



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106458982 A

(43)申请公布日 2017. 02. 22

(21)申请号 201580012991.8

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2015.01.07

代理人 张宇腾 鲁炜

(30)优先权数据

146/CHE/2014 2014.01.10 IN

3018/CHE/2014 2014.06.20 IN

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

A61K 31/416(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/050119 2015.01.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/104662 EN 2015.07.16

(71)申请人 奥列基因发现技术有限公司

地址 印度班加罗尔

(72)发明人 V.R.贡马迪 S.萨马达 A.古普塔

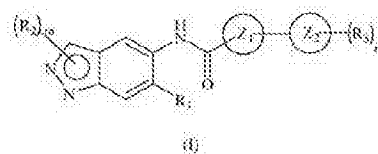
权利要求书7页 说明书126页

(54)发明名称

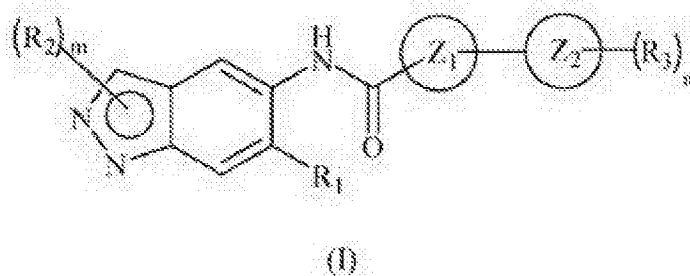
作为IRAK4抑制剂的吡唑化合物

(57)摘要

本发明提供了在治疗上可用作激酶抑制剂、特别是IRAK4抑制剂的式(I)的吡唑化合物,其中 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、'm'和'n'具有在本说明书中给出的含义,以及其药学上可接受的盐或立体异构体(其可用于治疗和预防疾病或障碍),特别是它们在由激酶(尤其是IRAK4酶)介导的疾病或障碍中的用途。本发明也提供了药物组合物,其包含至少一种式(I)的化合物以及用于它的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。



1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体



其中,

环Z₁是任选地被取代的杂芳基;

环Z₂是任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂芳基或直连键;

R₁是烷基、氰基、-NR_aR_b或任选地被取代的选自环烷基、芳基或杂环基的基团;其中所述取代基在每次出现时独立地是烷基、烷氧基、卤素、羟基、羟基烷基、氨基、氨基烷基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂;

R₂在每次出现时独立地是任选地被取代的选自烷基或环烷基的基团;其中所述取代基在每次出现时独立地是卤素、烷氧基、羟基、羟基烷基、卤代烷基或卤代烷氧基;

R₃在每次出现时独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟基烷基;

R_a是氢或烷基;

R_b是氢、烷基、酰基、羟基烷基、-SO₂-烷基或任选地被取代的环烷基;

'm' 和 'n' 独立地是1或2。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环Z₁是5或6元杂芳基。

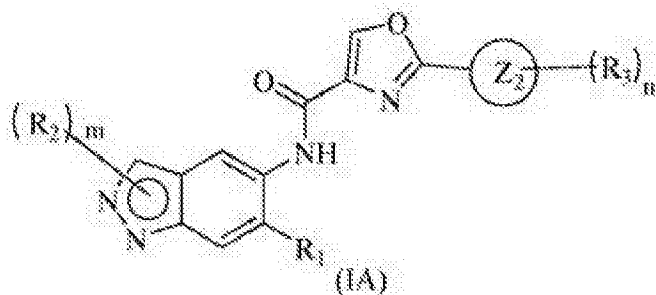
3. 根据权利要求1或2中的任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环Z₁是四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡唑基。

4. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环Z₂是5或6元杂环烷基或5或6元杂芳基。

5. 根据权利要求1或4中的任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环Z₂是氮杂环丁基、氧杂环丁基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二噁烷基、四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡唑基。

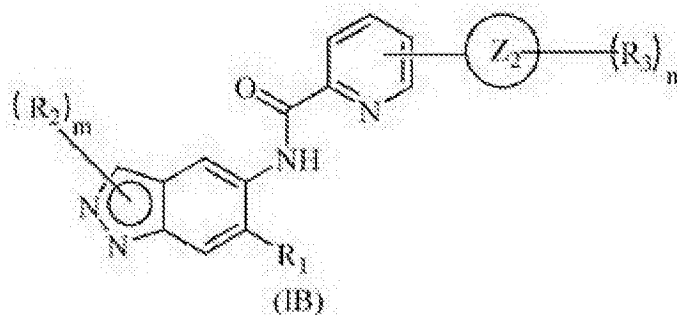
6. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环Z₂是直连键。

7. 根据权利要求1、2或3中的任一项所述的式 (I) 的化合物, 所述化合物是式 (IA) 的化合物或其药学上可接受的盐



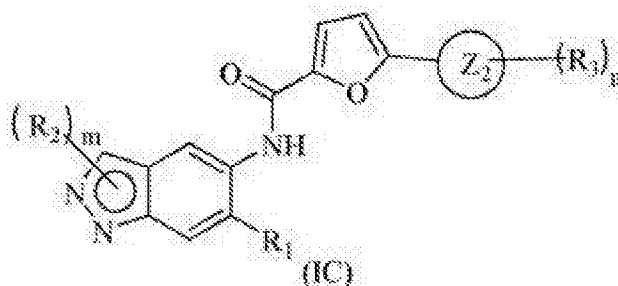
其中 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’和‘n’与在权利要求1中所定义相同。

8. 根据权利要求1、2或3中的任一项所述的式(I)的化合物,所述化合物是式(IB)的化合物或其药学上可接受的盐



其中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’和‘n’与在权利要求1中所定义相同。

9. 根据权利要求1、2或3中的任一项所述的式(I)的化合物,所述化合物是式(IC)的化合物或其药学上可接受的盐



其中 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’和‘n’与在权利要求1中所定义相同。

10. 根据权利要求1、4、5、7、8或9中的任一项所述的式(I)的化合物,其中 Z_2 是任选地被取代的选自吡唑基、吡啶基或吡咯烷基的基团。

11. 根据权利要求1-10中的任一项所述的化合物,其中 R_1 是任选地被取代的杂环基;其中所述取代基是卤素、羟基、羟基烷基或氨基。

12. 根据权利要求11所述的化合物,其中 R_1 是任选地被取代的氮杂环丁基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基。

13. 根据权利要求1-7中的任一项所述的化合物,其中 R_1 是任选地被取代的苯基;其中所述取代基是卤素。

14. 根据权利要求1-10中的任一项所述的化合物,其中 R_1 是环烷基。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中 R_1 是环丙基或环己基。

16. 根据权利要求1-7中的任一项所述的化合物,其中 R_1 是 $-NR_aR_b$; R_a 是氢; R_b 是任选地被取代的环烷基;其中取代基是羟基。

17. 根据权利要求1-9中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₂是任选地被取代的烷基且所述取代基是烷氧基。

18. 根据权利要求1-8中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₂是环丙基或环戊基。

19. 根据权利要求1-9中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₃是氢、卤素、烷基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟基烷基;R_a和R_b如在权利要求1中所定义。

20. 选自以下的化合物:

实施例 编号	IUPAC名称
1.	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2.	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
3.	N-(1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
4.	N-(2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
5.	N-(6-氟基-2-环戊基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
6.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
7.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
8.	N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
9.	6'-氨基-N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;
10.	N-(6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
11.	N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
12.	6'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
13.	N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;
14.	2'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
15.	2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
16.	N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
17.	N-(1-环戊基-6-环丙基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
18.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
19.	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
20.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
21.	2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
22.	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
23.	6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
24.	6-氯-5-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺
25.	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
26.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
27.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
28.	N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
29.	6'-氨基-3-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
30.	5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
31.	N-(1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
32.	2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
33.	(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺2,2,2-三氟乙酸盐;
34.	(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
35.	N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
36.	N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
37.	(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
38.	(R)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
39.	(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
40.	6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;

41.	(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
42.	(R)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
43.	(R)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
44.	(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
45.	N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
46.	(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
47.	(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
48.	(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
49.	(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
50.	(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
51.	(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
52.	(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
53.	(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
54.	(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
55.	(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
56.	(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
57.	6-((2-羟丙基)氨基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
58.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
59.	N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
60.	N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
61.	N-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
62.	N-(1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
63.	N-(2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
64.	(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
65.	(R)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
66.	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
67.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
68.	N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
69.	(R)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
70.	N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
71.	N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
72.	N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
73.	N-(2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
74.	N-(1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
75.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
76.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
77.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
78.	N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
79.	N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
80.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
81.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
82.	N-(6-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
83.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
84.	2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
85.	2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
86.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
87.	N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
88.	N-(6-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
89.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
90.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
91.	N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

92.	(S)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
93.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
94.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
95.	(S)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
96.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
97.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
98.	2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
99.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
100.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
101.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
102.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
103.	2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
104.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
105.	(R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
106.	2-甲氧基乙酸-1-(1,3-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-酯;
107.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
108.	N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
109.	N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
110.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
111.	N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
112.	2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
113.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
114.	2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
115.	(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
116.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
117.	N-(1-(2-羟基乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
118.	N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
119.	2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
120.	2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
121.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
122.	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
123.	N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
124.	2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
125.	N-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
126.	2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
127.	2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
128.	(1-(1-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)磷酸二乙酯;和
129.	((1-(2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)磷酸二乙酯;

或其药学上可接受的盐或立体异构体。

21. 一种药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1-20中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体、和药学上可接受的载体或赋形剂。

22. 用作药物的根据权利要求1-20中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

23. 一种治疗对象中IRAK4介导的障碍或疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的根据权利要求1-20中的任一项所述的化合物。

24. 权利要求23所述的方法,其中所述IRAK4介导的障碍或疾病或病症选自癌症、炎症性障碍、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病和心血管障碍。

25. 权利要求24所述的方法,其中所述癌症或增殖性障碍选自实体瘤、良性或恶性肿瘤、脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌;肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈和头的肿瘤、表皮增殖过度、银屑病、前列腺增生、瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金病和非霍奇金病、乳腺癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤;血液学恶性肿瘤,其选自白血病、弥漫性大B细胞性淋巴瘤(DLBCL)、活化的B-细胞-样DLBCL、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞白血病、B-细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、脾边缘带淋巴瘤、血管内大B-细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤。

26. 权利要求24所述的方法,其中所述炎症性障碍选自眼变态反应、结膜炎、干燥性角结膜炎、春季结膜炎、变应性鼻炎、自身免疫性血液学障碍(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、单纯红细胞性贫血和特发性血小板减少症)、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、Steven-Johnson综合征、特发性口炎性腹泻、自身免疫性炎症肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、肠易激综合征、乳糜泻、牙周炎、透明膜病、肾脏疾病、肾小球疾病、酒精性肝病、多发性硬化、内分泌眼病变、格雷夫斯氏病、肉瘤样病、肺炎、慢性过敏性肺炎、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜炎和后葡萄膜炎)、舍格伦综合征、间质性肺纤维化、银屑病关节炎、全身性青少年特发性关节炎、肾炎、血管炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎(例如包括特发性肾病综合征或微小病变肾病)、慢性肉芽肿病、子宫内膜异位症、钩端螺旋体病肾病、青光眼、视网膜疾病、头痛、疼痛、复杂性局部疼痛综合征、心脏肥大、肌萎缩、分解代谢障碍、肥胖、胎儿生长迟缓、高胆固醇血症、心脏病、慢性心力衰竭、间皮瘤、无汗性外胚层发育不良、贝切特氏病、色素失调症、佩吉特病、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、超敏反应、过敏反应、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、鼻窦炎、眼变态反应、二氧化硅诱发的疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纤维化、酸诱发的肺损伤、肺性高血压、多神经病、白内障、伴有系统性硬化症的肌肉炎症、包涵体肌炎、重症肌无力、甲状腺炎、阿狄森氏病、扁平苔藓、阑尾炎、特应性皮炎、哮喘、变态反应、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植物排斥、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、幼年型类风湿性关节炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、亨诺-许兰氏紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、胃炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、多肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、溃疡性结肠炎、血管炎、外阴炎、斑秃、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癫风、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、寻常型天疱疮、落叶型天疱疮、副肿瘤性天疱疮、获得性大疱性表皮松解症、急性和慢性痛风、慢性痛风性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、冷吡啶相关的周期性综合征(CAPS)和骨关节炎。

27. 用于治疗癌症、炎症性障碍、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病和心

血管障碍的根据权利要求1-20中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

28. 根据权利要求1-20中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在药物制备中的用途,所述药物用于治疗癌症、炎症性障碍、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病和心血管障碍。

作为IRAK4抑制剂的吡唑化合物

[0001] 本申请要求2014年1月10日提交的印度临时申请146/CHE/2014和2014年6月20日提交的印度临时申请3018/CHE/2014的权益,它们特此通过引用并入。

发明领域

[0002] 本发明涉及可用于治疗与白介素-1受体相关激酶 (IRAK) 有关的癌症和炎症疾病的化合物,且更具体地涉及调节IRAK-4的功能的化合物。本发明还提供了包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物和在与IRAK-4有关的疾病的治疗中使用所述组合物的方法。

[0003] 发明背景

白介素-1 (IL-1) 受体相关激酶-4 (IRAK-4) 是一种通过Toll/IL-1受体 (TIR) 在信号转导中起重要作用的丝氨酸/苏氨酸激酶。多种IRAK酶是由白介素-1受体 (IL-1R) 和Toll样受体 (TLR) 介导的信号转导途径中的关键组分 (Janssens, S, 等人. *Mol. Cell.* 11 (2), 2003, 293-302)。在哺乳动物IRAK家族中存在四个成员: IRAK-1、IRAK-2、IRAK-M和IRAK-4。这些蛋白的特征在于介导与MyD88-家族衔接蛋白的相互作用的典型N-端死亡结构域和位于中央的激酶结构域。已经证实IRAK蛋白以及MyD88在转导除了源自IL-1R受体的那些信号以外的信号中起作用,所述信号包括由IL-18受体 (Kanakaraj, 等人. *J. Exp. Med.* 189 (7), 1999, 1129-38) 和LPS受体 (Yang, 等人, *J. Immunol.* 163 (2), 1999, 639-643) 的活化触发的信号。在哺乳动物IRAK家族的四个成员中, IRAK-4被认为是“主要IRAK”。在过表达条件下,所有IRAK可以介导核因子- κ B (NF- κ B) 和应激诱导的促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) -信号传递级联的活化。但是,仅IRAK-1和IRAK-4已经被证实具有活跃的激酶活性。尽管IRAK-1激酶活性对于它在IL-1诱导的NF- κ B活化中的功能而言可以是不必要的 (Kanakaraj等人, *J. Exp. Med.* 187 (12), 1998, 2073-2079) 和 (Li, 等人. *Mol. Cell. Biol.* 19 (7), 1999, 4643-4652), 但是IRAK-4需要它的激酶活性来进行信号转导 [(Li S, 等人. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (8), 2002, 5567-5572) 和 (Lye, E等人, *J. Biol. Chem.* 279 (39); 2004, 40653-8)]。鉴于IRAK4在Toll样/IL-1R信号传递和免疫学保护中的重要作用, IRAK4抑制剂已经被证实为炎症疾病、脓毒症和自身免疫障碍的有价值的治疗剂 (Wietek C, 等人, *Mol. Interv.* 2: 2002, 212-215)。

[0004] 缺乏IRAK-4的小鼠是可存活的,并且表现出响应于IL-1、IL-18或LPS的炎症性细胞因子生产的完全废除 (Suzuki等人. *Nature*, 416 (6882), 2002, 750-756)。类似地,缺乏IRAK-4的人患者是严重免疫受损的,并且对这些细胞因子没有响应 (Medvedev等人. *J. Exp. Med.*, 198 (4), 2003, 521-531和Picard等人. *Science* 299 (5615), 2003, 2076-2079)。含有无活性IRAK4的敲入小鼠完全耐受脂多糖-和CpG-诱导的休克 (Kim TW, 等人. *J. Exp. Med.* 204 (5), 2007, 1025-36) 和 (Kawagoe T, 等人. *J. Exp. Med.* 204 (5): 2007, 1013-1024), 并且证实IRAK4激酶活性是响应于TLR配体的细胞因子生产、MAPK的活化和NF- κ B调节的基因的诱导所必需的 (Koziczak-Holbro M, 等人. *J. Biol. Chem.* 282 (18): 2007; 13552-13560)。由于进入CNS中的浸润性炎症细胞的减少和减少的抗原特异性的CD4⁺ T-细胞介导的IL-17生产,小鼠中IRAK4激酶 (IRAK4 KI) 的灭活会导致对EAE的

抗性(Staschke等人. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577)。

[0005] 晶体结构揭示,IRAK-4含有丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶的特征性结构特征、以及另外的新颖属性,包括独特的酪氨酸守门残基。IRAK-4的结构分析揭示了与激酶家族的根本相似性;ATP-结合缝夹在双裂片排列之间。N-端裂片主要由一个扭曲的五链反平行 β -折叠和一个 α -螺旋组成,且较大的C-端裂片主要是 α -螺旋。然而,所述结构揭示了IRAK-4激酶的几个独特特征,包括来自N-端裂片中的N-端延伸段的另一个 α -螺旋、一个在螺旋 α -D和 α -E之间的较长环、和一个显著移动的螺旋 α G以及它的邻接环。在IRAK-4中的ATP-结合部位在后部不具有深袋,但是具有一个特征性的前袋。该独特成形的结合袋会为设计IRAK-4抑制剂提供优良的机会。

[0006] IRAK-4激酶抑制剂的开发已经产生了几种新颖类型的蛋白结合剂,其包括噻唑和吡啶酰胺类(George M Buckley, 等人.Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(11), 2008, 3211-3214)、氨基苯并咪唑类(Powers JP, 等人.Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(11), 2006, 2842-2845)、咪唑并[1,2-a]吡啶类(Buckley G M, 等人. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(12), 2008, 3656-3660)和(Buckley G M, 等人. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(11), 2008, 3291-3295)、咪唑并[1,2-b]哒嗪类和苯并咪唑-吡啶类(WO2008030579; WO2008030584)。显然,它们都仍然处于早期临床前阶段。

[0007] 尽管关于不同的激酶抑制剂有多篇公开,但是,随着受激酶介导的疾病影响的患者的数目增加,似乎存在未得到满足的关于可以更有效地治疗这类疾病的较新药物的需求。仍然需要较新的激酶抑制剂,包括多重激酶抑制剂,所述激酶抑制剂可以进一步用于治疗由不同激酶活性的变化引起的障碍且具有较宽的作用。它们还可以单独地或与本领域技术人员众所周知的蛋白激酶化合物联合地用作用于治疗障碍的其它治疗方案的组成部分。

[0008] 发明目的

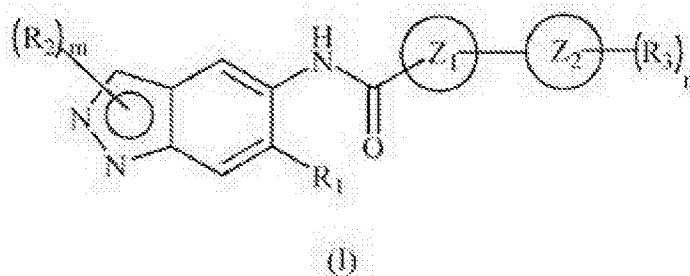
本文中的一个目的是,提供式(I)的吡啶化合物作为激酶抑制剂,特别是IRAK4抑制剂。

[0009] 另一个目的是,提供一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体、以及至少一种药学上可接受的赋形剂诸如药学上可接受的载体或稀释剂。

[0010] 再一个目的是,提供式(I)的吡啶化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体用于治疗 and/或预防疾病或障碍的用途,特别是它们在由激酶(更具体地,IRAK4酶)介导的疾病或障碍中的用途。

[0011] 发明概述

本文提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,



其中,

环 Z_1 是任选地被取代的杂芳基;

环Z₂是任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂芳基或直连键；

R₁是烷基、氰基、-NR_aR_b或任选地被取代的选自环烷基、芳基或杂环基的基团；其中所述取代基在每次出现时独立地是烷基、烷氧基、卤素、羟基、羟基烷基、氨基、氨基烷基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂；

R₂在每次出现时独立地是任选地被取代的选自烷基或环烷基的基团；其中所述取代基在每次出现时独立地是卤素、烷氧基、羟基、羟基烷基、卤代烷基或卤代烷氧基；

R₃在每次出现时独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟基烷基；

R_a是氢或烷基；

R_b是氢、烷基、酰基、羟基烷基、-SO₂-烷基或任选地被取代的环烷基；

‘m’和‘n’独立地是1或2。

[0012] 在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体、以及至少一种药学上可接受的赋形剂(诸如药学上可接受的载体或稀释剂)。

