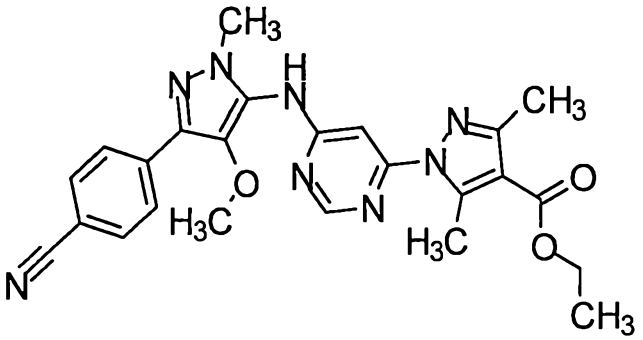
450 μmol)及苯酚鈉(52.2 mg，450 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.9 ml，22 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(4.87 mg，5.31 μmol)及 XantPhos (7.10 mg，12.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物(34.7 mg，18%)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.55 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 481 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.95), -0.007 (9.69), 0.146 (0.97), 0.325 (1.72), 0.337 (7.15), 0.350 (7.92), 0.362 (2.38), 0.458 (2.10), 0.468 (6.41), 0.471 (6.23), 0.488 (6.92), 0.503 (1.46), 1.210 (0.90), 1.222 (1.74), 1.230 (1.74), 1.241 (2.64), 1.253 (1.59), 1.260 (1.62), 2.073 (0.95), 2.298 (16.00), 2.328 (1.36), 2.670 (1.00), 2.708 (1.10), 3.939 (7.33), 3.957 (7.23), 5.754 (1.97), 6.804 (9.15), 7.679 (3.23), 7.815 (6.62), 7.954 (10.97), 7.976 (14.00), 8.087 (11.85), 8.108 (8.77), 8.528 (3.46), 9.875 (2.79).

實施例 446

1-(6-{[3-(4-氰苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(215 mg，766 μmol)及 4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (192

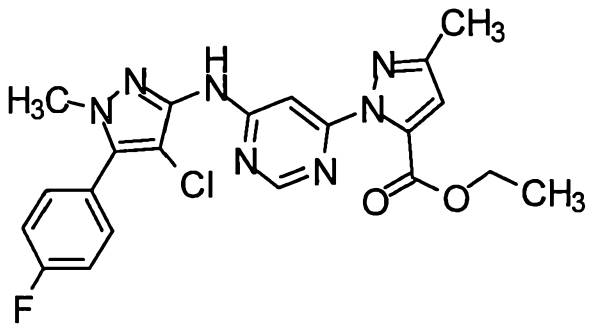
mg，842 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(6.8 ml，80 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(9.12 mg，9.96 μmol)及 XantPhos (13.3 mg，23.0 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(97.8 mg，842 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽酸稀釋，並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物由乙腈再結晶，產生所欲之產物(167 mg，46%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.11 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.290 (3.15), 1.308 (6.39), 1.325 (3.21), 2.378 (3.97), 2.919 (11.28), 3.633 (0.43), 3.657 (8.77), 3.728 (16.00), 4.231 (0.99), 4.249 (2.89), 4.267 (2.86), 4.284 (0.96), 7.870 (3.05), 7.891 (3.80), 8.029 (3.92), 8.050 (3.00), 8.575 (1.21), 9.684 (1.29).

實施例 447

1-(6-{[4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯



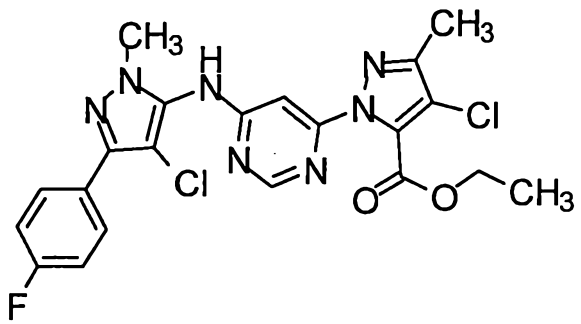
將微波小瓶充填 4-氯-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(200 mg，886 μmol)及苯酚鈉(103 mg，886 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.9 mL)，反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘。添加 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(239 mg，90% 純度，806 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.59 mg，10.5 μmol)及 XantPhos (14.0 mg，24.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 90°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 25g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物(124 mg，30%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.10 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.90), 0.008 (1.07), 1.157 (0.44), 1.175 (0.90), 1.198 (4.38), 1.215 (9.45), 1.226 (0.72), 1.233 (4.65), 1.292 (0.45), 1.310 (0.94), 1.328 (0.45), 1.398 (4.08), 1.989 (1.59), 2.278 (12.99), 2.685 (1.10), 3.740 (0.45), 3.776 (16.00), 4.243 (1.35), 4.260 (4.35), 4.278 (4.33), 4.296 (1.37), 4.305 (0.49), 4.322 (0.42), 6.761 (4.57), 7.155 (3.16), 7.157 (3.26), 7.410 (1.98), 7.415 (0.74), 7.432 (4.32), 7.449 (0.81), 7.454 (2.41), 7.634 (2.41), 7.639 (1.07), 7.647 (2.64), 7.656 (2.31), 7.664 (0.88), 7.669 (2.01), 8.443 (2.84), 9.769 (2.35).

實施例 448

4-氯-1-(6-{[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(200 mg，886 μmol)及苯酚鈉(103 mg，886 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.9 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加 4-氯-1-(6-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(324 mg，75% 純度，806 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.59 mg，10.5 μmol)及 XantPhos (14.0 mg，24.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物(154 mg，33%產率)。

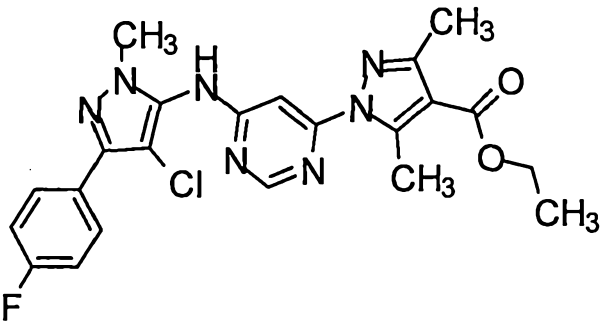
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.35 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.29), 0.008 (1.55), 1.157 (1.51), 1.175 (3.02), 1.193 (1.53), 1.237 (7.34), 1.245 (1.40), 1.255 (15.51),

1.272 (7.41), 1.304 (0.50), 1.321 (0.86), 1.338 (0.51), 1.398 (13.21), 1.989 (5.51), 2.287 (10.21), 2.329 (0.43), 2.671 (0.41), 2.675 (0.44), 2.687 (3.42), 3.738 (16.00), 3.779 (1.22), 4.003 (0.43), 4.021 (1.30), 4.039 (1.29), 4.056 (0.43), 4.336 (2.40), 4.342 (0.73), 4.354 (7.54), 4.371 (7.47), 4.389 (2.37), 7.303 (3.64), 7.325 (7.42), 7.347 (3.94), 7.433 (0.41), 7.873 (0.93), 7.881 (3.00), 7.886 (2.11), 7.895 (3.79), 7.903 (3.38), 7.912 (1.48), 7.917 (2.74), 8.479 (2.28), 9.965 (2.57).

實施例 449

1-(6-{[4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 4-氯-3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(200 mg，886 μmol)及苯酚鈉(103 mg，886 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.9 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(226 mg，806 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.59 mg，10.5 μmol)及 XantPhos (14.0 mg，24.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物裝載於矽凝膠上並以快速管柱層析純化(環己烷/醋酸乙酯 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物(185 mg，49%產率)。

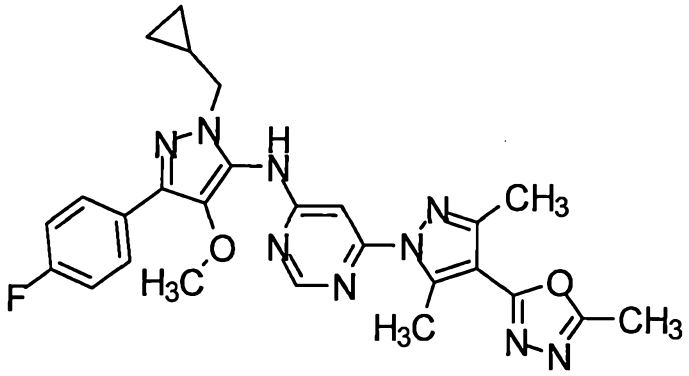
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.33 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.80), 0.008 (0.53), 1.158 (0.62), 1.175 (1.23), 1.193 (0.63), 1.293 (4.71), 1.311 (9.76), 1.328 (4.65), 1.398 (0.91), 1.989 (2.04), 2.390 (7.85), 2.471 (0.70), 2.899 (1.16), 2.919 (16.00), 3.734 (11.85), 3.772 (0.86), 4.021 (0.48), 4.039 (0.47), 4.235 (1.40), 4.253

(4.11), 4.271 (4.01), 4.288 (1.24), 7.302 (2.49), 7.307 (1.00), 7.319 (1.23), 7.324 (4.66), 7.341 (0.93), 7.346 (2.47), 7.878 (2.22), 7.883 (1.13), 7.891 (2.46), 7.900 (2.36), 7.908 (0.98), 7.914 (2.00), 8.580 (1.65), 9.863 (2.55).

實施例 450

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



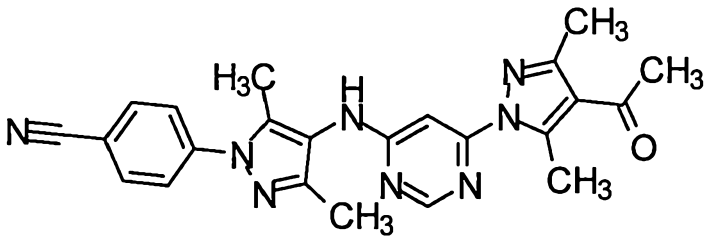
將含N'-乙醯基-1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-碳醯肼 (250 mg，469 μmol)之四氫呋喃 (10 ml，120 mmol)溶液以伯吉斯試劑(223 mg，937 μmol)處理，並於周圍溫度攪拌整個周末。混合物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 168 mg (69%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.03 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.296 (0.62), 0.309 (2.92), 0.322 (3.24), 0.334 (0.94), 0.439 (0.85), 0.450 (2.39), 0.453 (2.37), 0.470 (2.58), 0.485 (0.68), 1.189 (0.62), 1.196 (0.60), 1.208 (0.91), 1.220 (0.58), 1.227 (0.61), 2.571 (13.24), 2.976 (13.06), 3.693 (16.00), 3.782 (2.06), 3.799 (2.05), 7.248 (1.93), 7.270 (3.86), 7.292 (2.07), 7.886 (1.75), 7.900 (2.16), 7.907 (2.11), 7.921 (1.68), 8.578 (0.83), 9.614 (0.55).

實施例 451

4-(4-{[6-(4-乙醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈



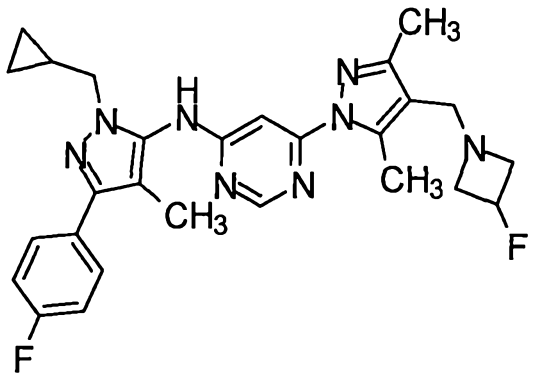
將微波小瓶充填 1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮 (250 mg，997 μmol)及 4-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈 (274 mg，85% 純度，1.10 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(4.0 ml，47 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(27.4 mg，29.9 μmol)及 XantPhos (34.6 mg，59.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(127 mg，1.10 mmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以鹽酸稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相以水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。將殘留之殘質懸浮於乙腈，收集所產生之沉澱物，洗滌並乾燥產生 200 mg 所欲之產物。濃縮濾液並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，進一步產生 50 mg 所欲之產物(總產量：250 mg，60%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.62 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.007 (1.11), 2.114 (16.00), 2.293 (14.46), 2.307 (1.33), 2.328 (0.43), 2.367 (0.61), 2.462 (7.23), 2.866 (5.87), 7.806 (2.10), 7.827 (2.68), 7.979 (3.88), 8.001 (3.14), 9.133 (0.93).

實施例 452

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[(3-氟吖丁啶-1-基)甲基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



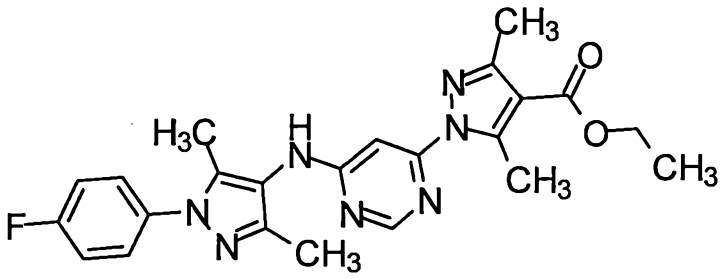
將含 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (180 mg，404 μmol)及 3-氟吖丁啶鹽酸鹽(1:1) (58.6 mg，525 μmol)之四氫呋喃(3.5 ml，43 mmol)溶液以醋酸(46 μl，810 μmol)處理，並於周圍溫度攪拌 1 小時。隨後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(137 mg，646 μmol)，並將混合物於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以水稀釋(3 mL)並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生 80.0 mg (37%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.44 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 503 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.008 (0.65), 0.290 (2.81), 0.302 (2.79), 0.420 (2.86), 0.440 (2.79), 1.164 (0.50), 1.175 (0.81), 1.183 (0.86), 1.195 (1.15), 1.212 (0.67), 1.975 (1.02), 2.005 (14.84), 2.180 (3.15), 2.524 (1.08), 2.637 (16.00), 3.005 (0.82), 3.028 (1.01), 3.040 (0.88), 3.065 (0.87), 3.082 (1.01), 3.437 (5.46), 3.470 (1.74), 3.485 (1.29), 3.507 (0.80), 3.823 (2.60), 3.840 (2.39), 5.026 (0.55), 5.039 (0.74), 5.052 (0.50), 5.170 (0.54), 5.183 (0.74), 5.196 (0.49), 7.251 (2.54), 7.273 (4.83), 7.296 (2.50), 7.713 (1.85), 7.727 (2.30), 7.748 (1.49), 8.138 (1.60), 8.457 (0.73), 9.363 (0.77).

實施例 453

1-(6-{[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



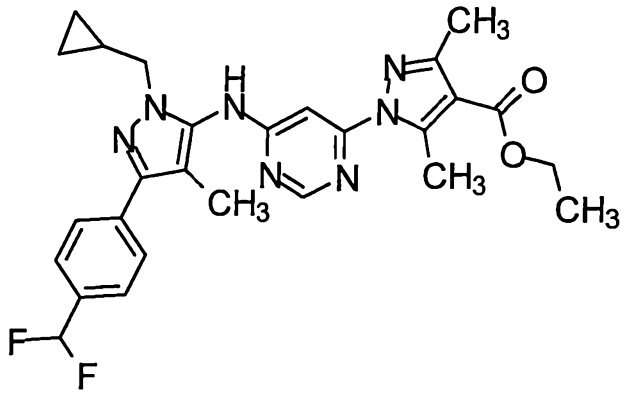
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(301 mg，1.07 mmol)、1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(285 mg，85% 純度，1.18 mmol)及苯酚鈉(137 mg，1.18 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(5.2 ml，61 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.8 mg，13.9 μmol)及 XantPhos (18.6 mg，32.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 mL/min/溶劑：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，產生所欲之產物(150 mg，31%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.09 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.091 (0.61), 1.285 (2.43), 1.303 (4.80), 1.320 (2.48), 2.082 (16.00), 2.175 (11.93), 2.368 (1.46), 2.885 (7.23), 4.224 (0.76), 4.242 (2.13), 4.259 (2.10), 4.277 (0.78), 7.333 (1.46), 7.355 (3.23), 7.377 (1.87), 7.590 (1.59), 9.054 (0.58).

實施例 454

1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



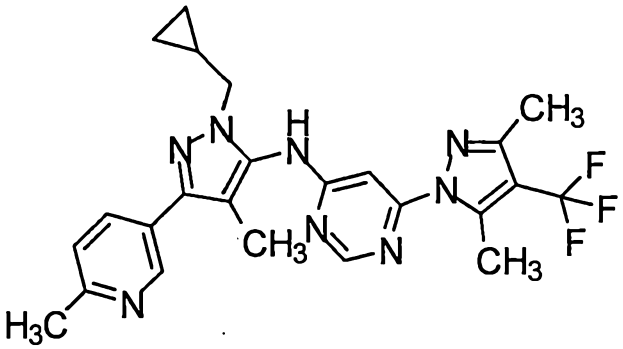
將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(368 mg，1.31 mmol)及 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(400 mg，1.44 mmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(5.0 ml，58 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(36.0 mg，39.3 μmol)及 XantPhos (45.5 mg，78.7 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(167 mg，1.44 mmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，將混合物於周圍溫度留置隔夜，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，並進一步藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：92% 二氯甲烷/8% 醋酸乙酯至 34% 二氯甲烷/66% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(364 mg，53%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.37 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 522 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.308 (2.61), 0.319 (2.85), 0.435 (2.67), 0.455 (2.84), 1.176 (0.83), 1.183 (0.41), 1.194 (0.95), 1.203 (0.73), 1.215 (1.13), 1.227 (0.70), 1.233 (0.73), 1.288 (3.54), 1.305 (7.16), 1.323 (3.62), 1.990 (1.12), 2.052 (16.00), 2.373 (2.15), 2.913 (13.30), 3.315 (12.00), 3.859 (2.27), 3.876 (2.23), 4.228 (1.09), 4.246 (3.21), 4.264 (3.19), 4.281 (1.10), 6.938 (1.62), 7.078 (3.47), 7.218 (1.46), 7.637 (3.29), 7.657 (4.07), 7.844 (3.04), 7.864 (2.59), 8.540 (0.50).

實施例 455

N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



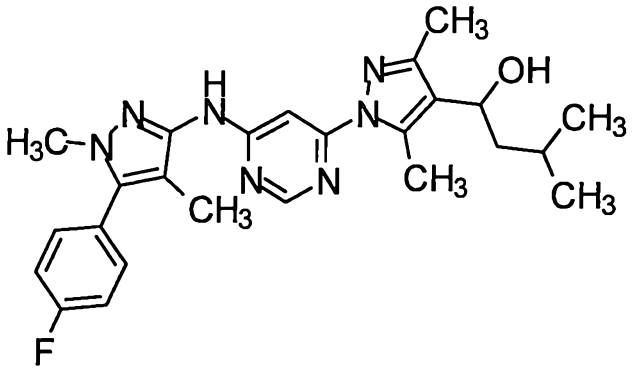
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，248 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (75.3 mg，272 μmol)、(31.6 mg，272 μmol)、(6.80 mg，7.43 μmol)、(7.85 mg，14.9 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.2 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 30 分鐘。冷卻的反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以醋酸乙酯萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 18%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 72.8 mg (100% 純度，61%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.84 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]：0.330 (0.68), 0.340 (2.77), 0.351 (2.74), 0.361 (0.73), 0.555 (0.77), 0.564 (2.30), 0.566 (2.26), 0.570 (1.05), 0.580 (2.37), 0.582 (2.16), 0.592 (0.59), 1.255 (0.46), 1.264 (0.63), 1.271 (0.58), 1.274 (0.47), 1.280 (0.94), 1.290 (0.57), 1.294 (0.55), 2.110 (16.00), 2.309 (7.02), 2.311 (6.83), 2.604 (15.69), 2.804 (8.27), 2.806 (7.96), 3.946 (3.39), 3.960 (3.31), 6.599 (0.64), 6.849 (0.54), 7.224 (2.11), 7.240 (2.24), 7.951 (1.75), 7.956 (1.73), 7.967 (1.66), 7.972 (1.64), 8.572 (4.18), 8.574 (4.15), 8.850 (2.31), 8.854 (2.22).

實施例 456

1-[1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-3-甲基丁-1-醇



在氬氣壓下，將 1-(6-{[5-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(32.0 mg，71.2 μmol)溶於四氫呋喃 (0.7 mL)，並將溶液冷卻至 0°C。添加異丙氧基鈦 (46 μl，160 μmol)，之後添加異丁基氯化鎂溶液(250 μl，2.0 M 於四氫呋喃，500 μmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 3 小時，並於周圍溫度攪拌隔夜。反應混合物藉由添加飽和氯化銨水溶液小心淬熄，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；200*40 mm，10 μM，流速 100 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，產生所欲之化合物。

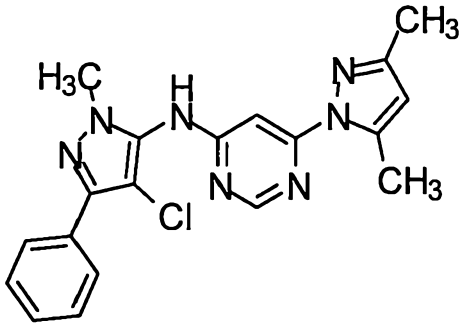
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.42 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.25), -0.008 (2.29), 0.008 (2.00), 0.146 (0.27), 0.875 (8.29), 0.888 (10.54), 0.891 (10.59), 0.904 (9.12), 1.235 (0.54), 1.364 (0.54), 1.381 (1.06), 1.397 (1.28), 1.413 (1.26), 1.430 (0.74), 1.540 (0.56), 1.557 (1.00), 1.573 (1.22), 1.590 (1.00), 1.606 (0.54), 1.623 (0.25), 1.644 (0.86), 1.664 (1.04), 1.678 (0.96), 1.697 (0.79), 1.713 (0.54), 1.816 (0.40), 1.849 (15.01), 1.967 (0.33), 1.985 (0.35), 2.073 (0.33), 2.142 (0.28), 2.233 (15.48), 2.262 (0.46), 2.328 (0.47), 2.366 (0.49), 2.389 (0.24), 2.614 (16.00), 2.670 (0.44), 2.710 (0.44), 3.472 (4.07), 4.610 (1.18), 4.630 (1.61),

4.646 (1.13), 7.356 (3.73), 7.379 (5.20), 7.401 (3.13), 7.508 (3.01), 7.514 (1.44), 7.522 (3.37), 7.530 (2.69), 7.544 (2.18), 8.441 (4.03), 9.371 (3.08).

實施例 457

N-(4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



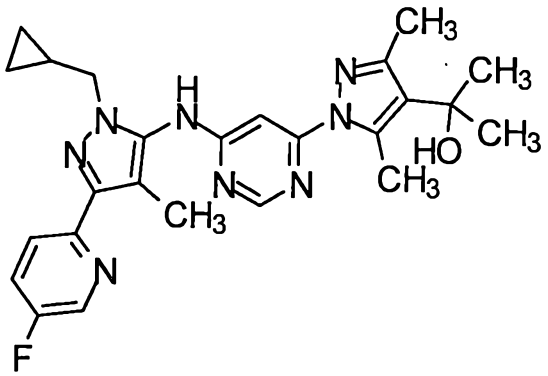
將微波小瓶充填 4-氯-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-胺(109 mg，527 μmol)及苯酚鈉(83.5 mg，719 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，479 μmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(5.71 mg，6.23 μmol)及 XantPhos (8.32 mg，14.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 80°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾，以二甲亞碸稀釋並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(15 mg，8%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.38), 0.008 (1.29), 1.646 (0.50), 2.189 (10.90), 2.328 (0.17), 2.524 (0.66), 2.638 (15.99), 2.665 (0.23), 2.670 (0.24), 2.710 (0.16), 3.734 (16.00), 6.162 (3.96), 7.101 (0.20), 7.169 (0.16), 7.368 (0.42), 7.384 (1.09), 7.402 (2.45), 7.421 (1.75), 7.466 (3.19), 7.486 (4.98), 7.504 (2.18), 7.857 (4.04), 7.875 (3.86), 7.878 (2.88), 8.502 (2.69), 9.680 (4.25).

實施例 458

2-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



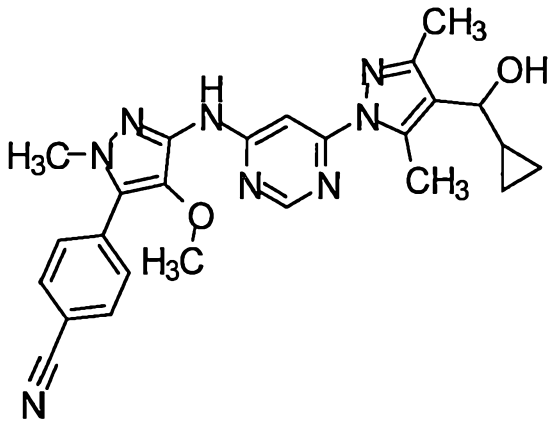
將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(52.0 mg，106 μmol)之四氫呋喃 (2.0 ml，25 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂(120 μl，3.0 M，370 μmol)處理，並於周圍溫度攪拌隔夜。發現並無完全轉化，因此於 0°C 添加額外氯(甲基)鎂(120 μl，3.0 M, 370 μmol)，並將混合物於周圍溫度攪拌三小時，混合物以酒石酸鉀鈉溶液及水稀釋並以醋酸乙酯萃取，合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物使用製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 30.2 mg (60%)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.00 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 477 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.006 (1.44), 0.007 (0.80), 0.307 (2.23), 0.317 (2.31), 0.436 (2.29), 0.452 (2.35), 1.023 (0.45), 1.036 (0.45), 1.195 (0.68), 1.200 (0.64), 1.209 (0.99), 1.219 (0.58), 1.224 (0.60), 1.461 (13.86), 1.491 (0.54), 1.969 (0.43), 2.146 (16.00), 2.264 (1.88), 2.725 (0.70), 2.740 (14.95), 3.856 (1.79), 3.869 (1.77), 4.839 (0.47), 4.852 (3.15), 7.751 (0.66), 7.757 (0.74), 7.769 (1.40), 7.775 (1.48), 7.786 (0.78), 7.792 (0.82), 7.985 (0.95), 7.994 (1.01), 8.003 (0.93), 8.012 (0.82), 8.463 (0.54), 8.590 (2.76), 8.595 (2.76), 9.381 (0.62).

實施例 459

(±)-4-{3-[(6-{4-[環丙基(羥基)甲基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-基)胺基]-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基}苯甲腈 (消旋的)



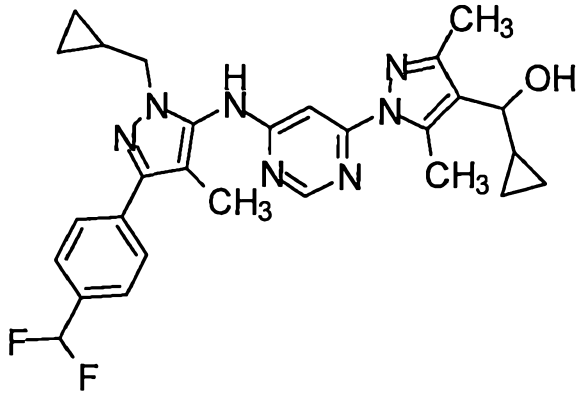
在氫氣壓下，將含 4-(3-{[6-(4-甲醯基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (19.0 mg，44.3 μmol)之四氫呋喃 (1.0 ml，12 mmol)溶液於 0°C 以溴(環丙基)鎂(440 μl，0.50 M 於四氫呋喃，220 μmol)處理。所產生的混合物於周圍溫度攪拌 1 小時，混合物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 9.8 mg (47%)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.89 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.128 (0.60), 0.139 (0.68), 0.146 (0.49), 0.338 (0.44), 0.347 (0.61), 0.354 (0.89), 0.364 (0.78), 0.369 (1.06), 0.374 (0.74), 0.384 (0.57), 0.499 (0.57), 0.504 (0.52), 0.507 (0.45), 0.515 (0.44), 1.191 (0.63), 1.197 (0.41), 1.201 (0.41), 1.207 (0.62), 2.247 (0.95), 2.258 (9.62), 2.617 (10.75), 2.627 (0.73), 2.662 (0.41), 3.564 (16.00), 3.784 (12.22), 3.953 (0.88), 3.960 (0.88), 3.969 (0.86), 3.975 (0.82), 4.947 (2.16), 4.953 (2.12), 5.753 (1.93), 7.185 (3.07), 7.186 (3.02), 7.773 (3.25), 7.777 (1.22), 7.787 (1.36), 7.790 (3.67), 8.004 (3.82), 8.007 (1.30), 8.017 (1.25), 8.021 (3.24), 8.449 (2.33), 8.450 (2.30), 9.411 (1.19).

實施例 460

(±)-環丙基{1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}甲醇 (外消旋物)



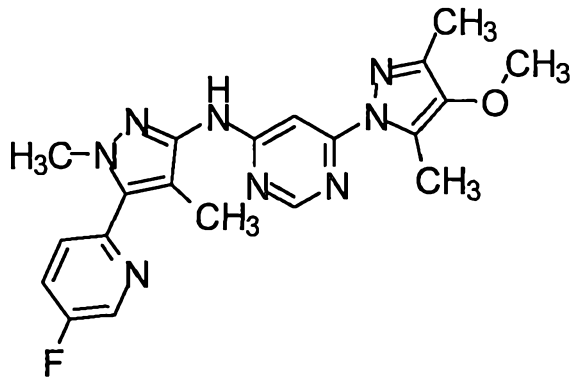
將含 1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (165 mg，346 μmol)之四氫呋喃(7.8 ml，96 mmol)溶液於 0°C 以溴(環丙基)鎂(3.5 ml，0.50 M 於四氫呋喃，1.7 mmol)處理。將混合物於周圍溫度攪拌 1 小時，混合物以飽和酒石酸鉀鈉溶液及水稀釋，並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 mL/min/溶劑：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生 139 mg (78%)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.10 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 520 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.118 (0.50), 0.127 (0.70), 0.137 (0.78), 0.145 (0.58), 0.308 (2.08), 0.317 (2.28), 0.327 (0.98), 0.335 (0.76), 0.345 (0.78), 0.353 (0.96), 0.368 (1.15), 0.375 (0.95), 0.384 (0.79), 0.393 (0.55), 0.436 (2.15), 0.452 (2.18), 0.489 (0.48), 0.499 (0.75), 0.505 (0.71), 0.515 (0.61), 1.035 (0.54), 1.048 (0.55), 1.190 (0.93), 1.199 (1.11), 1.205 (1.16), 1.215 (1.28), 1.224 (0.68), 1.230 (0.66), 2.053 (13.14), 2.257 (1.65), 2.633 (16.00), 3.860 (1.66), 3.873 (1.61), 3.965 (0.76), 3.976 (0.75), 4.969 (1.35), 4.974 (1.34), 5.754 (2.74), 6.966 (1.27), 7.078 (2.78), 7.190 (1.14), 7.641 (2.59), 7.657 (3.05), 7.851 (2.18), 7.867 (1.91), 8.466 (0.48), 9.382 (0.48).

實施例 461

N-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



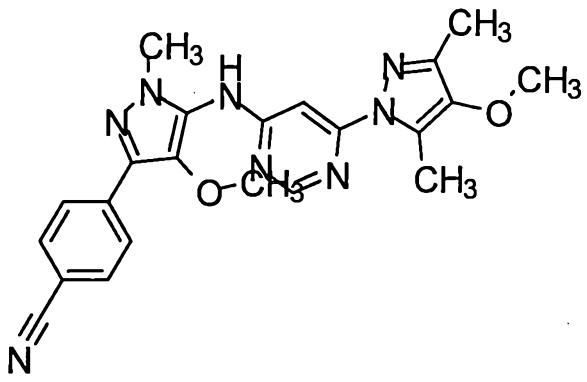
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (75.0 mg，314 μmol)及 5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(71.3 mg，346 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 ml，14 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(8.63 mg，9.43 μmol)及 XantPhos (10.9 mg，18.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(40.1 mg，346 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物留置隔夜，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。將殘留之殘質懸浮於四氫呋喃/水/二甲亞碸混合物，過濾收集所產生之沉澱物，以四氫呋喃洗滌，並乾燥產生 72.1 mg (52%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.79 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]：-0.007 (0.55), 2.224 (6.27), 2.309 (11.70), 3.782 (16.00), 3.977 (11.28), 7.444 (0.70), 7.453 (0.72), 7.462 (0.95), 7.470 (0.96), 7.554 (0.64), 7.559 (0.67), 7.570 (0.82), 7.575 (0.84), 7.587 (0.49), 7.593 (0.49), 8.414 (1.30), 8.425 (2.30), 8.626 (1.65), 8.631 (1.63).

實施例 462

4-(4-甲氧基-5-{[6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



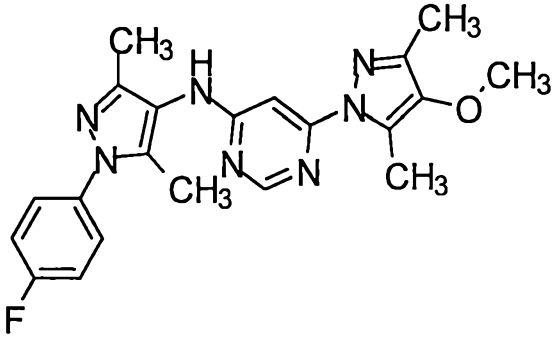
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，100% 純度，419 μmol)及 4-(5-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (105 mg，100% 純度，461 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.5 mg，25.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(53.5 mg，461 μmol)並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(55 mg，30%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.96 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.343 (0.19), 1.530 (0.30), 1.647 (0.52), 2.188 (2.14), 2.213 (0.46), 3.650 (5.99), 3.703 (9.16), 3.714 (0.78), 3.725 (16.00), 7.372 (0.34), 7.385 (0.35), 7.395 (0.38), 7.871 (2.63), 7.875 (0.97), 7.885 (1.16), 7.889 (3.12), 8.034 (2.80), 8.038 (0.98), 8.051 (2.15), 8.481 (0.86), 9.501 (0.76).