[0013] 在本申请的其它方面，提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体用于治疗 and 预防由IRAK4酶介导的疾病或障碍的用途。

[0014] 更具体地，本发明涉及式(I)的吡唑化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体(包括它们的所有比例的混合物)通过抑制IRAK或IRAK4其它相关激酶作为药物的用途。

[0015] 本发明的式(I)的化合物具有抑制IRAK或IRAK4相关激酶的治疗作用，可用在包括、但不限于以下的疾病和/或障碍的领域中：癌症、变态反应性疾病和/或障碍、自身免疫疾病和/或障碍、与炎症和疼痛有关的炎性疾病和/或障碍和/或病症、增殖性疾病、造血障碍、血液学恶性肿瘤、骨障碍、纤维化疾病和/或障碍、代谢障碍和/或疾病、肌肉疾病和/或障碍、呼吸系统疾病和/或障碍、肺障碍、遗传发育疾病和/或障碍、神经学和神经变性疾病和/或障碍、慢性炎症性脱髓鞘神经病、心血管、血管或心脏疾病和/或障碍、眼科/眼疾病和/或障碍、创伤修复、感染和病毒性疾病。因此，一种或多种激酶的抑制将具有多种治疗适应症。

[0016] 发明详述

除非另外定义，否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本文主题所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。如在本说明书和所附权利要求书中使用的，除非相反地指示，否则下述术语具有指定的含义以便促进本发明的理解。

[0017] 单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数形式，除非上下文另外清楚地指出。

[0018] 本文中使用的术语“任选的”或“任选地”是指，随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生，并且所述描述包括所述事件或情况发生的情形以及所述事件或情况不发生的情形。例如，“任选地被取代的烷基”表示所述烷基可以被取代以及所述烷基未被取代的情况。

[0019] 应当理解，本领域的普通技术人员之一可以选择本发明的化合物上的取代基和取代型式以产生化学上稳定的化合物，所述化合物可以通过本领域已知的技术以及下面阐述的那些方法从容易得到的起始原料容易地合成。如果取代基本身被超过一个基团取代，应当理解，这多个基团可以是在同一个碳上或不同碳上，只要产生稳定的结构即可。

[0020] 本文中使用的术语“任选地被取代的”表示用特定取代基的残基替代给定结构中的1-6个氢残基,所述取代基包括、但不限于羟基、羟基烷基、烷氧基、卤素、烷基、芳基、环烷基、杂环基、氨基、氨基烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 烷基、 $-\text{OP}(0)$ (0-烷基)₂或 $-\text{CH}_2-\text{OP}(0)$ (0-烷基)₂。优选地,“任选地被取代的”表示用上面提及的取代基替代给定结构中的1-4个氢残基。更优选地,用上面提及的取代基替代1-3个氢残基。应当理解,所述取代基可以进一步被取代。

[0021] 本文中使用的术语“烷基”表示饱和脂族基团,包括、但不限于C₁-C₁₀直链烷基或C₁-C₁₀支链烷基。优选地,“烷基”表示C₁-C₆直链烷基或C₁-C₆支链烷基。最优选地,“烷基”表示C₁-C₄直链烷基或C₁-C₄支链烷基。“烷基”的例子包括、但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基等。“烷基”可以任选地被取代。

[0022] 术语“酰基”表示基团R-CO-,其中R是上面定义的烷基。‘酰基’的例子是,但不限于,CH₃CO-、CH₃CH₂CO-、CH₃CH₂CH₂CO-或(CH₃)₂CHCO-。

[0023] 本文中使用的术语“烷氧基”表示与氧原子键合的直链或支链饱和脂族C₁-C₁₀烷基,所述氧原子连接至核心结构。优选地,烷氧基具有1-6个碳原子。烷氧基的例子包括、但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基等。

[0024] 本文中使用的术语“卤代烷基”表示被一个或多个卤素取代的烷基(如上定义)。单卤代烷基残基,例如,可以具有一个氯、溴、碘或氟原子。二卤代和多卤代烷基残基可以具有两个或更多个相同的或不同的卤素原子。卤代烷基的例子包括、但不限于氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基等。

[0025] 本文中使用的术语“卤代烷氧基”表示这样的残基:其中烷氧基的一个或多个氢原子被一个或多个卤素替换。“卤代烷氧基”的代表性例子包括、但不限于,二氟甲氧基($-\text{OCH}_2\text{F}_2$)、三氟甲氧基($-\text{OCF}_3$)或三氟乙氧基($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$)。

[0026] 本文中使用的单独的或与其它术语组合的术语“芳基”是指含有一个或两个环的6-10元碳环芳族系统,其中这样的环可以稠合。术语“稠合”是指,第二个环通过与第一个环共同具有两个相邻原子而连接或形成。术语“稠合”等同于术语“缩合”。芳基的例子包括、但不限于苯基、萘基或茚满基等。除非另外指出,否则本文描述的所有芳基可以任选地被取代。

[0027] 本文中使用的“氨基”表示-NH₂基团。

[0028] 本文中使用的“氨基烷基”表示如上定义的氨基,其中一个或两个氢原子被烷基替换。

[0029] 本文中使用的“硝基”表示-NO₂基团。

[0030] 本文中使用的“烷基氨基”和“环烷基氨基”表示-N-基团,其中所述基团的氮原子分别连接至烷基或环烷基。“烷基氨基”和“环烷基氨基”的代表性例子包括、但不限于-NHCH₃和-NH-环丙基。氨基可以任选地被一个或多个合适的基团取代。

[0031] 本文中使用的单独的或与其它术语组合的术语“环烷基”是指C₃-C₁₀饱和环状烃

环。环烷基可以是单环,其通常含有3-7个碳环原子。单环环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。环烷基可以可替换地是多环或含有超过一个环。多环环烷基的例子包括桥连、稠合和螺环碳环基。

[0032] 本文中使用的术语“氰基”表示-CN基团。

[0033] 本文中使用的术语“羟基”表示-OH基团。

[0034] 本文中使用的术语“羟烷基”或“羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的烷基,其中所述烷基如上面所定义。“羟基烷基”的例子包括、但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、丙烷-2-醇等。

[0035] 本文中使用的单独的或与其它术语组合的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0036] 本文中使用的术语“杂环基”包括“杂环烷基”和“杂芳基”的定义。

[0037] 本文中使用的术语“杂环烷基”表示非芳族的、饱和的或部分饱和的、3-15成员的单环或多环体系,其具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或C(O)的杂原子或杂基,并且剩余的环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。“杂环烷基”的例子包括、但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二噁烷基、二氧化(dioxido)硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、吲哚基、吲哚基甲基、2-氮杂-二环[2.2.2]辛烷基、吡辛因基、色满基、咕吨基和它们的N-氧化物。杂环烷基取代基的连接可以经由碳原子或杂原子而发生。杂环烷基可以任选地被一个或多个前述基团的一个或多个合适基团取代。优选地,“杂环烷基”表示选自以下的5-6元环:氮杂环丁基、氧杂环丁基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二噁烷基和它们的N-氧化物。更优选地,“杂环烷基”包括氮杂环丁基、吡咯烷基、吗啉基和哌啶基。所有杂环烷基任选地被一个或多个前述基团取代。

[0038] 本文中使用的术语“杂芳基”表示含有5-20个环原子(适当地5-10个环原子)的芳族杂环系,其可以是单环(单环的)或者稠合在一起或共价地连接的多环(二环的、三环的或多环的)。优选地,“杂芳基”是5-6元环。所述环可以含有1-4个选自N、O和S的杂原子,其中所述N或S原子任选地被氧化,或所述N原子任选地被季铵化。杂芳基基团的任意合适环位置可以共价地连接至限定的化学结构。

[0039] 杂芳基的例子包括、但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三嗪基、酞嗪基、噻蒎、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、喋啶基、9H-吡唑基、 α -吡啶、吲哚基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、苯并噻二唑基(benzotriadiazolyl)、吡唑基、二苯并噻吩基、吡啶基等。优选地,“杂芳基”表示选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的5-6元环。更优选地,吡唑基、吡啶基、噁唑基和呋喃基。所有杂芳基任选地被一个或多个前述基团

取代。

[0040] 本文中使用的术语“化合物”包含在本发明中公开的化合物。

[0041] 本文中使用的术语“包含”通常以包括的含义使用,也就是说允许一个或多个特征或组分的存在。

[0042] 本文中使用的术语“或”是指“和/或”,除非另外说明。

[0043] 本文中使用的术语“包括”以及其它形式,诸如“包含”和“含有”不是限制性的。

[0044] 短语“药学上可接受的”表示这样的化合物或组合物:当施用给哺乳动物时,其是生理学上可耐受的且通常不会产生变应性的或类似的不良反应,包括、但不限于胃不适或头晕。

[0045] 术语“药学上可接受的盐”表示通过本发明的化合物与合适的酸或碱的反应得到的产物。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括从合适的无机碱衍生出的那些,诸如Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Al、Zn和Mn盐;药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基与以下酸形成的盐:无机酸诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucaronate)、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、4-甲基苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐等。本发明的某些化合物(式(I)的化合物)可以与多种有机碱(诸如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺或二甲双胍)形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括、但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠或锌盐。

[0046] 本文中使用的术语“立体异构体”是为式(I)的化合物的各种化合物的所有异构体使用的术语,所述异构体的差别仅在于它们的原子的空间取向。术语立体异构体包括式(I)的化合物的镜像异构体(对映异构体)、式(I)的化合物的镜像异构体的混合物(外消旋体、外消旋混合物)、式(I)的化合物的几何(顺/反或E/Z、R/S)异构体、和具有超过一个彼此不为镜像的手性中心的式(I)的化合物的异构体(非对映异构体)。

[0047] 本文中使用的术语“组合物”意图包括包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0048] 本文中使用的术语“药物组合物”表示这样的组合物:其含有治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或它的药学上可接受的盐;和常规药学上可接受的载体。

[0049] 本发明的药物组合物可以口服施用,例如以片剂、包衣片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂或酏剂的形式。但是,施用还可以如下进行:直肠地,例如以栓剂的形式,或胃肠外地,例如静脉内地、肌肉内地或皮下地,以可注射的无菌溶液或混悬液的形式,或局部地,例如以软膏剂或乳膏剂的形式,或透皮地,以贴剂的形式,或以其它方式,例如以气雾剂或鼻腔喷雾剂的形式。

[0050] 所述药物组合物经常含有约1重量%至99重量%(例如,约5重量%至75重量%、或约10重量%至约30重量%)的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。所述药物组合物中式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量可以在约1 mg至约1000 mg、或约2.5 mg至约500 mg、或约5 mg至约250 mg的范围内,或者在落入1 mg至1000 mg的更宽范围内的任何范围内,或比前述范围更高或更低。

[0051] 本文中使用的术语“药学上可接受的载体”表示标准药用载体中的任一种,诸如磷

酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂(例如,诸如油/水或水/油乳剂)和不同类型的润湿剂。所述组合物也可以包括稳定剂和防腐剂。载体、稳定剂和助剂的例子在文献如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]中提及。

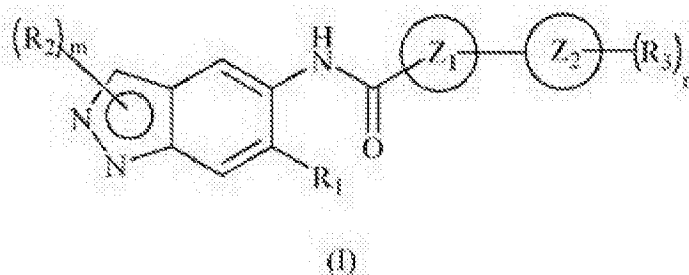
[0052] 术语“治疗”是指哺乳动物中的疾病的任何治疗,包括:(a)抑制所述疾病,即,减慢或阻止临床症状的发展;和/或(b)缓解所述疾病,即,造成临床症状的消退,和/或(c)减轻或消除疾病和/或它的附随症状。

[0053] 本文中使用的术语“预防”表示预防疾病和/或它的附随症状的发作或者保护对象免于获得疾病的方法。本文中使用的“预防”还包括延迟疾病和/或它的附随症状的发作和降低对象的得病的风险。

[0054] 本文中使用的术语“对象”表示动物,优选哺乳动物,且最优选人。

[0055] 本文中使用的术语“治疗有效量”表示这样的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的组合物的量:其有效地在遭受由激酶(特别是IRAK或IRAK4酶)介导的疾病或障碍的特定患者中产生期望的治疗应答。具体地,术语“治疗有效量”包括这样的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的量:当施用时,其诱导要治疗的疾病或障碍的积极改变,或足以预防对象中正在治疗的疾病或障碍的发展或者在某种程度上减轻所述疾病或障碍的一种或多种症状。关于所述化合物的治疗量,也可以考虑足够低以避免不适当的或严重的副作用、在合理的医学判断范围内的用于治疗对象的化合物的量。所述化合物或组合物的治疗有效量将随正在治疗的特定病症、正在治疗或预防的病症的严重程度、治疗的持续时间、并行疗法的性质、最终使用者的年龄和身体状况、采用的具体化合物或组合物、利用的特定药学上可接受的载体而变化。

[0056] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体



其中,

环Z₁是任选地被取代的杂芳基;

环Z₂是任选地被取代的杂环烷基、任选地被取代的杂芳基或直连键;

R₁是烷基、氰基、-NR_aR_b或任选地被取代的选自环烷基、芳基或杂环基的基团;其中所述取代基在每次出现时独立地是烷基、烷氧基、卤素、羟基、羟基烷基、氨基、氨基烷基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂;

R₂在每次出现时独立地是任选地被取代的选自烷基或环烷基的基团;其中所述取代基在每次出现时独立地是卤素、烷氧基、羟基、羟基烷基、卤代烷基或卤代烷氧基;

R₃在每次出现时独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基

或羟基烷基；

R_a 是氢或烷基；

R_b 是氢、烷基、酰基、羟基烷基、 $-SO_2-$ 烷基或任选地被取代的环烷基；

‘ m ’和‘ n ’独立地是1或2。

[0057] 在另一个实施方案中，本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体；其中，环 Z_1 是5或6元任选地被取代的杂芳基。

[0058] 在另一个实施方案中，本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体；其中环 Z_1 是任选地被取代的杂芳基；其中所述任选的取代基是烷基；

在另一个实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中环 Z_1 选自四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡唑基。

[0059] 在另一个实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中环 Z_1 选自吡啶基、噁唑基和呋喃基；其中所述吡啶基任选地被烷基取代；具体地烷基是甲基。

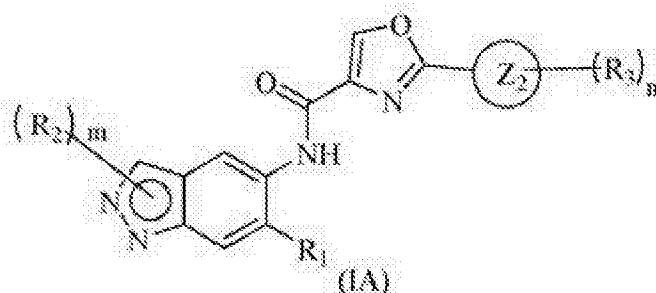
[0060] 在另一个实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中环 Z_2 是选自四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基或吡唑基的5或6元杂芳基。

[0061] 在另一个实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中环 Z_2 是选自氮杂环丁基、氧杂环丁基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基或1,4-二噁烷基的5或6元杂环烷基。

[0062] 在另一个实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中环 Z_2 是吡啶基、吡唑基或吡咯烷基。

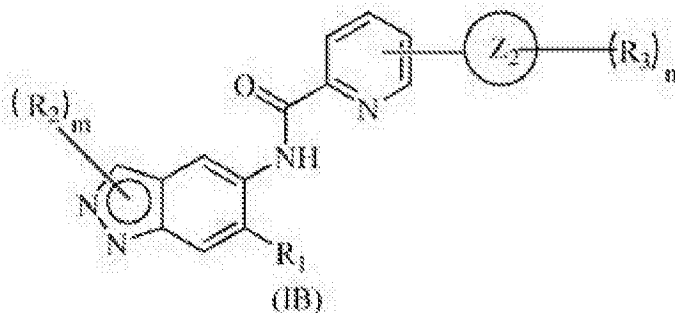
[0063] 在另一个实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中环 Z_2 是直连键。

[0064] 在另一个实施方案中，所述式(I)的化合物是式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐



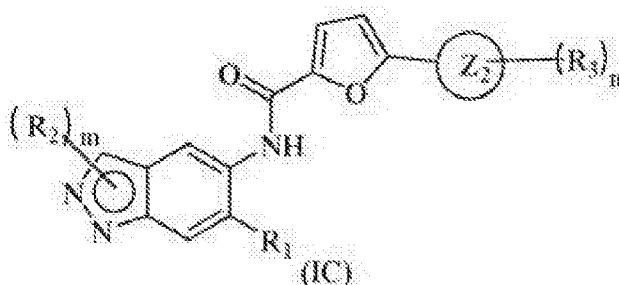
其中， Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘ m ’和‘ n ’与在式(I)的化合物中所定义相同。

[0065] 在另一个实施方案中，所述式(I)的化合物是式(IB)的化合物或其药学上可接受的盐



其中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘ m ’和‘ n ’与在式(I)的化合物中所定义相同。

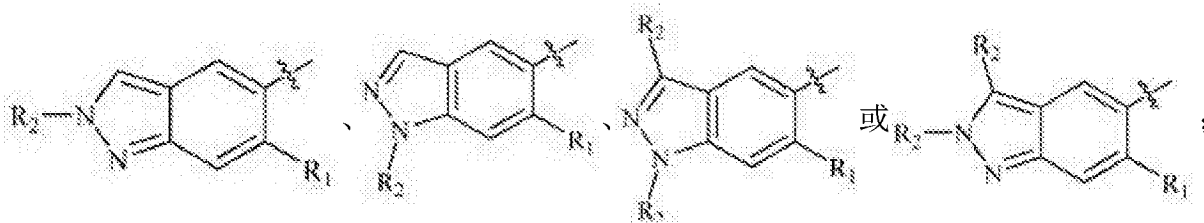
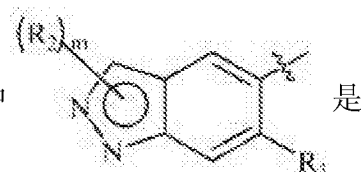
[0066] 在另一个实施方案中,所述式(I)的化合物是式(IC)的化合物或其药学上可接受的盐



其中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘ m ’和‘ n ’与在式(I)的化合物中所定义相同。

[0067] 以下实施方案是本发明的示例,且无意将权利要求限制为举例说明的具体实施方案。

[0068] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物,其中



其中 R_1 、 R_2 和‘ m ’与在式(I)的化合物中所定义相同。

[0069] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中环 Z_2 是吡啶基。

[0070] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中环 Z_2 是吡唑基。

[0071] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中环 Z_2 是吡咯烷基。

[0072] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_1 是任选地被取代的杂环基;其中所述取代基是卤素、羟基、羟基烷基、氨基、氨基烷基、 $-OCO-CH_2-O-$ 烷基、 $-OP(O)(O-烷基)_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(O-烷基)_2$ 。

[0073] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是任选地被取代的氮杂环丁基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基;其中所述取代基是氨基、卤素、羟基、羟基烷基、氨基烷基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂。

[0074] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是任选地被取代的哌啶基;其中所述取代基是羟基。

[0075] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是任选地被取代的苯基;其中所述取代基是卤素。

[0076] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是环烷基。

[0077] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是环丙基或环己基。

[0078] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是-NR_aR_b;R_a是氢;R_b是任选地被取代的环烷基;其中所述取代基是羟基。

[0079] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₁是氰基。

[0080] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₂是任选地被取代的烷基;其中取代基是烷氧基。

[0081] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₂是环烷基。

[0082] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₃是氢、卤素、烷基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟基烷基;R_a是氢或烷基;且R_b是氢、烷基、酰基、羟基烷基或-SO₂-烷基。

[0083] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₁是任选地被取代的吡啶基;环Z₂是吡啶基、吡啶基、吡咯烷基或直连键;R₁是任选地被取代的选自环丙基、哌啶基、吗啉基或吡咯烷基的基团;R₂是任选地被取代的烷基或环烷基;R₃是氢、卤素、烷基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟基烷基;R_a是氢或烷基;且R_b是氢或羟基烷基。

[0084] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₁是噁唑基;环Z₂是吡啶基、吡啶基或吡咯烷基;R₁是氰基、-NR_aR_b或任选地被取代的选自环丙基、环己基、苯基、氮杂环丁基、哌啶基、吗啉基或吡咯烷基的基团;R₂是任选地被取代的烷基或环烷基;R₃是氢、卤素、烷基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟基烷基;R_a是氢或烷基;且R_b是氢、烷基、酰基、羟基烷基、-SO₂-烷基或任选地被取代的环烷基。