實施例 463

N-[1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



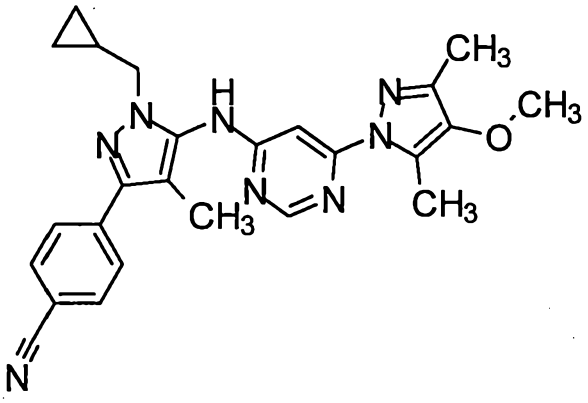
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (90.0 mg，100% 純度，377 μmol)及 1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(100 mg，85% 純度，415 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.4 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(10.4 mg，11.3 μmol)及 XantPhos (13.1 mg，22.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(48.2 mg，415 μmol)並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(13.5 mg，9%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.91 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.544 (0.57), 2.072 (16.00), 2.159 (1.40), 2.174 (8.65), 2.520 (0.32), 3.692 (4.70), 7.339 (1.20), 7.357 (2.44), 7.374 (1.45), 7.591 (1.03), 8.381 (0.35), 8.844 (1.80).

實施例 464

4-[1-(環丙基甲基)-5-{[6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



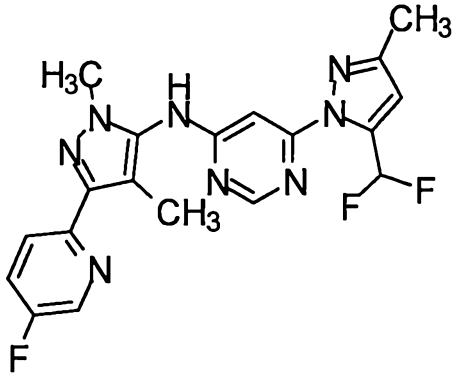
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，419 μmol)及 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈(116 mg，461 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.5 mg，25.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(53.5 mg，461 μmol)並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，過濾並以製備

性 HPLC 純化(方法 4)，並進一步以管柱層析純化(SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 90/10 至 30/70)，凍乾後產生所欲之產物(85 mg，44%產率)。LC-MS (方法 11)：R_t = 1.45 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.81), 0.006 (0.48), 0.305 (2.08), 0.315 (2.15), 0.433 (2.21), 0.449 (2.25), 1.162 (0.40), 1.176 (0.96), 1.181 (0.36), 1.191 (0.97), 1.197 (0.62), 1.207 (0.95), 1.216 (0.57), 1.221 (0.57), 1.231 (0.32), 1.236 (0.22), 1.397 (6.06), 1.990 (1.35), 2.061 (16.00), 2.075 (0.89), 2.181 (1.89), 3.699 (8.28), 3.861 (1.79), 3.875 (1.71), 4.024 (0.32), 4.038 (0.31), 7.888 (1.33), 7.892 (1.01), 7.905 (7.63), 7.912 (4.86), 7.929 (0.95), 8.443 (0.48), 9.411 (0.47).

實施例 465

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (108 mg，441 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，485 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.1 mg，13.2 μmol)及 XantPhos (15.3 mg，26.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(56.3 mg，485 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物於周圍溫度留置隔夜，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)並進一步以快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil

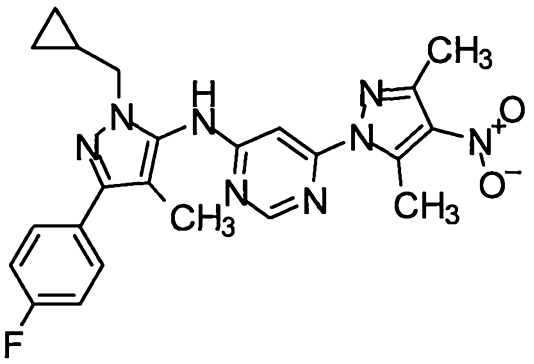
10 g，溶劑：88% 二氯甲烷/12% 醋酸乙酯至 100% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(51.1 mg，28%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.03 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.162 (0.44), 1.176 (0.90), 1.191 (0.46), 1.990 (1.64), 2.166 (16.00), 2.281 (1.04), 3.701 (3.94), 6.784 (1.57), 7.710 (1.06), 7.753 (0.41), 7.759 (0.45), 7.771 (0.85), 7.777 (0.87), 7.789 (0.50), 7.794 (0.49), 7.819 (2.12), 7.927 (0.95), 7.978 (0.55), 7.986 (0.62), 7.994 (0.56), 8.003 (0.47), 8.590 (1.74), 8.596 (1.68), 9.617 (0.60).

實施例 466

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



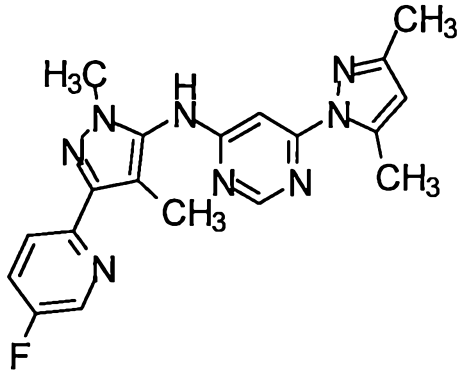
在氬氣壓下，將 4-氯-6-(3,5-二甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (500 mg，100% 純度，1.97 mmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(532 mg，2.17 mmol)懸浮於 1,4-二噁烷(6.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(54.2 mg，59.1 μmol)及 XantPhos (68.4 mg，118 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(252 mg，2.17 mmol)並將反應混合物於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋並以鹽水洗滌。將有機相萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 25 g，環己烷/醋酸乙酯 90/10 至 0/100)，產生所欲之產物(62 mg，7%產率)及些微不純的產物濾份 (281 mg，95% 純度，29%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.51 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.82), 0.006 (0.48), 0.296 (2.21), 0.305 (2.24), 0.430 (2.48), 0.446 (2.55), 1.161 (0.54), 1.175 (1.15), 1.181 (0.75), 1.189 (1.02), 1.196 (1.05), 1.211 (0.68), 1.221 (0.37), 1.237 (0.24), 1.398 (10.29), 1.988 (1.73), 2.011 (16.00), 2.119 (0.34), 2.368 (0.51), 2.636 (0.27), 2.993 (5.30), 3.029 (0.27), 3.089 (0.27), 3.568 (5.03), 3.838 (1.60), 4.023 (0.37), 4.037 (0.37), 7.257 (2.31), 7.274 (4.69), 7.292 (2.62), 7.727 (1.83), 8.574 (0.27), 9.619 (0.20).

實施例 467

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (92.0 mg，441 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，485 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.1 mg，13.2 μmol)及 XantPhos (15.3 mg，26.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(56.3 mg，485 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物於周圍溫度留置隔夜，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 7)並進一步以快速層析純化，產生所欲之產物(35.4 mg，21%)。

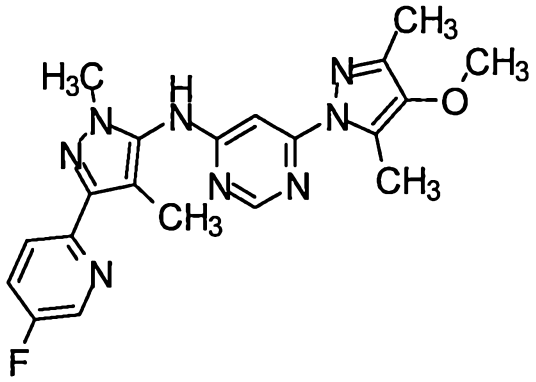
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.91 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.078 (0.76), 1.092 (1.53), 1.106

(0.76), 2.163 (16.00), 2.228 (0.75), 2.630 (11.81), 2.662 (0.53), 3.377 (0.77), 3.391 (0.76), 3.694 (7.29), 6.141 (2.18), 7.749 (0.52), 7.755 (0.57), 7.767 (1.11), 7.773 (1.16), 7.785 (0.63), 7.791 (0.63), 7.974 (0.82), 7.983 (0.87), 7.992 (0.76), 8.001 (0.69), 8.471 (0.55), 8.587 (2.14), 8.592 (2.11), 9.427 (1.90).

實施例 468

N-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (75.0 mg，314 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(71.3 mg，346 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 ml，14 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(8.63 mg，9.43 μmol)及 XantPhos (10.9 mg，18.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(40.1 mg，346 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，將混合物留置隔夜，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 7)並進一步以快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10 g，溶劑：88% 二氯甲烷 /12% 醋酸乙酯至 100% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物 (18.7 mg，15%)。

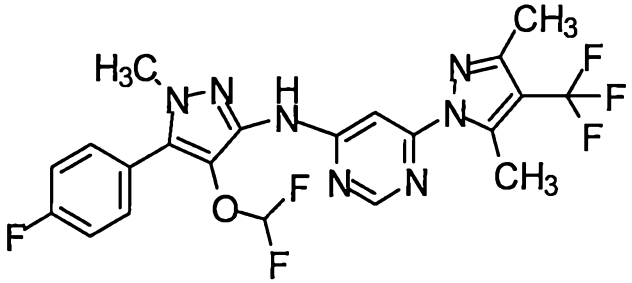
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.91 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.079 (1.92), 1.093 (3.88), 1.107 (1.92), 2.161 (16.00), 2.177 (2.10), 3.363 (0.67), 3.377 (1.91), 3.391 (1.88), 3.405 (0.62), 3.692 (8.83), 3.699 (9.77), 7.749 (0.55), 7.755 (0.61), 7.766 (1.18),

7.772 (1.25), 7.784 (0.69), 7.790 (0.70), 7.975 (0.84), 7.984 (0.91), 7.992 (0.81), 8.001 (0.73), 8.456 (0.57), 8.586 (2.25), 8.592 (2.25), 9.415 (1.91).

實施例 469

N-[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



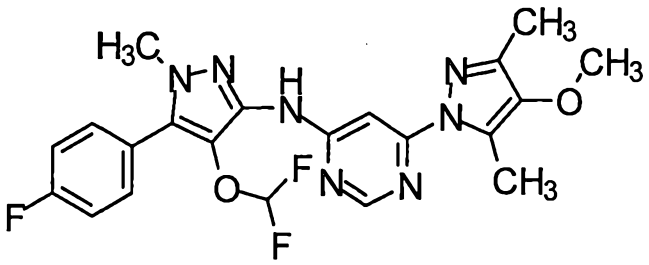
將微波小瓶充填 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(120 mg，467 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (142 mg，513 μmol)及苯酚鈉(59.6 mg，513 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(12.8 mg，14.0 μmol)及 XantPhos (16.2 mg，28.0 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，懸浮液以醋酸乙酯稀釋並於矽藻土上過濾。濃縮濾液，將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(84 mg，36% 產率)。

LC-MS (方法 11)：Rt = 1.55 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.49), 0.007 (1.00), 2.321 (6.57), 2.324 (6.32), 2.748 (6.75), 2.751 (6.47), 3.729 (16.00), 6.651 (1.28), 6.798 (2.49), 6.945 (1.06), 7.378 (1.06), 7.387 (2.33), 7.391 (0.84), 7.400 (0.96), 7.404 (4.39), 7.409 (0.84), 7.418 (0.78), 7.422 (2.37), 7.589 (2.33), 7.593 (0.96), 7.599 (2.52), 7.606 (2.18), 7.613 (0.84), 7.617 (1.93), 8.551 (2.65), 9.746 (1.21).

實施例 470

N-[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



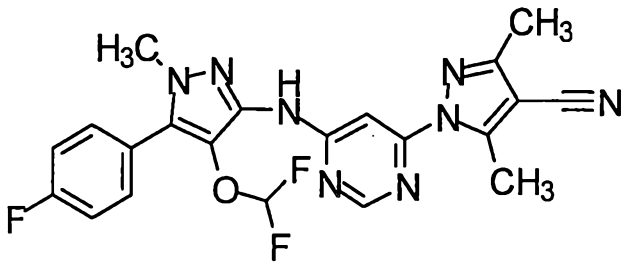
將微波小瓶充填 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg，389 μmol)、4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (102 mg，428 μmol)及苯酚鈉(49.6 mg，428 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(10.7 mg，11.7 μmol)及 XantPhos (13.5 mg，23.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，懸浮液以醋酸乙酯稀釋並於矽藻土上過濾，濃縮濾液，將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(75 mg，40%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.39 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.06), 0.006 (0.63), 2.205 (10.36), 3.707 (16.00), 3.727 (10.73), 6.643 (0.88), 6.790 (1.71), 6.938 (0.73), 7.310 (1.39), 7.385 (1.41), 7.389 (0.53), 7.403 (2.95), 7.407 (0.63), 7.416 (0.55), 7.421 (1.59), 7.587 (1.61), 7.591 (0.71), 7.597 (1.76), 7.604 (1.49), 7.611 (0.63), 7.615 (1.31), 8.440 (2.32), 8.442 (2.22), 9.470 (1.94).

實施例 471

1-(6-{[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



將微波小瓶充填 4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg，389 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (99.9 mg，428 μmol)及苯酚鈉(49.6 mg，428 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.5

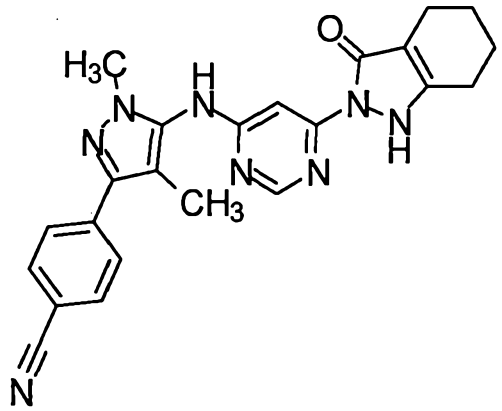
mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(10.7 mg，11.7 μmol)及 XantPhos (13.5 mg，23.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，懸浮液以醋酸乙酯稀釋並於矽藻土上過濾。濃縮濾液，將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(36 mg，20%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.39 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.40), 0.007 (0.93), 2.349 (14.87), 2.793 (16.00), 3.730 (14.77), 6.646 (1.20), 6.794 (2.33), 6.941 (1.00), 7.387 (2.26), 7.391 (1.23), 7.400 (1.53), 7.404 (4.46), 7.409 (0.96), 7.418 (0.80), 7.422 (2.30), 7.587 (2.20), 7.592 (0.93), 7.598 (2.40), 7.605 (2.10), 7.612 (0.83), 7.616 (1.83), 8.549 (2.43), 9.766 (1.06).

實施例 472

4-(1,4-二甲基-5-{[6-(3-側氧基-1,3,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-2-基)嘧啶-4-基]胺基}-1H-吡唑-3-基)苯甲腈



將含 4-{5-[(6-肼基嘧啶-4-基)胺基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基}苯甲腈 (90.0 mg，281 μmol)之甲醇 (3.0 ml，74 mmol)溶液以 2-側氧基環己烷羧酸甲酯(41 μl，280 μmol)處理，並於 80°C 攪拌 4 小時。混合物在減壓下濃縮並以製備性 HPLC 純化(方法 7)，產生 33.0 mg (28%)所欲之產物。

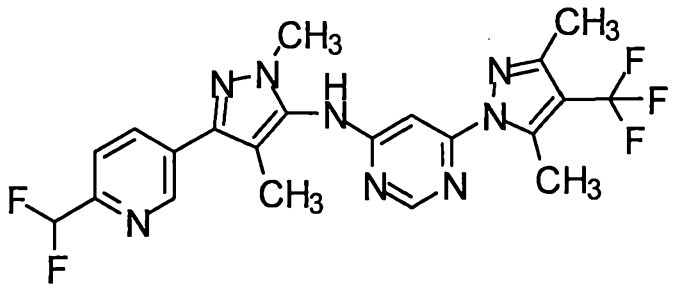
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.68 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.98), 0.007 (0.81), 1.635 (1.21), 1.645 (1.30), 1.694 (1.30), 1.704 (1.25), 2.059 (12.99), 2.073 (0.66), 2.078 (0.65), 2.130 (1.44), 2.455 (1.17), 2.466 (2.10), 2.477 (1.22), 3.666 (0.43),

3.687 (8.59), 7.870 (0.78), 7.888 (16.00), 7.900 (1.16), 8.433 (0.91), 9.495 (2.25), 11.428 (1.72).

實施例 473

N-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



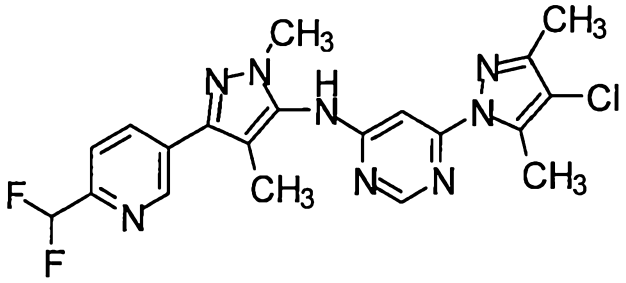
將微波小瓶充填 3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(80.0 mg，336 μmol)及 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (102 mg，369 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.22 mg，10.1 μmol)、XantPhos (11.7 mg，20.1 μmol)及苯酚鈉(42.9 mg，369 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋，過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(64 mg，37%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.47 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 479 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.567 (0.33), 1.915 (0.61), 2.088 (16.00), 2.315 (2.25), 2.744 (0.62), 2.747 (0.66), 2.762 (6.37), 3.718 (6.95), 3.758 (1.12), 6.894 (1.28), 7.004 (2.83), 7.064 (0.20), 7.115 (1.11), 7.346 (0.59), 7.378 (0.67), 7.457 (0.22), 7.463 (0.84), 7.466 (0.82), 7.471 (0.34), 7.478 (0.51), 7.767 (1.91), 7.783 (2.18), 7.793 (0.47), 7.796 (0.49), 7.807 (0.37), 7.812 (0.42), 7.818 (0.44), 8.255 (0.98), 8.259 (0.98), 8.272 (0.92), 8.275 (0.91), 8.551 (0.41), 8.563 (0.46), 9.003 (1.81), 9.687 (0.58).

實施例 474

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



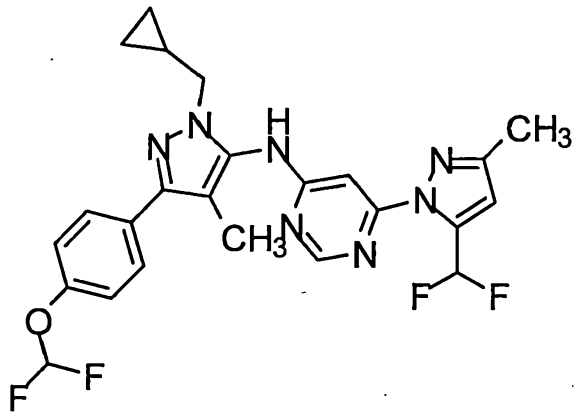
將微波小瓶充填 3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(80.0 mg，336 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (89.8 mg，369 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.22 mg，10.1 μmol)、XantPhos (11.7 mg，20.1 μmol)及苯酚鈉(42.9 mg，369 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋，經矽藻土過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(18.6 mg，12%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.44 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 445 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.49), 0.007 (0.30), 2.081 (16.00), 2.221 (2.13), 2.363 (0.19), 2.651 (15.28), 3.708 (7.33), 3.757 (0.15), 6.893 (1.14), 7.003 (2.51), 7.113 (0.99), 7.345 (0.23), 7.377 (0.27), 7.463 (0.30), 7.465 (0.30), 7.477 (0.19), 7.765 (1.67), 7.781 (1.82), 7.796 (0.19), 7.811 (0.19), 7.816 (0.19), 8.254 (0.84), 8.271 (0.80), 8.512 (0.53), 9.001 (1.56), 9.576 (0.68).

實施例 475

N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



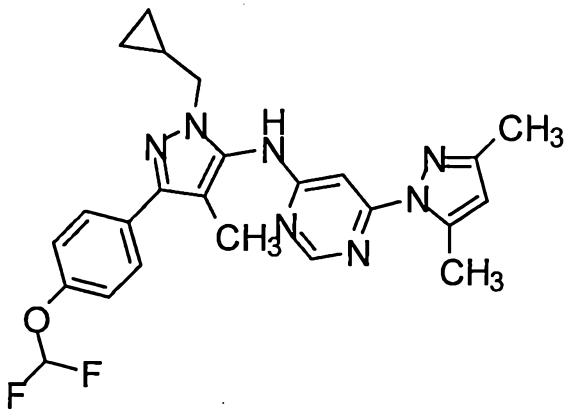
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，205 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (55.0 mg，225 μmol)、苯酚鈉(26.1 mg，225 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.62 mg，6.14 μmol)、XantPhos (6.49 mg，12.3 μmol)溶於 1,4-二噁烷(980 μl)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘。冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g)，產生 63.5 mg (100% 純度，62%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.33 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.300 (2.78), 0.423 (3.08), 0.439 (3.10), 1.193 (1.40), 2.017 (16.00), 2.282 (1.58), 2.700 (0.55), 3.838 (2.05), 6.781 (2.11), 7.130 (2.76), 7.247 (4.44), 7.264 (4.66), 7.278 (5.92), 7.426 (2.64), 7.709 (1.87), 7.744 (1.97), 7.817 (3.69), 7.926 (1.52), 8.487 (0.37), 9.521 (0.26).

實施例 476

N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



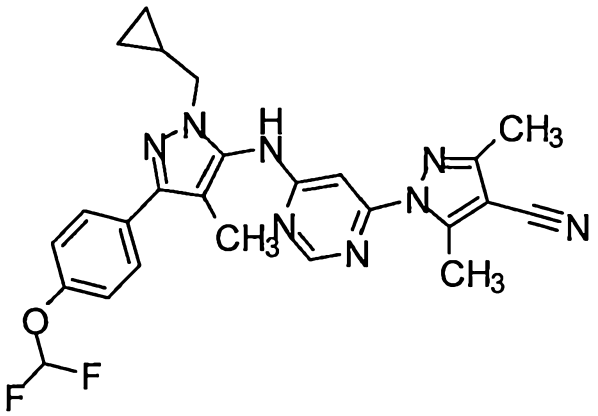
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，205 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (46.9 mg，225 μmol)、苯酚鈉(26.1 mg，225 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.62 mg，6.14 μmol)、XantPhos (6.49 mg，12.3 μmol)溶於 1,4-二噁烷(980 μl)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘。冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g)，產生 60.0 mg (100% 純度，63%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.296 (2.41), 0.305 (2.48), 0.425 (2.54), 0.441 (2.60), 1.183 (0.71), 1.189 (0.71), 1.199 (1.11), 1.208 (0.65), 1.214 (0.66), 2.016 (16.00), 2.169 (2.29), 2.630 (15.40), 3.833 (2.08), 3.846 (2.02), 6.140 (2.47), 7.130 (2.15), 7.246 (4.35), 7.264 (4.54), 7.278 (4.53), 7.427 (2.04), 7.742 (2.52), 7.759 (2.35), 8.464 (0.55), 9.370 (0.53).

實施例 477

1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



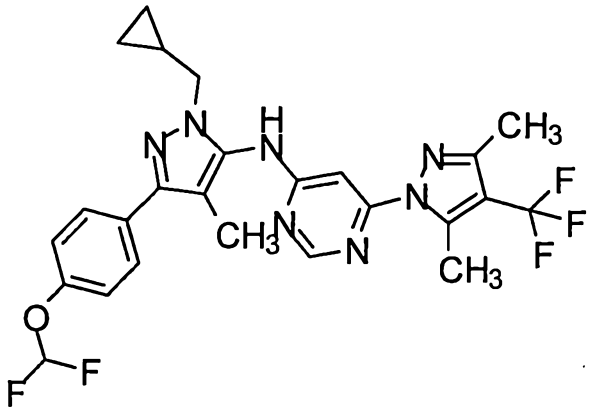
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，205 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (52.6 mg，225 μmol)、苯酚鈉(26.1 mg，225 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.62 mg，6.14 μmol)、XantPhos (6.49 mg，12.3 μmol)溶於 1,4-二噁烷(980 μl)，將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘。冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g)，然後以製備性 TLC 純化(環己烷:醋酸乙酯 7:3)，產生 38.4 mg (100% 純度，38%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.24 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (10.09), 0.006 (6.62), 0.298 (2.05), 0.422 (2.31), 0.438 (2.33), 1.188 (1.01), 2.010 (15.46), 2.328 (1.18), 2.404 (1.08), 2.795 (16.00), 2.870 (0.99), 3.833 (1.56), 7.129 (2.26), 7.244 (3.72), 7.261 (3.86), 7.277 (4.88), 7.425 (2.12), 7.735 (1.77), 7.750 (1.67), 8.534 (0.26), 9.549 (0.19).

實施例 478

N-{1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



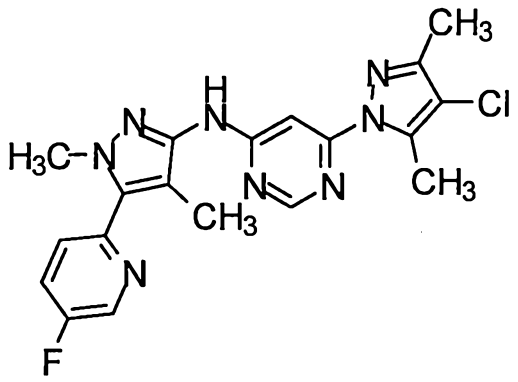
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，205 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (62.2 mg，225 μmol)、苯酚鈉(26.1 mg，225 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.62 mg，6.14 μmol)、XantPhos (6.49 mg，12.3 μmol)溶於 1,4-二噁烷(980 μl)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 19) 產生 49.3 mg (100% 純度，45%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.52 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.296 (2.26), 0.305 (2.29), 0.429 (2.51), 0.445 (2.54), 1.172 (0.41), 1.181 (0.73), 1.188 (0.73), 1.197 (1.11), 1.207 (0.67), 1.211 (0.69), 2.016 (16.00), 2.303 (1.34), 2.760 (7.73), 3.838 (1.72), 3.851 (1.68), 7.130 (2.39), 7.245 (4.32), 7.263 (4.55), 7.278 (5.18), 7.426 (2.26), 7.737 (2.28), 7.753 (2.17).

實施例 479

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺



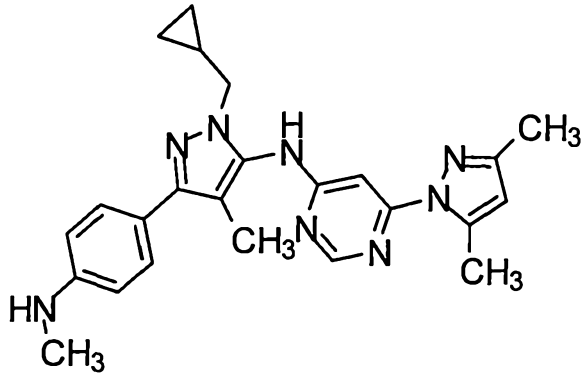
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (108 mg，444 μmol)及 5-(5-氟吡啶-2-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-胺(101 mg，488 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.2 mg，13.3 μmol)及 XantPhos (15.4 mg，26.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(56.6 mg，488 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物留置於周圍溫度隔夜。反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取，合併的有機相在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 ml/min/洗滌液：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，產生所欲之產物(54.7 mg，30%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.17 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.956 (13.71), 2.219 (15.24), 2.640 (16.00), 3.571 (0.70), 3.853 (15.82), 7.307 (3.21), 7.709 (1.68), 7.717 (2.01), 7.725 (2.25), 7.734 (2.01), 7.905 (1.42), 7.917 (2.12), 7.922 (2.21), 7.934 (1.24), 8.482 (4.09), 8.778 (3.70), 9.510 (3.78).

實施例 480

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



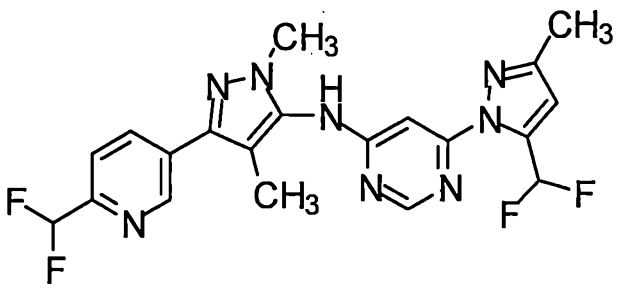
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，234 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (53.7 mg，257 μmol)、苯酚鈉(29.9 mg，257 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.43 mg，7.02 μmol)、XantPhos (7.42 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 10%至 80% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 77.5 mg (100% 純度，77%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.99 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.275 (2.31), 0.284 (2.34), 0.408 (2.55), 0.424 (2.62), 1.151 (0.42), 1.161 (0.77), 1.167 (0.77), 1.176 (1.19), 1.186 (0.73), 1.190 (0.70), 1.963 (15.55), 2.161 (2.20), 2.627 (16.00), 2.703 (11.56), 2.713 (11.35), 3.355 (0.45), 3.783 (2.06), 3.795 (1.99), 5.725 (1.12), 5.734 (1.08), 6.131 (2.34), 6.590 (5.24), 6.607 (5.24), 7.432 (2.41), 7.448 (2.24), 8.456 (0.49), 9.302 (0.52).

實施例 481

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



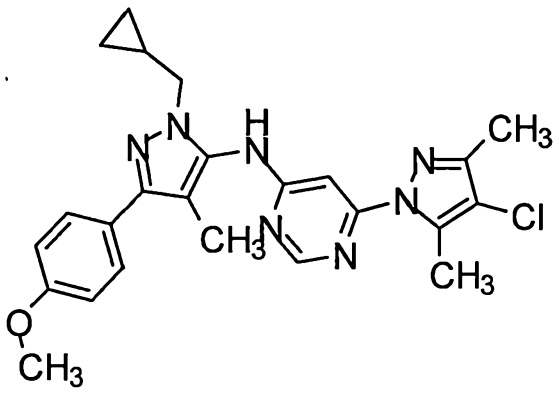
將微波小瓶充填 3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(80.0 mg，336 μmol)及 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (90.4 mg，369 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.22 mg，10.1 μmol)、XantPhos (11.7 mg，20.1 μmol)及苯酚鈉(42.9 mg，369 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(55 mg，35%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.34 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.44), 1.908 (0.92), 2.086 (16.00), 2.300 (2.64), 2.336 (0.78), 3.715 (5.80), 3.768 (1.59), 6.776 (0.41), 6.794 (2.03), 6.895 (1.22), 7.005 (2.64), 7.115 (1.05), 7.712 (1.02), 7.767 (1.73), 7.784 (1.83), 7.821 (2.07), 7.930 (0.92), 8.261 (0.78), 8.278 (0.75), 8.490 (0.41), 8.511 (0.44), 9.007 (1.46), 9.656 (0.71).

實施例 482

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



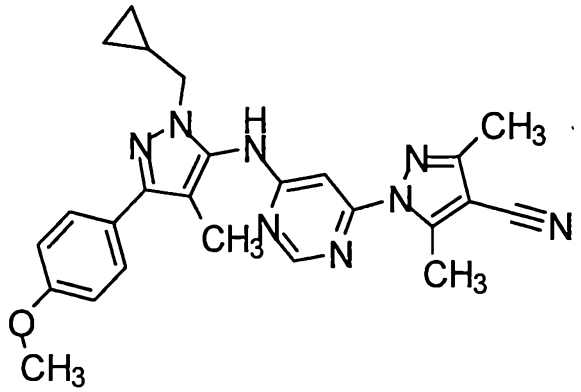
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，233 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (68.0 mg，280 μmol)、苯酚鈉(29.8 mg，256 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.41 mg，6.99 μmol)、XantPhos (7.40 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)，將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g) 產生 61.3 mg (100% 純度，57%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.48 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.291 (1.20), 0.415 (1.29), 0.431 (1.31), 1.184 (0.58), 1.987 (8.04), 2.202 (0.91), 2.644 (10.66), 3.794 (16.00), 3.810 (1.06), 3.823 (1.00), 6.999 (2.41), 7.017 (2.50), 7.613 (1.12), 7.629 (1.07), 8.498 (0.19), 9.435 (0.15).

實施例 483

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，233 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (65.4 mg，280 μmol)、苯酚鈉(29.8 mg，256 μmol), 三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.41 mg，6.99 μmol)、XantPhos (7.40 mg，14.0 μmol) were 溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 60 分鐘，冷卻的反應混

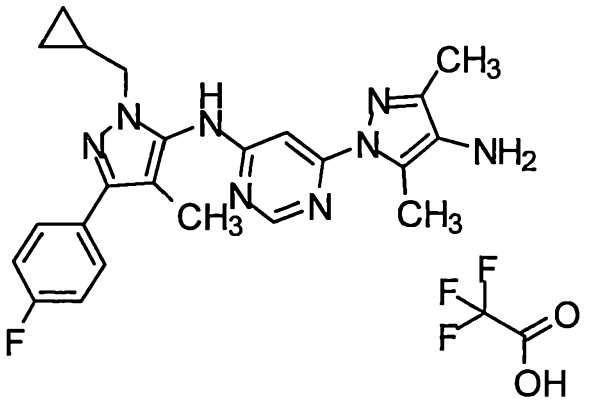
合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後以製備性 TLC 純化(環己烷:醋酸乙酯 6:4)，產生 50.0 mg (100% 純度，47%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.288 (0.98), 0.415 (1.11), 0.431 (1.12), 1.180 (0.49), 1.986 (7.44), 2.324 (0.52), 2.402 (0.38), 2.792 (8.06), 2.868 (0.33), 3.793 (16.00), 3.811 (0.77), 6.501 (0.04), 6.999 (2.03), 7.016 (2.09), 7.292 (0.06), 7.611 (0.83), 7.626 (0.80), 8.539 (0.11), 9.524 (0.08), 9.630 (0.06).

實施例 484

6-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺三氟醋酸酯



將[6-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基][1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(24.0 mg，45.1 μmol)溶於二氯甲烷(800 μL)，並添加三氟醋酸 (800 μL)，反應混合物於周圍溫度攪拌 15 分鐘。濃縮反應混合物，並將殘質再溶於二氯甲烷並濃縮 (3 cycles)。然後將殘質再溶於乙腈/水，並凍乾產生所欲之產物的 TFA 鹽(25 mg，93%產率)。

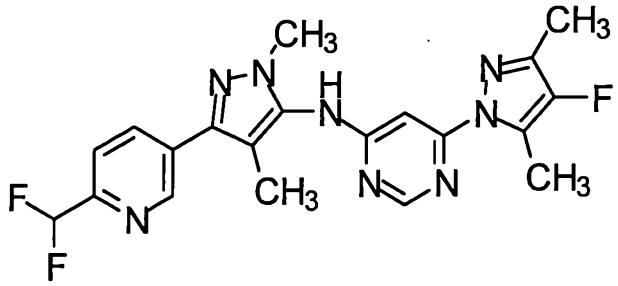
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.16 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.295 (2.65), 0.424 (3.05), 0.437 (3.05), 0.854 (0.18), 1.191 (1.53), 1.235 (0.95), 1.649 (0.25), 2.005 (15.34), 2.241 (1.48), 2.388 (0.66), 2.616 (0.84), 2.661 (16.00), 2.709 (0.50), 2.868

(0.34), 3.828 (2.63), 7.018 (0.48), 7.103 (0.50), 7.188 (0.55), 7.268 (2.40), 7.282 (4.35), 7.297 (2.44), 7.730 (2.11), 8.500 (0.34), 9.463 (0.38).

實施例 485

N-{3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



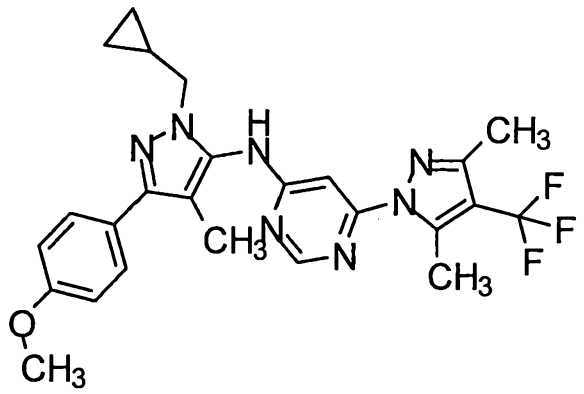
將微波小瓶充填 3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(80.0 mg，336 μmol)及 4-氯-6-(4-氟-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (83.7 mg，369 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.22 mg，10.1 μmol)、XantPhos (11.7 mg，20.1 μmol)及苯酚鈉(42.9 mg，369 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋，在上矽藻土過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(33 mg，23%產率)。

LC-MS (方法 11)：Rt = 1.37 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 427 [M-H]-

^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ ppm：2.05 - 2.12 (s, 3 H), 2.15 - 2.28 (br s, 3 H), 2.60 (d, J=1.66 Hz, 3 H), 3.66 - 3.81 (s, 3 H), 6.99 (t, J=55.1 Hz, 1 H), 7.01-7.53 (br s, 1H), 7.70 - 7.85 (m, 1 H), 8.18 - 8.29 (m, 1 H), 8.37 - 8.62 (m, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.54 (br s, 1 H).

實施例 486

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



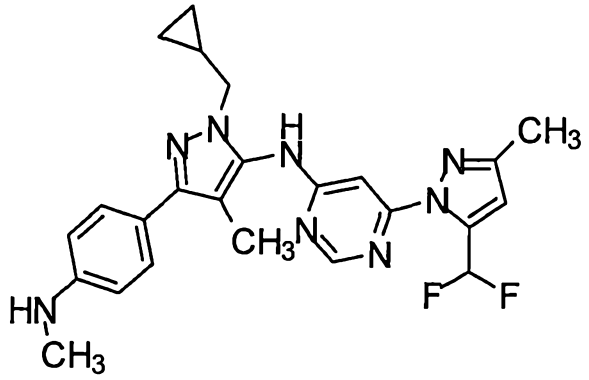
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，233 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (77.4 mg，280 μmol)、苯酚鈉(29.8 mg，256 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.41 mg，6.99 μmol)、XantPhos (7.40 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 73.6 mg (100% 純度，63%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.294 (1.10), 0.420 (1.21), 0.436 (1.23), 1.187 (0.55), 1.991 (7.54), 2.296 (0.62), 2.756 (3.92), 3.793 (16.00), 3.816 (0.87), 6.471 (0.02), 6.999 (2.40), 7.016 (2.50), 7.305 (0.06), 7.610 (1.08), 7.626 (1.02), 8.537 (0.13), 9.517 (0.09).

實施例 487

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



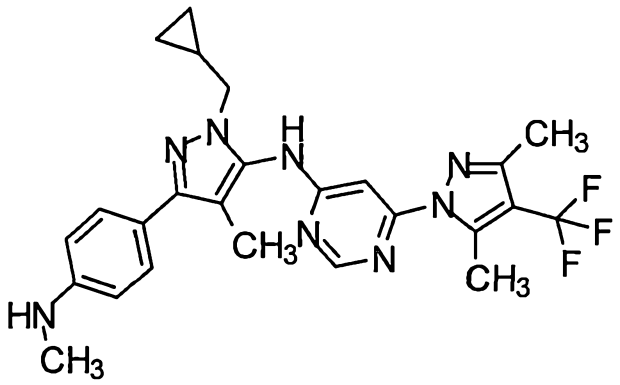
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，234 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (63.0 mg，257 μmol)、苯酚鈉(29.9 mg，257 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.43 mg，7.02 μmol)、XantPhos (7.42 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 8%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後以製備性 TLC 純化(二氯甲烷:醋酸乙酯 7:3)。將所產生之殘質溶於二氯甲烷，並以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，水相以二氯甲烷萃取，並將合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，產生 63.2 mg (97% 純度，56%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.07 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.278 (2.61), 0.405 (3.07), 0.421 (3.08), 1.171 (1.65), 1.232 (0.47), 1.408 (0.61), 1.421 (0.32), 1.965 (15.86), 2.269 (1.43), 2.701 (16.00), 2.711 (15.62), 3.792 (2.14), 3.837 (0.62), 5.736 (1.13), 6.464 (0.13), 6.589 (5.54), 6.606 (5.50), 6.771 (1.89), 7.288 (0.18), 7.437 (1.99), 7.708 (1.85), 7.817 (4.02), 7.925 (1.65), 8.472 (0.30), 9.432 (0.23), 9.544 (0.23).

實施例 488

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



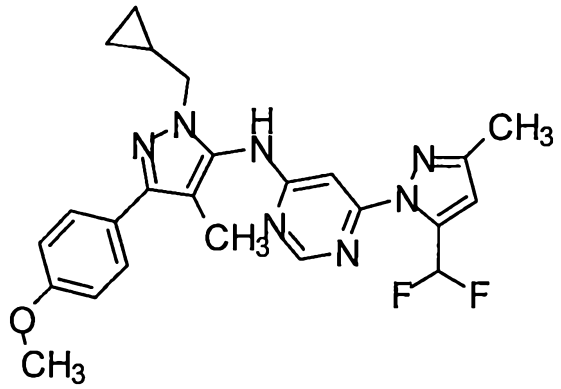
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，234 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (71.2 mg，257 μmol)、苯酚鈉(29.9 mg，257 μmol)，三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.43 mg，7.02 μmol)、XantPhos (7.42 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 8%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 19)　產生 63.0 mg (96% 純度，52%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.18 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.273 (2.73), 0.411 (3.10), 0.426 (3.03), 1.033 (0.62), 1.174 (1.72), 1.233 (0.96), 1.962 (16.00), 2.288 (1.55), 2.699 (12.12), 2.709 (11.76), 2.754 (10.12), 3.788 (2.24), 5.732 (1.24), 6.474 (0.13), 6.585 (5.65), 6.602 (5.62), 7.279 (0.18), 7.424 (2.72), 7.440 (2.46), 8.531 (0.34), 9.502 (0.27).

實施例 489

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



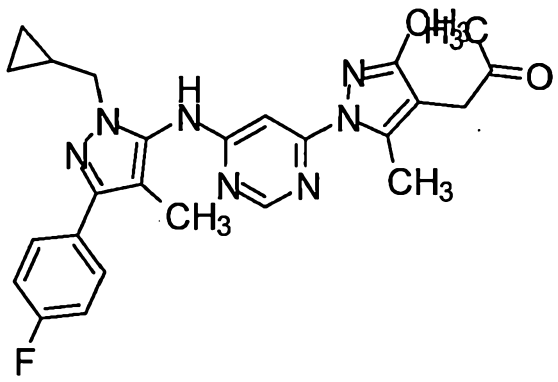
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，233 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (68.4 mg，280 μmol)、苯酚鈉(29.8 mg，256 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.41 mg，6.99 μmol)、XantPhos (7.40 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 19)　產生 65.0 mg (97% 純度，58%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.24 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.291 (1.08), 0.416 (1.22), 0.432 (1.23), 1.169 (0.39), 1.185 (0.57), 1.993 (6.20), 2.281 (0.60), 2.699 (0.24), 3.795 (16.00), 3.818 (0.85), 6.777 (0.80), 7.002 (1.91), 7.020 (1.96), 7.621 (0.76), 7.708 (0.72), 7.817 (1.50), 7.926 (0.63), 8.489 (0.13), 9.492 (0.09).

實施例 490

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-酮



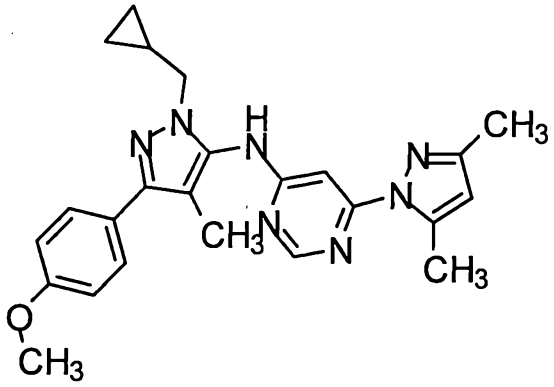
將含[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(570 mg，1.13 mmol)之四氫呋喃(12 ml，140 mmol)溶液於 0°C 以氯(甲基)鎂(1.3 ml，3.0 M, 4.0 mmol)處理，並於周圍溫度攪拌 2 小時。混合物以酒石酸鉀鈉及水稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機相以水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(管柱：Biotage SNAP Ultra 25 g，溶劑：二氯甲烷/甲醇 20:1)，隨後以製備性 HPLC 純化(管柱：250X20 mm YMC 掌性 art Cellulose SC，5 μM，流速：15 mL/min，溶劑：正庚烷 30%/乙醇 70%)，產生 22.0 mg (4%)所欲產物伴隨 1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2-甲基丙-2-醇。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.30), 0.007 (0.93), 0.294 (2.45), 0.303 (2.54), 0.424 (2.59), 0.440 (2.68), 1.086 (0.83), 1.119 (0.77), 1.133 (1.41), 1.147 (0.72), 1.171 (0.43), 1.180 (0.74), 1.186 (0.75), 1.195 (1.11), 1.205 (0.69), 1.210 (0.69), 2.008 (16.00), 2.068 (2.10), 2.142 (13.82), 2.576 (0.81), 2.650 (0.58), 2.858 (0.42), 3.589 (4.74), 3.830 (2.03), 3.843 (1.97), 7.255 (2.48), 7.273 (4.88), 7.291 (2.54), 7.719 (1.47), 7.730 (1.96), 7.746 (1.30), 8.460 (0.55), 9.358 (0.43).

實施例 491

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



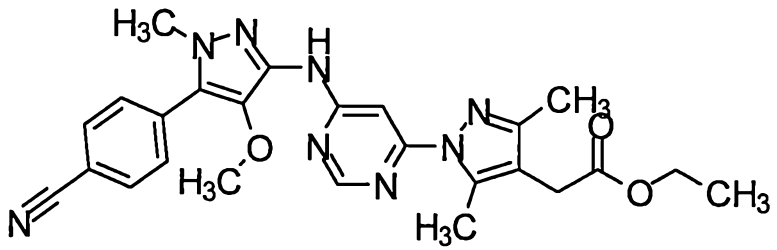
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，233 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (58.4 mg，280 μmol)、苯酚鈉(29.8 mg，256 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.41 mg，6.99 μmol)、XantPhos (7.40 mg，14.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 19) 產生 78.0 mg (100% 純度，78% 產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.18 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.285 (1.11), 0.295 (1.13), 0.416 (1.20), 0.432 (1.22), 1.163 (0.19), 1.173 (0.38), 1.179 (0.35), 1.188 (0.55), 1.198 (0.31), 1.203 (0.31), 1.213 (0.16), 1.990 (8.05), 2.163 (1.03), 2.626 (7.44), 3.647 (0.07), 3.794 (16.00), 3.810 (1.00), 3.823 (0.94), 3.936 (0.08), 6.134 (1.12), 7.000 (2.45), 7.017 (2.52), 7.615 (1.15), 7.632 (1.07), 8.458 (0.24), 9.336 (0.23).

實施例 492

[1-(6-{[5-(4-氰苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯



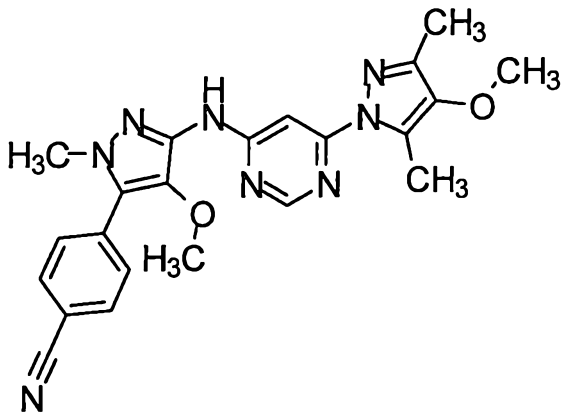
將微波小瓶充填[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(252 mg，856 μmol)及 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (215 mg，942 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(13 ml，150 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(23.5 mg，25.7 μmol)及 XantPhos (29.7 mg，51.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(109 mg，942 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾及製備性 HPLC (方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x40 mm/流速：75 ml/min/洗滌液：A = 水(0.1%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00 - 5.50 分鐘 = 10% B，17.65 - 19.48 分鐘 = 95% B，19.66 分鐘 = 10% B)，並進一步以快速層析純化(管柱；SNAP Ultra 25 g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 1:1)，產生所欲之產物(190 mg，46%)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.99 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：1.175 (4.47), 1.187 (9.06), 1.199 (4.30), 1.992 (0.43), 2.140 (10.65), 2.572 (12.28), 3.482 (6.07), 3.566 (16.00), 3.791 (13.16), 4.060 (1.23), 4.072 (3.80), 4.084 (3.81), 4.095 (1.21), 7.198 (3.47), 7.199 (3.37), 7.780 (3.43), 7.783 (1.20), 7.791 (1.30), 7.794 (3.75), 8.011 (3.91), 8.014 (1.23), 8.022 (1.23), 8.025 (3.35), 8.463 (2.38), 9.470 (0.82).

實施例 493

4-(4-甲氧基-3-{[6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



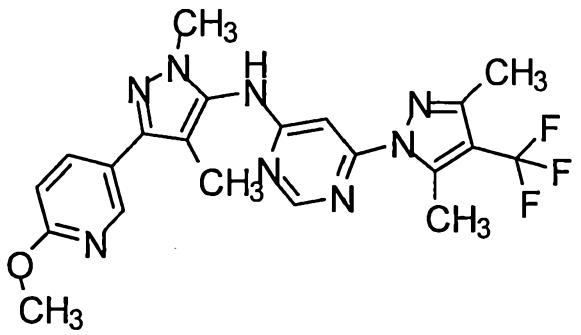
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (143 mg，597 μmol)及 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (150 mg，657 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.2 ml，25 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(16.4 mg，17.9 μmol)及 XantPhos (20.7 mg，35.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(76.3 mg，657 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。將混合物於周圍溫度留置隔夜，將反應混合物過濾並以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 ml/min/洗滌液：A = 水(0.01%甲酸)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，並進一步以快速層析純化(管柱：KP-Sil 10 g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 1:1 產生所欲之產物(47 mg，18%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.83 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.005 (0.73), 2.187 (10.69), 3.560 (14.60), 3.699 (16.00), 3.788 (12.42), 7.175 (3.54), 7.778 (3.30), 7.792 (3.62), 8.012 (3.73), 8.025 (3.21), 8.439 (2.52), 9.443 (0.97).

實施例 494

6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



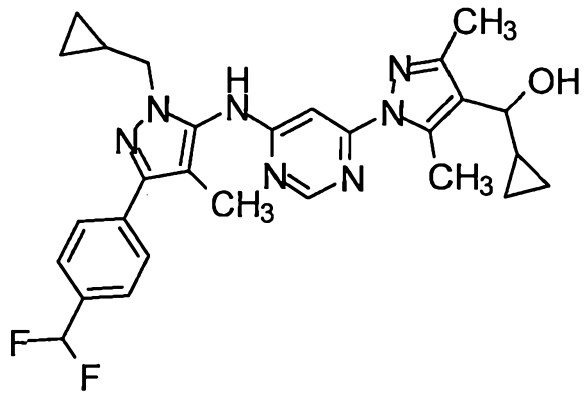
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，229 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (76.1 mg，275 μmol)、苯酚鈉(29.3 mg，252 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.29 mg，6.87 μmol)、XantPhos (7.27 mg，13.7 μmol)溶於1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 60 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次，合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 12%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後以製備性 TLC 純化(環己烷:醋酸乙酯 1:1) 產生 30.0 mg (100% 純度，29%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.13 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：2.010 (10.85), 2.071 (2.91), 2.308 (1.10), 2.756 (3.97), 3.163 (0.42), 3.173 (0.45), 3.664 (3.97), 3.891 (16.00), 3.926 (0.14), 6.890 (1.36), 6.907 (1.39), 7.977 (0.56), 7.981 (0.61), 7.994 (0.56), 7.999 (0.56), 8.435 (1.03), 8.439 (1.03), 8.553 (0.26), 9.626 (0.28).

實施例 495

環丙基{1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}甲醇



將消旋的環丙基{1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}甲醇 (139.2 mg，270 μMol)樣本使用掌性 SFC (管柱：AD-H 5 μ 250x20mm，溫度：40°C，流速：80 mL/min，波長：210 nM，溶劑：87% 二氧化碳/13% 乙醇)分離，產生 35.80 mg 第二洗提鏡像異構物，將其進一步以製備性 HPLC 純化(方法 6)，產生 25.3 mg 所欲之產物(18%，來自外消旋物)。

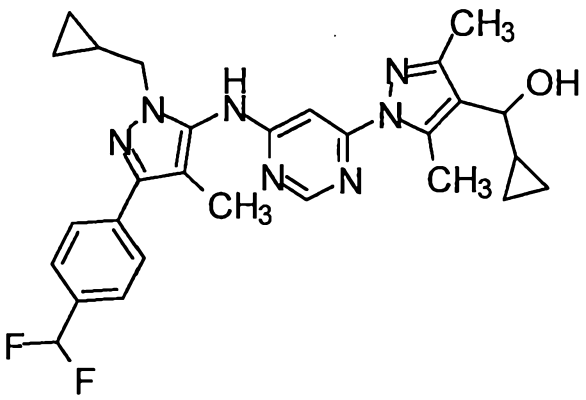
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.02 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 520 $[M+H]^+$

掌性 SFC (Daicel AD，等強度 二氧化碳/乙醇 80/20)：Rt = 2.82 分鐘，96.8%ee

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (2.26), 0.006 (1.45), 0.116 (0.66), 0.123 (0.68), 0.133 (0.75), 0.141 (0.56), 0.304 (1.99), 0.314 (2.18), 0.332 (0.71), 0.342 (0.77), 0.350 (1.00), 0.364 (1.14), 0.370 (0.95), 0.380 (0.77), 0.389 (0.53), 0.432 (2.06), 0.449 (2.09), 0.485 (0.49), 0.496 (0.75), 0.502 (0.70), 0.512 (0.61), 1.077 (0.54), 1.091 (1.07), 1.105 (0.53), 1.185 (0.92), 1.194 (1.09), 1.200 (1.16), 1.210 (1.24), 1.224 (0.65), 2.047 (13.70), 2.252 (1.62), 2.628 (16.00), 3.325 (0.60), 3.377 (0.54), 3.390 (0.53), 3.854 (1.62), 3.868 (1.53), 3.960 (0.75), 3.969 (0.73), 4.962 (1.58), 4.968 (1.53), 6.964 (1.23), 7.076 (2.67), 7.188 (1.09), 7.637 (2.52), 7.654 (2.89), 7.846 (2.11), 7.862 (1.79), 8.458 (0.46), 9.374 (0.44).

實施例 496

環丙基{1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}甲醇



將消旋的環丙基{1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[4-(二氟甲基)苯基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基}甲醇 (139.2 mg，270 μMol)樣本使用掌性 SFC (管柱：AD-H 5 μ 250x20mm，溫度：40°C，流速：80 mL/min，波長：210 nM，溶劑：87% 二氧化碳/13% 乙醇)分離，產生 35.80 mg 第一洗提鏡像異構物，將其進一步以製備性 HPLC 純化(方法 6)，產生 19.2 mg of 所欲之產物(14%，來自外消旋物)。

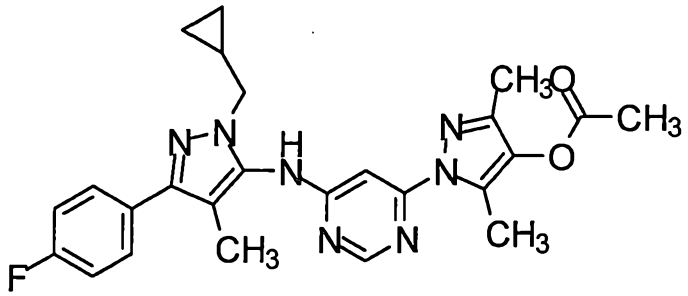
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.02 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 520 $[M+H]^+$

掌性 SFC (Daicel AD，等強度 二氧化碳/乙醇 80/20)：Rt = 2.48 分鐘，>99.5%ee

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (2.01), 0.006 (1.31), 0.116 (0.64), 0.123 (0.65), 0.133 (0.76), 0.141 (0.55), 0.304 (1.96), 0.314 (2.17), 0.332 (0.71), 0.342 (0.76), 0.350 (1.01), 0.364 (1.16), 0.370 (0.96), 0.380 (0.76), 0.389 (0.52), 0.433 (2.05), 0.449 (2.10), 0.485 (0.49), 0.496 (0.72), 0.502 (0.69), 0.513 (0.60), 1.185 (0.89), 1.194 (1.07), 1.200 (1.12), 1.210 (1.24), 1.225 (0.64), 2.047 (13.30), 2.251 (1.59), 2.629 (16.00), 2.690 (1.11), 3.855 (1.58), 3.868 (1.54), 3.960 (0.74), 3.970 (0.72), 4.962 (1.61), 4.968 (1.56), 6.964 (1.24), 7.076 (2.70), 7.188 (1.11), 7.637 (2.50), 7.654 (2.90), 7.846 (2.08), 7.862 (1.80), 8.459 (0.47), 9.373 (0.44).

實施例 497

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 醋酸酯



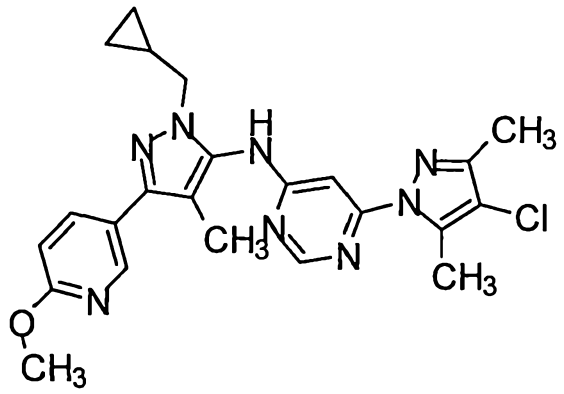
在氬氣壓下，將 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(418 mg，1.70 mmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基醋酸酯(500 mg，1.87 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(46.8 mg，51.1 μmol)及 XantPhos (59.2 mg，102 μmol)懸浮於 1,4-二噁烷(4 mL)，反應混合物以 Ar 除氣 5 分鐘。添加苯酚鈉(218 mg，1.87 mmol)並將反應混合物再次除氣 1 分鐘，反應混合物於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋，在矽藻土上過濾並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，產生所欲之產物(118 mg，14%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.47 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.120 (0.43), -0.007 (4.19), 0.007 (3.01), 0.116 (0.43), 0.300 (1.18), 0.424 (1.29), 0.440 (1.40), 1.190 (0.54), 2.008 (7.73), 2.072 (8.59), 2.220 (0.43), 2.321 (6.87), 2.358 (1.18), 2.362 (1.18), 2.486 (16.00), 2.635 (1.07), 3.830 (0.86), 7.256 (1.18), 7.274 (2.47), 7.291 (1.29), 7.732 (0.97).

實施例 498

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[1-(環丙基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



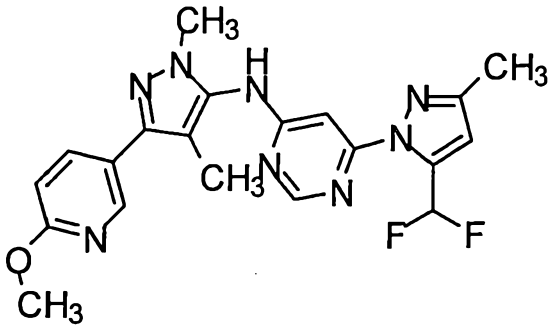
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，194 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (56.5 mg，232 μmol)、苯酚鈉(24.7 mg，213 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.32 mg，5.81 μmol)、XantPhos (6.14 mg，11.6 μmol)溶於 1,4-二噁烷(920 μl)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 7%至 60% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 61.1 mg (100% 純度，68%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.40 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.122 (0.10), -0.009 (1.05), 0.114 (0.10), 0.289 (1.11), 0.299 (1.15), 0.421 (1.19), 0.437 (1.22), 1.176 (0.34), 1.182 (0.33), 1.191 (0.52), 1.205 (0.32), 1.999 (7.55), 2.208 (0.99), 2.645 (10.17), 3.826 (0.94), 3.839 (0.91), 3.895 (16.00), 6.898 (1.33), 6.915 (1.37), 8.003 (0.46),

實施例 499

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



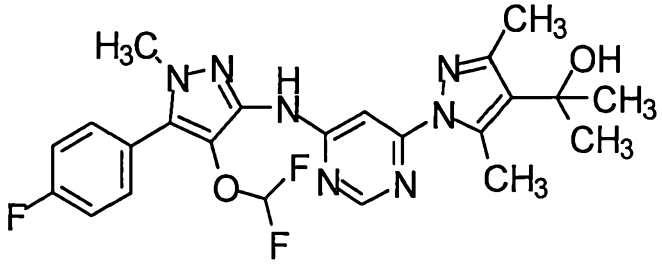
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，229 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (67.2 mg，275 μmol)、苯酚鈉(29.3 mg，252 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.29 mg，6.87 μmol)、XantPhos (7.27 mg，13.7 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 60 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 12%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生 60.5 mg (90% 純度，56%產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.94 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.51), 2.012 (9.87), 2.288 (1.10), 2.700 (0.24), 3.664 (3.61), 3.704 (0.27), 3.894 (16.00), 3.928 (0.36), 6.787 (1.36), 6.894 (1.28), 6.911 (1.32), 7.709 (0.68), 7.818 (1.38), 7.926 (0.60), 7.988 (0.47), 8.004 (0.46), 8.444 (0.89), 8.503 (0.26), 9.594 (0.36).

實施例 500

2-[1-(6-{[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇



在氬氣壓下，將 1-(6-{[4-(二氟甲氧基)-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(119 mg，237 μmol)溶於四

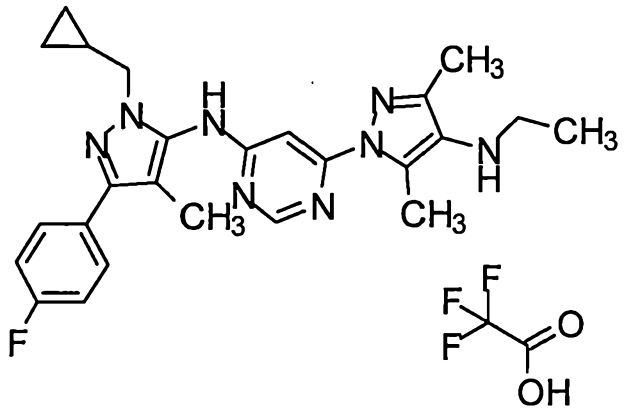
氫呋喃，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加氯(甲基)鎂(395 µl，3.0 M，1.2 mmol)溶液 15 分鐘，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 6 小時。添加另一份氯(甲基)鎂(395 µl，3.0 M, 1.2 mmol)，並使反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物以添加水及鹽酸水溶液(0.5 ml，2 N)小心淬熄。以醋酸乙酯(3x)萃取並將合併的有機相萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 100/0 至 0/100)，在由乙腈/水凍乾後產生所欲之產物(19 mg，16%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.27 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 486 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.47), 1.475 (16.00), 2.289 (8.05), 2.726 (8.49), 3.696 (0.63), 3.721 (9.06), 4.852 (2.05), 6.647 (0.71), 6.795 (1.36), 6.942 (0.59), 7.286 (1.03), 7.383 (1.17), 7.387 (0.42), 7.401 (2.41), 7.405 (0.51), 7.415 (0.47), 7.419 (1.31), 7.584 (1.34), 7.588 (0.62), 7.595 (1.49), 7.601 (1.27), 7.608 (0.53), 7.612 (1.11), 8.463 (1.90), 8.465 (1.78), 9.494 (0.78).

實施例 501

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[4-(乙基胺基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺三氟醋酸酯



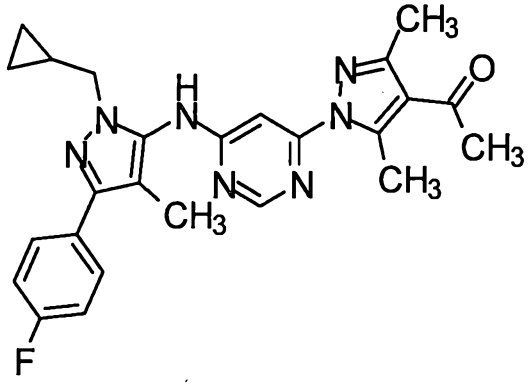
[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]{6-[4-(乙基胺基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基甲酸三級丁酯(24.0 mg，42.8 µmol)溶於二氯甲烷(760 µL)，並添加三氟醋酸 (760 µL)。反應混合物於周圍溫度攪拌 20 分鐘，濃縮反應混合物並將殘質再溶於二氯甲烷並濃縮 (3 循環)。然後將殘質再溶於乙腈/水，並凍乾產生所欲之產物的 TFA 鹽(26 mg，94%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.20 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 461 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.84), 0.006 (0.39), 0.297 (2.61), 0.424 (2.83), 0.440 (2.81), 0.852 (0.19), 1.122 (0.40), 1.136 (0.79), 1.161 (2.69), 1.175 (5.17), 1.190 (3.20), 1.235 (0.82), 1.322 (0.21), 1.649 (0.70), 2.005 (16.00), 2.069 (0.31), 2.280 (1.57), 2.363 (0.45), 2.371 (0.43), 2.428 (0.31), 2.637 (0.42), 2.651 (0.79), 2.698 (11.97), 2.969 (0.31), 2.995 (0.20), 3.207 (1.43), 3.829 (2.41), 3.842 (2.28), 6.994 (0.50), 7.096 (0.61), 7.198 (0.59), 7.260 (2.25), 7.278 (4.59), 7.295 (2.65), 7.729 (2.20), 8.513 (0.39), 9.493 (0.31).

實施例 502

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙酮



在氬氣壓下將 1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(375 mg，766 μmol)溶於四氫呋喃 (3.0 ml，37 mmol)，並將所產生的溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴(甲基)鎂(890 μl，3.0 M 於二乙醚，2.7 mmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 2 小時。添加額外 3.5 當量之溴(甲基)鎂(890 μl，3.0 M 於二乙醚，2.7 mmol)，並攪拌另一小時，混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機相於 Extrelut NT3 上乾燥，並將殘質以快速層析純化 (管柱：SNAP Ultra 10 g，溶劑：90% 二氯甲烷/10% 醋酸乙酯至 100% 醋酸乙酯)，產生 61.1 mg (17%)所欲產物之副產物 2-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]丙-2-醇。

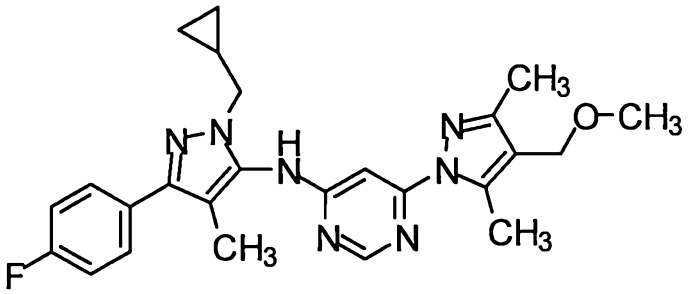
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.09 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.58), 0.008 (0.60), 0.296

(1.18), 0.308 (1.25), 0.427 (1.23), 0.447 (1.24), 1.074 (0.48), 1.091 (0.97), 1.109 (0.49), 1.200 (0.50), 1.276 (3.67), 1.293 (3.71), 1.459 (16.00), 1.475 (1.33), 1.994 (0.42), 2.010 (6.96), 2.273 (8.60), 2.283 (0.89), 2.421 (1.02), 2.435 (1.01), 2.464 (4.05), 2.639 (8.80), 2.770 (0.64), 2.889 (4.72), 3.375 (0.50), 3.392 (0.48), 3.544 (1.18), 3.557 (1.25), 3.565 (1.24), 3.580 (1.18), 3.834 (1.07), 3.851 (1.01), 4.826 (3.29), 5.334 (0.60), 5.350 (0.58), 7.149 (1.69), 7.168 (2.05), 7.171 (1.91), 7.194 (1.31), 7.212 (0.71), 7.251 (1.27), 7.274 (2.31), 7.296 (1.20), 7.368 (1.51), 7.389 (1.89), 7.408 (1.03), 7.711 (0.79), 7.725 (1.00), 7.746 (0.71).

實施例 503

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[4-(甲氧基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



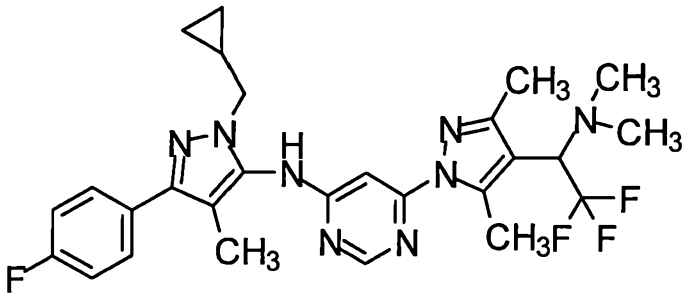
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(52.9 mg，216 μmol)及 4-氯-6-[4-(甲氧基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(60.0 mg，237 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(0.86 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(5.93 mg，6.48 μmol)及 XantPhos (7.49 mg，13.0 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(27.6 mg，237 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，並進一步以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度)，產生所欲之產物(44 mg，44%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.20 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.295 (2.29), 0.304 (2.32), 0.425 (2.42), 0.441 (2.42), 1.161 (0.89), 1.176 (1.81), 1.183 (0.73), 1.190 (1.34), 1.198 (1.02), 1.207 (0.60), 1.212 (0.60), 1.989 (3.02), 2.009 (13.46), 2.184 (2.04), 2.632 (16.00), 2.664 (0.41), 3.216 (11.51), 3.354 (0.51), 3.830 (2.00), 3.843 (1.91), 4.023 (0.64), 4.038 (0.64), 4.250 (4.36), 7.256 (2.10), 7.274 (4.20), 7.292 (2.23), 7.719 (1.34), 7.730 (1.81), 7.746 (1.24), 8.473 (0.51), 9.387 (0.48).