[0085] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R₃是-NR_aR_b;R_a是氢或烷基;且R_b是氢、烷基、酰基、羟基烷基、-SO₂-烷基或任选地被取代的环烷基;其中所述任选的取代基是羟基;

根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物,其中'n'是1。

[0086] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物,其中'n'是2。

[0087] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物,其中'm'是1。

[0088] 根据一个实施方案,具体地提供了式(I)的化合物,其中'm'是2。

[0089] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于制备式(I)的吡唑化合物的方法。

[0090] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种药物组合物,其包含至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0091] 在另一个实施方案中,本发明涉及用作药物的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0092] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗对象中IRAK4介导的障碍或疾病或病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式(I)或(IA)或(IB)或(IC)的化合物。

[0093] 在另一个实施方案中,所述IRAK介导的障碍或疾病或病症选自癌症、神经变性障碍、病毒性疾病、自身免疫病、炎症性障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、代谢障碍、与器官移植有关的病症、免疫缺陷障碍、破坏性骨障碍、增殖性障碍、传染性疾病、与细胞死亡有关的病症、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病症、心血管障碍和CNS障碍。

[0094] 在另一个实施方案中,所述IRAK介导的障碍或疾病或病症选自癌症、炎症性障碍、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病症和心血管障碍。

[0095] 在另一个实施方案中,其中所述癌症或增殖性障碍选自实体瘤、良性或恶性肿瘤、脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、子宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌;肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈和头的肿瘤、表皮增殖过度、银屑病、前列腺增生、瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金病和非霍奇金病、乳腺癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤;血液学恶性肿瘤,其选自白血病、弥漫性大B细胞性淋巴瘤(DLBCL)、活化的B-细胞-样DLBCL、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞白血病、B-细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、脾边缘带淋巴瘤、血管内大B-细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤。

[0096] 在另一个实施方案中,所述神经变性疾病选自阿尔茨海默氏病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、脑缺血和由创伤性损伤造成的神经变性疾病、谷氨酸神经中毒、低氧、癫痫和移植物抗宿主病。

[0097] 在另一个实施方案中,所述炎症性障碍选自眼变态反应、结膜炎、干燥性角结膜炎、春季结膜炎、变应性鼻炎、自身免疫性血液学障碍(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、单纯红细胞性贫血和特发性血小板减少症)、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、Steven-Johnson综合征、特发性口炎性腹泻、自身免疫性炎症肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、肠易激综合征、乳糜泻、牙周炎、透明膜病、肾脏疾病、肾小球疾病、酒精性肝病、多发性硬化、内分泌眼病变、格雷夫斯氏病、肉瘤样病、肺炎、慢性过敏性肺炎、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜炎和后葡萄膜炎)、舍格伦综合征、间质性肺纤维化、银屑病关节炎、全身性青少年特发性关节炎、肾炎、血管炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎(例如包括特发性肾病综合征或微小病变肾病)、慢性肉芽肿病、子宫内膜异位症、钩端螺旋体病肾病、青光眼、视

网膜疾病、头痛、疼痛、复杂性局部疼痛综合征、心脏肥大、肌萎缩、分解代谢障碍、肥胖、胎儿生长迟缓、高胆固醇血症、心脏病、慢性心力衰竭、间皮瘤、无汗性外胚层发育不良、贝切特氏病、色素失调症、佩吉特病、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、超敏反应、过敏反应、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、鼻窦炎、眼变态反应、二氧化硅诱发的疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、囊性纤维化、酸诱发的肺损伤、肺性高血压、多神经病、白内障、伴有系统性硬化症的肌肉炎症、包涵体肌炎、重症肌无力、甲状腺炎、阿狄森氏病、扁平苔藓、阑尾炎、特应性皮炎、哮喘、变态反应、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植物排斥、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、幼年型类风湿性关节炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、亨诺-许兰氏紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎、肺炎、多肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁挑体炎、溃疡性结肠炎、血管炎、外阴炎、斑秃、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癫风、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、寻常型天疱疮、落叶型天疱疮、副肿瘤性天疱疮、获得性大疱性表皮松解症、急性和慢性痛风、慢性痛风性关节炎、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、冷吡啶相关的周期性综合征 (CAPS) 和骨关节炎。

[0098] 在另一个实施方案中,式 (I) 或 (IA) 或 (IB) 或 (IC) 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其用于治疗癌症、炎症性障碍、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、涉及T细胞活化的病理性免疫病症和心血管障碍。

[0099] 在另一个实施方案中,式 (I) 或 (IA) 或 (IB) 或 (IC) 的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在药物制备中的用途,所述药物用于治疗癌症、炎症性障碍、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、激素相关的疾病、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病和心血管障碍。

[0100] 本发明的一个实施方案提供了根据式 (I) 的 IRAK4 抑制剂化合物,其可以使用下述一般方法和操作从容易得到的起始原料制备。应当理解,在给出典型的或优选的实验条件 (即反应温度、时间、试剂的摩尔数、溶剂等) 的情况下,也可以使用其它实验条件,除非另有说明。最适反应条件可以随使用的特定反应物或溶剂而变化,但是这样的条件可以由本领域技术人员使用常规优化操作来确定。此外,通过利用详细描述的操作,本领域普通技术人员可以制备在本文中要求保护的本发明的另外化合物。所有温度是以摄氏度 (°C) 为单位,除非另外指出。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明的化合物也可以在一个或多个构成这样的化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,本发明也包括本发明的同位素标记的变体,其与本文中列举的那些相同,但是实际上所述化合物的一个或多个原子被特定原子替代,所述特定原子具有的原子质量或质量数不同于所述原子在自然界中常见的优势原子质量或质量数。预见到指出的任何特定原子或元素的所有同位素是在本发明的化合物和它们的应用的范围内。可以掺入本发明的化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如²H (“D”)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I

和¹²⁵I。通常,通过遵循与在路线图中和/或在下文实施例中公开的那些操作类似的操作,用同位素标记的试剂替换非同位素标记的试剂,可以制备本发明的同位素标记的化合物。

[0102] 应当理解,本领域的普通技术人员可以选择本发明的化合物上的取代型式和取代基以提供化学上稳定的化合物,并且所述化合物可以通过本领域已知的技术以及下面阐述的那些方法从容易得到的起始原料容易地合成。如果取代基本身被超过一个基团取代,应当理解,这多个基团可以是在同一个碳上或在不同碳上,只要产生稳定的结构即可。

[0103] 使用以下设备得到在实施例中提供的MS (质谱)数据:

API 2000 LC/MS/MS/Triplequad,

Agilent (1100) Technologies/LC/MS/DVL/Singlequad和

Shimadzu LCMS-2020/Singlequad。

[0104] 使用以下设备得到在实施例中提供的NMR数据:

¹H-NMR: Varian -300、400和600 MHz。

[0105] 在整个说明书中使用的缩写可以与它们的特定含义一起总结在下文中。

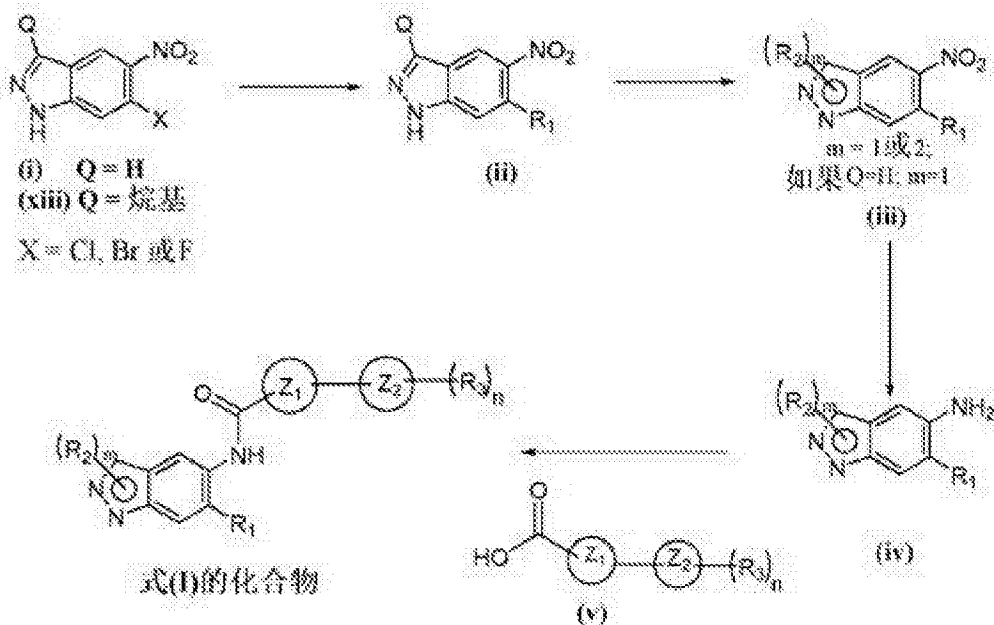
[0106] °C (摄氏度); δ (delta); % (百分比); Ac₂O (乙酸酐); (BOC)₂O (Boc酸酐); bs (宽单峰); CDCl₃ (氘化的氯仿); CH₂Cl₂/DCM (二氯甲烷); DAST (二乙基氨基三氟化硫); DMF (二甲基甲酰胺); DMSO (二甲亚砜); DIPEA/DIEA (N,N-二异丙基乙胺); DMAP (二甲基氨基吡啶); (DMSO-d₆) (氘化的DMSO); d (双峰); dd (双重双重峰); EDCI.HCl (1-(3-二甲基氨基丙基)-3-碳二亚胺盐酸盐); EtOAc (乙酸乙酯); EtOH (乙醇); Fe (铁粉); g或gm (克); HATU (1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐); H或H₂ (氢); H₂O (水); HOBT (1-羟基苯并三唑); H₂SO₄ (硫酸); HCl (盐酸); h或hr (小时); Hz (赫兹); HPLC (高效液相色谱法); J (偶合常数); K₂CO₃ (碳酸钾); KOAc (乙酸钾); KNO₃ (硝酸钾); LiOH (氢氧化锂); NaHMDS (双(三甲基甲硅烷基)氨基钠); MeOH/CH₃OH (甲醇); mmol (毫摩); M (摩尔); ml (毫升); mg (毫克); m (多重峰); mm (毫米); MHz (兆赫); MS (ES) (质谱法-电喷射); min (分钟); NaH (氢化钠); NaHCO₃ (碳酸氢钠); Na₂SO₄ (硫酸钠); N₂ (氮气); NMR (核磁共振光谱法); NMP (N-甲基-2-吡咯烷酮); Pd/C (碳载钯); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (双(三苯基膦)二氯化钯(II)); Pd(OAc)₂ (二乙酸钯); Pd(dppf)Cl₂ (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II); Pd₂(dba)₃ (三(二亚苄基丙酮)二钯(0)); RT (室温); RM (反应混合物); S (单峰); TBAF (四正丁基氟化铵); TBDMS (叔丁基二甲基甲硅烷基); TEA (三乙胺); TFA (三氟乙酸); TLC (薄层色谱法); THF (四氢呋喃); TFA (三氟乙酸); t (三重峰); Zn(CN)₂ (氰化锌)。

[0107] 一般制备模式:

本发明的化合物可以通过合成化学方法来制备,其实例显示在本文中。应当理解,所述方法中的步骤的次序可以变化,试剂、溶剂和反应条件可以替代具体提及的那些,并且在必要时可以将易变基团保护和去保护。

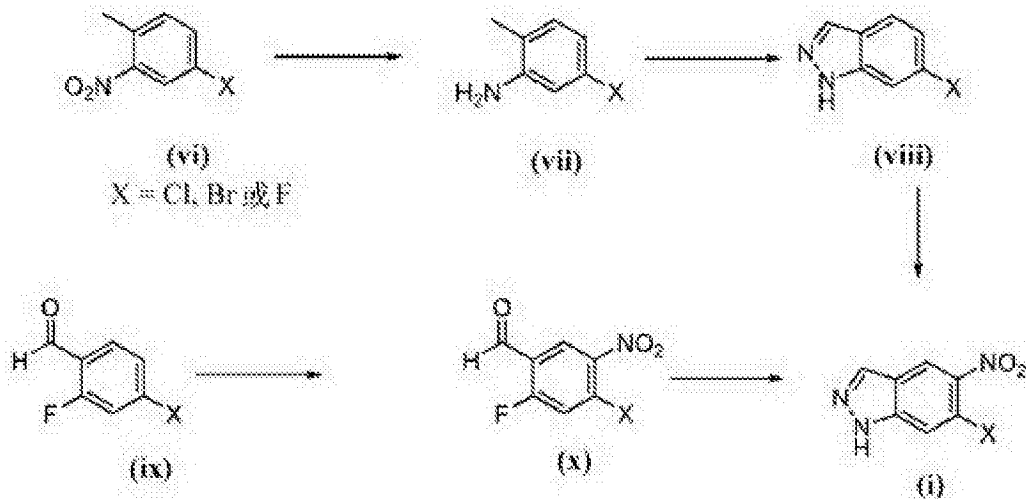
[0108] 在下面的路线图中描绘了用于合成通式(I)的化合物的一般方案。术语“Z₁”、“Z₂”、“R₁”、“R₂”、“R₃”、“m”和“n”独立地代表在式(I)的化合物中公开的所有可能的取代。

[0109] 路线图-1:



在路线图-1中描绘了用于合成通式(I)的化合物的第一个一般方案。通过与化合物(包括适当的硼酸和胺)偶联,可以从式(i)或(xiii)的化合物得到式(ii)的化合物。通过使用适当的碱(如碳酸钾或氢化钠)和合适的烷基卤将式(ii)的化合物烷基化,可以得到式(iii)的化合物。可以将式(iii)的化合物用合适的还原剂(如Fe粉和HCl)还原以产生式(iv)的化合物,其在使用文献中已知的标准酰胺偶联剂与式(v)的化合物的合适酸进行酰胺偶联以后可以产生式(I)的化合物。

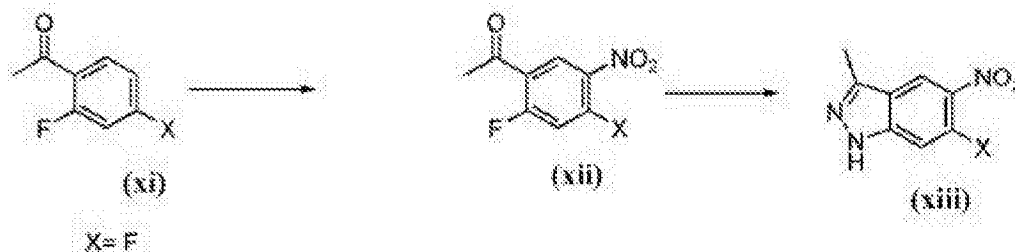
[0110] 路线图-2:



式(i)的化合物的合成以两种方式实现。可以将式(vi)的化合物用Fe粉和HCl还原以产生式(vii)的化合物,其在特定温度与 Ac_2O 、 $KOAc$ 、硝酸异戊酯进一步反应可以产生式(viii)的化合物。将式(viii)的化合物硝化可以产生式(i)的化合物。另一方面,将式(ix)的化合物硝化可以产生式(x)的化合物,其可以与肼在合适的溶剂(如DMF)中在 $150^\circ C$ 反应以产生式(i)的化合物。

[0111] 路线图-3:

式(xiii)的化合物可以按照在路线图-3中给出的操作来制备。

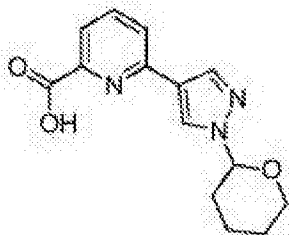


[0112] 可以将式(xi)的化合物用硝酸钾和硫酸硝化以产生式(xii)的化合物,其与肼在特定温度进一步反应可以产生式(xiii)的化合物。

[0113] 中间体

中间体1:

6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸的合成



步骤1:6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸甲酯的制备

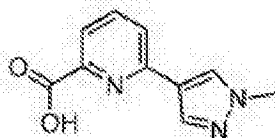
在密闭管中,在1,2-二甲氧基乙烷(10mL)和水(2mL)中使用碳酸钠(1.324g, 12.49mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(339mg, 0.416mmol)将6-溴吡啶甲酸甲酯(900mg, 4.166mmol)与1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.39g, 5mmol)偶联并用氩气净化10 min,并在95℃加热过夜以得到粗产物。将得到的粗产物使用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(450mg, 38%)。LCMS: m/z: 288.1 (M+1)⁺。

[0114] 步骤2:6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸的制备

将6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸甲酯(450mg, 1.567mmol)和氢氧化锂(500mg, 7.839mmol)在THF(10mL)和水(4mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将反应混合物用柠檬酸酸化,并用DCM(2 X 100mL)萃取,经硫酸钠干燥并蒸馏出溶剂以得到期望的化合物(300mg, 70%)。LCMS: m/z: 274.3 (M+1)⁺。

[0115] 中间体2

6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸的合成



步骤1:6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸甲酯的制备

使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷(20mL)中使用碳酸钠(5.177g, 48.846mmol)和Pd(dppf)Cl₂(1.328g, 1.628mmol)将6-溴吡啶甲酸甲酯(3.5g, 16.28mmol)与1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(4.06g, 19.53mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用30%乙酸乙酯在己烷中

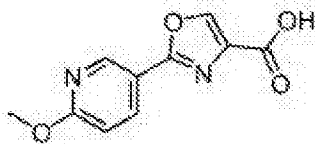
的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(1.2g, 33.9%)。LCMS: m/z : 218.2 ($M+1$)⁺。

[0116] 步骤2: 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸的制备

将6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸甲酯(1.2g, 5.529mmol)、氢氧化锂(696mg, 16.58mmol)、甲醇(2mL)、THF (8mL) 和水(1mL) 的溶液在室温搅拌2h, 用2N HCl酸化, 蒸馏溶剂并过滤固体以得到标题化合物(900mg, 80.3%)。

[0117] 中间体3

2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(6-氟吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件, 在1,2-二甲氧基乙烷/水(15/3mL)中使用碳酸钠(451mg, 4.25mmol)和Pd(PPh₃)₄ (289mg, 0.332mmol)将2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(200mg, 1.41mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(298mg, 1.70mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(200mg, 59.8%)。

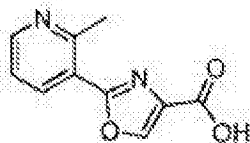
[0118] 步骤2: 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件, 在THF/甲醇/水(5/1/2mL)中将2-(6-氟吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯(300mg, 0.127mmol)使用氢氧化锂(160mg, 3.91mmol)在室温水解2h以得到标题化合物(160mg, 57.3%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 13.5-12.5 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80-8.79 (d, 1H), 8.26-8.23 (dd, 1H), 7.02-6.99 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H)。LCMS: m/z = 221.1 ($M+1$)⁺。

[0119] 中间体4

2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件, 在1,2-二甲氧基乙烷/水(30/6mL)中使用碳酸钠(2.25g, 21.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (289mg, 0.332mmol)将2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(1g, 7.09mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(1.86g, 0.851mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(1g, 59.8%)。

[0120] 步骤2: 2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸的制备

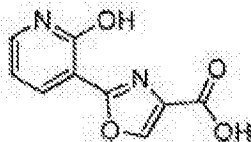
使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件, 在THF/水(25/4mL)中将2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯(1g, 4.3mmol)使用氢氧化锂(542mg, 12.9mmol)在室温水解2h以

得到标题化合物(550mg, 62.5%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 13.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64–8.62 (dd, 1H), 8.32–8.03 (dd, 1H), 7.47–7.44 (q, 1H), 2.86 (s, 3H)。LCMS: m/z = 205.0 ($M+1$) $^+$ 。

[0121] 中间体5

2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(2-氟吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷/水(25/4mL)中使用碳酸钠(902mg, 8.51mmol)和Pd(dppf)Cl₂(115mg, 0.141mmol)将(2-氟吡啶-3-基)硼酸(400mg, 2.83mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(596mg, 3.40mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60–120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(400mg, 60.6%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.64–8.59 (m, 1H), 8.48–8.47 (d, 1H), 7.62–7.59 (m, 1H), 4.38–4.33 (q, 2H), 1.35–1.32 (t, 3H)。