實施例 504

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{4-[(±)-1-(二甲基胺基)-2,2,2-三氟乙基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺(外消旋物)



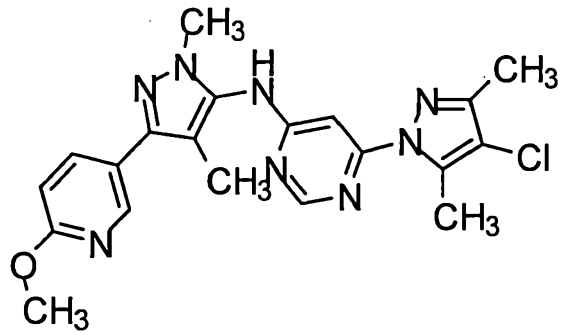
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(5.14 mg，21.0 μmol)及(±)-1-[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-2,2,2-三氟-N,N-二甲基乙胺(外消旋物，7.00 mg，21.0 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(0.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(580 μg，0.63 μmol)及 XantPhos (730 μg，1.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(2.68 mg，23.1 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，濃縮反應混合物，殘質以快速管柱層析純化(KP Sil 10g，環己烷/醋酸乙酯 95/5 至 20/80)，產生所欲之產物(1.9 mg，15%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.64 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 541 $[M-H]^-$

^{1}H NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm：0.30 (br d, *J*=2.93 Hz, 2 H), 0.44 (br d, *J*=7.89 Hz, 2 H), 1.16 - 1.23 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.16 – 2.29 (m, 9 H), 2.70 (s, 3 H), 3.84 (br s, 2 H), 3.99 - 4.19 (m, 1 H), 7.21 – 7.36 (m, 3 H), 7.70 – 7.78 (m, 2 H), 8.34 - 8.69 (br s, 1 H) 9.29 - 9.71 (br s, 1 H).

實施例 505

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



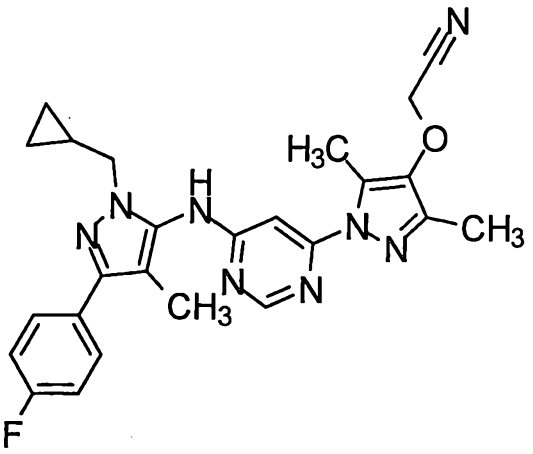
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，229 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (66.8 mg，275 μmol)、苯酚鈉(29.3 mg，252 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(6.29 mg，6.87 μmol)、XantPhos (7.27 mg，13.7 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 12%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後藉由製備性 HPLC 純化(方法 1)產生 44.8 mg (100% 純度，46% 產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (1.47), 0.006 (0.98), 2.008 (11.85), 2.216 (1.62), 2.648 (11.45), 3.660 (5.35), 3.894 (16.00), 5.754 (1.20), 6.892 (1.51), 6.909 (1.54), 7.981 (0.62), 7.985 (0.63), 7.998 (0.61), 8.003 (0.59), 8.439 (1.17), 8.443 (1.14), 9.513 (0.46).

實施例 506

{[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]氧基}乙腈



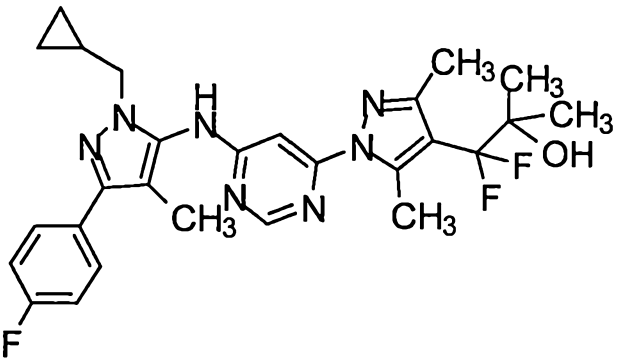
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，408 μmol)、{[1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]氧基}乙腈 (118 mg，448 μmol)及苯酚鈉(52.1 mg，448 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.3 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(11.2 mg，12.2 μmol)及 XantPhos (14.2 mg，24.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋，於矽藻土上過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(81 mg，40%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.15 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.291 (1.98), 0.300 (2.04), 0.423 (2.14), 0.439 (2.19), 1.167 (0.33), 1.176 (0.59), 1.182 (0.59), 1.191 (0.88), 1.201 (0.54), 1.206 (0.57), 1.216 (0.28), 2.006 (12.47), 2.215 (1.62), 2.363 (0.21), 2.598 (16.00), 2.637 (0.21), 3.828 (1.62), 3.841 (1.57), 4.949 (4.66), 7.257 (1.80), 7.275 (3.50), 7.293 (1.88), 7.345 (0.70), 7.378 (0.77), 7.463 (1.11), 7.465 (1.06), 7.477 (0.67), 7.720 (1.16), 7.731 (1.55), 7.784 (0.70), 7.792 (0.59), 7.796 (0.64), 7.806 (0.54), 7.811 (0.59), 7.816 (0.59), 8.472 (0.39), 9.415 (0.33).

實施例 507

1-[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1,1-二氟-2-甲基丙-2-醇



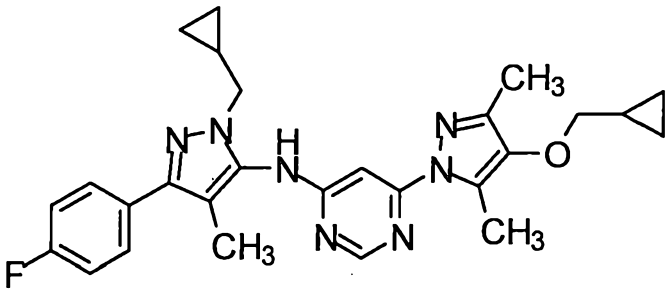
在氫氣壓下，將[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基](二氟)醋酸乙酯(30.0 mg，55.6 μmol)溶於四氫呋喃，並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴化(甲基)鎂(280 μl，1.0 M，280 μmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 35 分鐘。將反應混合物以添加 Na2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄，並以醋酸乙酯(3x)萃取。將合併的有機萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，將殘質溶解靜置隔夜，將有機相輕輕倒出並濃縮，將殘質溶於四氫呋喃並將溶液冷卻至 0°C。逐滴添加溴化(甲基)鎂(280 μl，1.0 M，280 μmol)溶液，並將反應混合物於周圍溫度攪拌 20 分鐘。將反應混合物以添加 Na2EDTA 水溶液(10%)小心淬熄並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，產生所欲之產物(8 mg，26% 產率)。

LC-MS (方法 9)：R_t = 1.15 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.298 (3.18), 0.431 (3.65), 0.444 (3.68), 0.853 (0.30), 1.119 (0.44), 1.162 (1.09), 1.176 (1.81), 1.188 (2.04), 1.197 (2.63), 1.219 (15.64), 1.258 (0.89), 1.299 (0.36), 1.500 (0.17), 1.645 (0.23), 1.991 (1.89), 2.011 (16.00), 2.116 (0.17), 2.176 (0.58), 2.254 (1.50), 2.388 (0.20), 2.618 (0.20), 2.687 (13.68), 3.838 (2.24), 4.023 (0.44), 4.035 (0.44), 4.047 (0.17), 5.324 (2.56), 5.762 (0.59), 7.265 (2.62), 7.279 (5.14), 7.293 (2.88), 7.731 (2.51), 8.492 (0.34), 9.452 (0.30), 11.232 (0.30).

實施例 508

6-[4-(環丙基甲氧基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



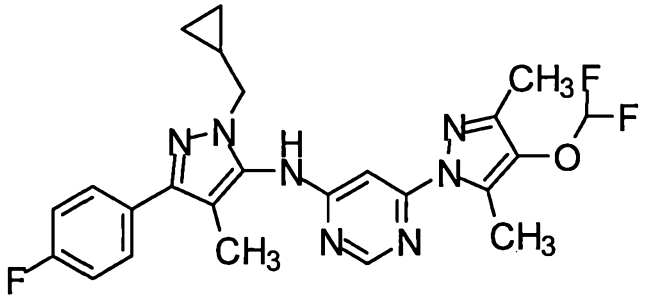
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(16.0 mg，65.2 μmol)及 4-氯-6-[4-(環丙基甲氧基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(20.0 mg，71.8 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(0.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(1.79 mg，1.96 μmol)及 XantPhos (2.26 mg，3.91 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(8.33 mg，71.8 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以醋酸乙酯稀釋，過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 6)，產生所欲之產物(2 mg，5% 產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.61 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (600 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.247 (4.98), 0.261 (0.90), 0.291 (2.70), 0.298 (2.77), 0.421 (2.92), 0.434 (3.01), 0.527 (3.45), 0.530 (3.16), 0.537 (3.51), 0.543 (2.33), 0.550 (0.69), 1.135 (1.21), 1.143 (1.25), 1.155 (0.82), 1.164 (0.59), 1.168 (0.67), 1.176 (0.94), 1.181 (0.85), 1.189 (1.28), 1.197 (0.84), 1.201 (0.85), 1.233 (0.40), 2.000 (16.00), 2.161 (1.42), 2.181 (11.17), 2.388 (0.25), 2.579 (10.35), 2.616 (0.27), 3.509 (0.18), 3.653 (2.31), 3.664 (2.31), 3.678 (3.89), 3.690 (3.62), 3.831 (1.90), 7.166 (2.91), 7.254 (2.20), 7.263 (2.58), 7.266 (3.26), 7.277 (4.08), 7.292 (2.18), 7.318 (0.59), 7.331 (1.29), 7.343 (0.77), 7.486 (1.55), 7.500 (2.15), 7.512 (1.22), 7.731 (1.87), 8.436 (0.35), 8.656 (2.69), 9.366 (0.16).

實施例 509

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



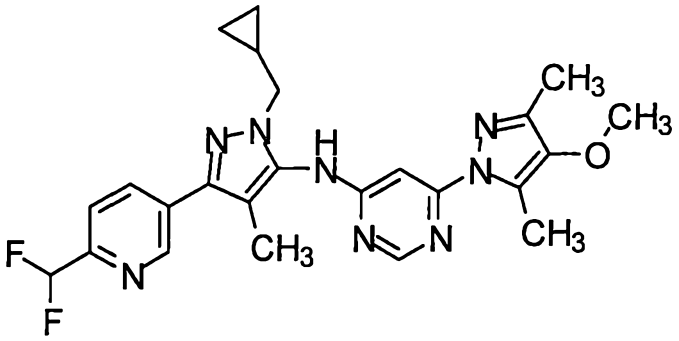
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(110 mg，447 μmol)及 4-氯-6-[4-(二氟甲氧基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶(135 mg，492 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.7 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(12.3 mg，13.4 μmol)及 XantPhos (15.5 mg，26.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(57.1 mg，492 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(93 mg，41%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.32 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.85), 0.007 (0.54), 0.292 (2.08), 0.301 (2.14), 0.424 (2.29), 0.440 (2.33), 1.163 (0.25), 1.168 (0.35), 1.177 (0.66), 1.183 (0.64), 1.193 (1.00), 1.202 (0.59), 1.208 (0.60), 1.217 (0.30), 1.223 (0.20), 2.008 (14.36), 2.175 (1.62), 2.196 (2.64), 2.577 (16.00), 2.600 (2.14), 3.831 (1.70), 3.844 (1.64), 6.873 (0.58), 6.901 (0.23), 7.020 (1.13), 7.048 (0.46), 7.166 (0.58), 7.194 (0.22), 7.239 (0.77), 7.241 (0.75), 7.257 (2.14), 7.261 (1.37), 7.275 (4.36), 7.292 (2.16), 7.320 (0.19), 7.335 (0.35), 7.350 (0.22), 7.487 (0.42), 7.502 (0.48), 7.519 (0.28), 7.720 (1.19), 7.732 (1.63), 7.747 (1.12), 8.491 (0.37), 8.707 (0.63), 8.709 (0.61), 9.454 (0.29).

實施例 510

N-{1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



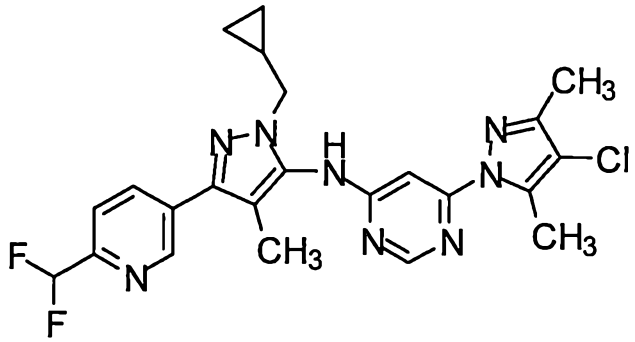
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，359 μmol)及 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(94.3 mg，395 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.87 mg，10.8 μmol)及 XantPhos (12.5 mg，21.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最終，添加苯酚鈉(45.9 mg，395 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(47.6 mg，28%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.10 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 481 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.58), 0.312 (2.35), 0.322 (2.47), 0.332 (0.71), 0.439 (2.47), 0.455 (2.54), 1.203 (0.68), 1.209 (0.66), 1.219 (1.05), 1.228 (0.61), 1.233 (0.62), 2.071 (16.00), 2.187 (2.44), 3.316 (15.94), 3.877 (2.10), 3.890 (2.03), 6.899 (1.56), 7.009 (3.41), 7.119 (1.36), 7.773 (2.37), 7.790 (2.51), 8.273 (1.11), 8.289 (1.06), 8.453 (0.66), 9.017 (2.11), 9.420 (0.60).

實施例 511

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



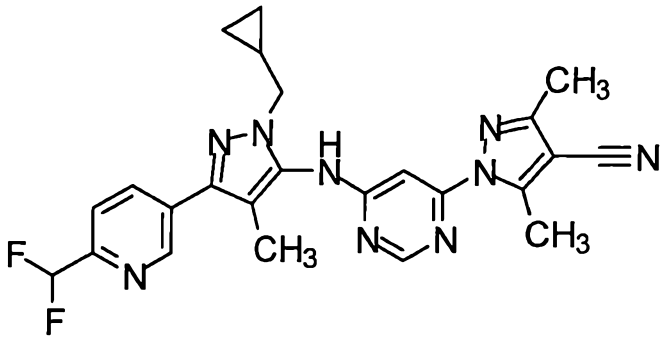
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，359 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(96.1 mg，395 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.87 mg，10.8 μmol)及 XantPhos (12.5 mg，21.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(45.9 mg，395 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(78 mg，45%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.41 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.006 (0.50), 0.007 (0.27), 0.314 (2.03), 0.324 (2.10), 0.441 (2.14), 0.457 (2.18), 1.191 (0.22), 1.196 (0.32), 1.206 (0.60), 1.211 (0.58), 1.221 (0.90), 1.231 (0.53), 1.236 (0.55), 1.245 (0.27), 1.251 (0.18), 2.074 (13.29), 2.216 (1.75), 2.264 (0.22), 2.650 (16.00), 3.880 (1.74), 3.894 (1.68), 6.899 (1.32), 7.009 (2.88), 7.119 (1.16), 7.774 (2.03), 7.790 (2.16), 8.273 (0.93), 8.289 (0.88), 8.503 (0.41), 9.017 (1.77), 9.528 (0.31).

實施例 512

1-[6-({1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈



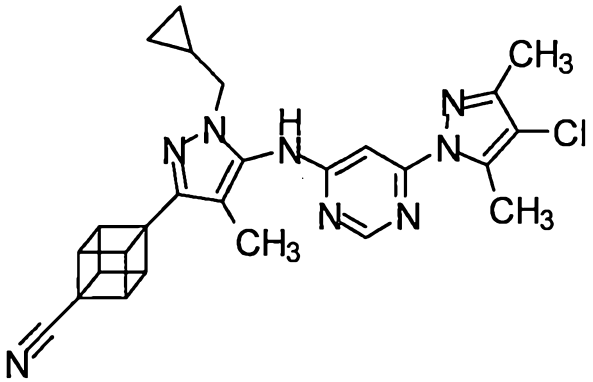
將微波小瓶充填 1-(環丙基甲基)-3-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，359 μmol)及 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈(120 mg，77 % 純度，395 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.5 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(9.87 mg，10.8 μmol)及 XantPhos (12.5 mg，21.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(45.9 mg，395 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(11 mg，6%產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.07 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 476 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.007 (0.83), 0.007 (0.48), 0.311 (2.33), 0.320 (2.38), 0.440 (2.52), 0.456 (2.56), 1.191 (0.39), 1.200 (0.72), 1.206 (0.70), 1.216 (1.06), 1.225 (0.65), 1.231 (0.65), 1.240 (0.33), 1.647 (0.52), 2.071 (15.87), 2.337 (1.50), 2.799 (16.00), 3.880 (1.78), 3.893 (1.72), 6.898 (1.60), 7.008 (3.50), 7.118 (1.39), 7.371 (0.41), 7.384 (0.41), 7.395 (0.43), 7.773 (2.37), 7.789 (2.50), 8.271 (1.03), 8.286 (0.97), 8.548 (0.34), 9.013 (1.94), 9.630 (0.22).

實施例 513

4-[5-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]立方烷-1-甲腈



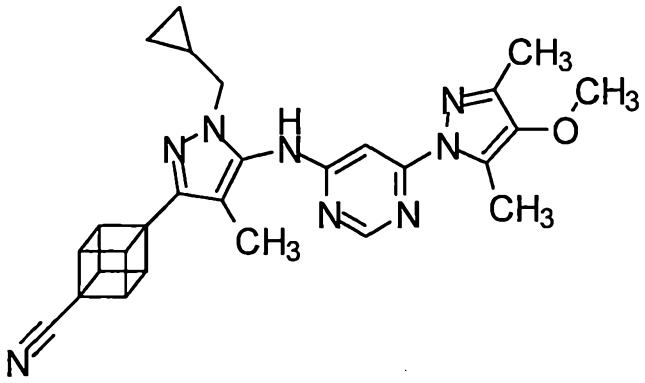
將微波小瓶充填 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]立方烷-1-甲腈 (60.0 mg，216 μmol)及 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(57.6 mg，237 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(5.92 mg，6.47 μmol)及 XantPhos (7.48 mg，12.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(27.5 mg，237 μmol)，並將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 1)，產生所欲之產物(28 mg，27%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.55 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm：0.18 - 0.27 (m, 2 H), 0.35 - 0.43 (m, 2 H), 1.07 - 1.17 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.72 (d, *J*=6.86 Hz, 2 H), 4.25 - 4.35 (m, 3 H), 4.36 - 4.45 (m, 3 H), 8.47 (br s, 1 H), 9.18 - 9.60 (br s, 1 H).

實施例 514

4-[1-(環丙基甲基)-5-{[6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲基-1H-吡唑-3-基]立方烷-1-甲腈



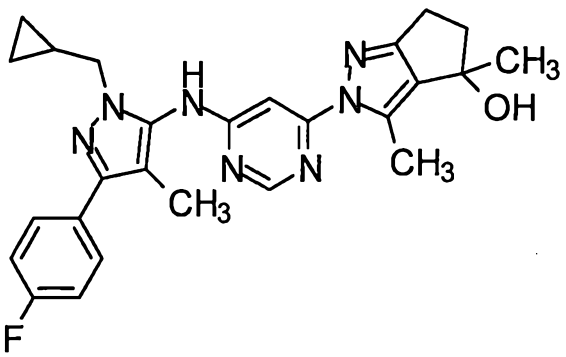
將微波小瓶充填 4-[5-胺基-1-(環丙基甲基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]立方烷-1-甲腈 (50.0 mg，180 μmol)及 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (47.2 mg，198 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.0 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(4.93 mg，5.39 μmol)及 XantPhos (6.24 mg，10.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(22.9 mg，198 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 1)，產生所欲之產物(28 mg，33%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.39 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 481 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm：0.22 (q, *J*=4.83 Hz, 2 H), 0.36 - 0.41 (m, 2 H), 1.08 - 1.16 (m, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.67 - 3.73 (m, 5 H), 4.29 - 4.33 (m, 3 H), 4.38 - 4.43 (m, 3 H), 8.42 (br s, 1 H), 9.24 (br s, 1 H).

實施例 515

2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IA 5 μm，250x20 mm，50°C，流速：15 mL/min，等強度 乙醇/正庚烷 80/20 + 0.2% 二乙胺，每 13 分鐘注入 0.15 mL)，由分離 2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇 (外消旋物 293 mg 溶於乙醇/乙腈 5:2, 7 mL) 消旋的樣本之鏡像異構物獲得，產生標題化合物之第一洗提鏡像異構物 (133 mg，45%，來自外消旋物)。在濃縮期間觀察到

部分減少，將化合物以快速管柱層析再純化(SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 80/20 至 0/100)，產生所欲之產物(70 mg，基於外消旋物之 24% 產率)。

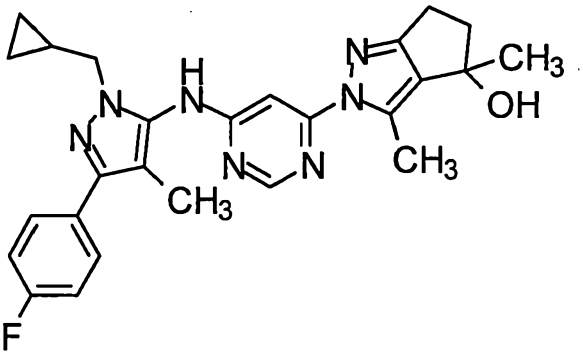
LC (Daicel Chiralpak IA-3 3 μm, 50 mm x 4.6 mm，1 mL/min 正庚烷/EtOH 80/20 + 0.2% 二乙胺)：R_t = 1.42 分鐘，鏡像異構物過量 = 93.4%

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.33 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 472 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.120 (0.41), -0.007 (4.38), 0.006 (3.18), 0.116 (0.41), 0.285 (1.47), 0.293 (1.52), 0.415 (1.65), 0.430 (1.68), 1.167 (0.48), 1.175 (0.53), 1.181 (0.72), 1.189 (0.47), 1.196 (0.46), 1.470 (5.78), 1.988 (0.36), 2.006 (13.90), 2.304 (1.23), 2.362 (0.22), 2.519 (0.59), 2.523 (0.55), 2.635 (0.34), 2.655 (16.00), 2.690 (0.37), 3.828 (1.58), 3.842 (1.53), 5.027 (2.54), 7.255 (1.98), 7.259 (0.77), 7.273 (4.05), 7.287 (0.82), 7.291 (2.12), 7.724 (1.08), 7.736 (1.45), 7.752 (1.03), 8.469 (0.43), 9.359 (0.53).

實施例 516

2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇



藉由製備性 HPLC (Daicel Chiralpak IA 5 μm，250x20 mm，50°C，流速：15 mL/min，等強度 乙醇/正庚烷 80/20 + 0.2% 二乙胺，每 13 分鐘注入 0.15 mL)，由分離 2-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,4-二甲基-2,4,5,6-四氫環戊[c]吡唑-4-醇(外消旋物 293 mg 溶於乙醇/乙腈 5:2，7 mL)消旋的樣本之鏡像異構物獲得，產生第二洗提鏡像異構物之標題化合物(130 mg，44%，來自外消旋物)。在濃縮期間觀察到部分

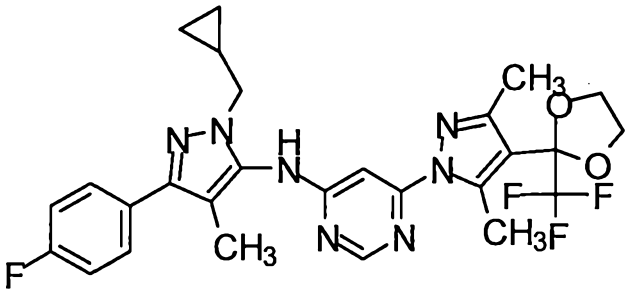
減少，將化合物以快速管柱層析再純化(SNAP Ultra 10g，環己烷/醋酸乙酯梯度 80/20 至 0/100)，產生所欲之產物(60 mg，基於外消旋物之 20%產率)。LC (Daicel Chiralpak IA-3 3 μm，50 mm x 4.6 mm，1 mL/min 正庚烷/EtOH 80/20 + 0.2% 二乙胺)：R_t = 2.72 分鐘，鏡像異構物過量 = 90.2%

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.32 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.120 (0.29), -0.007 (3.73), 0.006 (1.95), 0.117 (0.29), 0.285 (1.69), 0.293 (1.71), 0.415 (1.85), 0.431 (1.87), 1.161 (0.37), 1.167 (0.56), 1.175 (0.73), 1.182 (0.79), 1.189 (0.60), 1.196 (0.51), 1.398 (0.21), 1.470 (6.30), 1.988 (0.67), 2.007 (14.73), 2.304 (1.39), 2.362 (0.16), 2.523 (0.51), 2.655 (16.00), 2.689 (0.41), 3.829 (1.79), 3.842 (1.71), 5.028 (2.72), 7.255 (2.08), 7.273 (4.20), 7.291 (2.19), 7.725 (1.24), 7.737 (1.65), 7.753 (1.15), 8.467 (0.49), 9.361 (0.58).

實施例 517

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-{3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二噁烷-2-基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶-4-胺



在氬氣壓下，將 4-氯-6-{3,5-二甲基-4-[2-(三氟甲基)-1,3-二噁烷-2-基]-1H-吡唑-1-基}嘧啶 (1.50 g，90 % 純度，3.87 mmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(1.14 g，4.65 mmol)懸浮於二噁烷(25 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(124 mg，135 μmol)及 XantPhos (146 mg，252 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(517 mg，4.45 mmol)，並將反應混合物於 85°C 加熱隔夜同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機萃取物在硫酸鈉上乾燥並濃縮，殘質以快速管柱層析純化(SNAP

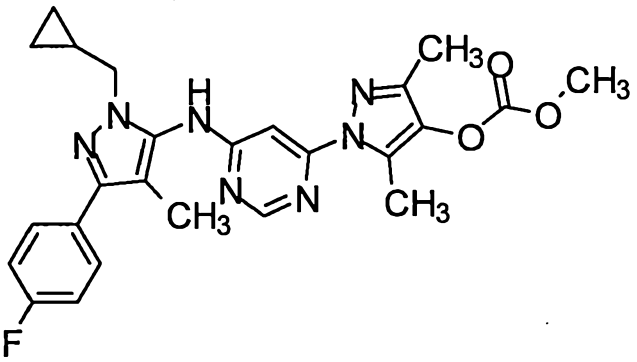
Ultra 50g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 90/10 至 20/80)，產生所欲之產物(1.24 g，57%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.61 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.16), -0.008 (1.22), 0.008 (1.31), 0.145 (0.16), 0.290 (0.95), 0.300 (1.02), 0.423 (0.92), 0.442 (1.02), 1.192 (0.41), 1.398 (16.00), 2.004 (5.83), 2.254 (0.90), 2.327 (0.86), 2.366 (0.40), 2.523 (2.64), 2.669 (0.92), 2.674 (0.71), 2.710 (0.49), 2.729 (5.38), 3.568 (0.20), 3.825 (0.82), 3.842 (0.80), 4.087 (1.05), 4.223 (1.22), 4.240 (0.32), 7.250 (0.90), 7.272 (1.83), 7.294 (0.98), 7.708 (0.61), 7.723 (0.80), 7.744 (0.56), 8.500 (0.21), 9.459 (0.17).

實施例 518

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 碳酸甲酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 碳酸甲酯(100 mg，100 % 純度，354 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(95.5 mg，389 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.1 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(6.10 mg，10.6 μmol)及 XantPhos (12.3 mg，21.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。當添加苯酚鈉(45.2 mg，389 μmol)時，將小瓶於 85°C 加熱。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法

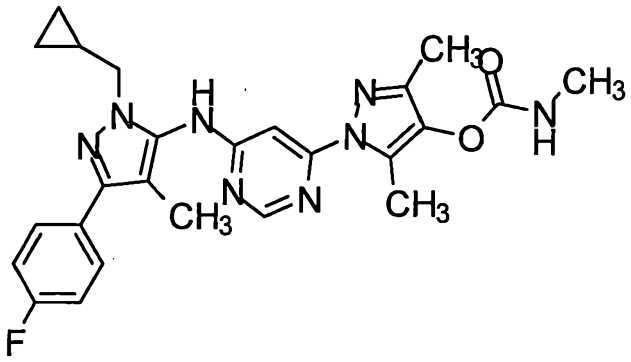
4)，產生所欲之產物(12 mg，7%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.49 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 492 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ ppm：0.25 - 0.35 (m, 2 H), 0.39 - 0.48 (m, 2 H), 1.15 - 1.25 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.06 - 2.18 (br s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.81 – 3.88 (m, 5 H), 7.24 – 7.32 (m, 2 H), 7.66 - 7.82 (m, 2 H), 8.41 - 8.62 (br s, 1 H), 9.36 - 9.55 (br s, 1 H).

實施例 519

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 甲基胺基甲酸酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 甲基胺基甲酸酯(100 mg，100 % 純度，355 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(95.8 mg，390 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.1 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(6.12 mg，10.6 μmol)及 XantPhos (12.3 mg，21.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。當添加苯酚鈉(45.3 mg，390 μmol)時，將小瓶於 85°C 加熱。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮。將殘質再溶於二甲亞碸並以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(14 mg，7%產率)。

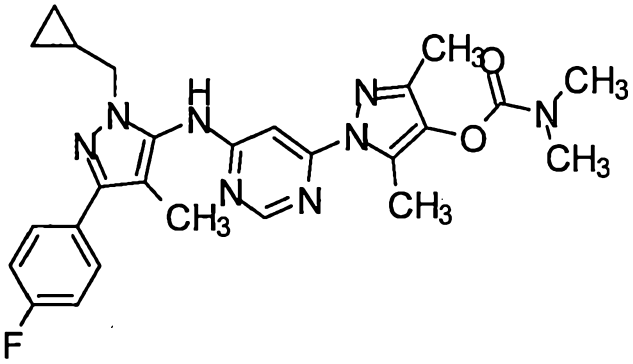
LC-MS (方法 11)：R_t = 1.34 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：-0.149 (0.52), -0.008 (4.20), 0.008 (4.20), 0.146 (0.54), 0.289 (2.45), 0.302 (2.70), 0.423 (2.53), 0.442 (2.66),

1.191 (1.08), 1.647 (1.33), 2.009 (15.09), 2.065 (2.74), 2.328 (0.67), 2.366 (0.69), 2.476 (16.00), 2.665 (7.00), 2.676 (6.88), 2.710 (0.64), 2.794 (0.42), 3.830 (2.12), 3.845 (2.04), 7.252 (2.45), 7.274 (4.84), 7.296 (2.60), 7.368 (1.00), 7.385 (0.96), 7.397 (1.21), 7.724 (2.62), 8.467 (0.69), 9.405 (0.62).

實施例 520

1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 二甲基胺基甲酸酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基 二甲基胺基甲酸酯(100 mg，100 % 純度，338 μmol)及 1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(91.2 mg，372 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.1 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(5.83 mg，10.1 μmol)及 XantPhos (11.7 mg，20.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。當添加苯酚鈉(43.2 mg，372 μmol)時，將小瓶於 85°C 加熱。將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋並以醋酸乙酯(2x)萃取。合併的有機萃取物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並濃縮。將殘質再溶於乙腈並以製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18；125*30 mm，10 μM，流速 75 mL/min，梯度乙腈/水(含 0.1% 三氟醋酸) 10/90 至 95/5)，並進一步以快速管柱層析純化 (SNAP Ultra 10 g，環己烷/醋酸乙酯 梯度 90/10 至 20/80)，產生所欲之產物(61 mg，35%產率)。

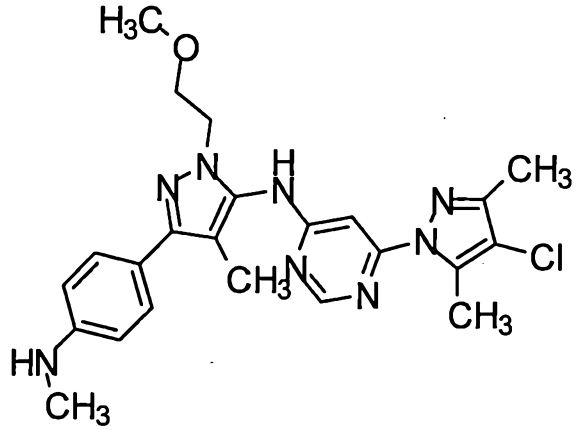
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.20 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ [ppm]：0.304 (2.88), 0.422 (2.71), 0.442

(2.88), 1.193 (1.22), 1.398 (1.90), 2.009 (16.00), 2.068 (2.92), 2.328 (1.86), 2.366 (0.75), 2.523 (5.63), 2.669 (2.00), 2.711 (0.68), 2.919 (8.95), 3.067 (9.05), 3.830 (2.24), 3.846 (2.27), 7.252 (2.44), 7.274 (5.08), 7.296 (2.78), 7.732 (2.07), 8.468 (0.85), 9.407 (0.64).

實施例 521

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-3-[4-(甲基胺基)苯基]-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，192 μmol)、4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (56.0 mg，230 μmol)、苯酚鈉(24.5 mg，211 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.28 mg，5.76 μmol)、XantPhos (6.09 mg，11.5 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.0 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以醋酸乙酯萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 19)，然後在矽凝膠上快速層析(含醋酸乙酯之環己烷梯度，管柱：Biotage SNAP Ultra)，產生 38.6 mg (100 %純度，43 %產率)所欲之產物。

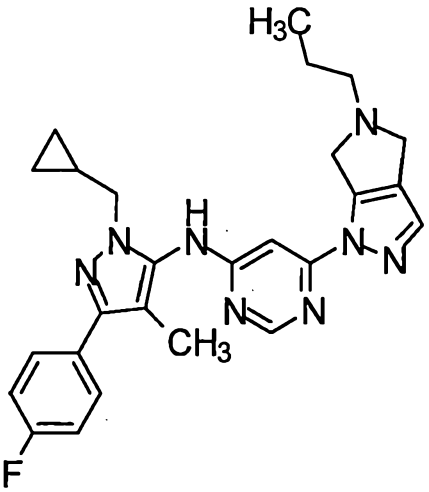
LC-MS (方法 9)：R_t = 1.14 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 465 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.954 (15.46), 2.197 (1.54), 2.643 (16.00), 2.700 (8.26), 2.710 (8.15), 3.133 (2.50), 3.620 (1.54), 3.631 (3.04), 3.643 (1.57), 4.061 (0.87), 5.738 (0.75), 5.748 (0.75), 6.585 (3.65), 6.602 (3.76),

7.425 (1.65), 7.441 (1.62), 8.497 (0.41), 9.346 (0.80).

實施例 522

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(5-丙基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)嘧啶-4-胺



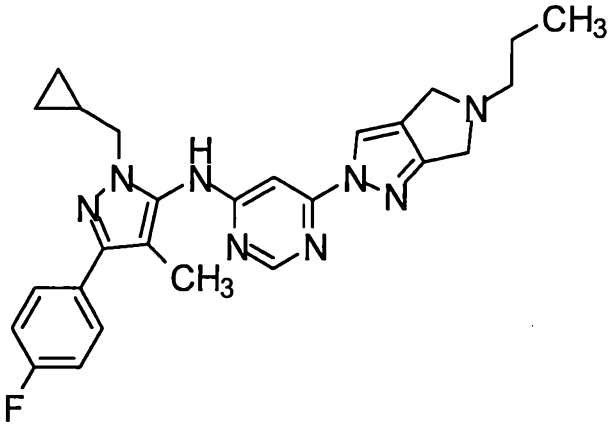
在含 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-1(4H)-基)嘧啶-4-胺(23.8 mg，55.3 μmol)及丙醛(4.0 μl，55 μmol)之四氫呋喃(500 μl)中，在氬氣壓下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.4 mg，77.4 μmol)，並將反應於室溫攪拌隔夜。然後在反應中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.4 mg，77.4 μmol)、丙醛(20 μl，275 μmol)及 2 滴醋酸，然後將反應於室溫攪拌隔夜，反應以氯化銨飽和水溶液淬熄，以醋酸乙酯萃取，然後將有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。粗產物以製備性 TLC 純化(10:1 二氯甲烷:MeOH)，產生 22.9 mg (100 % 純度，88 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.43 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：0.288 (3.03), 0.412 (3.15), 0.427 (3.10), 0.897 (4.60), 0.912 (8.68), 0.926 (4.37), 1.181 (1.27), 1.234 (1.94), 1.479 (1.60), 1.493 (2.74), 1.508 (2.64), 1.523 (1.39), 2.006 (16.00), 2.076 (0.54), 2.676 (2.32), 2.691 (3.65), 2.705 (2.17), 3.689 (3.60), 3.846 (2.72), 4.127 (5.05), 7.258 (2.44), 7.276 (4.65), 7.293 (2.59), 7.561 (0.54), 7.735 (2.90), 8.464 (0.58), 9.527 (0.62).

實施例 523

N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(5-丙基-5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)嘧啶-4-胺



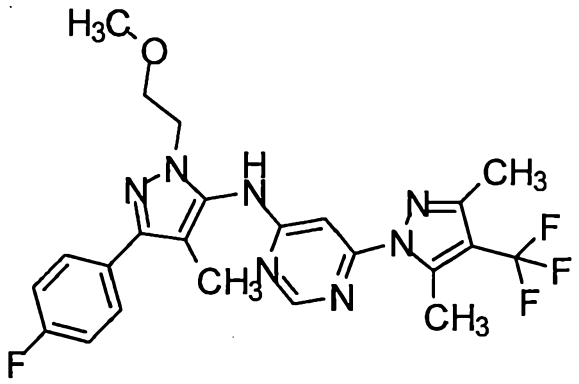
在含 N-[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(5,6-二氫吡咯並[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)嘧啶-4-胺(23.3 mg，54.1 μmol) 及丙醛 (3.9 μl，54 μmol)之四氫呋喃(500 μl)中，在氬氣壓下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.1 mg，75.8 μmol)，並將反應於室溫攪拌隔夜。然後在反應中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16.4 mg，77.4 μmol)、丙醛(20 μl，275 μmol)及 2 滴醋酸，然後將反應於室溫攪拌隔夜。反應以氯化銨飽和水溶液淬熄，以醋酸乙酯萃取，然後將有機相以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。粗產物以製備性 TLC 純化(10:1 二氯甲烷:MeOH)，產生 16.2 mg (100 % 純度，63 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.38 分鐘；MS (ESIneg)：m/z = 471 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：0.285 (1.91), 0.410 (2.15), 0.425 (2.10), 0.889 (2.29), 0.903 (4.20), 0.918 (2.25), 1.179 (0.86), 1.231 (1.16), 1.497 (1.32), 2.011 (16.00), 2.659 (1.67), 3.672 (4.33), 3.833 (2.06), 7.258 (1.99), 7.276 (3.96), 7.293 (2.09), 7.742 (1.86), 8.252 (4.32), 8.473 (0.32), 9.475 (0.48).

實施例 524

6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



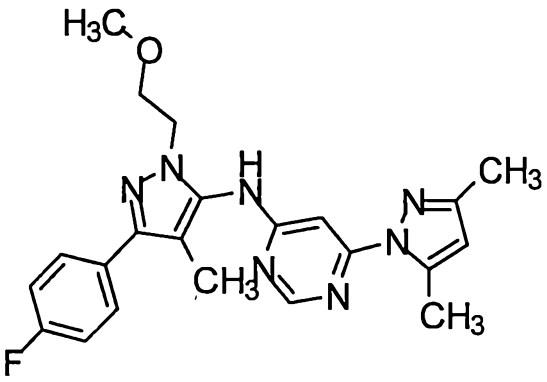
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，201 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (66.6 mg，241 μmol)、苯酚鈉(25.6 mg，221 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.51 mg，6.02 μmol)、XantPhos (6.36 mg，12.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.0 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘。冷卻的反應混合物在矽凝膠上以快速層析直接純化(梯度 2:1 至 1:1 環己烷:醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra)，產生 46.8 mg (100 % 純度，48 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.44 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：2.006 (16.00), 2.298 (1.65), 2.755 (7.55), 3.144 (3.16), 3.649 (1.81), 3.660 (3.48), 3.671 (1.83), 4.117 (1.12), 7.257 (2.11), 7.274 (4.19), 7.292 (2.23), 7.714 (1.33), 7.726 (1.79), 7.741 (1.23), 8.554 (0.44), 9.529 (0.57).

實施例 525

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基

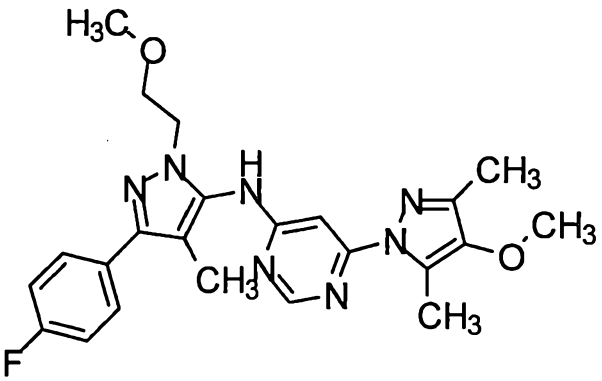
-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，201 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶(50.2 mg，241 μmol)、苯酚鈉(25.6 mg，221 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.51 mg，6.02 μmol)、XantPhos (6.36 mg，12.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.0 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘。冷卻的反應混合物在矽凝膠上以快速層析直接純化(梯度 2:1 至 1:1 環己烷:醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra)，產生 31.3 mg (100 % 純度，37 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 422 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：2.005 (16.00), 2.167 (3.34), 2.629 (14.36), 3.150 (7.07), 3.651 (2.24), 3.663 (4.46), 3.674 (2.30), 4.112 (1.64), 6.138 (2.81), 7.257 (2.22), 7.275 (4.40), 7.292 (2.33), 7.718 (1.62), 7.729 (2.12), 7.745 (1.46), 8.467 (0.97), 9.316 (2.53).

實施例 526

N-[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



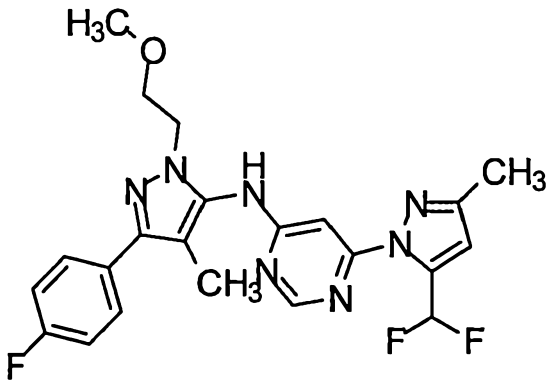
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，201 μmol)、4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (57.4 mg，241 μmol)、苯酚鈉(25.6 mg，221 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.51 mg，6.02 μmol)、XantPhos (6.36 mg，12.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.0 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物在矽凝膠上以快速層析直接純化(梯度 2:1 至 1:1 環己烷:醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra)，產生 45.7 mg (100 % 純度，50 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.13 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.525 (0.57), 2.000 (16.00), 2.177 (2.85), 3.149 (6.83), 3.648 (1.99), 3.660 (4.04), 3.671 (2.19), 3.697 (10.54), 4.110 (1.42), 7.257 (1.91), 7.274 (3.94), 7.292 (2.14), 7.716 (1.39), 7.728 (1.89), 7.744 (1.37), 8.451 (0.86), 9.304 (1.98).

實施例 527

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



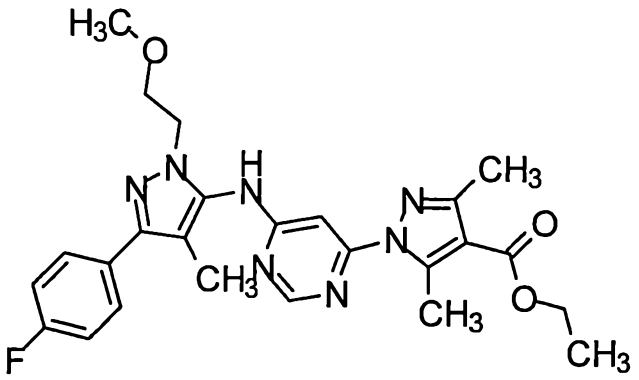
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(50.0 mg，201 μmol)、4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (58.9 mg，241 μmol)、苯酚鈉(25.6 mg，221 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(5.51 mg，6.02 μmol)、XantPhos (6.36 mg，12.0 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.0 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物在矽凝膠上以快速層析直接純化(梯度 2:1 至 1:1 環己烷:醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra)，產生 58.5 mg (100 % 純度，64 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.22 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：2.009 (16.00), 2.277 (1.64), 3.137 (2.46), 3.649 (1.96), 3.660 (3.71), 3.671 (1.97), 4.118 (1.15), 6.779 (1.98), 7.260 (1.96), 7.278 (3.80), 7.296 (2.09), 7.714 (1.79), 7.736 (1.61), 7.822 (2.70), 7.931 (1.19), 8.502 (0.48), 9.503 (0.83).

實施例 528

1-(6-{[3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



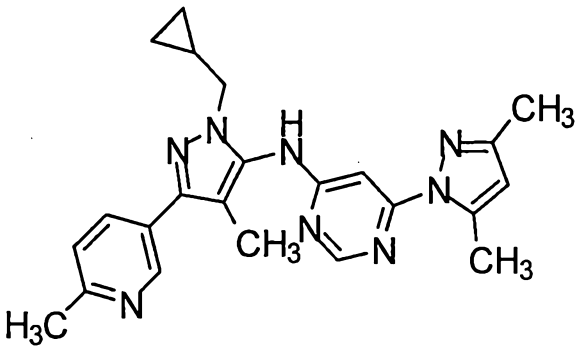
在密封的微波試管中，於氬氣下，將 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，401 μmol)、1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(135 mg，481 μmol)、苯酚鈉(51.2 mg，441 μmol)、三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.0 mg，12.0 μmol)、XantPhos (12.7 mg，24.1 μmol)溶於 1,4-二噁烷(2.0 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物在矽凝膠上以快速層析直接純化(梯度 2:1 至 1:1 環己烷:醋酸乙酯，管柱：Biotage SNAP Ultra)，產生 110 mg (100 % 純度，56 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 494 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.290 (3.34), 1.304 (6.43), 1.318 (3.18), 2.008 (16.00), 2.368 (2.06), 2.905 (11.73), 3.146 (3.49), 3.651 (2.03), 3.662 (3.88), 3.673 (2.06), 4.116 (1.39), 4.232 (1.07), 4.246 (2.94), 4.260 (2.89), 4.274 (1.01), 7.256 (2.17), 7.274 (4.38), 7.292 (2.38), 7.715 (1.47), 7.727 (2.02), 7.743 (1.44), 8.544 (0.54), 9.493 (0.86).

實施例 529

N-[1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基]-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-(6-甲基吡啶

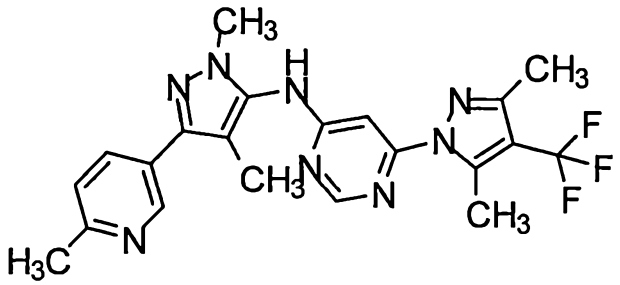
-3-基)-1H-吡唑-5-胺(60.0 mg，248 μmol)、4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (56.8 mg，272 μmol)、(31.6 mg，272 μmol), (6.80 mg，7.43 μmol)、(7.85 mg，14.9 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.2 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 30 分鐘。冷卻的反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，並將水相以醋酸乙酯萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 20%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，產生所欲之產物 53.9 mg (100 % 純度，53 %產率)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.45 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]：0.328 (0.64), 0.338 (2.58), 0.350 (2.58), 0.359 (0.73), 0.543 (0.78), 0.553 (2.09), 0.555 (2.10), 0.559 (1.02), 0.569 (2.21), 0.571 (2.01), 0.581 (0.62), 1.270 (0.53), 1.272 (0.49), 1.277 (0.51), 1.286 (0.88), 1.296 (0.48), 1.301 (0.47), 1.302 (0.47), 2.110 (16.00), 2.219 (13.40), 2.601 (15.07), 2.676 (11.82), 2.678 (11.67), 3.940 (3.06), 3.954 (3.01), 5.968 (3.03), 6.615 (0.47), 6.872 (0.69), 7.218 (1.99), 7.234 (2.08), 7.950 (1.68), 7.955 (1.68), 7.966 (1.58), 7.971 (1.59), 8.514 (4.06), 8.516 (3.98), 8.851 (2.11), 8.855 (2.07).

實施例 530

N-[1,4-二甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基]-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



在密封的微波試管中，於氬氣下，將 1,4-二甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺(45.0 mg，222 μmol)、4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶(73.9 mg，267 μmol)、苯酚鈉(28.4 mg，245 μmol)、三(二亞苯基丙

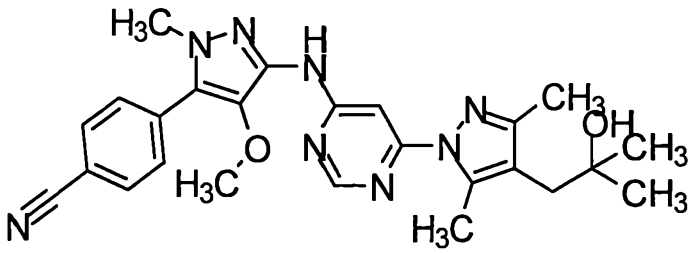
酮)二鈀(6.11 mg，6.67 μmol)、XantPhos (7.06 mg，13.3 μmol)溶於 1,4-二噁烷(1.1 ml)。將反應混合物於 90°C 加熱 45 分鐘，冷卻的反應混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌，然後將水相以二氯甲烷萃取二次。合併的有機相以硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，粗產物在矽凝膠上以快速層析純化(梯度 25%至 100% 含醋酸乙酯之環己烷，管柱：Biotage SNAP Ultra 10 g)，然後由乙腈中再結晶，產生 49.7 mg (100 % 純度，50 %產率)所欲之產物。

LC-MS (方法 9)：R_t = 0.84 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.161 (1.11), 1.175 (2.26), 1.190 (1.15), 1.989 (4.22), 2.029 (16.00), 2.309 (1.59), 2.759 (6.00), 3.351 (0.41), 3.680 (6.11), 4.023 (0.93), 4.037 (0.93), 7.316 (1.78), 7.332 (1.85), 7.925 (0.89), 7.929 (0.93), 7.941 (0.89), 7.945 (0.85), 8.741 (1.59), 8.745 (1.59), 9.640 (0.44).

實施例 531

4-[3-({6-[4-(2-羥基-2-甲基丙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



將含[1-(6-{[5-(4-氰苯基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]醋酸乙酯(177 mg，364 μmol)之四氫呋喃(14 ml，170 mmol)溶液於 0°C 以氯化(甲基)鎂(420 μl，3.0 M，1.3 mmol)處理。將混合物於周圍溫度留置隔夜，混合物以飽和酒石酸鉀鈉溶液及水稀釋，並以醋酸乙酯(3x)萃取。合併的有機物在硫酸鎂上乾燥，在減壓下濃縮並以製備性 HPLC 純化(方法 7)，產生 70.0 mg (40%)所欲之產物。

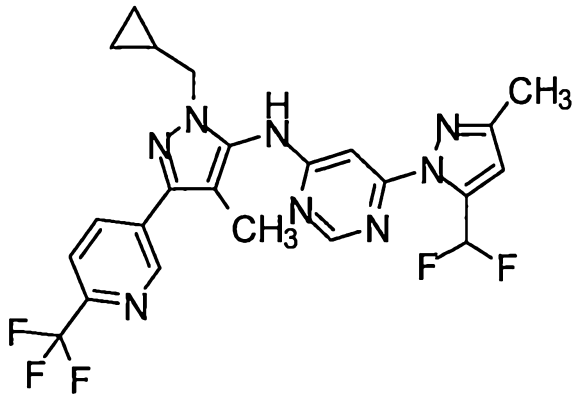
LC-MS (方法 10)：R_t = 1.67 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.090 (16.00), 2.166 (10.42), 2.432 (4.44), 2.519 (1.24), 2.524 (0.95), 2.569 (10.76), 3.565 (15.37), 3.785 (11.96),

4.237 (4.37), 7.195 (3.11), 7.197 (3.24), 7.771 (3.04), 7.792 (3.70), 8.001 (3.60), 8.022 (2.97), 8.440 (2.36), 9.371 (1.94).

實施例 532

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (105 mg，430 μmol)及 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(140 mg，472 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.2 ml，26 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.8 mg，12.9 μmol)及 XantPhos (14.9 mg，25.8 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(54.9 mg，472 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(80.0 mg，36%)。

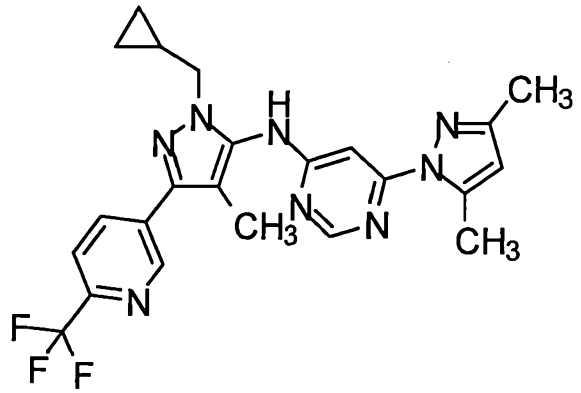
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.30 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.17), 0.008 (1.02), 0.316 (2.83), 0.327 (3.09), 0.440 (2.90), 0.460 (3.07), 1.191 (0.43), 1.203 (0.77), 1.210 (0.75), 1.222 (1.17), 1.234 (0.81), 1.240 (0.78), 1.356 (0.40), 2.093 (16.00), 2.292 (2.54), 2.300 (2.43), 2.322 (1.50), 2.328 (1.50), 2.367 (0.67), 2.524 (3.48), 2.665 (0.85), 2.670 (1.13), 2.705 (0.54), 2.710 (0.66), 3.893 (2.43), 3.909 (2.40), 6.792 (2.74), 7.684 (1.53), 7.819 (3.21), 7.955 (1.45), 7.967 (2.68), 7.987 (2.94),

8.352 (1.15), 8.372 (1.09), 8.502 (0.52), 9.107 (2.00), 9.621 (0.43).

實施例 533

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



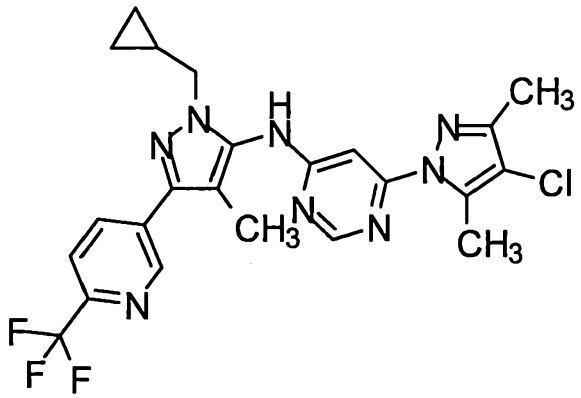
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (84.5 mg，405 μmol)及 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺 (132 mg，445 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.1 ml，25 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.1 mg，12.1 μmol)及 XantPhos (14.1 mg，24.3 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(51.7 mg，445 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(80.0 mg，42%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.25 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.59), 0.008 (0.59), 0.305 (0.60), 0.317 (2.52), 0.330 (2.85), 0.342 (0.85), 0.441 (2.48), 0.461 (2.69), 1.206 (0.67), 1.213 (0.65), 1.225 (1.05), 1.237 (0.63), 1.244 (0.63), 2.090 (16.00), 2.178 (3.82), 2.328 (0.55), 2.333 (0.40), 2.524 (1.77), 2.633 (15.04), 2.666 (0.52), 2.670 (0.67), 2.675 (0.53), 3.887 (2.67), 3.904 (2.62), 6.150 (3.09), 7.963 (2.57), 7.984 (2.87), 8.350 (1.27), 8.370 (1.17), 8.469 (0.92), 9.106 (2.29), 9.447 (0.93).

實施例 534

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



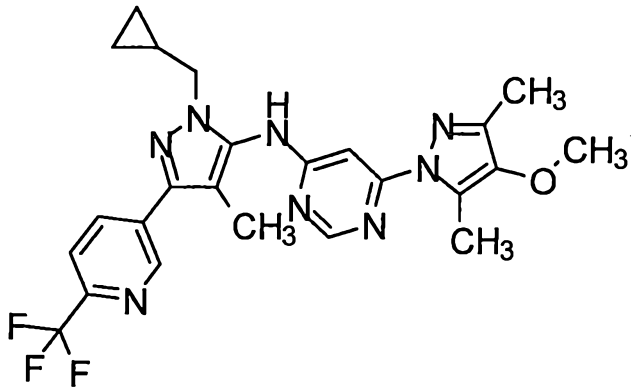
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (95.5 mg，393 μmol)及 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺 (128 mg，432 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.0 ml，24 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.8 mg，11.8 μmol)及 XantPhos (13.6 mg，23.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(50.2 mg，432 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物於管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性HPLC純化(方法5)，產生所欲之產物(115mg，54%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.52 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 503 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：0.314 (2.13), 0.327 (2.32), 0.440 (2.09), 0.460 (2.26), 1.203 (0.63), 1.222 (0.89), 1.241 (0.58), 2.089 (13.43), 2.218 (2.71), 2.229 (3.23), 2.266 (0.74), 2.329 (0.67), 2.651 (16.00), 2.671 (2.69), 2.679 (0.96), 3.886 (2.06), 3.904 (2.09), 7.237 (0.54), 7.259 (0.41), 7.278 (0.48), 7.964 (2.18), 7.985 (2.48), 8.347 (1.10), 8.367 (1.02), 8.502 (0.70), 8.719 (0.47), 9.103 (2.10), 9.549 (0.50).

實施例 535

N-{1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



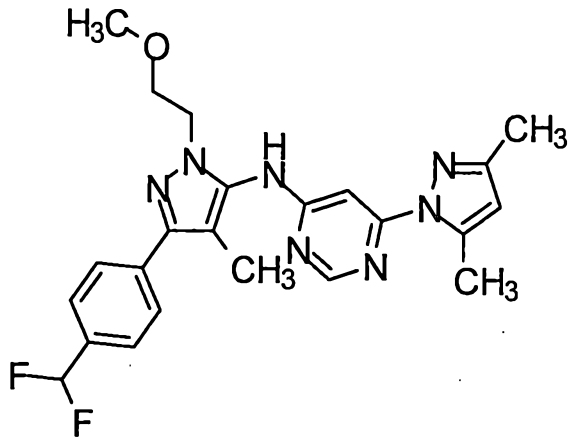
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (100 mg，420 μmol)及 1-(環丙基甲基)-4-甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(137 mg，462 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.2 ml，26 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.5 mg，12.6 μmol)及 XantPhos (14.6 mg，25.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(53.7 mg，462 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(92.0 mg，44%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.24 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：0.008 (0.47), 0.314 (2.40), 0.325 (2.70), 0.438 (2.40), 0.458 (2.60), 1.202 (0.66), 1.209 (0.63), 1.220 (0.98), 1.238 (0.63), 2.086 (16.00), 2.187 (3.69), 2.329 (0.52), 2.524 (1.60), 2.671 (0.56), 3.702 (14.04), 3.883 (2.51), 3.901 (2.45), 7.963 (2.55), 7.984 (2.81), 8.346 (1.28), 8.367 (1.17), 8.454 (1.03), 9.105 (2.42), 9.435 (0.89).

實施例 536

N-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



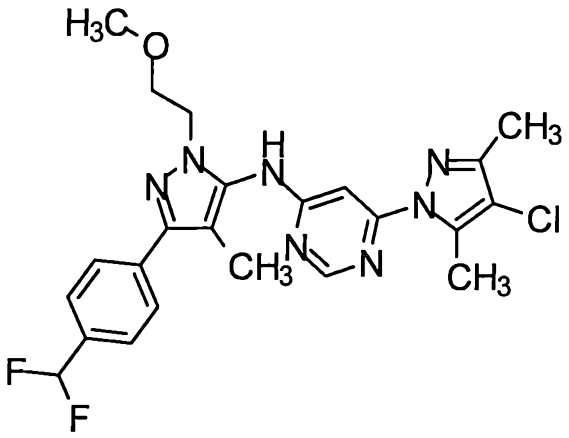
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (67.4 mg，323 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，355 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.8 ml，22 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(8.88 mg，9.69 μmol)及 XantPhos (11.2 mg，19.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(41.3 mg，355 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 60 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(66.7 mg，46%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.15 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 454 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.40), 2.044 (16.00), 2.168 (3.74), 2.188 (1.35), 2.328 (0.50), 2.524 (1.34), 2.630 (14.36), 2.653 (0.65), 2.670 (0.54), 2.675 (0.58), 3.153 (8.78), 3.171 (0.64), 3.660 (2.03), 3.674 (4.36), 3.688 (2.26), 4.136 (1.63), 6.141 (3.03), 6.937 (1.44), 7.077 (3.02), 7.217 (1.26), 7.636 (2.88), 7.656 (3.51), 7.844 (2.99), 7.863 (2.50), 8.471 (1.23), 9.339 (2.78).

實施例 537

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



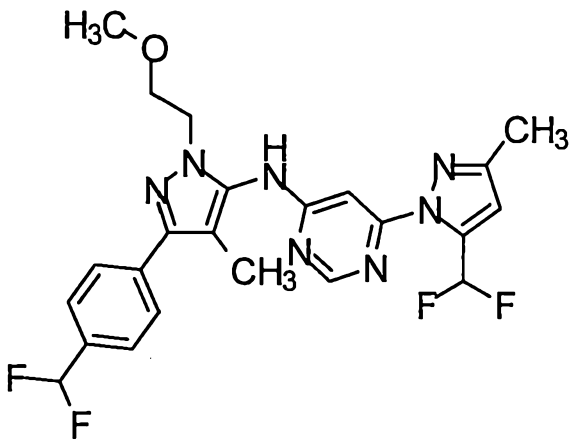
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (78.6 mg，323 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，355 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(8.88 mg，9.69 μmol)及 XantPhos (11.2 mg，19.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(41.3 mg，355 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(101 mg，64%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.44 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.074 (0.64), 1.091 (1.30), 1.109 (0.65), 2.043 (14.92), 2.207 (2.62), 2.524 (0.62), 2.648 (16.00), 3.146 (4.92), 3.168 (0.58), 3.375 (0.65), 3.392 (0.63), 3.658 (1.76), 3.672 (3.72), 3.685 (1.95), 4.139 (1.36), 6.938 (1.28), 7.078 (2.66), 7.218 (1.15), 7.636 (2.55), 7.657 (3.21), 7.843 (2.52), 7.863 (2.16), 8.507 (0.71), 9.443 (1.50).

實施例 538

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



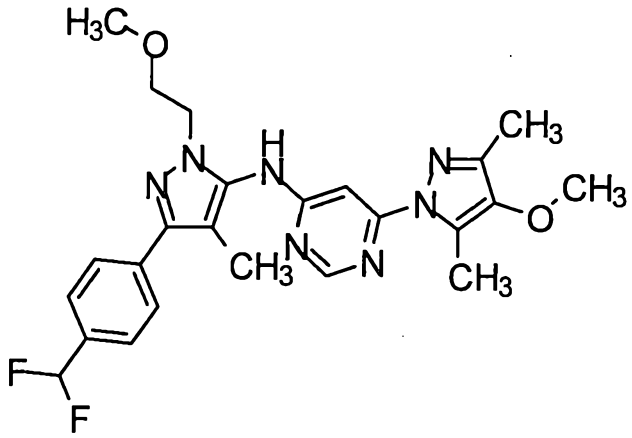
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (85.9 mg，351 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(150 mg，72 % 純度，386 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.8 ml，21 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(9.64 mg，10.5 μmol)及 XantPhos (12.2 mg，21.1 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(44.8 mg，386 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動。當轉化為完成時，將混合物再次以(9.64 mg，10.5 μmol)及(12.2 mg，21.1 μmol)處理並於 85°C 攪拌 2 小時。冷卻至周圍溫度後，添加 20 mg 苯酚鈉(0.17 mmol)並將混合物進一步於 85°C 攪拌 2 小時。混合物以製備性 HPLC 純化(方法：管柱：Reprosil C18；10 μm；125x30 mm/流速：50 ml/min/洗滌液：A = H2O (0.01% HCOOH)，B = 乙腈/梯度：0.00-5.00 分鐘 = 10% B，6.50 分鐘 = 20% B，17.0-19.75 分鐘 = 100% B，19.75-23.00 分鐘 = 90% B)，隨後以快速層析純化 (管柱：SNAP KP-Sil 10g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 88/12 至 100% 醋酸乙酯)，產生 30.2 mg (17%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.22 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 490 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.22), 0.008 (1.02), 1.988 (0.53), 2.047 (16.00), 2.278 (2.04), 2.328 (0.45), 3.139 (3.27), 3.182 (0.43), 3.568 (0.65), 3.657 (1.92), 3.671 (3.86), 3.685 (2.05), 4.143 (1.34), 6.781 (2.22), 6.939 (1.44), 7.079 (2.97), 7.219 (1.31), 7.639 (2.83), 7.659 (3.49), 7.687 (1.42), 7.823 (2.93), 7.848 (2.16), 7.868 (1.85), 7.959 (1.25), 8.503 (0.57), 9.525 (1.16).

實施例 539

N-{3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



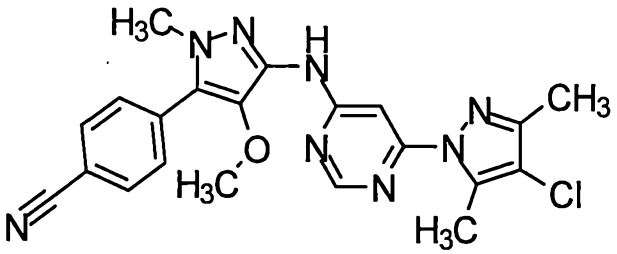
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (77.1 mg，323 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(100 mg，355 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(1.7 ml，20 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(8.88 mg，9.69 μmol)及 XantPhos (11.2 mg，19.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(41.3 mg，355 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)及隨後藉由快速層析純化(管柱：SNAP KP-Sil 10g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 88/12 至 100% 醋酸乙酯)，產生所欲之產物(55.75 mg，36%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.11 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.51), 0.008 (0.48), 1.525 (0.68), 2.038 (16.00), 2.177 (3.56), 2.328 (0.59), 2.523 (1.69), 2.670 (0.61), 3.151 (9.11), 3.171 (0.53), 3.656 (2.05), 3.670 (4.37), 3.684 (2.60), 3.697 (13.32), 4.134 (1.63), 6.936 (1.39), 7.076 (2.91), 7.217 (1.22), 7.635 (2.91), 7.655 (3.50), 7.841 (3.05), 7.861 (2.49), 8.452 (1.15), 9.325 (2.70).