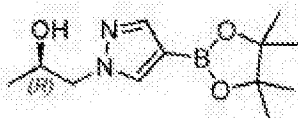
[0122] 步骤2: 2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将2-(2-氟吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯(400mg, 1.69mmol)使用氢氧化锂(213mg, 5.07mmol)在室温水解2h以得到标题化合物(250mg, 71.6%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 13.3–12.9 (bs, 1H), 12.4–12.2 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20–8.17 (dd, 1H), 7.68–7.66 (dd, 1H), 6.41–6.37 (t, 1H)。LCMS: m/z = 207.1 ($M+1$) $^+$ 。

[0123] 中间体6

(R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的合成



步骤1: (R)-1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在乙醇(5mL)中使用氢氧化钾(433mg, 7.731mmol)将4-碘-1H-吡唑(500mg, 2.577mmol)与(R)-2-甲基氧杂环丙烷(275mg, 5.154mmol)在90℃偶联12h以得到标题化合物(660mg, 64.94%)。LCMS: m/z = 253.0 ($M+1$) $^+$ 。

[0124] 步骤2: (R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备

使用与实施例9的步骤2所述相同的反应条件,在DMSO(10 mL)中使用乙酸钾(646mg,

6.587 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (96mg, 0.1317 mmol) 将 (R)-1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇 (664mg, 2.6349mmol) 与 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (1.338gm, 5.269 mmol) 在 80℃ 偶联 45min。将得到的粗制品使用 1% 甲醇在 DCM 中的溶液作为洗脱液通过 60-120 硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物 (110mg, 16.56%)。LCMS: $m/z = 253.2$ (M+1)⁺。

[0125] 中间体7

(S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: (S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

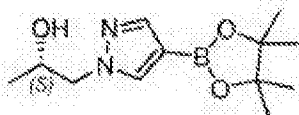
将 2-氯噁唑-4-甲酸乙酯 (100mg, 0.5698mmol)、(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (127mg, 0.6837mmol)、DIPEA (0.284mL, 1.4245mmol) 和 DMF (5mL) 的混合物在 120℃ 加热 2h。将反应物质用冰水淬灭,并用 DCM 萃取。蒸馏出溶剂以得到标题化合物 (170mg, 91.89%)。LCMS: $m/z = 270.1$ (M-叔丁基+1)⁺。

[0126] 步骤2: (S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件,在 THF/甲醇/水 (10/1/2mL) 中使用氢氧化锂 (33mg, 0.7837mmol) 将 (S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯 (170mg, 0.5224mmol) 在室温水解 12h 以得到标题化合物 (150mg, 96.77%)。LCMS: $m/z = 242.0$ (M-叔丁基+1)⁺。

[0127] 中间体8

(S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的合成



步骤1: (S)-1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在乙醇 (6mL) 中使用氢氧化钾 (433mg, 7.731mmol) 将 4-碘-1H-吡唑 (500mg, 2.577mmol) 与 (S)-2-甲基氧杂环丙烷 (273mg, 5.15mmol) 在 90℃ 偶联 12h 以得到标题化合物 (650mg, 94.2%)。

[0128] 步骤2: (S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备

使用与实施例9的步骤2所述相同的反应条件,在 DMSO (4mL) 中使用乙酸钾 (1.27g, 6.43 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (95mg, 0.128 mmol) 将 (S)-1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇 (650mg, 2.57mmol) 与 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (1.31g, 5.15 mmol) 在 70℃ 偶联 40min 以得到标题化合物 (350mg, 53.8%)。LCMS: $m/z = 253.1$ (M+1)⁺。

[0129] 中间体9

(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: (S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

使用与中间体7的步骤1所述相同的反应条件,使2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(500mg, 2.8490mmol)与(S)-吡咯烷-3-醇(298mg, 3.4188mmol)、碳酸钠(453mg, 4.2735mmol)在DMF (10mL)中反应以得到期望的产物(535mg, 83.07%)。LCMS: $m/z = 227.1$ ($M+1$)⁺。

[0130] 步骤2: (S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

向(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯(535mg, 2.3672mmol)在DMF (10mL)中的溶液中加入DMAP (29mg, 0.2367mmol)、TBDMS氯化物(429mg, 2.8407mmol)和咪唑(396mg, 5.8072mmol)并在室温搅拌2h以得到粗产物。将得到的粗产物使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(520mg, 64.5%)。LCMS: $m/z = 341.2$ ($M+1$)⁺。

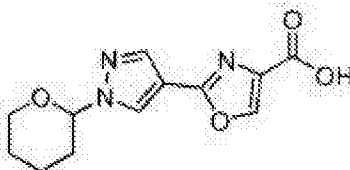
[0131] 步骤3: (S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件,在THF/甲醇/水(10/5/5mL)中使用氢氧化钾(97mg, 2.2941mmol)将(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸乙酯(520mg, 1.5294mmol)在室温水解2h以得到标题化合物(350mg, 73.37%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 4.55-4.50 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.5-3.4 (d, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 0.9 (s, 9H)。LCMS: $m/z = 313.1$ ($M+1$)⁺。

[0132] 中间体10

2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷/水(5/1mL)中使用碳酸钠(283mg, 2.676mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (65mg, 0.089mmol)将1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(273mg, 0.982mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(125mg, 0.892mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(200mg, 77.2%)。LCMS: 95.44%, $m/z = 292.3$ ($M+1$)⁺。

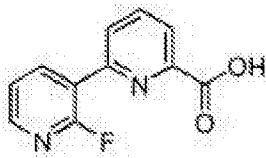
[0133] 步骤2: 2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件,在THF/甲醇/水(5/2/1mL)中使用氢氧化

锂 (50mg, 1.176mmol) 将 2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基) 噁唑-4-甲酸乙酯 (200mg, 0.784mmol) 在室温水解 1h 以得到标题化合物 (206mg, 100%)。

[0134] 中间体 11

2'-氟-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸的合成



步骤-1: 2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶的制备
将 3-溴-2-氟吡啶 (1.5 g, 8.52 mmol)、乙酸钾 (2.0 g, 21.30 mmol)、双戊酰二硼 (3.18 g, 13.21 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (340 mg, 0.42 mmol) 放入 1,4-二噁烷 (15 mL) 中并在 90°C 加热 2 h。将混合物蒸发并不经进一步纯化用于下一步 (3.72 g)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.36-8.35 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 1.35 (s, 12H)。LCMS: 67%, m/z = 224 (M+1)⁺。

[0135] 步骤-2: 2'-氟-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸甲酯的合成

将 2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (1.9 g, 8.52 mmol)、2M K₂CO₃ (2.3 g, 17.0 mmol 在 10 mL H₂O 中)、6-溴吡啶甲酸甲酯 (2.2 g, 10.22 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (417 mg, 0.511 mmol) 溶解于 1,4-二噁烷 (10 mL) 中并在 90°C 加热 2 h。将混合物蒸发并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物 (1.38 g, 58%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.51 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.19-8.10 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 3.93 (s, 3H)。LCMS: 100%, m/z = 233 (M+1)⁺。

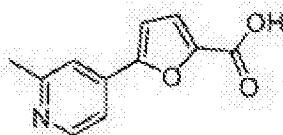
[0136] 步骤-3: 2'-氟-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸的合成

使用与中间体 2 的步骤 2 所述相同的反应条件, 在 THF/甲醇/水 (10/10/10mL) 中使用氢氧化锂 (502mg, 11.95mmol) 将 2'-氟-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸甲酯 (1.38 g, 5.97 mmol) 在室温水解 12h 以得到标题化合物 (643 mg, 49%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.29 (bs, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 8.22-8.79 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H)。LCMS: 100%, m/z = 219 (M+1)⁺。

[0137] 中间体 12

5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酸的合成



步骤 1: 5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酸甲酯的制备

使用与在实施例 6 的步骤 1 中所述类似的反应条件, 在二噁烷/水 (10/3mL) 中使用碳酸钾 (288mg, 2.08mmol)、TBAB (50mg, 0.156mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (54mg, 0.078mmol) 将 5-溴呋喃-2-甲酸甲酯 (214mg, 1.0406mmol) 与 2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (340mg, 1.561mmol) 偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用 50% 乙

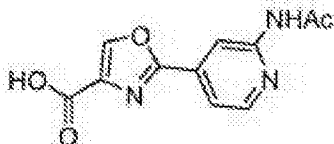
酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(301mg, 89%)。LCMS: $m/z = 217.8 (M+1)^+$ 。

[0138] 步骤2: 5-(2-甲基吡啶-4-基) 呋喃-2-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件, 在THF/甲醇/水(10/5/5 mL)中使用氢氧化锂(116mg, 2.76mmol)将5-(2-甲基吡啶-4-基) 呋喃-2-甲酸甲酯(300mg, 1.38mmol)在50℃水解0.25h以得到期望的化合物(260mg, 92.8%)。LCMS: $m/z = 204.1 (M+1)^+$ 。HPLC: 95.85%。

[0139] 中间体13

2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(2-(乙酰氨基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸乙酯的制备

使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件, 在1,2-二甲氧基乙烷/水(30/5mL)中使用碳酸钠(106mg, 21.2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(259mg, 0.354mmol)将N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(2.78g, 10.04mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(1g, 7.09mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(680mg, 36%)。LCMS: 276.3 (M+1)⁺。

[0140] 步骤2: 2-(2-(乙酰氨基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件, 在THF/甲醇/水(10/1/5mL)中使用氢氧化锂(84mg, 2mmol)将2-(2-(乙酰氨基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸乙酯(500mg, 1.81mmol)在室温水解4h以得到标题化合物(360mg, 81.08%)。LCMS: 248.1 (M+1)⁺。

[0141] 中间体14

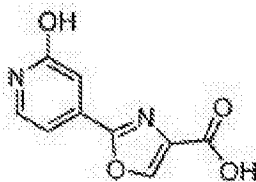
2-(2-氨基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸的合成



使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件, 在THF/甲醇/水(30/1/5mL)中使用氢氧化锂(329mg, 7.85mmol)将2-(2-(乙酰氨基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸乙酯(中间体13的步骤1的产物)(900mg, 3.27mmol)在室温水解4h以得到标题化合物(750mg, 96%)。LCMS: 206.2 (M+1)⁺。

[0142] 中间体15

2-(2-羟基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(2-(4-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

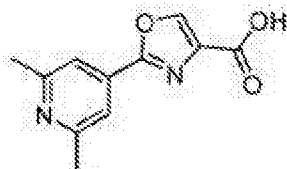
使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷/水(8/2mL)中使用碳酸钠(1.18g, 10.713mmol)和Pd(dppf)Cl₂(260mg, 0.357mmol)将2-(4-羟基吡啶-4-基)硼酸(500mg, 3.571mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(812mg, 4.642mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过快速色谱法纯化以得到标题化合物(550mg, 65.4%)。

[0143] 步骤2: 2-(2-(4-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件,在水(2mL)中使用氢氧化锂(80mg, 1.398mmol)将2-(2-(4-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸乙酯(100mg, 0.349mmol)在70℃水解14h以得到粗制的标题化合物(80mg)。LCMS: 207.0 (M+1)⁺。

[0144] 中间体16

2-(2-(6,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤1: 2-(2-(6,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

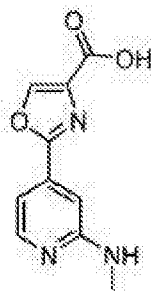
使用与实施例6的步骤1所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷/水(8/2mL)中使用碳酸钠(1.07g, 9.965mmol)和Pd(dppf)Cl₂(246mg, 0.329mmol)将2-(6,6-二甲基吡啶-4-基)硼酸(753mg, 4.385mmol)与2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(500mg, 3.321mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(650mg, 79.85%)。LCMS: 247.3 (M+1)⁺。

[0145] 步骤2: 2-(2-(6,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的制备

使用与中间体2的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(4/2mL)中使用氢氧化锂(216mg, 5.28mmol)将2-(2-(6,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸乙酯(650mg, 2.642mmol)在室温水解2h以得到标题化合物(400mg, 69.8%)。LCMS: 219.2 (M+1)⁺。

[0146] 中间体17

2-(2-(4-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤-1: 2-(2-(N-甲基乙酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备

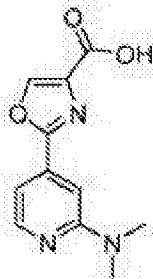
在0℃向2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸酯(中间体13的步骤-1) (500mg 1.8mmol) 在DMF (5ml) 中的溶液中缓慢地加入氢化钠60% (174mg 3.60mmol) 和碘代甲烷 (510mg 3.60mmol) 并允许达到室温, 在室温搅拌1小时, 将反应混合物用NH₄Cl水溶液淬灭, 并将化合物萃取至乙酸乙酯中, 干燥和浓缩它, 通过柱色谱法在50%乙酸乙酯在己烷中的溶液中纯化, 以得到标题化合物 (400mg)。LCMS: 276.3 (M+1)⁺。

[0147] 步骤-2: 2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的制备

向2-(2-(N-甲基乙酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸甲酯 (400mg 1.4mmol) 在甲醇 (4ml) 和THF (4ml) 中的溶液中加入LiOH水溶液 (4ml) (20%在H₂O中), 在室温搅拌12小时。用2M HCl缓慢地中和, 以得到浅黄色固体, 过滤并干燥它, 以得到标题化合物 (170mg)。LCMS: 220.2 (M+1)⁺。

[0148] 中间体18:

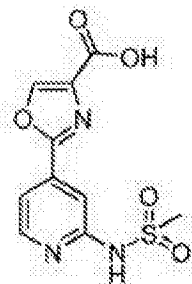
2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的合成.



将2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (300mg 1.4mmol) 在甲醛水溶液、乙酸 (0.4ml) 和乙腈 (3ml) 中的溶液加热至60℃保持2小时, 冷却至0℃, 并将NaCNBH₃ (1.65g 2.6mmol) 缓慢地加入, 在室温搅拌4小时, 用饱和NaHCO₃溶液缓慢地淬灭反应混合物, 将化合物萃取至5%甲醇在CHCl₃中的溶液中, 干燥并浓缩它, 以得到标题化合物。(250mg粗产物)。LCMS: 234.2 (M+1)。

[0149] 中间体19:

2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的合成



步骤-1: 2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备.

在0℃将2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸酯(中间体13的步骤-1) (1.2g 4.3mmol) 在甲醇 (10ml) 中的溶液加入浓HCl (5ml) 中, 在65℃搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 用NaHCO₃溶液碱化, 萃取至乙酸乙酯中并在减压下浓缩, 以得到标题化合物 (950mg)。

[0150] 步骤-2: 2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备

在0℃, 将2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸甲酯 (144mg 0.65mmol) 溶解在吡啶 (5ml)

中,向其中加入甲磺酰氯(150mg 1.31mmol),在室温搅拌12小时。将反应混合物浓缩,完全溶解在乙酸乙酯中,用水洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到标题化合物(183mg)。

[0151] 步骤-3:2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸的制备

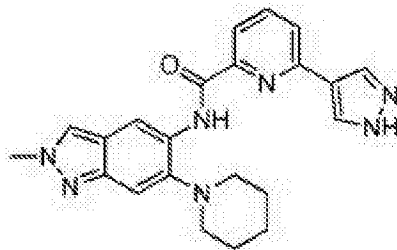
将2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸甲酯(181mg 0.609 mmol)溶解在甲醇(5ml)和THF (10ml)中,并加入LiOH在水中的溶液(25mg/2ml),并将反应混合物在室温搅拌12小时,浓缩,完全溶解在水(2ml)中,用浓HCl酸化。将形成的沉淀物过滤并干燥它以得到标题化合物(83mg)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): 8.97 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 3.343 (s, 6H) LCMS: 284.0 ($M+1$) $^+$ 。

实施例

[0152] 实施例1

N-(2-甲基-6-(吡啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺



步骤-1:5-氟-2-甲基苯胺的合成

将4-氟-1-甲基-2-硝基苯(2.50 g, 16 mmol)溶解在乙醇(50 mL)中。向该溶液中,在0℃加入铁粉(4.50 g, 81 mmol)和0.25 mL HCl,并将反应混合物回流12h。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,穿过Celite®过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用碳酸氢钠溶液碱化;将有机层用水、然后用盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将残余物通过柱色谱法(正己烷/EtOAc 1:1)纯化以得到作为浅棕色固体的标题化合物(1.4 g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 5.11 (bs, 2H), 1.99 (s, 3H)。MS (ES) m/e : 126 ($M+1$) $^+$ 。

[0153] 步骤-2:6-氟-1*H*-吡唑的合成

将5-氟-2-甲基苯胺(3g, 0.024mol)、乙酸钾(2.8 g, 0.028 mol)和乙酸酐(6.8 mL, 0.072mol)在氯仿(30 mL)中的混合物在40℃加热0.5 h。在该温度加入硝酸异戊酯(3.8 mL, 0.028mol)并在80℃搅拌12 h。反应结束以后,在减压下除去溶剂,将残余物用碳酸钠溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、然后用盐水溶液洗涤,并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将残余物通过硅胶上的柱色谱法(30%EtOAc:己烷)纯化以得到纯化合物,将其与HCl的甲醇溶液(60 mL)一起搅拌30 min。将反应混合物在减压下浓缩,用碳酸钠水溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗制化合物通过柱色谱法(正己烷/EtOAc 7:3)纯化以得到作为淡黄色固体的标题化合物(2.0 g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.1 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.84 (m,

1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.02–6.97 (m, 1H)。MS (ES) m/e: 135 (M-1)⁺。

[0154] 步骤-3:6-氟-5-硝基-1H-吡唑的合成

向6-氟-1H-吡唑(1 g, 0.007mol)和浓H₂SO₄ (22 mL)的搅拌混合物中,在0℃逐份加入KNO₃ (0.74 g, 0.007mol),并继续在室温搅拌10 min。反应结束以后,将反应混合物冷却至0℃,用饱和NaHCO₃溶液碱化,用EtOAc萃取,用盐水洗涤并将有机层经无水Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩以后,将粗残余物通过快速色谱法(DCM/MeOH 9.8:0.2)纯化以得到作为黄色固体的标题化合物(0.4 g, 30%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.7 (bs, 1H), 8.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.68 (d, J = 11.8 Hz, 1H)。MS (ES) m/e: 180 (M-1)⁺。

[0155] 步骤-4:5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑的合成

在密闭管中将6-氟-5-硝基-1H-吡唑(0.4 g, 2.20 mmol)和哌啶(2 mL)的溶液在80℃搅拌14 h。反应结束以后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗制化合物通过柱色谱法纯化,用梯度(CH₂Cl₂:MeOH; 98:2)洗脱以得到标题化合物(0.37 g, 68%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.4 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.98–3.01 (m, 4H), 1.78–1.72 (m, 4H), 1.63–1.50 (m, 2H)。MS (ES) m/e: 247 (M+1)⁺。

[0156] 步骤-5:2-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑和1-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑的合成

向5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑(334 mg, 1.35 mmol)在DMF (10 mL)中的溶液中加入碳酸钾(562 mg, 4.07 mmol),并将内容物在室温搅拌0.5 h。将反应混合物再次冷却至0℃,并逐滴加入碘代甲烷(0.169 mL, 2.71 mmol),并继续在室温搅拌2 h。将反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤和经无水Na₂SO₄干燥。浓缩以后,将残余物通过快速色谱法(正己烷:EtOAc; 3:1)纯化以得到作为棕色固体的1-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑(异构体B) (215mg, 61%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.03–3.00 (m, 4H), 1.79–1.73 (m, 4H), 1.64–1.58 (m, 2H)。MS (ES) m/e 261 (M⁺+1, 95%)。

[0157] 用(正己烷:EtOAc 3:1)进一步洗脱柱,得到作为棕色固体的2-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑(异构体A, 87 mg, 24%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.96–2.88 (m, 4H), 1.75–1.69 (m, 4H), 1.60–1.54 (m, 2H)。MS (ES) m/e: 261 (M+1)⁺。

[0158] 步骤-6:2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺的合成

将2-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑(0.39 g, 1.5 mmol)溶解在乙醇(15 mL)中。向该溶液中,在0℃加入Fe粉(0.42 g, 7.5 mmol)和0.4 mL HCl,并将反应混合物回流1 h。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释和穿过Celite®过滤。将滤液用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取,并将有机层用水、然后用盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗残余物通过柱色谱法(正己烷:EtOAc; 1:4)纯化以得到作为浅棕色液体的标题化合物(0.2 g, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.90–2.70 (m, 4H), 1.71–1.66 (m, 4H), 1.65–1.54 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 231 ($M+1$) $^+$ 。

[0159] 步骤-7: *N*-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

向2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-胺 (0.100 g, 0.434 mmol) 在DMF (10 mL) 中的溶液中加入6-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶甲酸(中间体1) (0.119 g, 0.434 mmol)、EDCI·HCl (0.167 g, 0.869 mmol)、HOBT (0.117 g, 0.869 mmol) 和三乙胺 (0.132 g, 1.30 mmol)。将反应混合物在室温搅拌12 h。反应结束以后,将反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤和经无水 Na_2SO_4 干燥。在减压下浓缩以后,将残余物通过快速色谱法(CH_2Cl_2 :MeOH; 98.5:1.5)纯化以得到作为棕色固体的标题化合物 (0.090 g, 47%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.93 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 8.09–7.95 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.49 (dd, $J = 2.7$ 和 9.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 4H), 2.19–1.96 (m, 4H), 1.79–1.72 (m, 4H), 1.66–1.47 (m, 2H), 1.36–1.29 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 486.5 ($M+1$) $^+$ 。

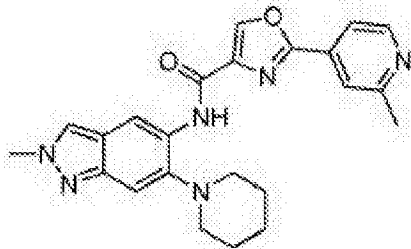
[0160] 步骤-8: *N*-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

将*N*-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺 (90 mg, 0.185 mmol) 溶解在DCM (10 mL) 中。向该溶液中加入乙醚-HCl (10 mL) 并在室温搅拌3 h。反应结束以后,在减压下除去多余的溶剂,用饱和碳酸钠溶液碱化并用乙酸乙酯稀释。将有机层用盐水洗涤和经无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩以后,将残余物通过柱色谱法(CH_2Cl_2 : MeOH; 98:2)纯化以得到作为灰白色固体的标题化合物 (25 mg, 34%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.27 (bs, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28–8.26 (m, 2H), 8.07–7.96 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.79–2.88 (m, 4H), 1.81–1.78 (m, 4H), 1.60–1.55 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 402 ($M+1$) $^+$ 。

[0161] 实施例2

N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



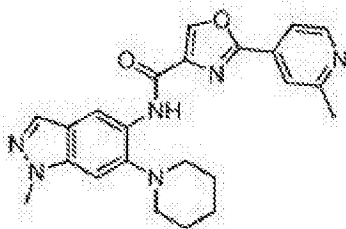
向2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-胺 (0.100 g, 0.434 mmol) (实施例1的步骤6的产物) 在DMF (10 mL) 中的溶液中加入2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸[来源:PCT国际申请. WO2011/043371, 2011年4月14日] (0.085 g, 0.434 mmol)、EDCI·HCl (0.167 g, 0.869 mmol)、HOBT (0.117 g, 0.869 mmol) 和三乙胺 (0.132 g, 1.30 mmol)。将反应混合物

在室温搅拌12 h并用EtOAc稀释,用盐水洗涤和经Na₂SO₄干燥。浓缩以后,将残余物通过快速色谱法(CH₂Cl₂:MeOH; 98.5:1.5)纯化以得到作为棕色固体的标题化合物(0.050 g, 28%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.93–1.90 (m, 4H), 1.80–1.60 (m, 2H)。MS (ES) *m/e*: 417 (M+1)⁺。

[0162] 实施例3

N-(1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1*H*-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1*H*-吡啶-5-胺的合成

将1-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1*H*-吡啶(0.215 g, 1.5 mmol) (实施例1中步骤5的产物(异构体B))溶解在乙醇(15 mL)中。在0°C向该溶液中加入铁粉(0.463 g, 8.26 mmol)和0.2 mL HCl,并将反应混合物回流1h。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释和穿过Celite®过滤。将滤液用碳酸氢钠溶液碱化,将有机层用水、然后用盐水溶液洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗残余物通过柱色谱法(正己烷: EtOAc; 3:7)纯化以得到作为浅棕色液体的标题化合物(0.113 g, 59%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.62 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 4H), 1.71–1.67 (m, 4H), 1.62–1.50 (m, 2H)。MS (ES) *m/e*: 231 (M+1)⁺。

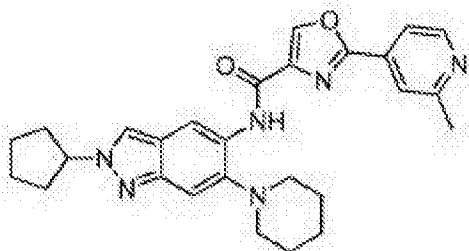
[0163] 步骤-2: *N*-(1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1*H*-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

向1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1*H*-吡啶-5-胺(0.100 g, 0.434 mmol)在DMF (10 mL)中的溶液中加入2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(0.088 g, 0.434 mmol) (W02011/043371)、EDCI·HCl (0.167 g, 0.869 mmol)、HOBT (0.117 g, 0.869 mmol)和三乙胺(0.131 g, 1.30 mmol)。将反应混合物在室温搅拌12 h并用EtOAc稀释,并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,并将残余物通过快速色谱法(CH₂Cl₂:MeOH; 98:2)纯化以得到作为灰白色固体的标题化合物(90 mg, 50%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73–8.70 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.96–2.93 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.00–1.85 (m, 4H), 1.70–1.80 (m, 2H)。MS (ES) *m/e*: 417 (M+1)⁺。

[0164] 实施例4

N-(2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-环戊基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑和1-环戊基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑的合成

将氢化钠 (0.099 g, 4.14 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的混悬液冷却至 0℃, 并在相同温度加入 5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑 (0.850 g, 3.45 mmol) (实施例 1 中步骤 4 的产物) 在 DMF (5 mL) 中的溶液并搅拌 30 min。将环戊基溴 (0.616 g, 4.14 mmol) 逐滴加入以上混合物并继续在 50℃ 搅拌 1h。反应结束以后, 将反应混合物冷却至 0℃ 并将碎冰加入反应混合物中, 用 EtOAc 稀释, 用盐水洗涤和经无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩以后, 将残余物通过快速色谱法 (正己烷: EtOAc; 3:1) 纯化以得到 2-环戊基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑 (异构体 A, 0.279 g, 26%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 4H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 2H)。MS (ES) m/e: 315 (M⁺+1, 100%)。

[0165] 用 (正己烷: EtOAc; 3:1) 进一步洗脱柱得到作为棕色固体的 1-环戊基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑 (异构体 B, 0.058 g, 5.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 2.49-2.08 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.56-1.53 (m, 2H); MS (ES) m/e 315 (M⁺+1, 100%)。

[0166] 步骤-2: 2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺的合成

将 2-环戊基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑 (0.279 g, 0.88 mmol) 溶解在乙醇 (10 mL) 中。在 0℃ 向该溶液中加入铁粉 (0.497 g, 8.88 mmol) 和 1 mL HCl 并回流 1h。反应结束以后, 将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并穿过 Celite® 过滤。将滤液用碳酸氢钠溶液碱化, 并将有机层用水和盐水溶液洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将残余物通过柱色谱法 (正己烷: EtOAc; 3:1) 纯化以得到作为浅棕色液体的标题化合物 (0.045 g, 18%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 4.10-3.90 (bs, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 2H)。MS (ES) m/e: 285 (M+1)⁺。

[0167] 步骤-3: N-(2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

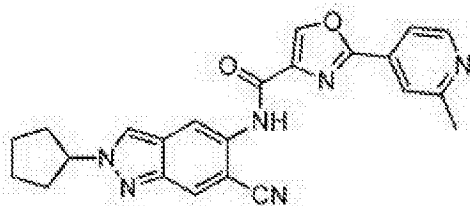
向 2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺 (0.045 g, 0.16 mol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液中加入 2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (0.032 g, 0.16 mol)、EDCI·HCl (0.030

g, 0.16mol)、HOBt (0.021 g, 0.16mol)和DIPEA (0.041 g, 0.32mol)。将内容物在室温搅拌12 h,用EtOAc稀释,用盐水洗涤和经Na₂SO₄干燥。浓缩以后,将残余物通过制备型HPLC纯化以得到作为淡棕色固体的标题化合物(0.004 g, 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.43 (bs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.33-2.16 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 6H), 1.80-1.69 (m, 4H)。MS (ES) *m/e*: 471 (M+1)⁺。

[0168] 实施例5

N-(6-氰基-2-环戊基-2*H*-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:4-溴-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

在0℃将4-溴-2-氟苯甲醛(20 g, 98.57 mmol)加入KNO₃ (10.8 g, 107.7 mmol)和硫酸(84 mL)的混合物中。反应结束以后,将反应混合物倒在碎冰上并在室温搅拌30 min。将分离的固体过滤,并用饱和NaHCO₃溶液、随后用水洗涤。将固体在真空下干燥以得到作为白色固体的标题化合物(23g, 94%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H)。LCMS: *m/z*: 246 (M-1)⁺。

[0169] 步骤-2:6-溴-5-硝基-1*H*-吡唑的合成

向4-溴-2-氟-5-硝基苯甲醛(23 g, 93.11 mmol)在DMF (350 mL)中的溶液中加入胍(6 mL, 102 mmol),并将内容物在150℃加热2 h。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释。将有机层用水、盐水溶液洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物(20.0 g, 93%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.70 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H)。LCMS: *m/z*: 240 (M-1)⁺。

[0170] 步骤-3:6-溴-2-环戊基-5-硝基-2*H*-吡唑(异构体A)和6-溴-1-环戊基-5-硝基-1*H*-吡唑(异构体B)的合成

将氢化钠(0.160 g, 3.96 mmol)在干燥DMF (5 mL)中的混悬液冷却至0℃,并在相同温度加入6-溴-5-硝基-1*H*-吡唑(0.8 g, 3.3 mmol)在干燥DMF (5 mL)中的溶液和搅拌30 min。将环戊基溴(0.59 g, 3.96 mmol)逐滴加入以上混合物中并继续在室温搅拌12 h。反应结束以后,将反应混合物倒在碎冰上,用EtOAc萃取。将乙酸乙酯层用水、然后用盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下浓缩以得到粗制化合物,将粗残余物通过快速色谱法(正己烷:EtOAc; 9:1)纯化以得到作为棕色固体的6-溴-1-环戊基-5-硝基-1*H*-吡唑(异构体B, 0.4 g, 40%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H),

5.31–5.28 (m, 1H), 2.18–2.11 (m, 2H), 2.01–1.86 (m, 4H), 1.73–1.67 (m, 2H)。LCMS: m/z : 312 ($M^+ + 1$, 100%)。在相同条件下进一步洗脱柱,得到作为棕色固体的6-溴-2-环戊基-5-硝基-2H-吡唑(异构体A, 0.3 g, 30%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.15–5.11 (m, 1H), 2.26–2.21 (m, 2H), 2.19–2.04 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.73–1.68 (m, 2H)。LCMS: m/z : 312 ($M + 1$)⁺。

[0171] 步骤-4:2-环戊基-5-硝基-2H-吡唑-6-甲腈的合成

向6-溴-2-环戊基-5-硝基-2H-吡唑(0.35 g, 1.12 mmol)在NMP (10 mL)中的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.158 g, 1.35 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.0112 mmol),并用氮气脱气30 min。将反应混合物在90℃加热1 h,冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释。将有机层用水、然后用盐水洗涤,并经无水 Na_2SO_4 干燥。将有机层在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过柱色谱法纯化,用梯度(正己烷:EtOAc; 1:1)洗脱以得到标题化合物(0.2 g, 69%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 5.24–5.21 (m, 1H), 2.30–2.25 (m, 2H), 2.24–2.06 (m, 2H), 1.92–1.88 (m, 2H), 1.75–1.71 (m, 2H)。LCMS: m/z : 257 ($M + 1$)⁺。

[0172] 步骤-5:5-氨基-2-环戊基-2H-吡唑-6-甲腈的合成

将1-环戊基-5-硝基-1H-吡唑-6-甲腈(0.2 g, 0.78 mmol)溶解在乙醇(20 mL)中。在0℃向该溶液中加入铁粉(214 mg, 0.39 mmol)和0.2 mL HCl,并将反应混合物回流2 h。反应结束以后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,穿过Celite®过滤并将滤液用 NaHCO_3 溶液碱化。将有机层用水、然后用盐水溶液洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗制化合物通过柱色谱法(正己烷:EtOAc; 1:1)纯化以得到作为浅棕色固体的标题化合物(0.054 g, 30%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.17 (bs, 2H), 4.99–4.93 (m, 1H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.14–2.00 (m, 2H), 1.99–1.80 (m, 2H), 1.73–1.64 (m, 2H)。MS LCMS: m/z : 227 ($M + 1$)⁺。

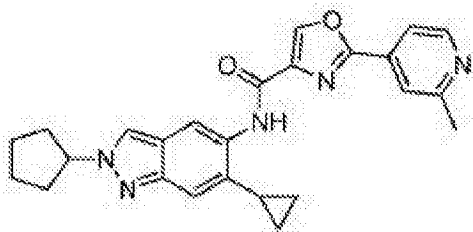
[0173] 步骤-6:N-(6-氰基-2-环戊基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

向2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(0.060 g, 0.265 mmol)在DMF (5 mL)中的溶液中加入HATU (0.120 g, 0.318 mmol)和DIPEA (0.068 g, 0.53 mmol)。将混合物在室温搅拌30 min并加入5-氨基-2-环戊基-2H-吡唑-6-甲腈(0.054 g, 0.265 mmol)和在室温搅拌2 h。反应结束以后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、然后用盐水洗涤,并将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗制物质通过制备型HPLC纯化以得到作为棕色固体的标题化合物(0.006 g, 5.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.20–5.12 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.33–2.22 (m, 2H), 2.12–2.09 (m, 2H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.74–1.71 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 413 ($M + 1$)⁺。

[0174] 实施例6

N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-环戊基-6-环丙基-5-硝基-2H-吡啶的合成

在氮气氛围下在密闭管中,向6-溴-2-环戊基-5-硝基-2H-吡啶(0.300 g, 0.967 mmol)(实施例5中步骤3的产物)在甲苯:H₂O (12 mL, 3:1)中的溶液中,放入环丙基硼酸(0.124 g, 1.45 mmol)、Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.009 mmol)、碳酸钾(0.300 g, 2.901 mmol)和三环己基膦(16 mg, 0.058 mmol)。将内容物在90℃加热12 h,冷却至室温并穿过Celite®过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释并将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将残余物通过柱色谱法(正己烷:EtOAc; 7:3)纯化以得到作为浅棕色固体的标题化合物(0.160 g, 61%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 0.94-0.79 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H)。LCMS: m/z: 272 (M+1)⁺。

[0175] 步骤-2: 2-环戊基-6-环丙基-2H-吡啶-5-胺的合成

将2-环戊基-6-环丙基-5-硝基-2H-吡啶(0.300 g, 1.1 mmol)溶解在乙醇(15 mL)中。在0℃向该溶液中加入铁粉(0.302 mg, 5.5 mmol)和0.3 mL HCl,并将内容物回流2 h。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,穿过Celite®过滤并将滤液用NaHCO₃溶液碱化。将有机层用水和盐水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物,将其通过柱色谱法(正己烷:EtOAc; 1:1)纯化以得到作为浅棕色固体的标题化合物(0.2 g, 75%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.69 (bs, 2H), 2.14-2.09 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)。LCMS: m/z: 242 (M+1)⁺。

[0176] 步骤-3: N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

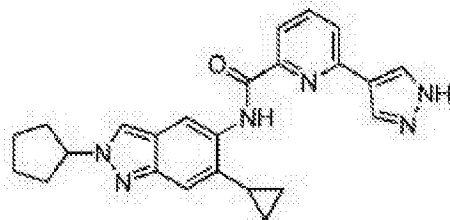
向2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(0.1 g, 0.49 mmol)在DMF (10 mL)中的溶液中加入HATU (0.224 g, 0.588 mmol)和DIPEA (0.18 g, 0.98 mmol),并将混合物在室温搅拌30 min。向以上反应混合物中加入2-环戊基-6-环丙基-2H-吡啶-5-胺(0.118 g, 0.49 mmol)并在室温搅拌2 h。反应结束以后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、然后用盐水洗涤,并将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗制物质通过快速色谱法(CH₂Cl₂:MeOH; 99:1)纯化以得到作为棕色固体的标题化合物(25 mg, 11%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.87 (bs, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 3H), 2.09-2.06 (m, 2H),

1.87-1.80 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.76-0.75 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 428 (M+1)⁺。

[0177] 实施例7

N-(2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺



步骤-1:*N*-(2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

向6-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶甲酸(中间体1) (0.1 g, 0.366 mmol)在DMF (6 mL)中的溶液中加入HATU (0.16 g, 0.43 mmol)和DIPEA (0.135 mL, 0.73 mmol),并将混合物在室温搅拌30 min。向该反应混合物中加入2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-胺(0.088 g, 0.366 mmol) (实施例6中的步骤2的产物)并在室温搅拌2 h。反应结束以后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、随后用盐水洗涤,将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗制物质通过快速色谱法(CH₂Cl₂:MeOH; 99:1)纯化以得到作为灰白色固体的标题化合物(0.100 g, 53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09-7.95 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.71-3.37 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H)。LCMS: m/z : 497 (M+1)⁺。

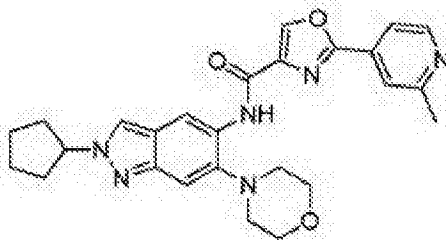
[0178] 步骤-2:*N*-(2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

将*N*-(2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶酰胺(0.100 g, 0.195 mmol)溶解在DCM (10 mL)中。向该溶液中加入乙醚-HCl (1 mL),并继续在室温搅拌12 h。将反应混合物冷却至0℃并用饱和碳酸钠溶液碱化,随后用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、然后用盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。将残余物通过柱色谱法(CH₂Cl₂:MeOH; 98:2)纯化以得到作为灰白色固体的标题化合物(6 mg, 7.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.19 (bs, 1H), 10.79 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07-7.95 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 413 (M+1)⁺。

[0179] 实施例8

N-(2-环戊基-6-吗啉代-2*H*-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-环戊基-6-氟-5-硝基-2H-咪唑和1-环戊基-6-氟-5-硝基-1H-咪唑的合成

将氢化钠 (1 g, 44.16 mmol) 在干燥 DMF (20 mL) 中的混悬液在 0℃ 冷却, 并在相同温度加入 6-氟-5-硝基-1H-咪唑 (4 g, 22.08 mmol) (实施例 1 中步骤 3 的产物) 在干燥 DMF (20 mL) 中的溶液和搅拌 30 min。将环戊基溴 (3.94 g, 26.49 mmol) 逐滴加入以上混合物中并继续在室温搅拌 12 h。反应结束以后, 将反应混合物倒在碎冰上并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、然后用盐水洗涤, 并经无水 Na₂SO₄ 干燥。将有机层在减压下浓缩以得到粗制化合物, 将粗残余物通过快速色谱法 (正己烷: EtOAc; 7:3) 纯化以得到作为棕色固体的 1-环戊基-6-氟-5-硝基-1H-咪唑 (异构体 B, 1.2 g, 21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 4H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H)。LCMS: *m/z*: 250 (*M*⁺+1, 100%)。

[0180] 进一步洗脱柱得到作为棕色固体的所需产物 2-环戊基-6-氟-5-硝基-2H-咪唑 (异构体 A, 0.9 g, 16%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H)。LCMS: *m/z*: 250 (*M*+1)⁺。

[0181] 步骤-2: 4-(2-环戊基-5-硝基-2H-咪唑-6-基) 吗啉的合成

将 6-氟-2-环戊基-5-硝基-2H-咪唑 (2 g, 1.61 mmol) 溶解在吗啉 (20 mL) 中并在 120℃ 加热 12 h。反应结束以后, 将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将残余物通过柱色谱法 (CH₂Cl₂: MeOH; 95:5) 纯化以得到作为棕色半固体的标题化合物 (0.4 g, 19%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H)。MS (ES) *m/e*: 317 (*M*+1)⁺。

[0182] 步骤-3: 2-环戊基-6-吗啉代-2H-咪唑-5-胺的合成

将 4-(2-环戊基-5-硝基-2H-咪唑-6-基) 吗啉 (0.400 g, 1.26 mmol) 溶解在乙醇 (20 mL) 中。在 0℃ 向该溶液中加入铁粉 (0.040 g, 0.71 mmol) 和 0.4 mL HCl。将反应混合物回流 2 h, 冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并穿过 Celite® 过滤。并将滤液用 NaHCO₃ 溶液碱化, 并用水、随后用盐水溶液洗涤。将有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物, 将其通过柱色谱法 (正己烷: EtOAc; 1:1) 纯化以得到作为浅棕色液体的标题化合物 (0.150 g, 41%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H),

4.86-4.83 (m, 1H), 4.61 (bs, 2H), 3.78-3.76 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H)。LCMS: m/z : 287 (M+1)⁺。