實施例 540

4-(3-{[6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈



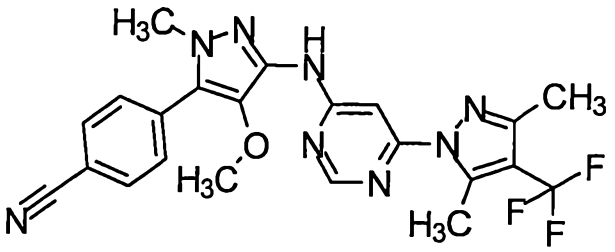
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (96.8 mg，398 μmol)及 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈 (100 mg，438 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(6.0 ml，70 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.9 mg，11.9 μmol)及 XantPhos (13.8 mg，23.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(50.9 mg，438 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 90 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(90.0 mg，49%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.14 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 435 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：2.074 (0.97), 2.215 (11.60), 2.328 (0.53), 2.642 (12.80), 2.670 (0.55), 3.560 (16.00), 3.785 (12.67), 7.226 (3.39), 7.341 (0.53), 7.382 (0.66), 7.461 (0.93), 7.465 (0.93), 7.478 (0.56), 7.772 (3.27), 7.793 (4.37), 7.814 (0.48), 7.820 (0.50), 8.004 (3.92), 8.025 (3.22), 8.490 (3.00), 9.550 (1.37).

實施例 541

4-[3-({6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈



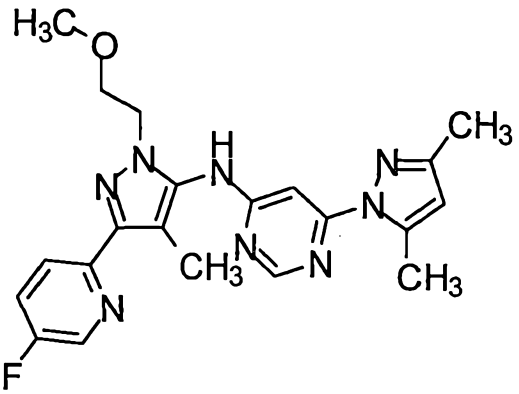
將微波小瓶充填 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (110 mg，398 μmol)及 4-(3-胺基-4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲腈(100 mg，438 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(6.0 ml，70 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.9 mg，11.9 μmol)及 XantPhos (13.8 mg，23.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(50.9 mg，438 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(45.0 mg，24%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.15 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：2.074 (1.99), 2.304 (6.31), 2.328 (0.51), 2.671 (0.40), 2.744 (6.56), 3.564 (16.00), 3.782 (13.19), 7.251 (3.38), 7.772 (3.38), 7.793 (4.07), 8.005 (4.00), 8.026 (3.27), 8.544 (2.94), 9.686 (0.91).

實施例 542

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (79.6 mg，381 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(105 mg，

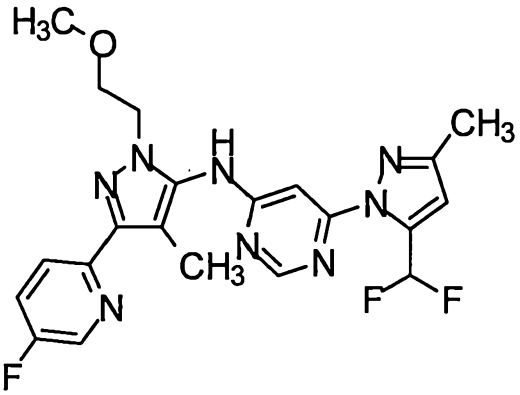
420 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.5 mg，11.4 μmol)及 XantPhos (13.2 mg，22.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(48.7 mg，420 μmol) 添加。將小瓶密封並於 85°C 加熱 60 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(48.6 mg，29%)。

LC-MS (Methdo 10)：R_t = 2.01 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.49), 0.008 (0.43), 2.142 (16.00), 2.156 (2.93), 2.228 (1.41), 2.328 (0.41), 2.524 (1.12), 2.626 (13.06), 2.664 (1.25), 2.670 (0.46), 3.146 (5.91), 3.659 (1.79), 3.673 (3.75), 3.686 (1.94), 4.147 (1.33), 6.135 (2.31), 7.752 (0.61), 7.759 (0.65), 7.774 (1.32), 7.781 (1.39), 7.796 (0.75), 7.803 (0.77), 7.982 (0.94), 7.994 (1.00), 8.004 (0.85), 8.016 (0.77), 8.464 (0.70), 8.594 (2.23), 8.601 (2.22), 9.333 (2.75).

實施例 543

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (93.3 mg，381 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (105 mg，420 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.5 mg，11.4 μmol)及 XantPhos (13.2 mg，22.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱

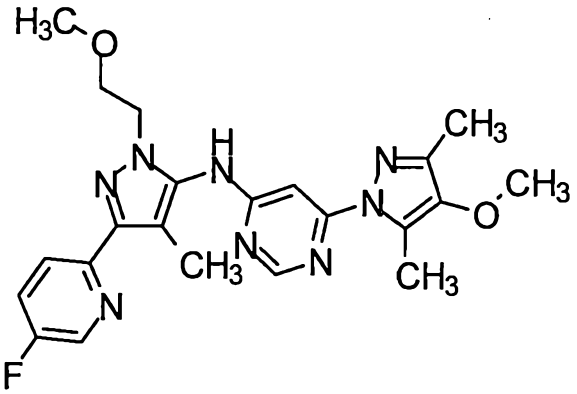
至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(48.7 mg，420 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 60 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(32.1 mg，18%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.12 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.85), 0.008 (0.66), 2.145 (16.00), 2.266 (1.41), 2.323 (0.67), 2.328 (0.82), 2.332 (0.65), 2.523 (1.95), 2.665 (0.54), 2.670 (0.74), 2.675 (0.54), 2.697 (0.51), 3.131 (2.15), 3.656 (1.57), 3.670 (3.12), 3.683 (1.69), 4.152 (1.01), 6.775 (1.77), 7.683 (1.27), 7.757 (0.44), 7.764 (0.52), 7.779 (1.04), 7.787 (1.13), 7.801 (0.66), 7.809 (0.68), 7.819 (2.62), 7.955 (1.15), 7.987 (0.66), 7.999 (0.75), 8.009 (0.70), 8.599 (1.99), 8.606 (2.02), 9.524 (1.07).

實施例 544

N-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (91.0 mg，381 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺 (105 mg，420 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.5 mg，11.4 μmol)及 XantPhos (13.2 mg，22.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(48.7 mg，420 μmol)，將小瓶密封並於 85°C

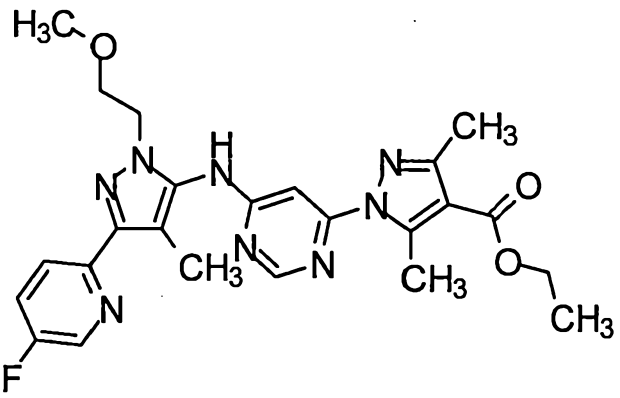
加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)及隨後以快速層析純化 (管柱：SNAP KP_Sil 10g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 88/12 至 0/100)，產生所欲之產物(70.0 mg，41%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.96 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.48), 2.041 (0.40), 2.137 (16.00), 2.166 (2.74), 2.328 (0.48), 2.524 (1.29), 2.671 (0.45), 3.145 (6.73), 3.655 (1.80), 3.670 (3.83), 3.693 (11.51), 4.143 (1.33), 7.751 (0.61), 7.759 (0.66), 7.774 (1.36), 7.781 (1.44), 7.796 (0.79), 7.803 (0.77), 7.981 (0.99), 7.993 (1.07), 8.004 (0.91), 8.015 (0.82), 8.448 (0.88), 8.594 (2.54), 8.601 (2.51), 9.320 (2.68).

實施例 545

1-(6-{[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(107 mg，381 μmol)及 3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(105 mg，420 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(10.5 mg，11.4 μmol)及 XantPhos (13.2 mg，22.9 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(48.7 mg，420 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 60 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以

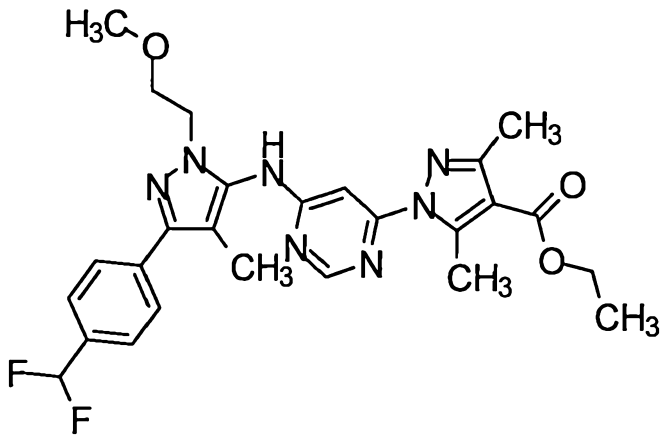
二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(82.5 mg，44%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.18 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 495 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.283 (2.98), 1.301 (6.03), 1.319 (3.03), 2.145 (16.00), 2.358 (1.75), 2.524 (1.24), 2.671 (0.44), 2.904 (12.52), 3.143 (3.24), 3.659 (1.66), 3.672 (3.33), 3.686 (1.77), 4.146 (1.24), 4.224 (0.97), 4.241 (2.70), 4.259 (2.66), 4.277 (0.92), 7.751 (0.58), 7.758 (0.66), 7.773 (1.29), 7.781 (1.38), 7.795 (0.76), 7.803 (0.74), 7.980 (0.95), 7.991 (1.03), 8.001 (0.91), 8.013 (0.80), 8.538 (0.54), 8.593 (2.56), 8.600 (2.57), 9.512 (1.17).

實施例 546

1-[6-({3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



將微波小瓶充填 1-(6-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(227 mg，808 μmol)及 3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-胺(250 mg，889 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(4.6 ml，54 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(22.2 mg，24.2 μmol)及 XantPhos (28.0 mg，48.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(103 mg，889 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 60 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以二氯甲烷(2x)萃取。合併的有機物在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(153 mg，

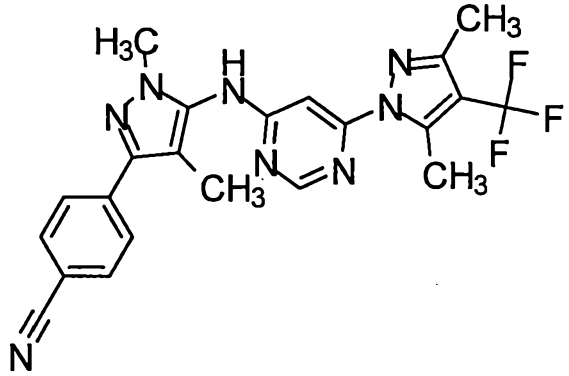
34%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.29 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.46), 1.287 (3.51), 1.304 (7.18), 1.322 (3.57), 2.046 (16.00), 2.329 (0.74), 2.333 (0.68), 2.368 (2.55), 2.524 (1.47), 2.671 (0.51), 2.908 (13.13), 3.148 (4.42), 3.651 (2.04), 3.659 (2.02), 3.673 (3.92), 3.687 (2.07), 4.143 (1.45), 4.228 (1.11), 4.245 (3.20), 4.263 (3.17), 4.281 (1.05), 6.938 (1.40), 7.077 (3.07), 7.217 (1.30), 7.342 (1.44), 7.382 (1.62), 7.461 (2.27), 7.465 (2.43), 7.478 (1.44), 7.636 (2.97), 7.656 (3.64), 7.781 (1.39), 7.790 (1.12), 7.794 (1.31), 7.807 (0.98), 7.814 (1.16), 7.821 (1.33), 7.841 (2.92), 7.861 (2.49), 8.548 (0.72), 9.518 (1.09).

實施例 547

4-[5-({6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



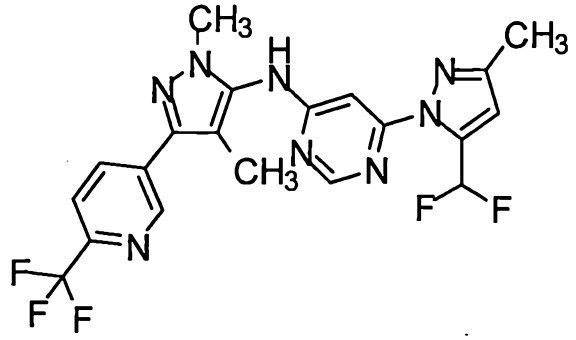
將微波小瓶充填 4-氯-6-[3,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (112 mg，95 % 純度，385 μmol)及 4-(5-胺基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲腈 (100 mg，90 % 純度，424 μmol)，並將內容物懸浮於二噁烷(1.2 mL)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(7.06 mg，7.71 μmol)及 XantPhos (8.92 mg，15.4 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘。最後，添加苯酚鈉(49.2 mg，424 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱隔夜，同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以二甲亞碸稀釋，並過濾收集沉澱固體。將固體再溶於二氯甲烷並以快速管柱層析純化(SNAP Ultra 10g，環己烷/EtOAc 梯度)，產生所欲之產物(16 mg，9%產率)。

LC-MS (方法 11)：R_t = 1.51 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.01), 0.008 (1.04), 1.235 (1.57), 1.489 (0.41), 2.076 (13.10), 2.193 (0.92), 2.285 (1.24), 2.309 (2.21), 2.759 (6.27), 3.702 (7.50), 7.896 (16.00), 8.554 (0.49), 9.670 (0.77).

實施例 548

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-{1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



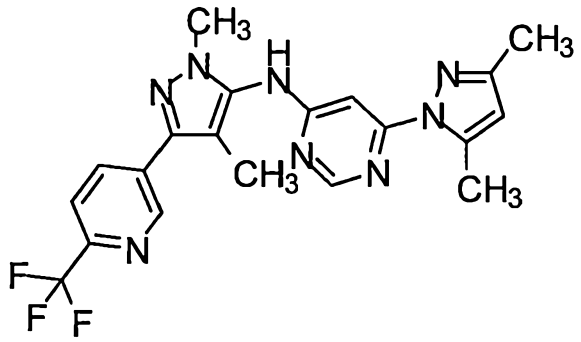
將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (108 mg，443 μmol)及 1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(125 mg，488 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.3 ml，27 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.2 mg，13.3 μmol)及 XantPhos (15.4 mg，26.6 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(56.6 mg，488 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x) 萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(83.0 mg，36%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.15 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.64), 0.008 (0.57), 1.091 (0.54), 1.647 (0.82), 2.104 (16.00), 2.295 (2.73), 3.727 (8.48), 6.796 (2.66), 7.369 (0.64), 7.385 (0.60), 7.399 (0.76), 7.685 (1.20), 7.821 (2.45), 7.959 (2.68), 7.980 (2.34), 8.337 (1.02), 8.358 (0.94), 8.512 (0.61), 9.097 (1.76), 9.673 (1.14).

實施例 549

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



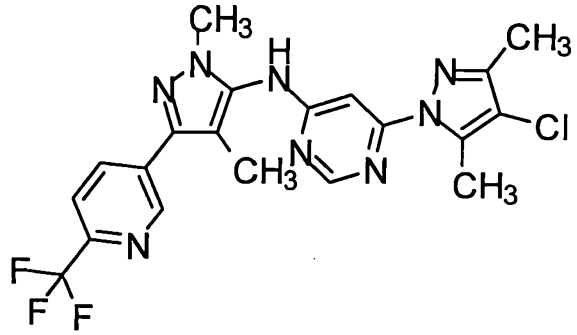
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (94.0 mg，451 μmol)及 1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(127 mg，496 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.3 ml，27 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.4 mg，13.5 μmol)及 XantPhos (15.6 mg，27.0 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(57.5 mg，496 μmol) 添加。將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(90.0 mg，47%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.71), 0.008 (0.69), 1.074 (0.73), 1.091 (1.48), 1.109 (0.74), 2.101 (16.00), 2.183 (4.74), 2.635 (13.30), 3.375 (0.75), 3.392 (0.74), 3.720 (12.00), 6.154 (2.94), 7.957 (2.23), 7.978 (2.51), 8.332 (1.18), 8.353 (1.08), 8.479 (1.08), 9.096 (1.96), 9.491 (2.40).

實施例 550

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}嘧啶-4-胺



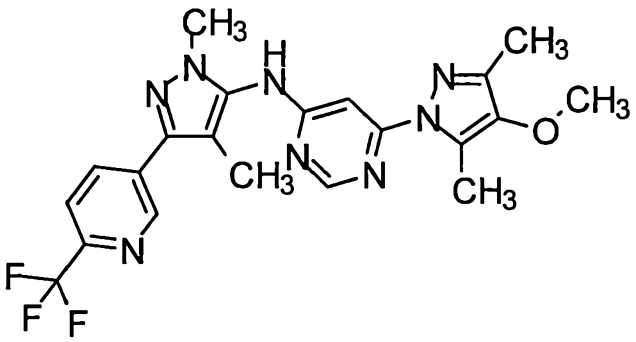
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (110 mg，454 μmol)及 1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(128 mg，500 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.4 ml，28 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.5 mg，13.6 μmol)及 XantPhos (15.8 mg，27.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(58.0 mg，500 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x) 萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(90.0 mg，43%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.36 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.68), 0.008 (0.65), 1.074 (1.20), 1.091 (2.45), 1.109 (1.23), 2.086 (2.01), 2.099 (15.27), 2.222 (3.70), 2.265 (0.77), 2.652 (16.00), 2.678 (0.78), 3.357 (0.44), 3.375 (1.22), 3.392 (1.19), 3.721 (10.57), 7.957 (2.14), 7.978 (2.37), 8.331 (1.10), 8.354 (1.01), 8.515 (0.97), 9.094 (2.06), 9.593 (1.41).

實施例 551

N-{1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-基}-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺



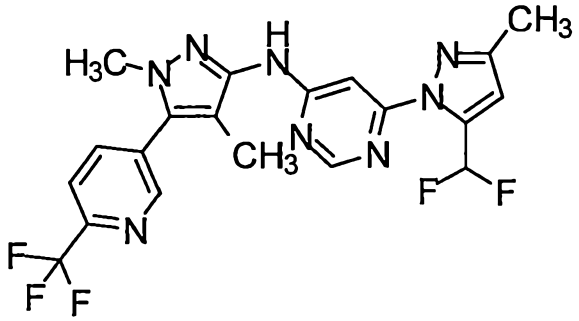
將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (108 mg，454 μmol)及 1,4-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-5-胺(128 mg，500 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.4 ml，28 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(12.5 mg，13.6 μmol)及 XantPhos (15.8 mg，27.2 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(58.0 mg，500 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(128.0 mg，61%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.06 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.62), 0.008 (0.57), 1.074 (0.62), 1.091 (1.28), 1.109 (0.64), 2.096 (16.00), 2.193 (4.52), 3.375 (0.64), 3.392 (0.63), 3.706 (15.37), 3.716 (12.45), 7.957 (2.16), 7.978 (2.44), 8.331 (1.17), 8.335 (1.15), 8.351 (1.06), 8.462 (1.05), 9.091 (1.92), 9.478 (2.36).

實施例 552

6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]-N-{1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (104 mg，

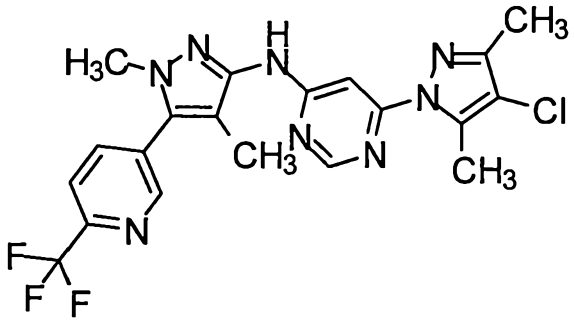
426 μmol)及 1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-胺(120 mg，468 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.7 mg，12.8 μmol)及 XantPhos (14.8 mg，25.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(54.4 mg，468 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(45.0 mg，23%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.13 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.921 (11.83), 2.300 (13.63), 3.775 (0.75), 3.787 (16.00), 6.777 (3.73), 7.462 (0.88), 7.694 (1.18), 7.830 (2.44), 7.966 (1.05), 8.078 (2.14), 8.098 (2.63), 8.262 (1.47), 8.267 (1.40), 8.283 (1.19), 8.287 (1.15), 8.491 (2.74), 8.929 (2.27), 8.934 (2.19), 9.680 (1.90).

實施例 553

6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(4-氯-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (103 mg，426 μmol)及 1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-胺(120 mg，468 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.7 mg，12.8 μmol)及 XantPhos (14.8 mg，25.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(54.4 mg，468 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x)

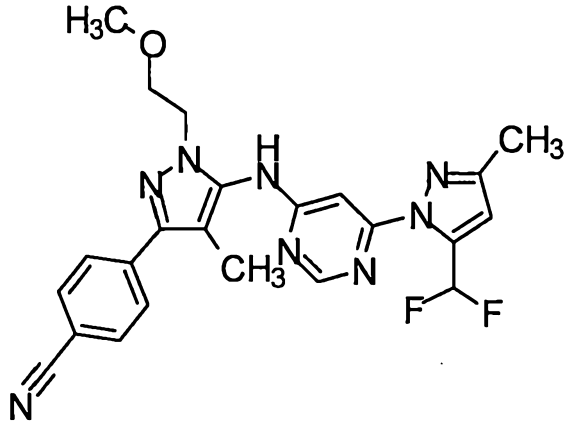
萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 4)，產生所欲之產物(45.0 mg，23%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.32 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：0.008 (0.48), 1.917 (13.01), 2.227 (14.26), 2.645 (15.36), 3.776 (16.00), 7.433 (1.18), 8.074 (2.10), 8.095 (2.54), 8.256 (1.52), 8.260 (1.44), 8.276 (1.19), 8.280 (1.14), 8.496 (2.78), 8.923 (2.28), 9.592 (2.31).

實施例 554

4-[5-({6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}胺基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



將微波小瓶充填 4-氯-6-[5-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基]嘧啶 (104 mg，426 μmol)及 4-[5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (120 mg，468 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.7 mg，12.8 μmol)及 XantPhos (14.8 mg，25.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(54.4 mg，468 μmol)，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生所欲之產物(55.0 mg，27%)。

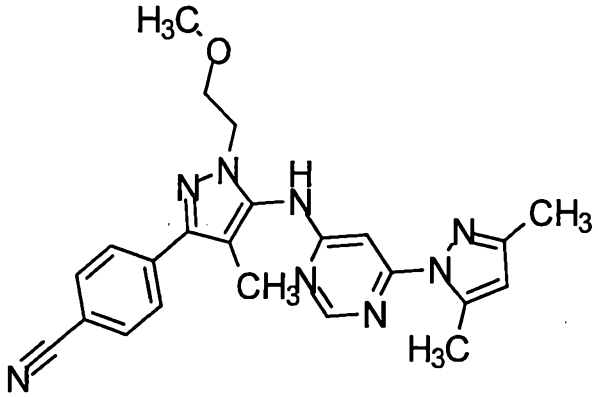
LC-MS (方法 10)：R_t = 2.12 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (1.66), 0.008 (1.01), 2.061

(16.00), 2.284 (2.35), 2.699 (0.46), 3.138 (3.50), 3.177 (0.72), 3.660 (1.89), 3.674 (3.65), 3.687 (1.95), 4.154 (1.33), 6.783 (2.35), 7.684 (1.33), 7.819 (2.70), 7.911 (10.45), 7.956 (1.33), 8.500 (0.74), 9.552 (1.20).

實施例 555

4-[5-{[6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈



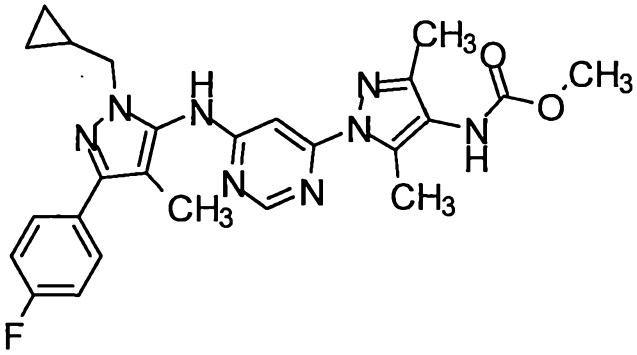
將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (88.8 mg，426 μmol)及 4-[5-胺基-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]苯甲腈 (120 mg，468 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.7 mg，12.8 μmol)及 XantPhos (14.8 mg，25.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(54.4 mg，468 μmol) ，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x)萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 2)，產生所欲之產物(94.0 mg，49%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 2.03 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.79), 0.008 (0.71), 1.646 (0.74), 2.059 (16.00), 2.169 (3.65), 2.628 (13.61), 3.150 (8.75), 3.663 (1.95), 3.677 (4.13), 3.691 (2.14), 4.147 (1.58), 6.143 (2.93), 7.369 (0.53), 7.385 (0.52), 7.398 (0.65), 7.885 (0.71), 7.907 (13.16), 7.932 (0.63), 8.466 (1.11), 9.367 (2.73).

實施例 556

[1-(6-{[1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸甲酯



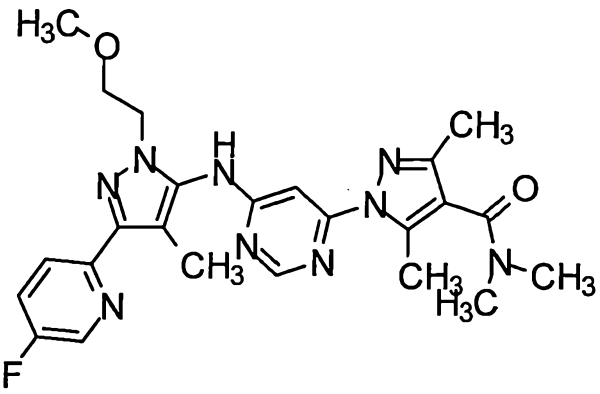
將含 [6-(4-胺基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基][1-(環丙基甲基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(125 mg，235 μmol)及氯甲酸甲酯 (33.3 mg，352 μmol)之二氯甲烷(2.5 mL)溶液以三乙胺(65 μl，470 μmol)處理，並於周圍溫度攪拌 3 小時。混合物以二氯甲烷稀釋，有機相於 Chromabond PTS 上乾燥並在減壓下濃縮，將殘質溶於含 4M 鹽酸之二噁烷，並於周圍溫度攪拌 30 分鐘。混合物在減壓下濃縮，並將粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 3)，產生 36.1 mg (31%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.91 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.43), 0.291 (2.21), 0.304 (2.41), 0.422 (2.29), 0.442 (2.44), 1.073 (1.12), 1.091 (2.32), 1.109 (1.16), 1.175 (0.62), 1.182 (0.60), 1.194 (0.95), 1.206 (0.57), 1.213 (0.58), 2.009 (14.04), 2.075 (2.58), 2.488 (16.00), 3.357 (0.40), 3.375 (1.15), 3.392 (1.11), 3.631 (3.56), 3.829 (2.05), 3.846 (2.01), 7.251 (2.19), 7.274 (4.44), 7.296 (2.36), 7.717 (1.37), 7.731 (1.81), 7.751 (1.26), 8.468 (0.63), 8.694 (0.76), 9.394 (0.55).

實施例 557

1-(6-{[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-N,N,3,5-四甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



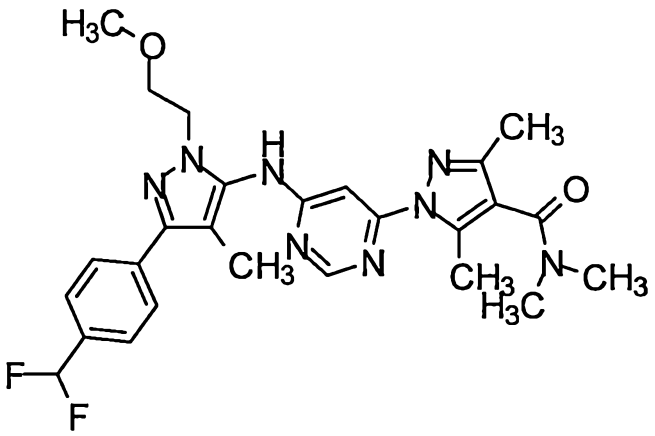
將含 1-(6-{[3-(5-氟吡啶-2-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基]胺基}嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (26.6 mg，57.0 μmol)及 N-甲基甲胺(57 μl，2.0 M 於四氫呋喃，110 μmol)之二甲基甲醯胺(1.0 ml，13 mmol)溶液以 N,N-二異丙基乙基胺(30 μl，170 μmol)及(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化 六氟磷酸鹽) (32.5 mg，85.5 μmol)處理，並將混合物於周圍溫度攪拌 30 分鐘。混合物以水稀釋並以 DCM 萃取，有機相在 Chromabond PTS 上過濾，在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 7)，產生 19.3 mg (68%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.56 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 494 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.50), 1.073 (0.55), 1.091 (1.10), 1.109 (0.55), 2.146 (16.00), 2.583 (15.20), 2.902 (2.60), 2.975 (2.87), 3.148 (4.51), 3.375 (0.55), 3.392 (0.55), 3.661 (1.62), 3.675 (3.35), 3.688 (1.76), 4.151 (1.10), 7.754 (0.54), 7.761 (0.60), 7.776 (1.20), 7.783 (1.30), 7.798 (0.71), 7.805 (0.74), 7.984 (0.81), 7.995 (0.86), 8.006 (0.76), 8.017 (0.69), 8.500 (0.52), 8.595 (2.23), 8.602 (2.24), 9.416 (1.72).

實施例 558

1-[6-({3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-N,N,3,5-四甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



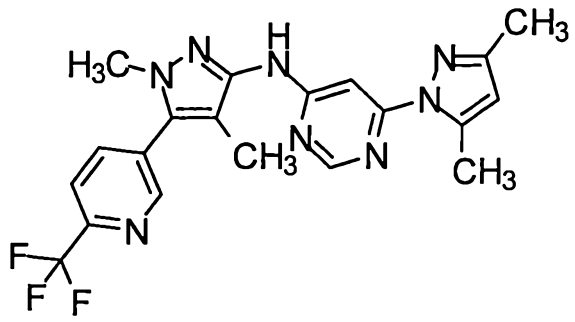
將含 1-[6-({3-[4-(二氟甲基)苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基}胺基)嘧啶-4-基]-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(57.7 mg，116 μmol)及 N-甲基甲胺(120 μl，2.0 M, 230 μmol)之二甲基甲醯胺(1.0 ml，13 mmol)溶液以 N,N-二異丙基乙胺(61 μl，350 μmol)及(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化 六氟磷酸鹽) (66.1 mg，174 μmol) 處理，並混合物於周圍溫度攪拌隔夜。混合物以水稀釋並以 DCM 萃取，合併的有機物以鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 7)，產生 41.0 mg (67%)所欲之產物。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.75 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：-0.008 (0.55), 0.008 (0.42), 1.074 (0.58), 1.091 (1.19), 1.109 (0.60), 2.047 (14.98), 2.149 (2.50), 2.586 (16.00), 2.907 (2.88), 2.977 (3.11), 3.155 (6.39), 3.375 (0.60), 3.392 (0.58), 3.662 (1.87), 3.676 (3.98), 3.690 (2.07), 4.142 (1.36), 6.938 (1.35), 7.078 (2.85), 7.218 (1.21), 7.636 (2.62), 7.657 (3.25), 7.844 (2.54), 7.864 (2.13), 8.505 (0.69), 9.421 (1.68).

實施例 559

6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-{1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-基}嘧啶-4-胺



將微波小瓶充填 4-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (88.8 mg，426 μmol)及 1,4-二甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-胺(120 mg，468 μmol)，並將內容物懸浮於 1,4-二噁烷(2.5 ml，29 mmol)。反應混合物以 Ar 除氣 3 分鐘，添加三(二亞苯基丙酮)二鈀(11.7 mg，12.8 μmol)及 XantPhos (14.8 mg，25.5 μmol)，並將反應混合物再次除氣 1 分鐘並加熱至 85°C。於此溫度添加苯酚鈉(54.4 mg，468 μmol) ，將小瓶密封並於 85°C 加熱 120 分鐘同時劇烈搖動，冷卻至周圍溫度後，反應混合物以水稀釋並以 DCM (2x) 萃取。合併的有機物在管柱 Chromabond PTS 上過濾，並在減壓下濃縮，粗產物以製備性 HPLC 純化(方法 7)，隨後在矽凝膠上以快速層析純化(管柱：Kp Sil 10 g，溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯 1:1)。將純的產物於 DCM 中溶解並乾燥，產生所欲之產物(56.0 mg，31%)。

LC-MS (方法 10)：R_t = 1.98 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]：1.915 (13.61), 2.189 (14.40), 2.626 (12.12), 3.776 (16.00), 5.754 (0.95), 6.137 (3.54), 7.403 (1.84), 8.074 (2.01), 8.094 (2.46), 8.256 (1.36), 8.260 (1.34), 8.276 (1.07), 8.281 (1.09), 8.461 (3.43), 8.923 (2.26), 8.928 (2.24), 9.469 (2.72).