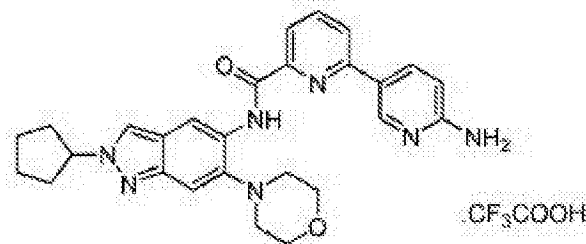
[0183] 步骤-4: *N*-(2-环戊基-6-吗啉代-2*H*-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

向2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(0.060 g, 0.294 mmol)在DMF (6 mL)中的溶液中加入HATU (0.134 g, 0.353 mmol)和DIPEA (0.075 g, 0.588 mmol),并将反应混合物在室温搅拌30 min。向以上反应混合物中加入2-环戊基-6-吗啉代-2*H*-吡唑-5-胺(0.084 g, 0.294 mmol),并在室温搅拌2 h。反应结束以后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、随后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。将粗制物质通过制备型HPLC纯化以得到作为棕色固体的标题化合物(30 mg, 21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 4H), 2.97-2.95 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H)。LCMS: m/z : 473 (M+1)⁺。

[0184] 实施例9

6'-氨基-*N*-(2-环戊基-6-吗啉代-2*H*-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成



步骤-1: (5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

在0℃向2-氨基-5-溴吡啶(10 g, 57.8 mmol)在THF (200 mL)中的溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基钠(1M的在THF中的溶液,120 mL, 655 mmol)。加入以后,将反应物在0℃搅拌5 min,然后将二碳酸二叔丁酯(13.8 g, 63.3 mmol)分成几份加入。加入以后,将反应物在室温搅拌30 min,然后用水(100 mL)稀释并通过加入冰冷的1N HCl至pH: 7-8进行中和。将得到的混合物用EtOAc (3 x 200 mL)萃取,并将合并的有机层用盐水溶液洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓缩。将得到的残余物通过硅胶柱色谱法纯化并用EtOAc (0-50%)在己烷中的梯度洗脱,得到作为灰白色固体的标题化合物(5.10 g, 32%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.00 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。MS (ES) m/e : 274 (M+1)⁺。

[0185] 步骤-2: (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

将5-溴-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶(1.5 g, 5.51 mmol)、乙酸钾(1.33 g, 13.62 mmol)、双戊酰二硼(2.06 g, 8.49 mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.27 mmol)溶解在1,

4-二噁烷 (15 mL) 中并在80℃加热1h。将溶剂蒸发,并将残余物通过硅胶快速色谱法纯化以得到作为固体的硼酸酯 (1.24 g, 70%)。MS (ES) m/e : 321 (M+1)⁺。

[0186] 步骤-3:6'-((叔丁氧基羰基)氨基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸甲酯的合成

将(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.940 g, 2.93 mmol)、2M Na₂CO₃ (0.757 g, 7.14 mmol) 在4 mL H₂O中的溶液和对应的6-溴吡啶甲酸甲酯 (0.633 g, 2.93 mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.143 g, 0.175 mmol) 溶解在DME (10 mL) 中并在90℃加热1h。将混合物蒸发,并将残余物通过硅胶快速色谱法纯化。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.04 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.10-7.94 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。MS (ES) m/e : 330 (M+1)⁺。

[0187] 步骤-4:6'-((叔丁氧基羰基)氨基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸的合成

向6'-((叔丁氧基羰基)氨基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸甲酯 (0.25 g, 0.759 mmol) 在THF (10 mL)、MeOH (10 mL) 和水 (10 mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.038 g, 0.911 mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌12h并在减压下浓缩以除去挥发物。将残余物用2 N HCl酸化,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩以得到作为白色固体的标题化合物 (0.120 g, 50%),将其不经进一步纯化用于下一步。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.20 (bs, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.06-7.93 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。MS (ES) m/e : 316 (M+1)⁺。

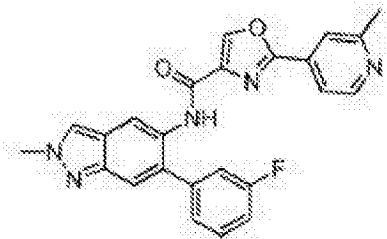
[0188] 步骤-5:6'-氨基-N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

向6'-((叔丁氧基羰基)氨基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸 (0.1 g, 0.317 mmol) (实施例9的步骤4的产物) 在DMF (6 mL) 中的溶液中加入HATU (0.145 g, 0.380 mmol) 和DIPEA (0.081 g, 0.634 mmol),并将混合物在室温搅拌30 min。向以上反应混合物中加入2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡啶-5-胺 (0.090 g, 0.317 mmol) (实施例8的步骤3的产物) 并在室温搅拌2 h。反应结束以后,将反应混合物用EtOAc稀释,用水、然后用盐水洗涤,并将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗制化合物。在室温在DCM中将粗产物用TFA处理以去保护Boc基团。使用流动相-A: 0.1%TFA (水溶液)、流动相-B: 乙腈,将粗制物质通过制备型HPLC纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物 (0.034 g, 22%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (bs, 1H), 8.80-8.70 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 7.87 (bs, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.04 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H)。MS (ES) m/e : 483 (M+1)⁺。

[0189] 实施例10

N-(6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-氯-5-硝基-2H-咪唑的合成

在圆底烧瓶中放入冷却至0℃的6-氯-咪唑(500mg, 3.289mmol)。加入2 mL浓硫酸并搅拌10min。然后在-10℃逐滴加入硝化混合物(硫酸: 硝酸: 1:1)并在相同温度搅拌30min。然后加入冰水并过滤以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用DCM洗脱,得到标题化合物(310mg, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 10.5 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。LCMS: 195.5 ($\text{M}+1$)⁺。

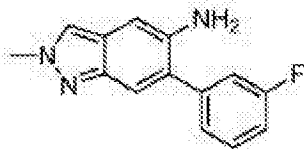
[0190] 步骤-2: 6-氯-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF中使用氢化钠(220mg, 5.35mmol)和碘代甲烷(1.44g, 10.70mmol)将6-氯-5-硝基-2H-咪唑(500mg, 2.55mmol)甲基化以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用DCM洗脱,得到标题化合物(236mg, 44%)。LCMS: 212.2 ($\text{M}+1$)⁺。

[0191] 步骤-3: 6-(3-氟苯基)-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在甲苯:H₂O (17 mL, 10:7)中使用Pd₂(OAc)₂ (3 mg, 0.0106 mmol)、碳酸钾(59mg, 0.426 mmol)和三环己基膦(6 mg, 0.0213 mmol)使6-氯-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑(35mg, 0.142mmol)与(3-氟苯基)硼酸(30mg, 0.213mmol)在100℃偶联10h以得到期望的化合物(21mg, 52%)。LCMS: 272.0 ($\text{M}+1$)⁺。

[0192] 步骤-4: 6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-咪唑-5-胺的合成



将在甲醇(20mL)中的6-(3-氟苯基)-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑(200mg, 0.738mmol)和10%Pd/C (40mg)的溶液在氢气囊下搅拌2h。穿过Celite®过滤并浓缩以得到期望的产物(152mg, 85%)。LCMS: 242.3 ($\text{M}+1$)⁺。

[0193] 步骤-5: N-(6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

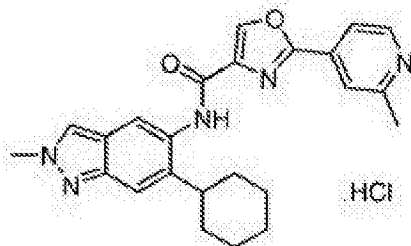
使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI·HCl (178mg, 0.931mmol)、HOBT (84mg, 0.622mmol)、DIPEA (321mg, 2.48mmol)使6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-咪唑-5-胺(127mg, 0.622mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(150mg, 0.622mmol)偶联以得到粗制化合物。将粗制物质通过制备型HPLC纯化以得到期望的化合物(74mg, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8.95-8.93 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40-8.28 (m,

4H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 4.27 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)。LCMS: 96.61%, $m/z = 428.4$ (M+1)⁺。HPLC: 99.07%。

[0194] 实施例11

N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 6-溴-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑和6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (25mL)中使用氢化钠(520mg, 21.6 mmol)和碘代甲烷(6.08g, 42.3 mmol)将6-溴-5-硝基-1H-吡唑(实施例5的步骤2的产物)(2.5g, 10.3 mmol)甲基化以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到异构体A; 6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(1.4g, 52.95%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.10 (s, 3H)。

[0195] 用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到异构体B; 6-溴-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(1.1g, 42.3%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.21 (s, 3H)。

[0196] 步骤-2: 6-(环己-1-烯-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在1,4-二噁烷/H₂O (6/2 mL)中使用Pd(dppf)Cl₂·DCM (16 mg, 0.0195 mmol)和碳酸钾(107mg, 0.781 mmol)使6-溴-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(100mg, 0.390 mmol)与2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(97mg, 0.465 mmol)在90℃偶联5h以得到期望的化合物(21mg, 52%)。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(100mg, 83.3%)。LCMS: 99.11%, $m/z = 258.1$ (M+1)⁺。

[0197] 步骤-3: 6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与在实施例10的步骤4中所述相同的试剂和条件,在甲醇/乙酸乙酯(10/10mL)中使用10%Pd/C (100mg)将6-(环己-1-烯-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(500mg, 1.9455 mmol)还原5h以得到期望的产物(350mg, 87.5%)。LCMS: 85.11%, $m/z = 230.1$ (M+1)⁺。

[0198] 步骤-4: N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

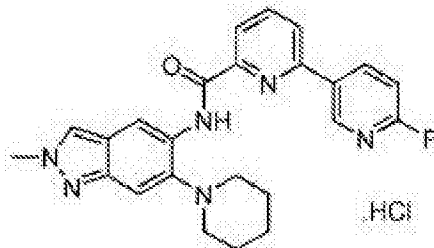
使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (8mL)中使用EDCI·HCl (250mg, 0.131mmol)、HOBt (123mg, 0.917mmol)、DIPEA (337mg, 2.62mmol)使6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(200mg, 0.873mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(178mg, 0.873mmol)偶联,并用乙醚HCl在DCM中的溶液进一步处理以得到期望的化合物(280mg,

91%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.86-8.85 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 6H)。LCMS: 90.82%, $m/z = 416.2$ (M+1) $^+$ 。HPLC: 98.39%。

[0199] 实施例12

6'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的反应条件,在DMF (20mL) 中使用EDCI·HCl (562mg, 2.9308mmol)、HOBt (396mg, 2.9308mmol)、DIPEA (1.361mL, 7.8155mmol) 使2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (450mg, 1.953 mmol) 与6-溴吡啶甲酸(474mg, 2.3446mmol) 偶联以得到标题化合物(700mg, 86.52%)。

LCMS: 99.40%, $m/z = 416.2$ (M+1) $^+$ 。HPLC: 95.18%。

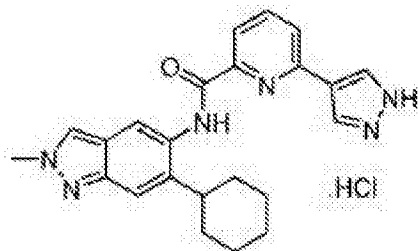
[0200] 步骤-2: 6'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/H₂O (5/2 mL) 中使用Pd (dppf) Cl₂ (9 mg, 0.0120 mmol) 和碳酸钠(77mg, 0.7241 mmol) 使6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(100mg, 0.2413 mmol) 与(6-氟吡啶-3-基)硼酸(51mg, 0.362 mmol) 在90℃偶联12h以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化并用乙醚HCl处理以得到标题化合物(70mg, 62.50%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80-8.78 (m, 2H), 8.33-8.24 (m, 4H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.43 (s, 2H)。LCMS: 98.08%, $m/z = 431.0$ (M+1) $^+$ 。HPLC: 96.37%。

[0201] 实施例13

N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐



步骤-1: N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-

4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的反应条件,在DMF (6mL) 中使用EDCI.HCl (187mg, 0.982mmol)、HOBt (93mg, 0.687mmol)、DIPEA (253mg, 1.96mmol) 使6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例11的步骤3的产物) (150mg, 0.655 mmol) 与6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酸(中间体1) (214mg, 0.786mmol) 偶联以得到标题化合物(120mg, 37.8%)。LCMS: 96.95%, $m/z = 485.2$ (M+1)⁺。HPLC:96.42%。

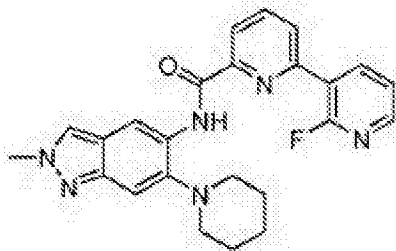
[0202] 步骤-2:N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用乙醚HCl (0.5mL) 在DCM (10mL) 中的溶液将N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(120mg, 0.2476mmol) 去保护以得到标题化合物(80mg, 81%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.4 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04-7.91 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.90-2.84 (t, 1H), 1.94-1.91 (d, 2H), 1.79-1.76 (d, 2H), 1.67-1.64 (d, 1H), 1.50-1.20 (m, 5H)。LCMS: 94.20%, $m/z = 401.2$ (M+1)⁺。HPLC:97.15%。

[0203] 实施例14

2'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺

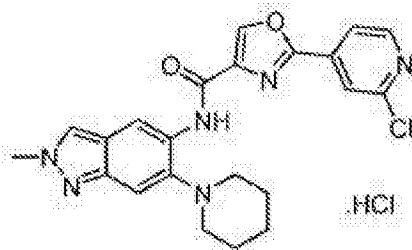


使用与实施例1的步骤7所述相同的反应条件,在DMF (10mL) 中使用EDCI.HCl (67mg, 0.347mmol)、HOBt (47mg, 0.347mmol)、DIPEA (89mg, 0.694mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (80mg, 0.347 mmol) 与2'-氟-[2,3'-联吡啶]-6-甲酸(中间体11) (89mg, 0.694mmol) 偶联以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(25mg, 17%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.19 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27-8.24 (m, 3H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 4H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 2H)。LCMS: 100%, $m/z = 431$ (M+1)。

[0204] 实施例15

2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

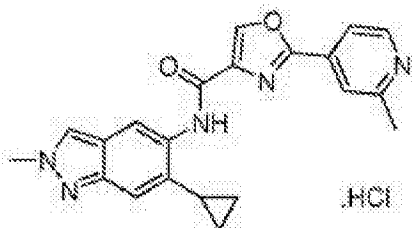


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的反应条件,在DMF (5mL) 中使用EDCI·HCl (125mg, 0.65mmol)、HOBT (59mg, 0.435mmol)、DIPEA (170mg, 1.305mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (98mg, 0.435 mmol) 与2-(2-氯吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(WO2011043371) (100mg, 0.435mmol) 偶联以得到粗制化合物,将其用HCl的甲醇溶液处理,得到标题化合物(142mg, 93.4%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.43 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.88 (s, 4H), 1.88 (s, 4H), 1.69 (s, 2H)。LCMS: 97.79%, m/z = 437.1 (M+1) $^+$ 。HPLC:96.69%。

[0205] 实施例16

N-(6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1:6-环丙基-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在甲苯/ H_2O (50/10 mL) 中使用Pd(OAc) $_2$ (263 mg, 1.1718 mmol)、三环己基膦(329mg, 1.1718mmol) 和磷酸钾(2.07gm, 9.7656 mmol) 使6-溴-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑(实施例11的步骤1的产物) (1gm, 3.9062 mmol) 与环丙基硼酸(671mg, 7.8125 mmol) 在110 $^\circ\text{C}$ 偶联14h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱以得到标题化合物(680mg, 84.85%)。LCMS: m/z = 218.0 (M+1) $^+$ 。

[0206] 步骤-2:6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-胺的合成

向6-环丙基-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑(680mg, 3.1336mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入氯化铵(2.681gm, 50.1382mmol) 在水(5mL) 中的溶液和锌粉(1.639gm, 25.0691mmol) 并在室温搅拌30min。穿过Celite $^{\text{®}}$ 过滤催化剂,用DCM (2 X 100mL) 萃取并蒸馏出溶剂以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱以得到标题化合物(285mg, 48.63%)。

^1H NMR (CDCl $_3$, 300MHz): δ 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.19-2.18 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 188.2 (M+1) $^+$ 。

[0207] 步骤-3:N-(6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲

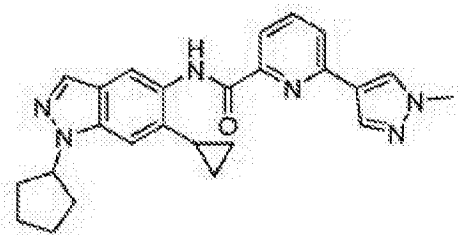
酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (12mL)中使用EDCI·HCl (438mg, 2.2860mmol)、HOBT (309mg, 2.2860mmol)、DIPEA (1.061mL, 6.0962mmol)使6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-胺 (285mg, 1.5240mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (373mg, 1.8288mmol)偶联以得到粗制化合物,将其用HCl的甲醇溶液处理,得到标题化合物 (396mg, 63.46%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.88 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.74-0.73 (m, 2H)。LCMS: 95.50%, m/z = 374.1 (M+1) $^+$ 。HPLC: 97.02%。

[0208] 实施例17

N-(1-环戊基-6-环丙基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶酰胺



步骤-1: 6-氯-1-环戊基-5-硝基-1H-吡唑和6-氯-2-环戊基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在DMF (10mL)中将6-氯-5-硝基-2H-吡唑 (1gm, 5.063mmol)用环戊基溴 (836mg, 5.569mmol)和碳酸钾 (2.1gm, 15.189mmol)烷基化以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用10%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到异构体A; 6-氯-2-环戊基-5-硝基-2H-吡唑 (500mg, 73.4%)。LCMS: 96.87%, m/z = 265.9 (M+1),并用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到异构体B; 6-氯-1-环戊基-5-硝基-1H-吡唑 (500mg, 73.4%)。LCMS: 93.06%, m/z = 266.0 (M+1) $^+$ 。

[0209] 步骤-2: 1-环戊基-6-环丙基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在甲苯/ H_2O (15/2 mL)中使用Pd(OAc) $_2$ (127mg, 0.557 mmol)、三环己基膦 (156mg, 0.557mmol)和碳酸钾 (770mg, 5.57 mmol)使6-氯-1-环戊基-5-硝基-1H-吡唑 (500mg, 1.858 mmol)与环丙基硼酸 (400mg, 4.646 mmol)在110℃偶联4h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物 (400mg, 80%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz): δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.20-2.12m (4 H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H)。LCMS: 92.37%, m/z = 272.1 (M+1) $^+$ 。

[0210] 步骤-3: 1-环戊基-6-环丙基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水 (5/1mL)中将1-环戊基-6-环丙基-5-硝基-1H-吡唑 (400mg, 1.481mmol)用锌粉 (770mg, 11.84mmol)和氯化铵 (1.26gm, 23.696mmol)还原以得到期望的产物 (320mg, 89.6%)。LCMS: 95.13%, m/z = 242.5 (M+1)

)⁺。

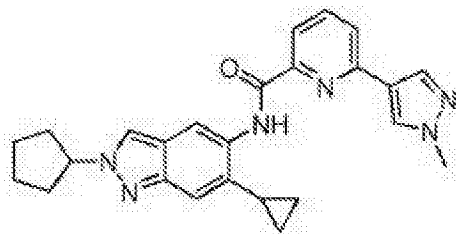
[0211] 步骤-4:N-(1-环戊基-6-环丙基-1H-吡啶-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (117mg, 0.619mmol)、HOBt (84mg, 0.619mmol)、DIPEA (160mg, 1.239mmol)使1-环戊基-6-环丙基-1H-吡啶-5-胺(100mg, 0.413mmol)与6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(中间体2) (92mg, 0.454mmol)偶联以得到粗产物。然后将其通过制备型HPLC纯化以得到期望的化合物(85mg, 54%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.70 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.03-7.88 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30-1.80 (m, 7H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.84-0.83 (m, 2H)。LCMS: 90.87%, m/z = 427.1 (M+1)⁺。HPLC: 98.67%。

[0212] 实施例18

N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡啶-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶酰胺

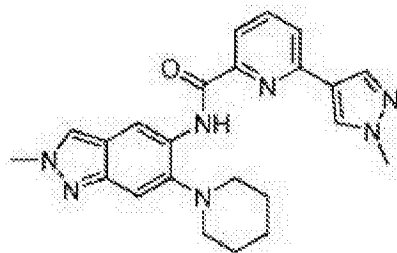


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (117mg, 0.619mmol)、HOBt (84mg, 0.619mmol)、DIPEA (160mg, 1.239mmol)使2-环戊基-6-环丙基-2H-吡啶-5-胺(实施例6的步骤2的产物) (100mg, 0.413mmol)与6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶甲酸(中间体2) (92mg, 0.454mmol)偶联以得到粗产物。然后将其通过制备型HPLC纯化以得到期望的化合物(80mg, 51%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07-8.03 (t, 1H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H)。LCMS: 92.47%, m/z = 427.0 (M+1)⁺。HPLC: 97.70%。

[0213] 实施例19

6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-基)吡啶酰胺



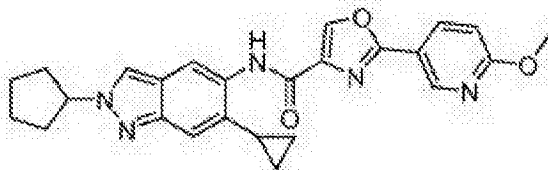
使用与在实施例1的步骤7中所述相同的反应条件,在DMF (2mL)中使用EDCI.HCl (99mg, 0.521mmol)、HOBt (70mg, 0.521mmol)、DIPEA (112mg, 0.869mmol)将2-甲基-6-

(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物)(80mg, 0.347 mmol)与6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)吡啶甲酸(中间体2)(64mg, 0.313mmol)偶联以得到粗制化合物,将其通过制备型HPLC纯化以后得到标题化合物(50mg, 34.7%)。

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 11.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.89 (s, 4H), 1.80 (s, 4H), 1.55 (s, 2H)。LCMS: 91.14%, m/z = 416.2 (M+1)⁺。HPLC: 95.37%。

[0214] 实施例20

N-(2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺

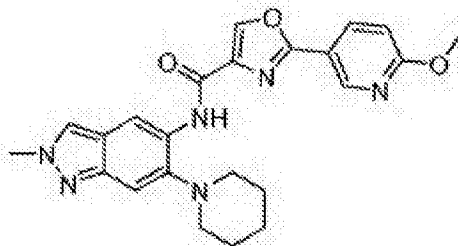


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI·HCl (95mg, 0.4958mmol)、HOBt (47mg, 0.3471mmol)、DIPEA (150mg, 1.160mmol)使2-环戊基-6-环丙基-2*H*-吡唑-5-胺(实施例6的步骤2的产物)(80mg, 0.330mmol)与2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸(中间体3)(73mg, 0.330mmol)偶联以得到期望的化合物(41mg, 28%)。

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 9.85 (s, 1H), 8.90-8.80 (d, 2H), 8.40-8.25 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.10-7.00 (d, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.20-1.95 (m, 5H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H)。LCMS: 98.34%, m/z = 444.2 (M+1)⁺。HPLC: 98.71%。

[0215] 实施例21

2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

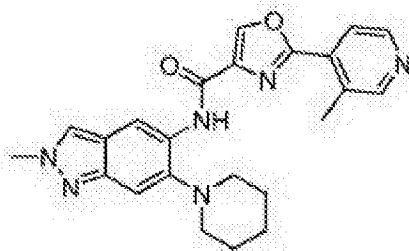


使用与实施例1的步骤7所述相同的反应条件,在DMF (15mL)中使用EDCI·HCl (114mg, 0.5892mmol)、HOBt (57mg, 0.411mmol)、DIPEA (180mg, 1.3779mmol)使2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2*H*-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物)(90mg, 0.390 mmol)与2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸(中间体3)(87mg, 0.390mmol)偶联以得到标题化合物(141mg, 84%)。

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 10.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.86-8.85 (d, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.14-7.06 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.90-1.80 (t, 4H), 1.65 (s, 2H)。LCMS: 96.54%, m/z = 433.3 (M+1)⁺。HPLC: 98.67%。

[0216] 实施例22

N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

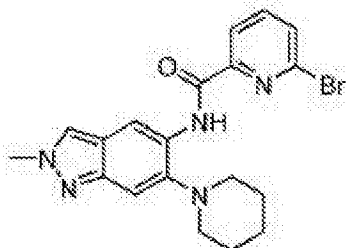


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (135mg, 0.7047mmol)、HOBt (64mg, 0.4695mmol)、DIPEA (212mg, 1.64mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (80mg, 0.3478mmol)与2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(PCT公开: W02011043371,日期2011年4月14日) (96mg, 0.4695mmol)偶联以得到期望的化合物(130mg, 90.2%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.20 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64-8.60 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92-6.98 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.84-1.75 (t, 4H), 1.60 (s, 2H)。LCMS: 95.66%, m/z = 417.1 (M+1) $^+$ 。HPLC: 98.59%。

[0217] 实施例23

6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺

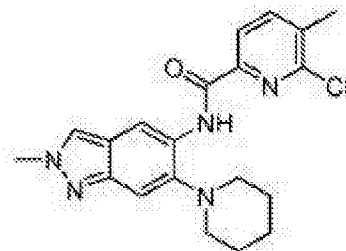


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (20mL)中使用EDCI.HCl (562mg, 2.9308mmol)、HOBt (396mg, 2.9308mmol)、DIPEA (1.361mL, 7.8155mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (450mg, 1.9538mmol)与6-溴吡啶甲酸(474mg, 2.344mmol)偶联以得到期望的化合物(700mg, 86.52%)。

^1H NMR (CDCl $_3$, 300MHz): δ 11.30 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28-8.25 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.66-7.63 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.20-2.80 (m, 5H), 2.10-1.80 (bs, 5H)。LCMS: 99.40%, m/z = 416.2 (M+2) $^+$ 。HPLC: 95.18%。

[0218] 实施例24

6-氯-5-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺

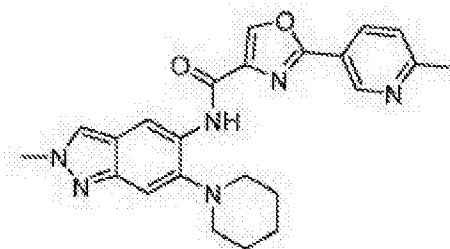


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (15mL)中使用EDCI.HCl (375mg, 1.9538mmol)、HOBt (264mg, 1.9538mmol)、DIPEA (0.907mL, 5.2103mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (300mg, 1.3025mmol)与6-氯-5-甲基吡啶甲酸(269mg, 1.5631mmol)偶联以得到期望的化合物(375mg, 75.0%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 11.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15-8.12 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.10-3.70 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.10-1.80 (bs, 4H)。LCMS: 100%, m/z = 383.9 ($M+1$)⁺。HPLC: 96.01%。

[0219] 实施例25

N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺

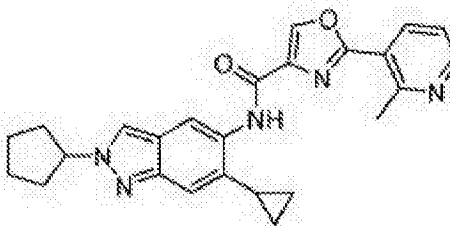


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (135mg, 0.7047mmol)、HOBt (64mg, 0.4695mmol)、DIPEA (212mg, 1.64mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (80mg, 0.3478mmol)与2-(2-甲基吡啶-5-基)噁唑-4-甲酸(96mg, 0.4695mmol)偶联以得到标题化合物(112mg, 77%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 10.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 2H), 7.56-7.52 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H)。LCMS: 98.42%, m/z = 417.5 ($M+1$)⁺。HPLC: 96.15%。

[0220] 实施例26

N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺



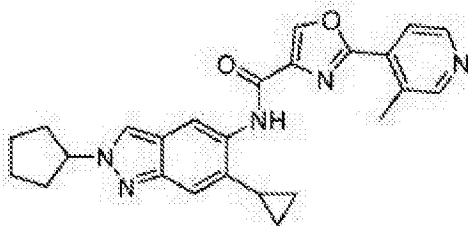
使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (88mg, 0.464mmol)、HOBt (42mg, 0.309mmol)、DIPEA (0.3mL, 1.236mmol)将2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-胺(实施例6的步骤2的产物) (75mg, 0.309mmol)与2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸(中间体4) (75mg, 0.371mmol)偶联以得到粗制化合物,将其通过制备型HPLC纯化以后得到标题化合物(50mg, 38%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 9.78 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, 1H), 9.62-8.59 (d, 1H), 8.37-8.35 (d, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 5H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.62

(m, 2H), 1.05–1.10 (m, 2H), 0.75–0.70 (m, 2H)。LCMS: 99.64%, $m/z = 428.2$ ($M+1$)⁺。HPLC: 97.04%。

[0221] 实施例27

N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

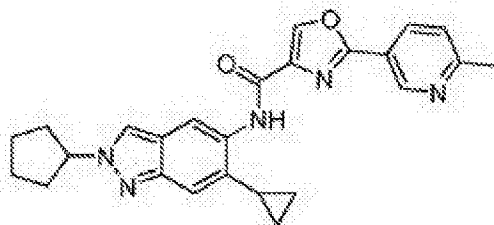


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (4mL)中使用EDCI.HCl (88mg, 0.464mmol)、HOBt (42mg, 0.309mmol)、DIPEA (0.3mL, 1.236mmol)将2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-胺(实施例6的步骤2的产物) (75mg, 0.309mmol)与2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(75mg, 0.371mmol)偶联以得到粗制化合物,将其通过制备型HPLC纯化以后得到标题化合物(50mg, 38%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.79 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79–8.78 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24–8.22 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.04–4.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.25–2.20 (m, 5H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.05–1.10 (m, 2H), 0.78–0.70 (m, 2H)。LCMS: 99.40%, $m/z = 428.2$ ($M+1$)⁺。HPLC: 97.23%。

[0222] 实施例28

N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺

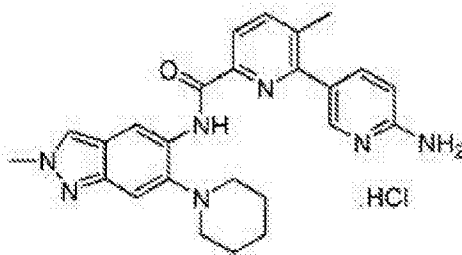


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用EDCI.HCl (119mg, 0.6198mmol)、HOBt (84mg, 0.6198mmol)、DIPEA (0.288L, 1.6528mmol)将2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-胺(实施例6的步骤2的产物) (100mg, 0.4132mmol)与2-(2-甲基吡啶-5-基)噁唑-4-甲酸(WO2011043371) (102mg, 0.4958mmol)偶联以得到粗制化合物,将其通过制备型HPLC纯化以后得到标题化合物(70mg, 36.64%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.80 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.34–8.30 (m, 3H), 7.53–7.51 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.00–4.90 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.16–2.12 (m, 5H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.10–1.00 (m, 2H), 0.75–0.70 (m, 2H)。LCMS: 99.98%, $m/z = 428.2$ ($M+1$)⁺。HPLC: 98.41%。

[0223] 实施例29

6'-氨基-3-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: (3-甲基-6-((2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)氨基酰基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/H₂O (5/2 mL)中使用Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.0130 mmol)和碳酸钠(69mg, 0.6512 mmol)将6-氯-5-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例24) (100mg, 0.2605mmol)与(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例9的步骤2的产物) (167mg, 0.5210mmol)在90℃偶联48h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用2%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物(100mg, 70.92%)。LCMS: m/z = 542.3 (M+1)⁺。

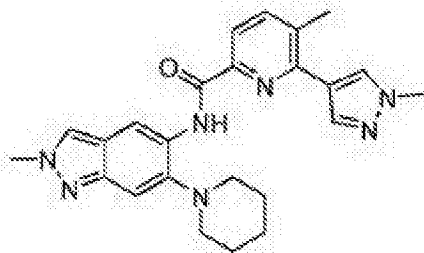
[0224] 步骤-2: 6'-氨基-3-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将(3-甲基-6-((2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)氨基酰基)-[2,3'-联吡啶]-6'-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.1846mmol)使用HCl的甲醇溶液(5mL)去保护,并通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(70mg, 79.54%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.15 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.85-8.64 (m, 4H), 8.12-8.10 (d, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15-7.12 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.75 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.29 (s, 2H)。LCMS: 98.73%, m/z = 442.2 (M+1)⁺。HPLC: 97.65%。

[0225] 实施例30

5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺



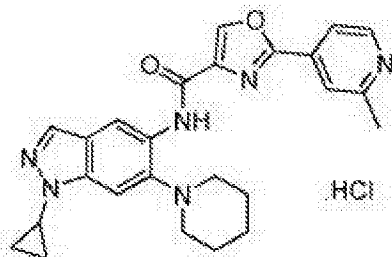
使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/H₂O (5/2 mL)中使用Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.0130 mmol)和碳酸钠(69mg, 0.6512 mmol)将6-氯-5-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例24) (100mg, 0.2605mmol)与1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(109mg, 0.5210mmol)在90℃偶联12h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用2%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得

到标题化合物 (30mg, 24.79%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.89 (q, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.42 (s, 2H)。LCMS: 98.79%, m/z = 430.0 (M+1) $^+$ 。HPLC: 97.80%。

[0226] 实施例31

N-(1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 1-环丙基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在二氯乙烷 (50 mL) 中使用Cu(OAc) $_2$ (708 mg, 3.8978 mmol)、2,2'-联吡啶 (609mg, 3.8978mmol) 和碳酸钠 (1.032g, 9.7446 mmol) 将5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶 (实施例1的步骤4的产物) (800mg, 3.4060 mmol) 与环丙基硼酸 (837mg, 9.7446 mmol) 在70°C偶联2h以得到粗制化合物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物 (850mg, 90.81%)。LCMS: 98.64%, m/z = 286.8 (M+1) $^+$ 。HPLC: 97.06%。

[0227] 步骤-2: 1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水 (50/10mL) 中将1-环丙基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶 (600mg, 2.0979mmol) 用锌粉 (1.097g, 16.7832mmol) 和氯化铵 (1.795g, 33.5664mmol) 还原以得到期望的产物 (500mg, 93.10%)。LCMS: 95.25%, m/z = 257.1 (M+1) $^+$ 。HPLC: 86.70%。

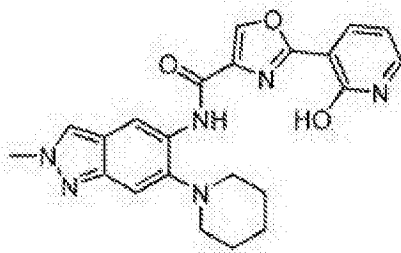
[0228] 步骤-3: N-(1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL) 中使用EDCI·HCl (113mg, 0.5859mmol)、HOBt (80mg, 1.5625mmol)、DIPEA (0.272mL, 1.5625mmol) 将1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-胺 (100mg, 0.3906mmol) 与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (96mg, 0.4687mmol) 偶联以得到粗产物。然后将其通过制备型HPLC纯化并用HCl的甲醇溶液处理以得到期望的化合物 (70mg, 37.43%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90-8.88 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.92 (s, 4H), 1.71 (s, 2H), 1.13-1.10 (m, 4H)。LCMS: 98.00%, m/z = 443.2 (M+1) $^+$ 。HPLC: 98.74%。

[0229] 实施例32

2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-基)噁唑-4-甲酰胺

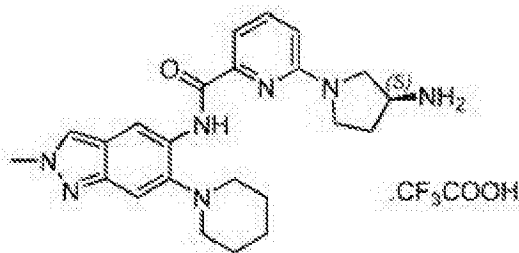


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (3mL)中使用EDCI·HCl (87mg, 0.456mmol)、HOBt (62mg, 0.456mmol)、DIPEA (98mg, 0.76mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (70mg, 0.304mmol)与2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸(中间体5) (56mg, 0.273mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用制备型HPLC纯化以得到期望的化合物(9mg, 7%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28-8.18 (m, 2H), 7.66-7.65 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 1.82 (s, 4H), 1.60 (s, 2H)。LCMS: 99.98%, m/z = 419.1 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 98.29%。

[0230] 实施例33

(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺2,2,2-三氟乙酸盐



步骤-1: (S)-(1-(6-((2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)氨基羰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在1,4-二噁烷(5mL)中使用Pd(OAc) $_2$ (6mg, 0.0241 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos) (14mg, 0.0241mmol)和碳酸铯(157mg, 0.6034 mmol)将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例23) (100mg, 0.2413mmol)与(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(90mg, 0.4827mmol)在110℃偶联12h以得到粗产物(60mg, 48.0%)。LCMS: m/z = 520.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0231] 步骤-2: (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺2,2,2-三氟乙酸盐的合成

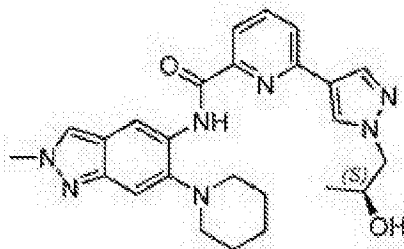
使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将(S)-(1-(6-((2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)氨基羰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.1154mmol)使用HCl的甲醇溶液(2mL)去保护,通过制备型HPLC纯化并用TFA处理以得到标题化合物(12mg, 19.67%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD, 400MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81-7.78 (t, 1H),

7.60–7.59 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.84–6.82 (d, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.00–3.96 (m, 1H), 3.91–3.82 (m, 3H), 3.05 (s, 4H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.80–2.70 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 4H), 1.75–1.65 (m, 2H)。LCMS: 96.45%, $m/z = 420.2$ (M+1)⁺。HPLC: 98.30%。

[0232] 实施例34

(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺

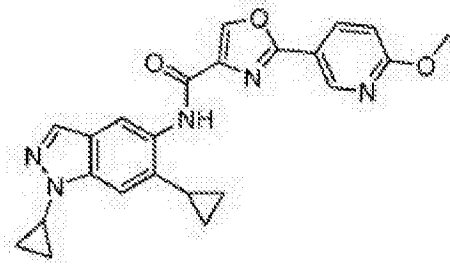


在密闭管中,放入N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(实施例1) (500mg, 1.14mmol)、(S)-2-甲基氧杂环丙烷(133mg, 2.29mmol)、碳酸钠(607mg, 5.73mmol)和DMF (10mL),并在140℃加热4h。将反应物用冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将得到的粗制品使用制备型HPLC纯化以得到标题化合物(295mg, 56.08%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27–8.25 (d, 1H), 8.07–8.00 (m, 2H), 7.96–7.94 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.03–5.02 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.08–4.04 (m, 3H), 2.87 (s, 4H), 1.79 (s, 4H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.08–1.07 (d, 3H)。LCMS: $m/z = 460.2$ (M+1)⁺。HPLC: 98.51%。

[0233] 实施例35

N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-溴-1-环丙基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在二氯乙烷(20 mL)中使用Cu(OAc)₂ (901mg, 4.9586 mmol)、2,2'-联吡啶(775mg, 4.9586mmol)和碳酸钠(1.314gm, 12.3966 mmol)将6-溴-5-硝基-1H-吡唑(实施例5的步骤2的产物) (1gm, 4.1322mmol)与环丙基硼酸(710mg, 8.2644mmol)在80℃偶联2h以得到粗制化合物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物(500mg, 42.91%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.64–3.57 (m, 1H), 1.25–1.24 (m, 4H)。LCMS: 89.33%, $m/z = 281.9$ (M+1)⁺。

[0234] 步骤-2: 1,6-二环丙基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在甲苯/H₂O (10/2 mL)中使用Pd

(OAc)₂ (96mg, 0.4253mmol)、三环己基膦(120mg, 0.4253mmol)和磷酸钾(751mg, 3.5449mmol)将6-溴-1-环丙基-5-硝基-1H-吡唑(400mg, 1.4179 mmol)与环丙基硼酸(244mg, 2.8359 mmol)在110℃偶联12h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物(300mg, 86.95%)。LCMS: $m/z = 243.95$ (M+1)⁺。

[0235] 步骤-3:1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(20/10mL)中将1,6-二环丙基-5-硝基-1H-吡唑(300mg, 1.2396mmol)用锌粉(630mg, 9.9173mmol)和氯化铵(1.06gm, 19.8347mmol)还原以得到期望的产物(260mg, 98.48%)。LCMS: $m/z = 214.1$ (M+1)⁺。