實驗部分 – 生物學分析法

生物研究

本文所述實施例測試實驗係用於說明本發明且本發明並不限於給予的實施例。

下列分析可用於說明根據本發明的商業可利用性。

在所選擇的生物學分析中對各實施例測試一或多次。當測試一次以上

時，以平均值或以中位值報告數據，其中

• 平均值，亦稱為算術平均值，其代表所獲得數值之總和除以所測試次數，且

• 中位值代表數值群在以升序或降序排列時之中間數。若數據組中各數值之數目為奇數，則中位值係中間值。若數據組中各值之數目為偶數，則中位值係兩個中間值之算術平均值。

實施例係合成一或多次。當合成一次以上時，來自生物學分析之數據代表利用自測試一或多個合成批次獲得之數據組計算的平均值或中位值。

本發明化合物之活體外活性可於下列分析中證實：

生物學分析

為了於細胞為主的分析中測量 Npt2a 活性，產生可誘發 Npt2a 表現之穩定 CHO 細胞系。因此，CHO T-Rex 細胞(life technologies 目錄號 R718-07)係經去氧羥四環素(doxycycline)-誘發的人類 NPT2a (pcDNA5TO-hNpt2a)穩定轉染。將所得到的 CHO T-REx hNpt2a 細胞常規地培養於補充有 10 ml Glutamax 100x、丙酮酸鈉(7 mL 之 100 mM solution)、HEPES (10 mL 之 1 M 溶液)、碳酸氫鈉(10 mL 之 7.5%溶液)、10 %無四環素之胎牛血清(Clontech 目錄號 631106, 500 ml)、青黴素-鏈黴素(5mL of 100x Solution)、殺稻瘟菌素(Blasticidin) 10μg/mL 及 400μg/mL 潮黴素(Hygromycin)之 Dulbecco's MEM/F12 (4,5 g/l 葡萄糖，Gibco 目錄號 21331-020；500mL)中。

Npt2a 活性係藉由使用螢光膜電位染料套組 BLUE (Molecular devices cat. R8034)經由磷酸鈉流入之細胞膜電位的去極化而偵測。用於 Npt2a 活性測量上，將 CHO T-Rex hNpt2a 細胞接種於 1536 個孔微量滴定板(GREINER Bio-One cat. 782092)中，以 750 個細胞/孔於 7μL/w 完全培養基(2% 不含四環素的 FBS，2 % Poly-D-離胺酸)而無選擇劑+去氧羥四環素 0.5 μg/mL 來誘發 Npt2a 基因表現，且使其在 37°C、5%二氧化碳下生長 24 小時。

在實驗當天，1x MP 染料裝載溶液係由使 15mg Blue MP 染料粉末再懸浮於 10mL 不含鈉的 NHE 緩衝液(140mM N-甲基-D-葡糖胺、5.4mM KCl、1 mM CaCl2、11mM 不含水 D(+)-葡萄糖、1.2mM MgCl2、10mM HEPES；

pH 7.4 (以鹽酸調整)；無菌過濾)中而新製備。以自動操作將 5 μl 培養液由平板中移除，接著加入 5μL/孔之不含鈉的 NHE 緩衝液。在培育 2 分鐘後，此洗滌步驟重複一次。接著將 5 μL/w 之緩衝液由平板中移除，且使細胞在室溫以 5μL/w of MP 染料裝載溶液(1x 於不含鈉的 NHE 緩衝液)培育 5 分鐘。將測試化合物以最終測試濃度介於 50 μM 及 1 nM 之間(0.6 μL/孔，最終 DMSO 0.6%，製備於 MP 染料裝載溶液中)加入細胞中，且在室溫培育 5 分鐘。

以內置 CCD 相機裝置使用 λexc 510-545nm/λem 565-625nm 濾光片分析平板。偵測螢光 15 秒(背景測量 M1)。Npt2a 之活性係藉由添加 2 μL/孔的 30 mM Na+及 1 mM 磷酸鹽(製備於不含 Na+的 NHE 緩衝液及 NHE 緩衝液 140 mM Na+之混合物中)而引發。追蹤螢光 2-3 分鐘(去極化測量 M2)。藉由劑酸 M2/M1 使數據標準化至細胞數目及染料裝載效率。此商數係對測試化合物濃度作圖。於內部軟體中的 Graph Pad Prism 或等同物係用於創建 S 型劑量-反應曲線(可變斜率)並測定 IC_{50} 值。

表 1：人類 Npt2a 之活性分析結果

實施例號碼	**Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]**
實施例 **1**	4.48
實施例 **2**	12
實施例 **3**	13
實施例 **4**	28.3
實施例 **5**	27.5
實施例 **6**	49
實施例 **7**	36
實施例 **8**	38

實施例號碼	**Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]**
實施例 **9**	40
實施例 **10**	33.7
實施例 **11**	50.3
實施例 **12**	50
實施例 **13**	61.9
實施例 **14**	70
實施例 **15**	72
實施例 **16**	81

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **17**	100
實施例 **18**	110
實施例 **19**	110
實施例 **20**	120
實施例 **21**	140
實施例 **22**	150
實施例 **23**	315
實施例 **24**	310
實施例 **25**	1070
實施例 **26**	460
實施例 **27**	460
實施例 **28**	490
實施例 **29**	1420
實施例 **30**	620
實施例 **31**	670
實施例 **32**	690
實施例 **33**	1000
實施例 **34**	1000
實施例 **35**	1400
實施例 **36**	1700
實施例 **37**	1700
實施例 **38**	2350
實施例 **39**	3.2

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **40**	2760
實施例 **41**	11
實施例 **42**	7.67
實施例 **43**	144
實施例 **44**	5.35
實施例 **45**	29
實施例 **46**	6.5
實施例 **47**	89
實施例 **48**	310
實施例 **49**	310
實施例 **50**	160
實施例 **51**	100
實施例 **52**	83
實施例 **53**	11.3
實施例 **54**	90.3
實施例 **55**	133
實施例 **56**	20.5
實施例 **57**	117
實施例 **58**	760
實施例 **59**	12
實施例 **60**	43
實施例 **61**	4.4
實施例 **62**	135

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **63**	7.65
實施例 **64**	6.25
實施例 **65**	130
實施例 **66**	87
實施例 **67**	3.45
實施例 **68**	31.5
實施例 **69**	8.4
實施例 **70**	36
實施例 **71**	50
實施例 **72**	15.4
實施例 **73**	15.7
實施例 **74**	1260
實施例 **75**	42
實施例 **76**	190
實施例 **77**	2230
實施例 **78**	247
實施例 **79**	31
實施例 **80**	44
實施例 **81**	11
實施例 **82**	1500
實施例 **83**	1300
實施例 **84**	75.5
實施例 **85**	130

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **86**	50
實施例 **87**	32
實施例 **88**	28.5
實施例 **89**	4.8
實施例 **90**	133
實施例 **91**	5.73
實施例 **92**	820
實施例 **93**	29
實施例 **94**	2500
實施例 **95**	63.5
實施例 **96**	110
實施例 **97**	75
實施例 **98**	51
實施例 **99**	50
實施例 **100**	360
實施例 **101**	11.5
實施例 **102**	7.3
實施例 **103**	64
實施例 **104**	150
實施例 **105**	235
實施例 **106**	120
實施例 **107**	293
實施例 **108**	94

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **109**	50.3
實施例 **110**	22
實施例 **111**	360
實施例 **112**	59.5
實施例 **113**	32
實施例 **114**	290
實施例 **115**	<1.6
實施例 **116**	92.5
實施例 **117**	19
實施例 **118**	7.0
實施例 **119**	870
實施例 **120**	1450
實施例 **121**	<1.6
實施例 **122**	25
實施例 **123**	395
實施例 **124**	155
實施例 **125**	20.3
實施例 **126**	975
實施例 **127**	1200
實施例 **128**	1300
實施例 **129**	78
實施例 **130**	28
實施例 **131**	1600

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **132**	39
實施例 **133**	57
實施例 **134**	180
實施例 **135**	700
實施例 **136**	360
實施例 **137**	71
實施例 **138**	150
實施例 **139**	130
實施例 **140**	23
實施例 **141**	3
實施例 **142**	3
實施例 **143**	415
實施例 **144**	520
實施例 **145**	170
實施例 **146**	126
實施例 **147**	3
實施例 **148**	80
實施例 **149**	7
實施例 **150**	3
實施例 **151**	390
實施例 **152**	6
實施例 **153**	410
實施例 **154**	3

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **155**	9
實施例 **156**	2
實施例 **157**	6
實施例 **158**	4
實施例 **159**	8
實施例 **160**	1110
實施例 **161**	2
實施例 **162**	97
實施例 **163**	71
實施例 **164**	11
實施例 **165**	3
實施例 **166**	9
實施例 **167**	550
實施例 **168**	15
實施例 **169**	690
實施例 **170**	440
實施例 **171**	12
實施例 **172**	57
實施例 **173**	16
實施例 **174**	33
實施例 **175**	14
實施例 **176**	13
實施例 **177**	41

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **178**	26
實施例 **179**	170
實施例 **180**	47
實施例 **181**	1500
實施例 **182**	106
實施例 **183**	930
實施例 **184**	1200
實施例 **185**	27
實施例 **186**	60
實施例 **187**	10
實施例 **188**	710
實施例 **189**	74
實施例 **190**	210
實施例 **191**	3
實施例 **192**	16
實施例 **193**	51
實施例 **194**	1300
實施例 **195**	3
實施例 **196**	2
實施例 **197**	28
實施例 **198**	12
實施例 **199**	36
實施例 **200**	8

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **201**	6
實施例 **202**	13
實施例 **203**	1400
實施例 **204**	3
實施例 **205**	20
實施例 **206**	9
實施例 **207**	18
實施例 **208**	465
實施例 **209**	18
實施例 **210**	13
實施例 **211**	200
實施例 **212**	1170
實施例 **213**	2
實施例 **214**	86
實施例 **215**	250
實施例 **216**	12
實施例 **217**	2
實施例 **218**	32
實施例 **219**	<1.6
實施例 **220**	320
實施例 **221**	6
實施例 **222**	44
實施例 **223**	36

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **224**	47
實施例 **225**	8
實施例 **226**	190
實施例 **227**	16
實施例 **228**	210
實施例 **229**	350
實施例 **230**	830
實施例 **231**	2
實施例 **232**	6
實施例 **233**	29
實施例 **234**	28
實施例 **235**	3
實施例 **236**	3
實施例 **237**	15
實施例 **238**	83
實施例 **239**	290
實施例 **240**	18
實施例 **241**	7
實施例 **242**	21
實施例 **243**	28
實施例 **244**	8
實施例 **245**	660
實施例 **246**	340

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **247**	29
實施例 **248**	182
實施例 **249**	22
實施例 **250**	21
實施例 **251**	14
實施例 **252**	48
實施例 **253**	67
實施例 **254**	150
實施例 **255**	2
實施例 **256**	35
實施例 **257**	74
實施例 **258**	2800
實施例 **259**	50
實施例 **260**	140
實施例 **261**	20
實施例 **262**	33
實施例 **263**	111
實施例 **264**	500
實施例 **265**	180
實施例 **266**	410
實施例 **267**	27
實施例 **268**	8
實施例 **269**	53

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **270**	12
實施例 **271**	39
實施例 **272**	340
實施例 **273**	120
實施例 **274**	44
實施例 **275**	1050
實施例 **276**	25
實施例 **277**	150
實施例 **278**	86
實施例 **279**	11
實施例 **280**	16
實施例 **281**	16
實施例 **282**	73
實施例 **283**	21
實施例 **284**	25
實施例 **285**	140
實施例 **286**	93
實施例 **287**	5
實施例 **288**	16
實施例 **289**	23
實施例 **290**	170
實施例 **291**	110
實施例 **292**	240

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **293**	570
實施例 **294**	1400
實施例 **295**	13
實施例 **296**	117
實施例 **297**	1430
實施例 **298**	17
實施例 **299**	5
實施例 **300**	88
實施例 **301**	92
實施例 **302**	9
實施例 **303**	47
實施例 **304**	6
實施例 **305**	27
實施例 **306**	60
實施例 **307**	560
實施例 **308**	23
實施例 **309**	44
實施例 **310**	21
實施例 **311**	340
實施例 **312**	10
實施例 **313**	36
實施例 **314**	9
實施例 **315**	99

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **316**	81
實施例 **317**	450
實施例 **318**	790
實施例 **319**	82
實施例 **320**	71
實施例 **321**	16
實施例 **322**	4
實施例 **323**	660
實施例 **324**	270
實施例 **325**	1100
實施例 **326**	4
實施例 **327**	4
實施例 **328**	4
實施例 **329**	67
實施例 **330**	22
實施例 **331**	2800
實施例 **332**	1900
實施例 **333**	54
實施例 **334**	41
實施例 **335**	51
實施例 **336**	1650
實施例 **337**	66
實施例 **338**	7

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **339**	8
實施例 **340**	12
實施例 **341**	17
實施例 **342**	2
實施例 **343**	6
實施例 **344**	5
實施例 **345**	7
實施例 **346**	4
實施例 **347**	23
實施例 **348**	15
實施例 **349**	49
實施例 **350**	1300
實施例 **351**	65
實施例 **352**	25
實施例 **353**	5
實施例 **354**	135
實施例 **355**	20
實施例 **356**	2
實施例 **357**	32
實施例 **358**	10
實施例 **359**	15
實施例 **360**	6
實施例 **361**	31

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **362**	220
實施例 **363**	150
實施例 **364**	5
實施例 **365**	61
實施例 **366**	150
實施例 **367**	40
實施例 **368**	7
實施例 **369**	420
實施例 **370**	2400
實施例 **371**	240
實施例 **372**	7
實施例 **373**	5
實施例 **374**	63
實施例 **375**	40
實施例 **376**	8
實施例 **377**	205
實施例 **378**	2550
實施例 **379**	880
實施例 **380**	170
實施例 **381**	8
實施例 **382**	35
實施例 **383**	5
實施例 **384**	30

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **385**	4
實施例 **386**	12
實施例 **387**	70
實施例 **388**	64
實施例 **389**	130
實施例 **390**	25
實施例 **391**	13
實施例 **392**	18
實施例 **393**	180
實施例 **394**	71
實施例 **395**	19
實施例 **396**	16
實施例 **397**	92
實施例 **398**	25
實施例 **399**	6
實施例 **400**	6
實施例 **401**	1400
實施例 **402**	55
實施例 **403**	12
實施例 **404**	13
實施例 **405**	14
實施例 **406**	3
實施例 **407**	29

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **408**	6
實施例 **409**	140
實施例 **410**	2
實施例 **411**	150
實施例 **412**	12
實施例 **413**	4
實施例 **414**	3
實施例 **415**	1150
實施例 **416**	1150
實施例 **417**	27
實施例 **418**	65
實施例 **419**	14
實施例 **420**	24
實施例 **421**	410
實施例 **422**	240
實施例 **423**	55
實施例 **424**	370
實施例 **425**	415
實施例 **426**	59
實施例 **427**	15
實施例 **428**	550
實施例 **429**	17
實施例 **430**	45

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **431**	69
實施例 **432**	320
實施例 **433**	1500
實施例 **434**	7
實施例 **435**	5
實施例 **436**	10
實施例 **437**	21
實施例 **438**	16
實施例 **439**	39
實施例 **440**	97
實施例 **441**	21
實施例 **442**	8
實施例 **443**	11
實施例 **444**	120
實施例 **445**	12
實施例 **446**	12
實施例 **447**	560
實施例 **448**	440
實施例 **449**	8
實施例 **450**	660
實施例 **451**	78
實施例 **452**	16
實施例 **453**	18

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **454**	11
實施例 **455**	165
實施例 **456**	41
實施例 **457**	130
實施例 **458**	1550
實施例 **459**	46
實施例 **460**	98
實施例 **461**	170
實施例 **462**	25
實施例 **463**	34
實施例 **464**	2
實施例 **465**	170
實施例 **466**	11
實施例 **467**	69
實施例 **468**	300
實施例 **469**	5
實施例 **470**	3
實施例 **471**	7
實施例 **472**	880
實施例 **473**	160
實施例 **474**	234
實施例 **475**	215
實施例 **476**	29

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **477**	98
實施例 **478**	45
實施例 **479**	18
實施例 **480**	375
實施例 **481**	1400
實施例 **482**	52
實施例 **483**	1250
實施例 **484**	36
實施例 **485**	1350
實施例 **486**	59
實施例 **487**	150
實施例 **488**	65
實施例 **489**	270
實施例 **490**	6
實施例 **491**	220
實施例 **492**	13
實施例 **493**	625
實施例 **494**	190
實施例 **495**	11
實施例 **496**	230
實施例 **497**	3
實施例 **498**	1310
實施例 **499**	3150

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **500**	52
實施例 **501**	5
實施例 **502**	5
實施例 **503**	4
實施例 **504**	5
實施例 **505**	1200
實施例 **506**	28
實施例 **497**	3
實施例 **498**	1310
實施例 **499**	3150
實施例 **500**	52
實施例 **501**	5
實施例 **502**	5
實施例 **503**	4
實施例 **504**	5
實施例 **505**	1200
實施例 **506**	28
實施例 **509**	10
實施例 **510**	190
實施例 **511**	120
實施例 **512**	1400
實施例 **513**	7
實施例 **514**	9

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **515**	110
實施例 **516**	31
實施例 **517**	29
實施例 **518**	14
實施例 **519**	230
實施例 **520**	1600
實施例 **521**	8
實施例 **522**	910
實施例 **523**	690
實施例 **524**	8
實施例 **525**	4
實施例 **526**	17
實施例 **527**	9
實施例 **528**	4
實施例 **529**	2700
實施例 **530**	33
實施例 **531**	1500
實施例 **532**	2800
實施例 **533**	2000
實施例 **534**	1500
實施例 **535**	26
實施例 **536**	17
實施例 **537**	26

實施例號碼	Npt2a, 人類 IC_{50} [nM]
實施例 **538**	12
實施例 **539**	20
實施例 **540**	17
實施例 **541**	260
實施例 **542**	28
實施例 **543**	480
實施例 **544**	11
實施例 **545**	14
實施例 **546**	14
實施例 **547**	29
實施例 **548**	790
實施例 **549**	2600
實施例 **550**	500
實施例 **551**	1900
實施例 **552**	15
實施例 **553**	7.2
實施例 **554**	1.9
實施例 **555**	1.6
實施例 **556**	810
實施例 **557**	1000
實施例 **558**	80
實施例 **559**	110

生物學活體內分析

本發明化合物之活體內活性可於下列分析中證實：

FGFR 誘發的鈣化模式(大鼠)

此研究目的係在大鼠 FGFR 抑制劑誘發鈣化模式中測試 Npt2a 拮抗劑對於血管及軟組織鈣化及 FGF-23、副甲狀腺激素及磷酸鹽之血漿含量之影響。

所有大鼠實驗係根據歐洲使用實驗動物指南且根據德國動物保護法案(Deutsches Tierschutzgesetz)進行。

簡言之，雄性 Wistar Unilever (WU)大鼠係以 12：12 光照：黑暗循環在針對實驗大鼠的正常條件下飼養。血管及軟組織鈣化係藉由以口服經胃管灌食每天一次施用 FGFR 抑制劑至多 2 週而誘發。個別的 Npt2a 抑制劑亦經由口服經胃管灌食如各別圖中所指示施用每天一次或二次(QD 或 BID)一段與 FGFR 抑制劑相同的持續期間。在研究期間及在研究結束時抽取血液樣本以測定 FGF-23、副甲狀腺激素及磷酸鹽之血漿含量，其係根據製造商規範以市面上可得的分析系統(例如，FGF-23：小鼠/大鼠 FGF-23(C-Term) ELISA 套組；Immuntopics；磷酸鹽：Pentra400 系統，副甲狀腺激素：PTH 1-84 Bioactive，大鼠).

在研究最後，將動物犧牲且取出器官(例如心臟、動脈、腎臟、胃)。為測定個別器官之鈣化，於器官的組織製備物上進行 Kossa 染色或 H&E 染色或進行器官灰化，然後進行火焰光度測定以確定器官中的鈣含量，其與器官的濕重成比例。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

201825477

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之 6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺衍生物及其用途

SUBSTITUTED 6-(1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

【中文】

本發明係涵蓋本文所述及定義之通式(I)之6-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺化合物，製備該等化合物之方法、可作為製備該等化合物之中間化合物，包含該等化合物之醫藥組成物及組合物，及該等化合物作為單一藥劑或與其他活性成分組合之用途，其用於製造供治療或預防疾病、特別是治療及/或預防心血管及腎臟疾病之醫藥組成物。

【英文】

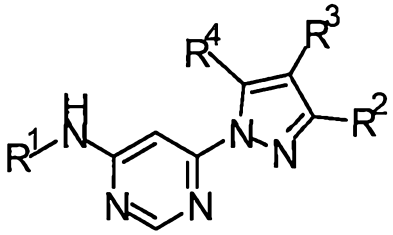
The present invention covers substituted 6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-amine compounds of general formula (I) as described and defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds, and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular and renal diseases, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

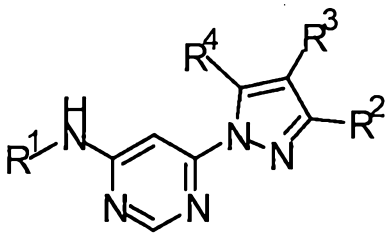
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I),

申請專利範圍

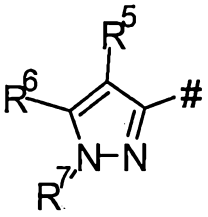
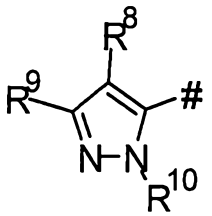
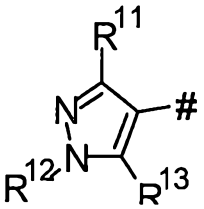
1. 一種通式(I)之化合物：



(I),

其中

R^1 代表下式之基團


，

或

，

其中

\# 代表與胺基基團之連接點，

R^5 代表選自鹵素原子、鹵素原子、氰基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基、$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基、4-至 6-員雜環及$(C_1\text{-}C_4)$-烷基羰基之基團，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$-NR^{14}R^{15}$、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基及環丙基以及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{14} 為氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{15} 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

或

R^{14}及R^{15}與其等連接之氮原子一起形成 4 至 5-員雜環，

其中該 4 至 5-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基三氟甲基、二氟甲基及選擇地至多五個氟原子，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

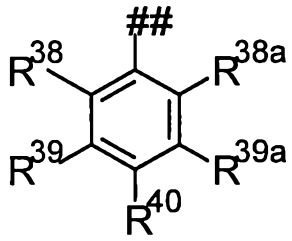
其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及選擇地至多五個氟原子，

R^6 代表 6-員雜芳基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、4-至 8-員雜環或$(C_4\text{-}C_8)$-環烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環之連接點，

R^{38} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38a} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39} 代表氫原子、氰基、氟或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基硫烷基(硫烷基)，

R^{39a} 代表氫原子、氰基、氟或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基硫烷基，

R^{40} 代表氫原子、鹵素、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基或$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基羰

基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

n 代表 0 或 1，

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16}及 R^{17}與其等連接的氮原子一起形成 4-至 8-員雜環，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 6-員雜芳基基團係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自

下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、$(C_1$-$C_4)$-烷基及$(C_1$-$C_4)$-烷氧基，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1$-$C_4)$-烷基、氰基、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該$(C_4$-$C_8)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1$-$C_4)$-烷基、氰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經$(C_3$-$C_6)$-環烷基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^7 代表氫原子，$(C_1$-$C_4)$-烷基、苯基、5-至 6-員雜芳基或$(C_1$-$C_4)$-烷基磺醯基，

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、$(C_1$-$C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基及三氟甲氧基，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：$(C_3$-$C_6)$-環烷基、4-至 6-員雜環、羥基、$-NR^{20}R^{21}$、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基或苯甲氧基，及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該$(C_3$-$C_6)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1$-$C_4)$-烷基、羥基及至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下

列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{21} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{20}及R^{21}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其限制條件為若 R^5 為(C_1-C_4)-烷氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 6-員雜芳基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 4-至 8-員雜環，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自下列的基團：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環、(C_1-C_4)-烷基羰基及苯基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$-NR^{22}R^{23}$ (C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{22}及R^{23}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

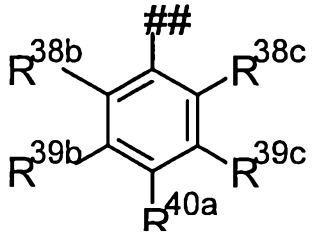
及

其中該苯基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

R^9 代表 6-員雜芳基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、(C_3-C_8)-環烷基、4-至 8-員雜環或(C_1-C_4)-烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環之連接點，

R^{38b} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38c} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39b} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39c} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40a} 代表氫原子、鹵素、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、4-至6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

n 代表0或1，

R^{16a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16a} 及 R^{17a} 與其等連接的氮原子一起形成4-至8-員雜環，

其中該4-至8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同

地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該(C_3-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經(C_3-C_6)-環烷基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_5)-環烷基、(C_1-C_4)-烷

氧基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、5-員雜芳基、-$NR^{28}R^{29}$、(C_1-C_4)-烷氧基或苯甲氧基，且選擇地經至多五個氟原子取代及選擇地經羥基額外取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經羥基或一或二個基團(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子相同或不同地取代，

且

其中

R^{28} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{29} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{28}及R^{29}與其等連接之氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 5-員雜芳基係選擇地經(C_1-C_4)-烷基取代，

其限制條件為若 R^9 為 6-員雜芳基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^9 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^9 為 4-至 8-員雜環，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為(C_1-C_4)-烷氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

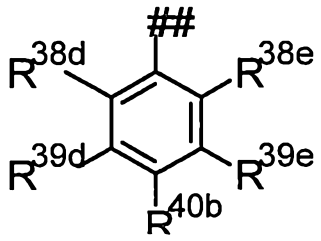
R^{11} 代表選自氫原子、氟原子、氯原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之取代基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^{12} 代表 6-員雜芳基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、(C_4-C_8)-環烷基或(C_1-C_4)-烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38e} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39d} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39e} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40b} 代表氫原子、鹵素、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、4-至 6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

n 代表 0 或 1,

R^{16a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

R^{17a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

或

R^{16a} 及 R^{17a} 與其連接的氮原子一起形成 4-至 8-員雜環，

其中該 4-至 8-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 6-員雜芳基基團係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、(C_1-C_4)-烷基及(C_1-C_4)-烷氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經至多三個氟原子

取代，

其中該(C_4-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基或氰基及選擇地至多五個氟原子，

R^{13} 代表選自氫原子、氟原子、氯原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及至多五個氟原子取代，

R^2 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、(C_1-C_4)-烷氧基、環丙基及選擇地至多五個氟原子，

R^3 代表選自下列的基團：氫原子、鹵素原子、氰基、羥基、硝基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、(C_1-C_4)-烷基硫烷基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_6)-環烷基、4-至 6-員雜環、5-至 6-員雜芳基、$-(CH_2)_qC(=O)-NR^{34}R^{35}$、$-O-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-O-C(=O)-OR^{37a}$、$-NH-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-N(CH_3)-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-NH-C(=O)-OR^{37a}$、$-N(CH_3)-C(=O)-OR^{37a}$、$-NH-C(=O)-R^{37}$、$-N(CH_3)-C(=O)-R^{37}$、$(C_1-C_4)$-烷基羰基、$(C_1-C_4)$-烷基羰基氧基及$(C_1-C_4)$-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_6)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基、4-至 6-員雜環、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及環丙基及選擇地至多六個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經(C_1-C_4)-烷基或環丙基及至多二個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中單-(C_1-C_4)-烷基胺基之(C_1-C_4)-烷基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該二-(C_1-C_4)-烷基胺基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基, 羥基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、二氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基羰基、羥基及環丙基以及選擇地至多五個氟原子，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中

q 代表 0 或 1，

R^{34} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35} 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基或苯基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 7-員雜環基環，

其中該 4-至 7-員雜環基環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、環丙基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中

R^{36} 代表氫原子或甲基，

R^{37} 代表氫原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

R^{37a} 代表甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

其限制條件為若 R^3 為-$(CH_2)_qC(=O)$-$NR^{34}R^{35}$,-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$ 、-O-C(=O)-OR^{37a} 、 -$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$ 、 -NH-C(=O)-OR^{37a} 、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$ 、 -$N(CH_3)$-C(=O)-OR^{37a}-NH-C(=O)-R^{37} 或-$N(CH_3)$-C(=O)-R^{37}，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^2 及 R^4 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^6 及 R^9 係與 6-員雜芳基不同，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成 4-至 6-員碳環、4-至 7-員氮雜環、4-至 7-員氧雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員氮雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、$(C_1$-$C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷基羰基及$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 7-員氧雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、$(C_1$-$C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷基羰基及$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、胺基, 單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基、二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基、$(C_1$-$C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷基羰基及$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

且

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基各選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、$(C_1$-$C_4)$-烷基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基及三氟甲氧基，

其限制條件為若R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成具有非直接與吡唑連接之未經取代的氮原子之 4-至 7-員氮雜環，則R^7及R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若R^7及R^{10}為氫，則R^2及R^3與其等連接的碳原子所形成的 4-至 7-員氮雜環之氮原子係經(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基所取代，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及羥基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、(C_1-C_4)-烷氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成4-至6-員碳環、4-至7-員雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該 4-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、側氧基、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基羰基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

且

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、(C_1-C_4)-烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

其限制條件為若R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成具有非直接與吡唑連接之未經取代的氮原子之 4-至 7-員雜環，則R^7及R^{10}係與氫

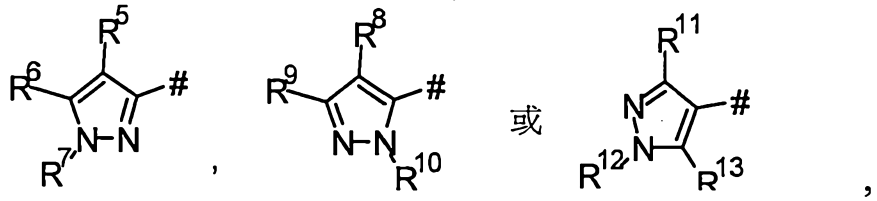
不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成之 4-至 7-員雜環的氮原子係經(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

2. 根據請求項 1 之式(I)化合物，其中

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基之連接點，

R^5 代表選自氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基、甲基羰基及乙基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：-$NR^{14}R^{15}$、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中

R^{14} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{15} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{14} 及 R^{15} 與其等連接的氮原子一起形成 4 至 5-員雜環，

其中該 4 至 5-員雜環係選擇地經一或二個選

自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1$-$C_4)$-烷基、三氟甲基、二氟甲基及選擇地至多五個氟原子，

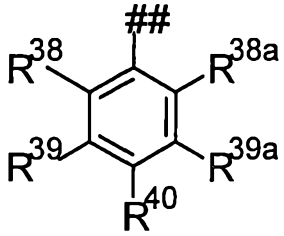
其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_3$-$C_5)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^6 代表吡啶基、嘧啶基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、$(C_5$-$C_8)$-環烷基或 6-至 8-員雜環，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環之連接點，

R^{38} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38a} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39} 代表氫原子、氰基、氟或$(C_1$-$C_4)$-烷基硫烷基，

R^{39a} 代表氫原子、氰基、氟或$(C_1$-$C_4)$-烷基硫烷基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、$(C_1$-$C_3)$-烷基、$(C_1$-$C_3)$-烷氧基或$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基，

其中該$(C_1$-$C_3)$-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該$(C_1$-$C_3)$-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中

n 代表 0 或 1,

R^{16} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{17} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{16}及R^{17}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該吡啶基及嘧啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基及乙基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 6-至 8-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基、氰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取

代，

其中該(C_5-C_8)-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及氰基，及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^7 代表氫原子、(C_1-C_4)-烷基、甲基磺醯基或乙基磺醯基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：(C_3-C_6)-環烷基、羥基、-$NR^{20}R^{21}$、甲氧基、乙氧基或苯甲氧基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_3-C_6)-環烷基係選擇地經羥基及選擇地至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{20} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{21} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

其限制條件為若 R^5 為甲氧基或乙氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為吡啶基或嘧啶基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為 6-至 8-員雜環，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自下列的基團：氟、氯、氰基、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、甲基羰基、乙基羰基及(C_3-C_5)-環烷基、其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經甲氧基、-$NR^{22}R^{23}$ 及環丙基以及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該環丙基係選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{23} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{22}及R^{23}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

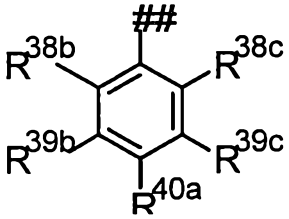
及

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^9 代表吡啶基、嘧啶基、2-側氧基吡啶-1(2H)-基、(C_5-C_8)-環烷基或 6-至 8-員雜環或(C_1-C_4)-烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環之連接點，

R^{38b} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{38c} 代表氫原子、鹵素或甲基，

R^{39b} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{39c} 代表氫原子、氰基、氟或(C_1-C_4)-烷基硫烷基，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、(C_1-C_3)-烷基、(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、

4-至 6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該(C_1-C_3)-烷基係選擇地經氰基及選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該(C_1-C_3)-烷氧基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中

n 代表 0 或 1,

R^{16a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基,

R^{17a} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基,

或

R^{16a} 及 R^{17a} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：(C_1-C_4)-烷基及選擇地至多五個氟原子，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該吡啶基及嘧啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：鹵素原子、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基及乙基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自

下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基及乙基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 6-至 8-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基、氰基及$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基及選擇地至多五個氟原子，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_5$-$C_8)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及氰基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、$(C_1$-$C_4)$-烷基或$(C_3$-$C_5)$-環烷基，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：$(C_3$-$C_6)$-環烷基、2-甲基-2H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基,-$NR^{28}R^{29}$、甲氧基、乙氧基或苯甲氧基，及選擇地經至多五個氟原子、選擇地至多五個氟原子取代，及選擇地額外經羥基取代，

其中該$(C_3$-$C_6)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

且

其中

R^{28} 代表氫原子或$(C_1$-$C_4)$-烷基，

R^{29} 代表氫原子或$(C_1$-$C_4)$-烷基，

其限制條件為若 R^9 為吡啶基或嘧啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^9 為 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，則 R^{10} 係與氫

不同，

其限制條件為若 R^9 為 6-至 8-員雜環，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為甲氧基或乙氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

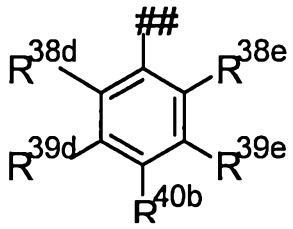
R^{11} 代表選自氫原子、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及環丙基之基團，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係係選擇地經環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

R^{12} 代表吡啶基或 2-側氧基吡啶-1(2H)-基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑還知連接點，

R^{38d} 代表氫原子、氟或甲基，

R^{38e} 代表氫原子、氟或甲基，

R^{39d} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基羰基，

其中該吡啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基及甲氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該 2-側氧基吡啶-1(2H)-基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基及甲氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子，

R^{13} 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基及環丙基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經環丙基及選擇地經至多五個氟原子取代，

R^2 代表係選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基及乙氧基羰基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基、乙氧基、環丙基及選擇地至多五個氟原子，

R^3 代表選自下列的基團：氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、(C_1-C_4)-烷基硫烷基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-N(CH_3)-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-NH-C(=O)-OR^{37a}、、-N(CH_3)-C(=O)-OR^{37a}-NH-C(=O)-R^{37}、-N(CH_3)-C(=O)-R^{37}、(C_3-C_5)-環烷基、4-至6-員雜環、5-至6-員雜芳基、-$(CH_2)_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲基羰基、乙基羰基、(C_1-C_4)-烷基羰氧基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，

其中該(C_1-C_6)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、4-至6-員雜環、l及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

其中該4-至6-員雜環係選擇地經甲基、乙基或環丙基及選擇地經至多二個氟原子取代，

其中該(C_1-C_4)-烷氧基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多五個氟原子取代，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經羥基、甲氧基、乙氧基及選

擇地至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經羥基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基及選擇地至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基及甲氧基及選擇地至多四個氟原子取代，

其中

q 為 0，

R^{34} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{34}及 R^{35}與其等連接的氮原子一起形成 4-至 7-員雜環，

其中該 4-至 7-員雜環係選擇地經一、二或三個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、羥基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中

R^{36} 代表氫原子或甲基，

R^{37} 代表氫原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

R^{37a}代表甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

其限制條件為若 R^3 為$-(CH_2)_qC(=O)-NR^{34}R^{35}$、$-O-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-O-C(=O)-OR^{37a}$、$-N(CH_3)-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-NH-C(=O)-OR^{37a}$、$-NH-C(=O)-NR^{36}R^{37}$、$-N(CH_3)-C(=O)-OR^{37a}$、$-NH-C(=O)-R^{37}$或$-N(CH_3)-C(=O)-R^{37}$，則 R^7及 R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若 R^3為氰基，則 R^2及 R^4係與氫不同，

其限制條件為若 R^3為氰基，則 R^6及 R^9係與 6-員雜芳基不同，

或

R^2及 R^3與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、5-至 7-員氮雜

環、5-至 7-員氧雜環、5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 5-至 7-員氮雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 5-至 7-員氧雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

且

其中任何苯基及任和 5-至 6-員雜芳基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

其限制條件為若R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成具有未直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 7-員氮雜環，則R^7及R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若 R^7及 R^{10}為氫，則 R^2及 R^3與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 7-員氮雜環之氮原子係經甲基、乙基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基及環丙基及選擇地至多五個氟原子，

或

R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成5-至6-員碳環、5-至7-員雜環、

5-至 6-員雜芳基或苯基環，

其中該 5-至 7-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、丙基三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基及選擇地至多四個氟原子，

且

其中任何苯基及任何 5-至 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

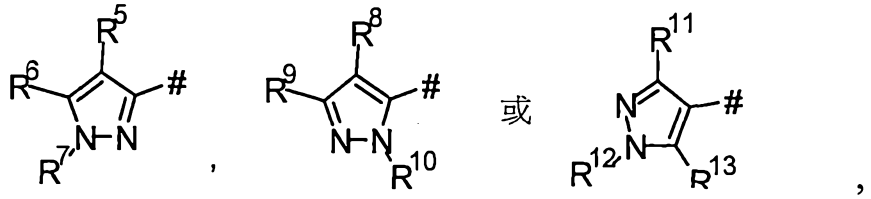
其限制條件為若 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成具有非直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 7-員雜環，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 7-員雜環之氮原子係經甲基, 乙基或(C_1-C_4)-烷氧基羰基取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

3. 根據請求項 1 或 2 之式(I)化合物，其中：

R^1 代表下式之基團



其中

代表與胺基基團之連接點，

R^5 代表選自氯、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基及(C_3-C_5)-

環烷基之基團，

其中該$(C_1$-$C_4)$-烷基係選擇地經選自下列之基團取代：甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、$-NR^{14}R^{15}$、環丙基或選擇地至多三個氟原子，

其中

R^{14} 代表$(C_1$-$C_4)$-烷基，

R^{15} 代表$(C_1$-$C_4)$-烷基，

或

R^{14}及R^{15}與其等連接的氮原子一起形成4-至6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經甲基或三氟甲基或選擇地經至多四個氟原子取代，

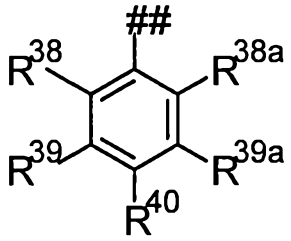
其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_3$-$C_5)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^6 代表吡啶基或$(C_5$-$C_8)$-環烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環之連接點，

R^{38}代表氫原子、甲基或氟，

R^{38a} 代表氫原子，

R^{39}代表氫原子、氰基或氟，

R^{39a} 代表氫原子、氰基、氟或甲基硫烷基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16}R^{17}$、甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

其中該甲基係選擇地經氰基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

n 代表 0，

R^{16} 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{17} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中該吡啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_5\text{-}C_8)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：$(C_1\text{-}C_4)$-烷基及氰基、或選擇地至多五個氟原子，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^7 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基、甲氧基或乙氧基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其限制條件為若 R^5 為甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則 R^7 係與氫不同，

其限制條件為若 R^6 為吡啶基，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自氫、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、甲氧基、乙氧基及$(C_3\text{-}C_5)$-環烷基之基團，

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：甲氧基、$-NR^{22}R^{23}$、環丙基或選擇地經至多三個氟原子，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中

R^{22} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{23} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

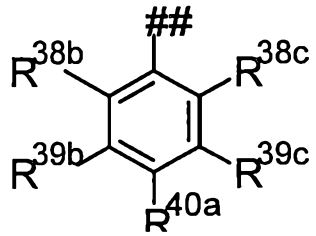
及

其中該$(C_3\text{-}C_5)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

R^9 代表吡啶基或$(C_5\text{-}C_8)$-環烷基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子、甲基或氟，

R^{38c} 代表氫原子或氟，

R^{39b} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{39c} 代表氫原子、氰基或氟，

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、羥基、$-(CH_2)_nNR^{16a}R^{17a}$、甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基、4-至6-員雜環、環丙基或環丁基，

其中該甲基係選擇地經氰基或經至多三個氟原子取代，

其中

n 代表 0，

R^{16a} 代表氫原子，

R^{17a} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經甲基或選擇地經至多五個氟原子取代，

其中該吡啶基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氰基、甲基、甲氧基及乙氧基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該$(C_5\text{-}C_8)$-環烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：甲基、乙基、氰基或選擇地至多五個氟原子，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{10} 代表氫原子、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基或環丙基,

其中該$(C_1\text{-}C_4)$-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基、甲氧基、乙氧基、2-甲基-2H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、$-NR^{28}R^{29}$ 或選擇地經至多三個氟原子及選擇地額外經羥基取代，

其中該$(C_3\text{-}C_6)$-環烷基係選擇地經至多四個氟原子取代，

及

其中

R^{28} 代表氫原子或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^{29} 代表$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其限制條件為若 R^9 為吡啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

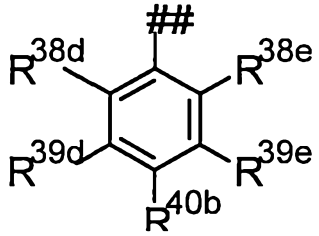
其限制條件為若 R^8 為甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲

氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

R^{11} 代表環丙基、甲基或乙基，

其中該甲基或乙基係選擇地經環丙基或選擇地經至多三個氟原子取代，

R^{12} 代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子或氟，

R^{38e} 代表氫原子，

R^{39d} 代表氫原子或氟，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氫原子、氟、氯或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子、甲基及環丙基之基團，

其中該甲基係選擇地經環丙基或選擇地經至多三個氟原子取代，

R^2 代表氫原子或甲基，

其中該甲基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^3 代表選自下列的基團：氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基、甲基硫烷基、乙基硫烷基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-NH-C(=O)-OR^{37a}、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、乙氧基、(C_3-C_5)-環烷基、4-至 6-員雜環、5-員雜芳基、-$(CH_2)_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、氰基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、4-至 6-員雜環及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經甲基、乙基或環丙基及選擇地經至多二個氟原子取代，

其中該甲氧基及乙氧基係選擇地氰基、環丙基或選擇地至多三個氟原子取代，

其中該(C_3-C_5)-環烷基係選擇地經羥基或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經羥基或三氟甲基或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-員雜芳基係選擇地經一或二個選自甲基及甲氧基的基團相同或不同地取代，

其中

q 為 0，

R^{34} 代表氫原子或(C_1-C_4)-烷基，

R^{35} 代表(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基及三氟甲氧基，

其中

R^{36} 代表氫原子或甲基，

R^{37} 代表氫原子、甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

R^{37a} 代表甲基、二氟甲基、三氟甲基或環丙基，

其限制條件為若 R^3 為 $-(CH_2)_qC(=O)-NR^{34}R^{35}$、$-O-C(=O)-OR^{37a}$、

-NH-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-$N(CH_3)$-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$ 或-NH-C(=O)-OR^{37a}，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^2 及係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^6 及 R^9 係與吡啶基或嘧啶基不同，或

R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形4-至6-員碳環、5-至6-員氮雜環、5-至6-員氧雜環、6-員雜芳基基團或苯基環，

其中該苯基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟, 氯, 甲基, 三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基,

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、側氧基、甲基、乙基、三氟甲基及(C_1-C_4)-烷氧基羰基，或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員氮雜環係選擇地經下列取代：側氧基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基、三級丁氧基羰基或選擇地經至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員氧雜環係選擇地經側氧基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基羰基及乙氧基羰基或選擇地經至多四個氟原子取代，

其限制條件為若R^2及R^3與其等連接的碳原子一起形成具有非直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 6-員氮雜環，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^7 及 R^{10} 為氫，則 R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 6-員氮雜環之氮原子係經甲基、乙基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代，

R^4 代表選自氫原子、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基之基團，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經選自下列的基團取代：羥基、甲氧基及環丙基或選擇地經至多三個氟原子取代，

或

R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成5-至6-員碳環、5-至6-員雜環、6-員雜芳基或苯基環，

其中該 5-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、乙基、丙基、三氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、三級丁氧基羰基或選擇地至多四個氟原子取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基、甲基、乙基、三氟甲基甲氧基羰基及乙氧基羰基或選擇地經至多四個氟原子取代，

且

其中任何苯基及任何 6-員雜芳基係各選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟、氯、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，

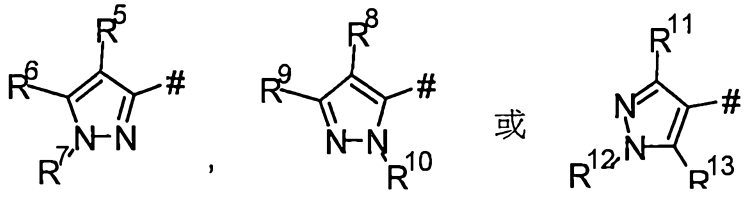
其限制條件為若R^3及R^4與其等連接的碳原子一起形成具有非直接連接至吡唑之未經取代的氮原子之 5-至 6-員氮雜環，則 R^7及 R^{10}係與氫不同，

其限制條件為若 R^7及 R^{10}為氫，則 R^3及 R^4與其等連接的碳原子一起形成的 5-至 6-員氮雜環之氮原子係經甲基、乙基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代，

或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

4. 根據請求項 1、2 或 3 之式(I)化合物，其中：

R^1 代表下式之基團



，或 ，

其中

代表與胺基基團之連接點，

R^5 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基或環丙基之基團，

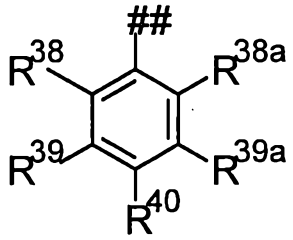
其中該甲基及乙基係選擇地經甲氧基或選擇地經至多三個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經至多三個氟原子取代，

R^6 代表 5-氟吡啶-2-基, 6-三氟甲基吡啶-3-基或環己基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38} 代表氫原子或氟，

R^{38a} 代表氫原子，

R^{39} 代表氫原子，

R^{39a} 代表氫原子或氰基，

R^{40} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

R^7 代表氫原子、甲基、乙基、環丙基甲基、2-環丙基乙基或2,2-二氟乙基，

其限制條件為若 R^5 為甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，則 R^7 係與氫不同，

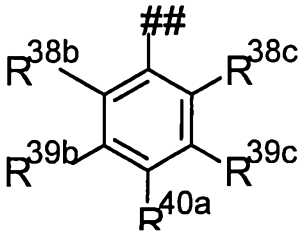
其限制條件為若 R^6 代表 5-氟吡啶-2-基或 6-三氟甲基吡啶-3-基，則 R^7 係與氫不同，

R^8 代表選自氯、甲基、乙基、甲氧基及環丙基之基團，

R^9 代表吡啶基或 4-氰基戊環[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]辛-1-基，

或

代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38b} 代表氫原子或氟,

R^{38c} 代表氫原子,

R^{39b} 代表氫原子,

R^{39c} 代表氫原子,

R^{40a} 代表氫原子、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基胺基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或環丙基，

其中該吡啶基係選擇地經氟、甲基、二氟甲基、三氟甲基或甲氧基取代，

R^{10} 代表氫原子、甲基、乙基、2,2-二氟乙基、環丙基甲基、環丁基甲基、2-環丙基乙基、2-環丙基-2-羥基丙基、2-環丙基-2-羥基乙基、2-甲氧基乙基、或環丙基，

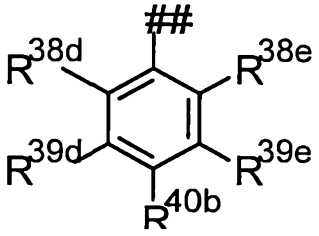
其中該甲基及乙基係經選自下列的基團取代：環丙基、甲氧基或選擇地經至多三個氟原子，及選擇地額外經羥基取代，

其限制條件為若 R^9 為吡啶基，則 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^8 為甲氧基，則 R^{10} 係與氫不同，

R^{11} 代表甲基，

R^{12} 代表下式之基團



其中

代表與吡唑環的連接點，

R^{38d} 代表氫原子，

R^{38e} 代表氫原子，

R^{39d} 代表氫原子，

R^{39e} 代表氫原子，

R^{40b} 代表氟或氰基，

R^{13} 代表選自氫原子或甲基之基團，

R^2 代表氫原子、甲基或二氟甲基，

R^3 代表選自下列之基團：氫原子、氟、氯、溴、氰基、羥基、硝基、胺基、乙基胺基、二甲基胺基、-O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a}、-NH-C(=O)-OR^{37a}、(C_1-C_4)-烷基、甲氧基、環丙基、環丁基， 4-員雜環、1,3,4-噁二唑-2-基、2-(三氟甲基)-1,3-二氧戊環-2-基、-$(CH_2)_q$-C(=O)-$NR^{34}R^{35}$、甲氧基羰基及乙氧基羰基，

其中該(C_1-C_4)-烷基係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：羥基、甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、二甲基胺基、4-員氮雜環及環丙基及選擇地至多三個氟原子，

其中該 4-員氮雜環係選擇地經至多二個氟原子取代，

其中該甲氧基係選擇地經氰基、環丙基及選擇地至多三個氟原子取代，

其中該環丙基及環丁基係選擇地經羥基取代，

其中該 4-員雜環係選擇地經羥基取代，

其中該 1,3,4-噁二唑-2-基係選擇地經甲基取代，

其中

q 為 0，

R^{34} 代表甲基，

R^{35} 代表甲基，

或

R^{34} 及 R^{35} 與其等連接的氮原子一起形成 4-至 6-員雜環環，

其中該 4-至 6-員雜環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：氟原子、甲基、二氟甲基及三氟甲基，

其中

R^{36} 代表甲基，

R^{37} 代表氫原子或甲基，

R^{37a} 代表甲基，

其限制條件為若 R^3 為-$(CH_2)_qC(=O)$-$NR^{34}R^{35}$、O-C(=O)-$NR^{36}R^{37}$、-O-C(=O)-OR^{37a} 或-NH-C(=O)-OR^{37a}，則 R^7 及 R^{10} 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^2 及 R^4 係與氫不同，

其限制條件為若 R^3 為氰基，則 R^6 及 R^9 係與吡啶基不同，

或

R^2 及 R^3 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、吡咯啶基、吡啶基或苯基環，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、甲基、三氟甲基及羥基，

其中該吡咯啶基係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

R^4 代表選自下列之基團：氫原子、甲基、2-羥基丙-2-基、氟甲基、二氟甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基及羥基，

或

R^3 及 R^4 與其等連接的碳原子一起形成 5-至 6-員碳環、吡咯啶基環或

六氫吡啶基環、吡啶基基團或苯基環，

其中該吡咯啶基環係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

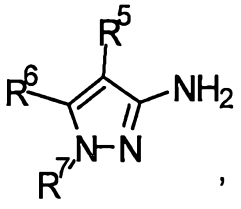
其中該六氫吡啶基環係經丙基或三級丁氧基羰基取代，

其中該 5-至 6-員碳環係選擇地經一或二個選自下列的基團相同或不同地取代：側氧基、羥基及甲基，

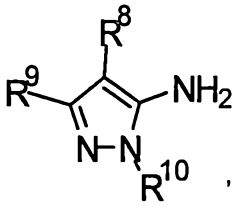
或其立體異構物、互變異構物、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽類或其等之混合物。

5. 一種製備根據請求項 1 至 4 中任一項的通式(I)化合物之方法，該方法包含下列步驟

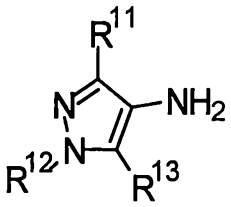
[A] 使通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物：



(II-A)



(II-B)



(II-C)

其中R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

a) 在碘化鈉及合適的鹼存在下與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，

或

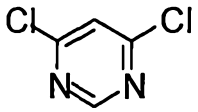
b) 在合適的布忍斯特酸(Broenstedt acid)或路易斯酸(Lewis acid)存在下與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，

或

c) 在合適的鹼存在下與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，

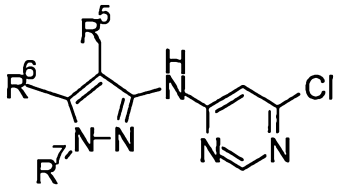
或

d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，

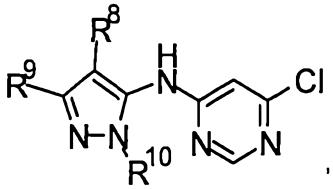


(III),

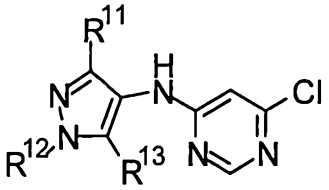
藉此分別得到通式(IV-A)、(IV-B)及(IV-C)之化合物：



(IV-A)



(IV-B)



(IV-C)

，

其中R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其在合適的鹼存在下且當適當時合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑存在下，與通式(V)吡唑反應，

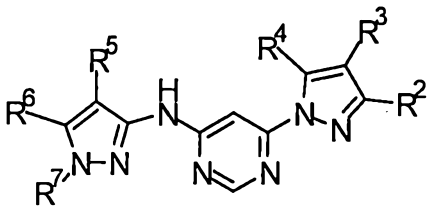


(V)

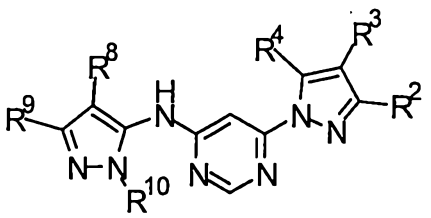
，

其中R^2、R^3及R^4係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

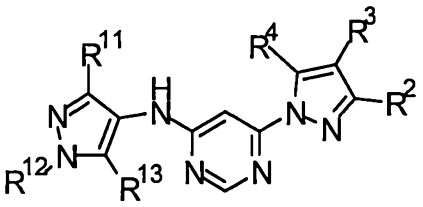
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



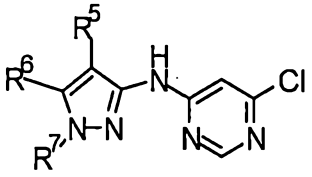
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

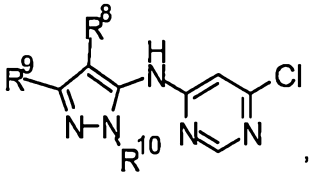
接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

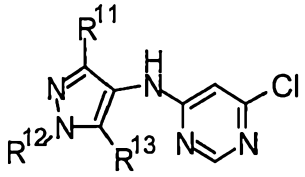
[B] 使通式(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)之中間體化合物：



(IV-A)



(IV-B)



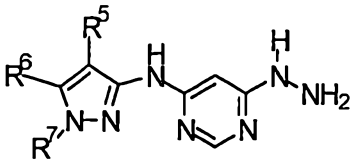
(IV-C)

，

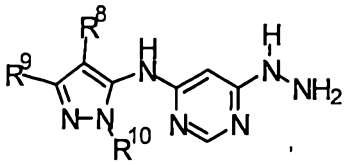
其中R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在肼等同物、特別是肼單水合物的存在下反應，

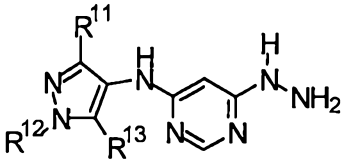
藉此分別得到通式(V-A)、(V-B)及(V-C)之化合物，



(V-A)

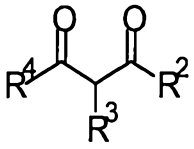


(V-B)



(V-C)

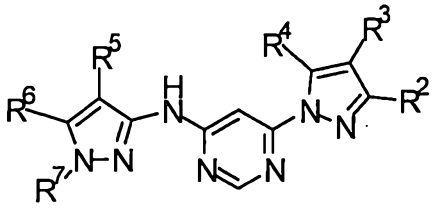
使其在通式(VI)之 1,3 二羰基化合物存在下反應，



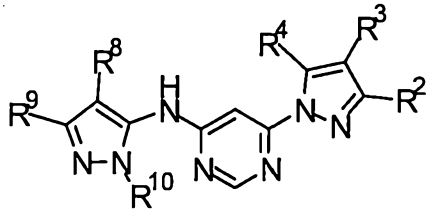
(VI),

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

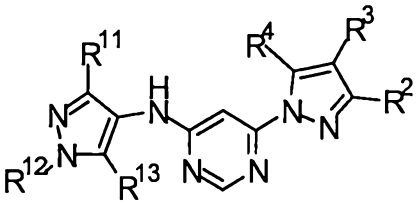
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



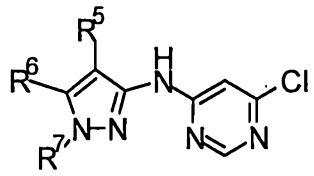
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

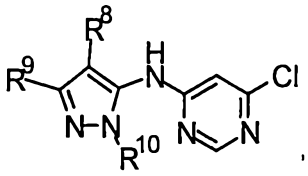
接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

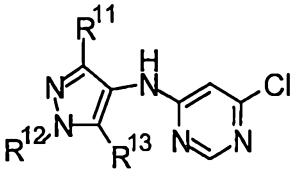
[C] 使通式(IV-A)、(IV-B)或(IV-C)之中間體化合物：



(IV-A)



(IV-B)



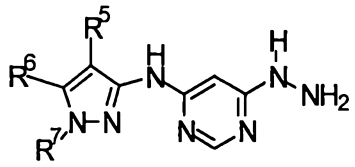
(IV-C)

，

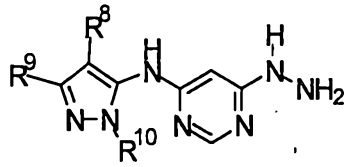
其中R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及R^{13}係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在肼等同物、特別是肼單水合物的存在下反應，

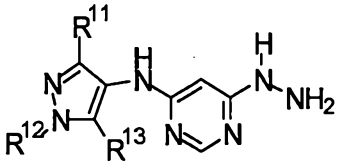
藉此分別得到通式(V-A)、(V-B)及(V-C)之化合物，



(V-A)

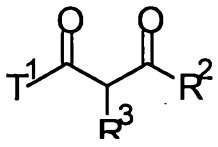


(V-B)



(V-C)

使其在通式(VII)之 1,3 二羰基化合物存在下反應，

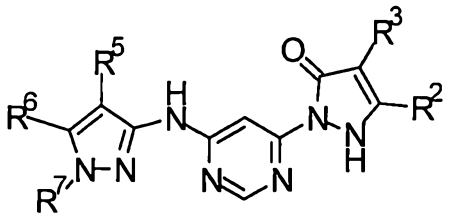


(VII),

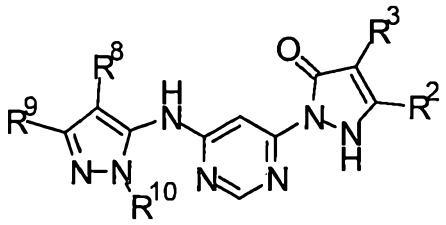
其中R^2及R^3係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

T^1代表甲氧基或乙氧基，

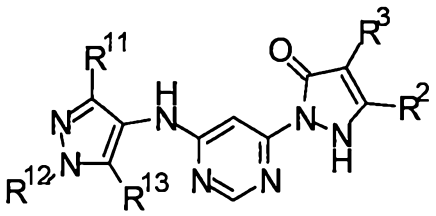
藉此分別得到通式(I-D)、(I-E)及(I-F)之化合物，



(I-D)



(I-E)



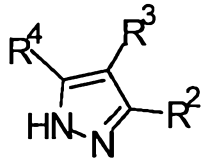
(I-F)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

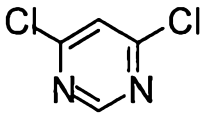
[D] 使通式(VIII)之中間體化合物：



(VIII)，

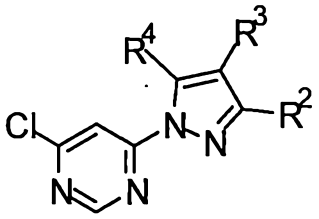
其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

在合適的鹼存在下與 4,6-二氯嘧啶(III)反應，



(III)，

藉此得到通式(IX)之化合物，



(IX),

其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

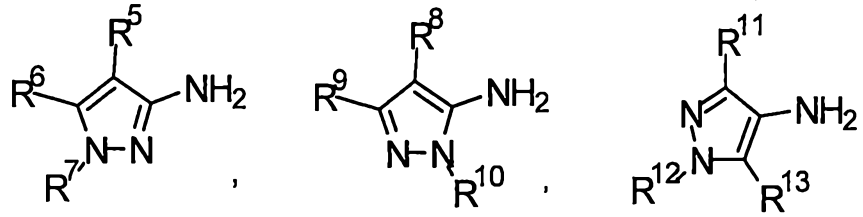
b) 在合適的布忍斯特酸或路易斯酸存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)中間體化合物反應，

或

c) 在合適的鹼存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物反應，

或

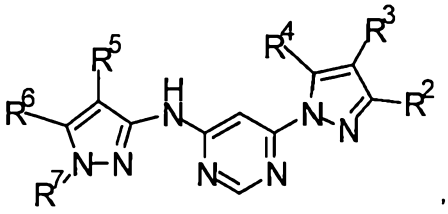
d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與通式(II-A)、(IIB)或(II-C)之中間體化合物反應，



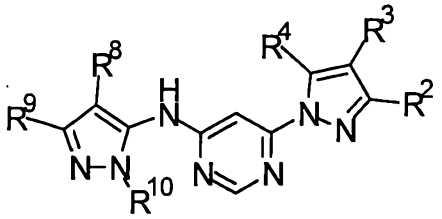
(II-A)　　(II-B)　　(II-C)，

其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

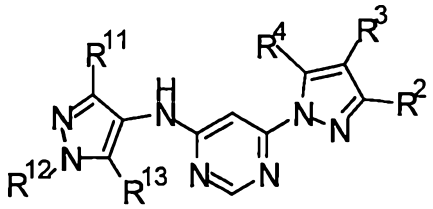
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



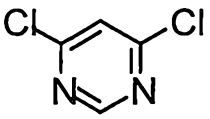
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

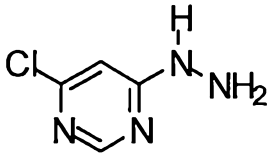
[E] 使 4,6-二氯嘧啶(III)，



(III),

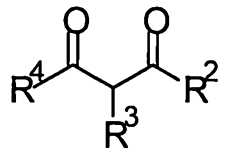
與肼等同物、特別是肼單水合物反應，

藉此得到通式(X)之化合物，



(X),

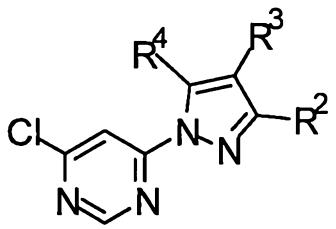
使其在通式(VI)之 1,3 二羰基化合物存在下反應，



(VI),

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

藉此得到通式(VII)化合物，



(IX),

其中 R^1、R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

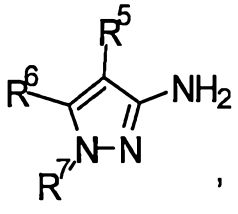
b) 在合適的布忍斯特酸存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物反應，

或

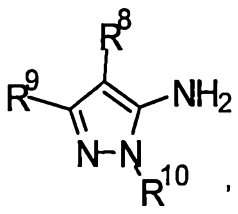
c) 在合適的鹼存在下與通式(II-A)、(II-B)或(II-C)之中間體化合物反應，

或

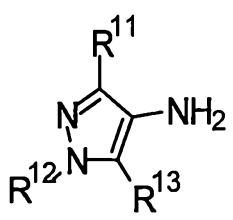
d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與通式(II-A)、(IIB)或(II-C)之中間體化合物反應，



(II-A)



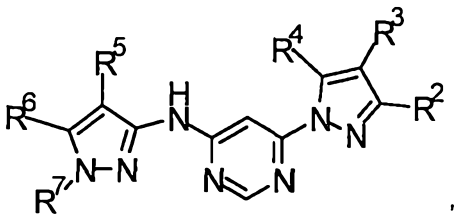
(II-B)



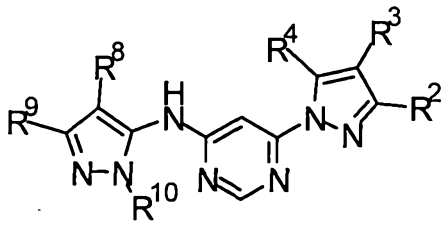
(II-C)

其中 R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

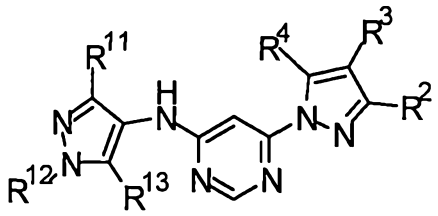
藉此分別得到通式(I-A)、(I-B)及(I-C)之化合物，



(I-A)



(I-B)



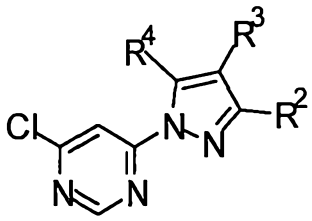
(I-C)

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 及 R^{13} 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物，

或

[F] 使通式(IX)之化合物，



(IX),

其中 R^2、R^3 及 R^4 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

使其

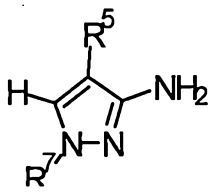
b) 在合適的布忍斯特酸或合適的鹼存在下與通式(X)之中間體化合物反應，

或

c) 在合適的鹼存在下與通式(X)之中間體化合物反應，

或

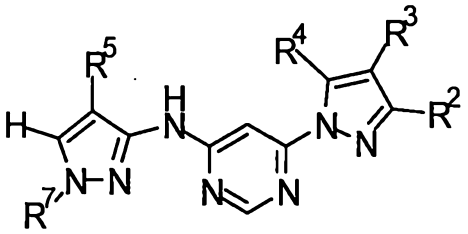
d) 在合適的鹼存在下及在合適的催化劑、特別是合適的鈀催化劑及合適的配位體存在下，與通式(X)之中間體化合物反應，



(X),

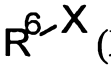
其中 R^5 及 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

藉此得到通式(XI)之化合物，



(XI),

其中 R^2、R^3、R^4、R^5 及 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，使其在合適的鹼及在合適的鈀催化劑存在下與通式(XII)之化合物反應，

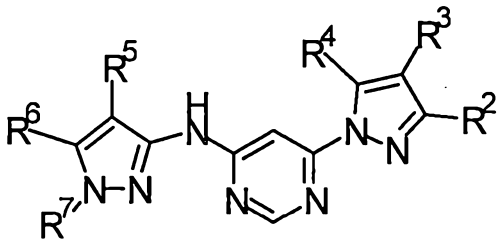


(XII),

其中 R^6 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，及

X 為氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯(triflate)，

藉此得到通式(I-A)之化合物，



(I-A),

其中 R^2、R^3、R^4、R^5、R^6 及 R^7 係如上定義的通式(I)化合物所定義者，

接著選擇地使用對應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉換成為溶劑合物、鹽類及/或該鹽類之溶劑合物。

6. 根據請求項 1 至 4 中任一項之通式(I)化合物，其用於治療或預防疾病。

7. 一種如請求項 1 至 4 中任一項定義之式(I)化合物用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療及/或預防與下列相關的疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、升高的 FGF23 血漿含量、失衡的磷酸鹽恆定、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、特別是與慢性腎臟疾病相關的鈣化及非慢性腎臟疾病相關的鈣化、及慢性腎疾病。

8. 一種藥物，其包含如請求項 1 至 4 中任一項所定義的式(I)化合物與惰性、非毒性的醫藥上可接受的助劑組合。

9. 一種藥物，其包含如請求項 1 至 4 中任一項所定義的式(I)化合物與選自下列組成的群組之額外活性化合物組合：降血壓活性化合物、抗發炎劑/免疫抑制劑、磷酸鹽結合劑、鈉-磷酸鹽共轉運子、NHE3 抑制劑、抗心律不整劑、改變脂質代謝之藥劑及/或調節維生素 D 代謝之活性化合物。

10. 根據請求項 8 或 9 之藥物，其用於治療及/或預防心血管及/或腎病症，特別是與下列相關的疾病及/或病況：高磷酸鹽血症、升高的 FGF23 血漿含量、失衡的磷酸鹽恆定、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、特別是慢性腎臟疾病相關的鈣化及非慢性腎臟疾病相關的鈣化及慢性腎疾病。

11. 一種根據請求項 1 至 4 中任一項之通式(I)化合物之用途，其係用於製備用於治療或預防疾病之藥物。

12. 一種治療及/或預防於人類及動物中疾病及/或病況之方法，該疾病及/或病況係與下列相關：高磷酸鹽血症、升高的 FGF23 含量血漿、失衡的磷酸鹽恆定、軟組織鈣化、慢性腎臟疾病(CKD)、軟組織鈣化、特別是慢性腎臟疾病相關的鈣化及非慢性腎臟疾病相關的鈣化、及慢性腎疾病，其使用有效量之至少一種如請求項 1 至 4 中任一項所定義之式(I)化合物或如請求項 8 至 10 中任一項所定義之藥物。

13. 一種 Npt2a 抑制劑用於治療及/或預防與軟組織鈣化相關的疾病及/或病況之用途。
14. 一種 Npt2a 抑制劑用於治療及/或預防與慢性腎臟疾病相關鈣化相關的疾病及/或病況之用途。