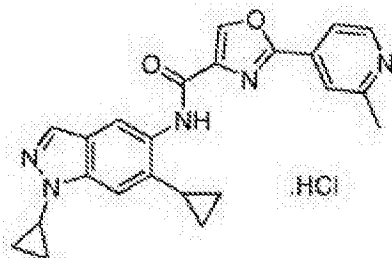
[0236] 步骤-4:N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl(175mg, 0.9142mmol)、HOBt (124mg, 0.9142mmol)、DIPEA (0.432mL, 2.4381mmol)将1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-胺(130mg, 0.6095mmol)与2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酸(中间体3) (161mg, 0.7314mmol)偶联以得到粗产物。然后将其通过制备型HPLC纯化以得到期望的化合物(34mg, 13.43%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.896-8.891 (d, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 6H), 0.84-0.78 (m, 2H)。LCMS: 100%, $m/z = 416.1$ (M+1)⁺。HPLC: 99.41%。

[0237] 实施例36

N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

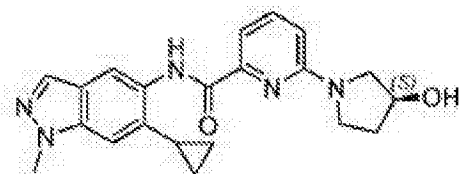


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用EDCI.HCl(177mg, 0.9198mmol)、HOBt (125mg, 0.9198mmol)、DIPEA (0.428mL, 2.4528mmol)将1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-胺(实施例35的步骤3的产物) (130mg, 0.6132mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(150mg, 0.7358mmol)偶联以得到粗产物。然后将其通过制备型HPLC纯化并用HCl的甲醇溶液处理以得到期望的化合物(75mg, 30.61%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.97 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.84-8.83 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.12-1.09 (m, 6H), 0.81-0.80 (d, 2H)。LCMS: 99.59%, $m/z = 400.2$ (M+1)⁺。HPLC: 98.24%。

[0238] 实施例37

(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺



步骤-1: 6-环丙基-1-甲基-5-硝基-1H-咪唑的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在甲苯/ H_2O (8/2 mL)中使用Pd(OAc)₂ (44 mg, 1.95 mmol)、三环己基膦(55mg, 1.95mmol)和磷酸钾(1.03gm, 4.88 mmol)将6-溴-1-甲基-5-硝基-1H-咪唑(实施例11的步骤1的产物) (500mg, 1.95 mmol)与环丙基硼酸(335mg, 3.90 mmol)在110℃偶联4h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱以得到标题化合物(300mg, 70.9%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H)。LCMS: 97.97%, m/z = 218.0 (M+1)⁺。HPLC: 97.57%。

[0239] 步骤-2: 6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-胺的合成

使用与在实施例10的步骤4中所述相同的试剂和条件,在甲醇(10mL)中将6-环丙基-1-甲基-5-硝基-1H-咪唑(300mg, 1.3810 mmol)用10%Pd/C (30mg)还原4h以得到期望的产物(240mg, 85.7%)。LCMS: 98.17%, m/z = 188.1 (M+1)⁺。

[0240] 步骤-3: 6-溴-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (368mg, 1.94mmol)、HOBt (181mg, 1.34mmol)、DIPEA (496mg, 3.85mmol)将6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-胺(240mg, 1.28mmol)与6-溴吡啶甲酸(311mg, 1.54mmol)偶联以得到期望的化合物(300mg, 56.05%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.78 (t, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H)。LCMS: 95.54%, m/z = 373.0 (M+1)⁺。

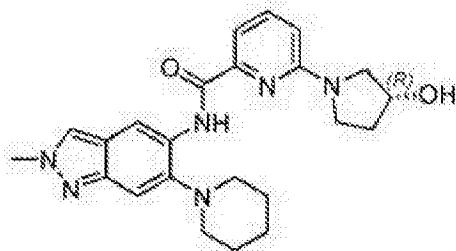
[0241] 步骤-4: (S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (3mL)中使用碳酸钠(80mg, 0.754mmol)将6-溴-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(70mg, 1.88mmol)用(S)-吡咯烷-3-醇(25mg, 2.83mmol)在140℃取代4h以得到标题化合物(55mg, 71.4%)。

¹HNMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.58 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.71 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 6.75-6.73 (d, 1H), 5.04-5.03 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.11-1.09 (d, 2H), 0.86-0.85 (d, 2H)。LCMS: 94.25%, m/z = 378.2 (M+1)⁺。HPLC: 95.06%。

[0242] 实施例38

(R)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺

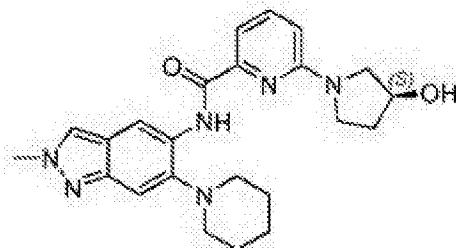


使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL) 中使用碳酸钠(34mg, 0.326mmol)将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(实施例23)(45mg, 0.1086mmol)用(R)-吡咯烷-3-醇(20mg, 0.163mmol)在140℃取代14h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用5%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物(20mg, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72-7.67 (t, 1H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.71-6.68 (d, 1H), 5.02-5.00 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 5H), 2.81 (s, 4H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.56 (s, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 421.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.42%。

[0243] 实施例39

(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺

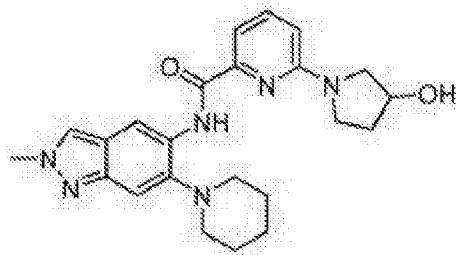


使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用碳酸钠(153mg, 1.449mmol)将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(实施例23)(150mg, 0.362mmol)用(S)-吡咯烷-3-醇(66mg, 0.543mmol)在140℃取代14h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用5%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物(75mg, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72-7.67 (t, 1H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.71-6.68 (d, 1H), 5.02-5.01 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 4H), 2.81 (s, 4H), 2.18-1.85 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.56 (s, 2H)。LCMS: 97.7%, m/z = 421.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.06%。

[0244] 实施例40

6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺

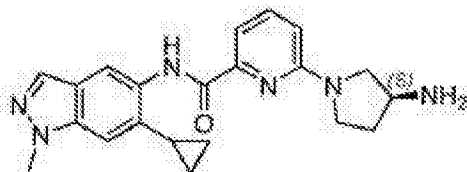


使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL) 中使用碳酸钠 (15mg, 0.1449mmol) 将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例23) (20mg, 0.483mmol) 用吡咯烷-3-醇 (9mg, 0.0724mmol) 在140℃取代14h以得到标题化合物 (16mg, 80%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72-7.67 (t, 1H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.71-6.69 (d, 1H), 5.02-5.01 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.70-3.45 (m, 4H), 2.81 (s, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.56 (s, 2H)。LCMS: 96.2%, m/z = 421.3 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 92.89%。

[0245] 实施例41

(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶酰胺

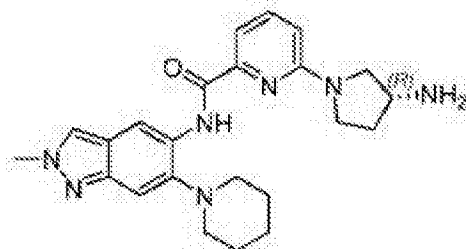


使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (3mL) 中使用碳酸钠 (148mg, 1.40mmol) 将6-溴-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例37的步骤3的产物) (130mg, 0.350mmol) 用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (98mg, 0.525mmol) 在140℃取代4h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到所需的产物。使用与在上面实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将产物使用TFA/DCM (2/8mL) 去保护以得到标题化合物 (45mg, 48%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.57-6.55 (dd, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 0.86-0.82 (q, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 377.1 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.39%。

[0246] 实施例42

(R)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺

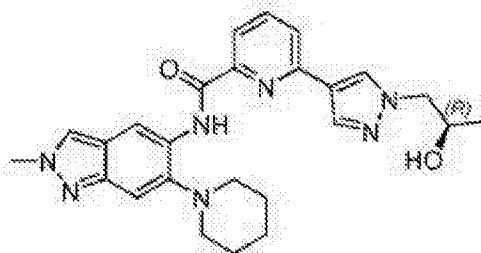


使用与在实施例41中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钠(58mg, 0.5434mmol)将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例23)(75mg, 0.1811mmol)用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(68mg, 0.362mmol)在140℃取代14h以得到粗产物,将其使用TFA/DCM (1/3mL)去保护以得到标题化合物(35mg, 61.87%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72-7.68 (t, 1H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.70-6.68 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.75-3.45 (m, 3H), 2.82 (s, 4H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 6H), 1.65-1.54 (m, 2H)。LCMS: 86.50%, m/z = 420.2 ($M+1$)⁺。HPLC: 95.92%。

[0247] 实施例43

(R)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺

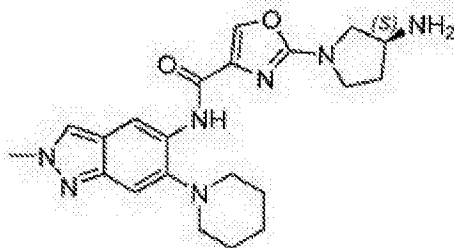


使用与实施例1的步骤6所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷/水(5/1mL)中使用碳酸钠(48mg, 0.452mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (7mg, 0.009mmol)将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例23)(75mg, 0.18108mmol)与(R)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇(中间体6)(92mg, 0.362mmol)偶联以得到粗产物。将得到的粗产物使用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(64mg, 77.1%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 8.04-7.93 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.87 (s, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.55 (s, 2H), 1.07-1.06 (d, 3H)。LCMS: 96.34%, m/z = 460.2 ($M+1$)⁺。HPLC: 96.89%。

[0248] 实施例44

(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

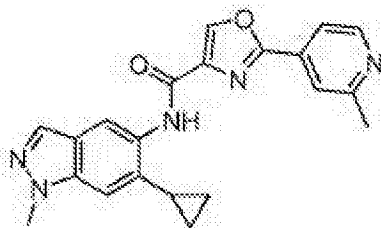


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用EDCI.HCl (112mg, 0.586mmol)、HOBt (79mg, 0.5869mmol)、DIPEA (201mg, 1.565mmol)将2-甲基-6-(吡啶-1-基)-2H-咪唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (90mg, 0.3913mmol)与(S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸(中间体7) (139mg, 0.469mmol)偶联以得到粗产物。使用与在上面实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将产物使用TFA/DCM (2/2mL)去保护以得到标题化合物(60mg, 86.95%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 10.2 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.10-2.60 (bs, 4H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 5H)。LCMS: 100%, m/z = 410.2 ($M+1$)⁺。HPLC: 98.69%。

[0249] 实施例45

N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

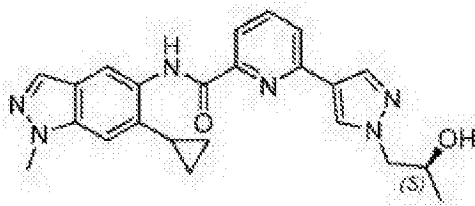


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (3mL)中使用EDCI.HCl (199mg, 1.0427mmol)、HOBt (94mg, 0.069mmol)、DIPEA (358mg, 2.78mmol)将6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-胺(实施例37的步骤2的产物) (130mg, 0.83mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(170mg, 1.54mmol)偶联以得到标题化合物(48mg, 18.53%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 9.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H)。LCMS: 99.48%, m/z = 374.1 ($M+1$)⁺。HPLC: 97.42%。

[0250] 实施例46

(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺

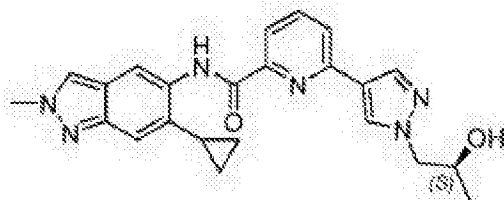


使用与实施例1的步骤6所述相同的反应条件,在1,2-二甲氧基乙烷/水(6/0.5mL)中使用碳酸钠(72mg, 0.673mmol)和Pd(dppf)Cl₂ (10mg, 0.134mmol)将6-溴-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(实施例37的步骤3的产物) (100mg, 0.269mmol)与(S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇(中间体8) (135mg, 0.539mmol)在90℃偶联4h以得到粗产物。使用2%甲醇在DCM中的溶液作为洗脱液,将得到的粗产物通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(22mg, 19.6%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93-7.89 (t, 1H), 7.64-7.62 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.30-1.28 (d, 3H), 1.22-1.20 (d, 2H), 1.90-0.89 (d, 2H)。LCMS: 95.5%, m/z = 417.2 (M+1)⁺。HPLC: 98.83%。

[0251] 实施例47

(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺



步骤-1:6-溴-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI·HCl (414mg, 2.16mmol)、HOBt (204mg, 1.51mmol)、DIPEA (750mg, 5.76mmol)将6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例16的步骤2的产物) (270mg, 1.44mmol)与6-溴吡啶甲酸(290mg, 1.44mmol)偶联以得到期望的化合物(434mg, 81%)。LCMS: 100%, m/z = 373.0 (M+2)⁺。HPLC: 90.39%。

[0252] 步骤-2:N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/H₂O (5/1 mL)中使用Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.0202 mmol)和碳酸钠(128mg, 1.212 mmol)将6-溴-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(150mg, 0.4043 mmol)与1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(135mg, 0.4851 mmol)在85℃偶联6h以得到标题产物(148mg, 83%)。LCMS: 100%, m/z = 443.1 (M+1)⁺。

[0253] 步骤-3:N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐的合成

使用与实施例1的步骤8所述相同的反应条件,在甲醇(5mL)中使用乙醚HCl (5mL)将N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(148mg, 0.334mmol)去保护以得到标题化合物(104mg, 79%)。LCMS: 96.69%, m/z = 359.1 (M+1)⁺。

[0254] 步骤-4:(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-

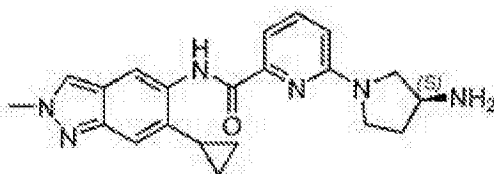
4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钠(133mg, 12.5mmol)将N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡啶酰胺盐酸盐(100mg, 2.5mmol)用(S)-2-甲基氧杂环丙烷(30mg, 5mmol)在100℃取代14h以得到标题化合物(19mg, 18%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 10.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.85-7.63 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.06-3.04 (d, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.29-1.27 (d, 3H), 1.18-1.14 (m, 2H) 0.89-0.84 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 417.2 (M+1)⁺。HPLC: 95.66%。

[0255] 实施例48

(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺



步骤-1: (S)-(1-(6-((6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)氨基羰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钠(86mg, 0.808mmol)将6-溴-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(实施例47的步骤1的产物)(100mg, 0.269mmol)用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.404mmol)在120℃取代6h以得到粗产物。

[0256] 步骤-2: (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将它使用乙醚HCl/甲醇(5/5mL)去保护以得到标题化合物(38mg, 50.1%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 10.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.57-6.54 (dd, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.80-3.59 (m, 4H), 3.27-3.25 (dd, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H)。LCMS: 377.8 (M+1)⁺。HPLC: 96.40%。

[0257] 实施例49

(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺

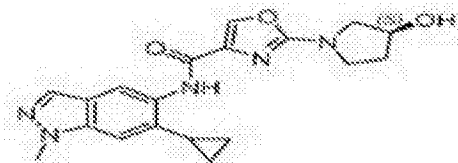
使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钠(114mg, 1.076mmol)将6-溴-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(实施例47的步骤1的产物)(100mg, 0.269mmol)用(S)-吡咯烷-3-醇(50mg, 0.403mmol)在120℃取代6h以得到标题化合物(34mg, 34%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 10.61 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.59-6.56 (dd, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.73-3.57 (m, 4H), 2.25-2.02 (m, 3H), 1.72-1.71 (d, 1H), 1.11-1.08 (m,

2H), 0.87-0.82 (m, 2H)。LCMS: 368.2 (M+1)⁺。HPLC: 96.09%。

[0258] 实施例50

(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用EDCI.HCl (122mg, 0.6417mmol)、HOBt (86mg, 0.6417mmol)、DIPEA (220mg, 1.7112mmol)将6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例37的步骤2的产物) (80mg, 0.4278mmol)与(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸(中间体9) (152mg, 0.513mmol)偶联以得到粗产物。

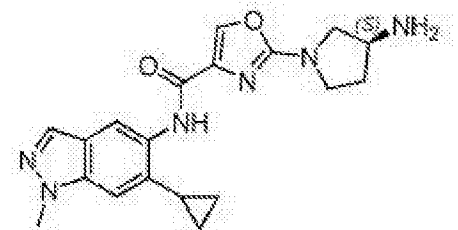
[0259] 步骤-2: (S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液(5mL)将(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺去保护以得到标题化合物(25mg, 40.98%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 368.2 (M+1)⁺。HPLC: 97.06%。

[0260] 实施例51

(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺



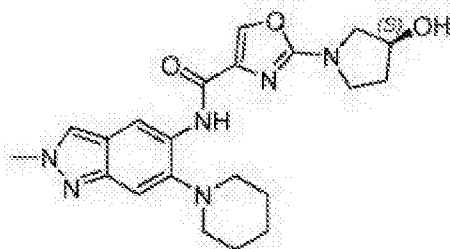
使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (3mL)中使用EDCI.HCl (122mg, 0.6417mmol)、HOBt (86mg, 0.6417mmol)、DIPEA (220mg, 1.711mmol)将6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例37的步骤2的产物) (80mg, 0.4278mmol)与(S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸(中间体7) (160mg, 0.513mmol)偶联以得到粗产物。使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用TFA/DCM (1/1mL)将上面的粗产物去保护以得到标题化合物(70mg, 69.3%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.30-3.25 (d, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H),

1.16-1.14 (d, 2H), 0.81-0.80 (d, 1H)。LCMS: 366.81 (M+1)⁺。HPLC: 98.14%。

[0261] 实施例52

(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

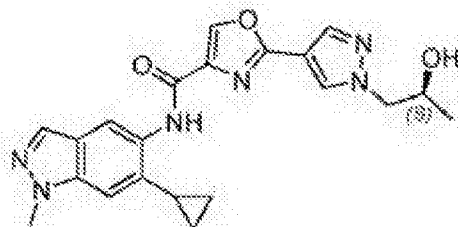


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (4mL)中使用EDCI.HCl (124mg, 0.6521mmol)、HOBt (88mg, 0.6521mmol)、DIPEA (224mg, 1.739mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (100mg, 0.434mmol)与(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸(中间体9) (162mg, 0.5217mmol)偶联以得到粗产物。使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(1/3mL)将上面的粗产物去保护以得到标题化合物(10mg, 14.28%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.20-2.70 (bs, 4H), 2.20-2.00 (m, 3H), 2.0-1.80 (m, 6H)。LCMS: 100%, m/z = 411.2 (M+1)⁺。HPLC: 99.43%。

[0262] 实施例53

(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (152mg, 0.801mmol)、HOBt (108mg, 0.801mmol)、DIPEA (275mg, 2.136mmol)将6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例37的步骤2的产物) (100mg, 0.534mmol)与2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体10) (120mg, 0.534mmol)偶联以得到标题化合物(212mg, 91.7%)。LCMS: m/z = 433.2 (M+1)。

[0263] 步骤-2: N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,在甲醇(1mL)中使用HCl的甲醇溶液(5mL)将N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-

基)噁唑-4-甲酰胺(212mg, 0.490mmol)去保护以得到标题化合物(180mg, 95.7%)。

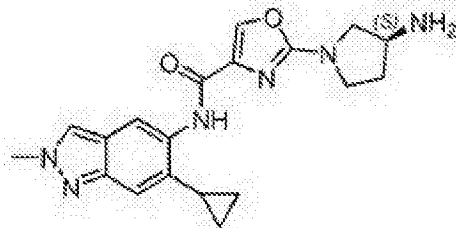
[0264] 步骤-3: (S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钠(274mg, 2.585mmol)将N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐(180mg, 0.517mmol)用(S)-2-甲基氧杂环丙烷(60mg, 1.034mmol)在100℃取代14h以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(40mg, 20%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.64 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.29-4.25 (d, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.01-3.00 (d, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.29-1.27 (d, 3H), 1.22-1.20 (d, 2H), 0.85-0.84 (d, 2H)。LCMS: 99.33%, m/z = 407.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.39%。

[0265] 实施例54

(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (S)-(1-(4-((6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)氨基羰基)噁唑-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (157mg, 0.8181mmol)、HOBt (77mg, 0.5726mmol)、DIPEA (282mg, 2.185mmol)将6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例16的步骤2的产物) (85mg, 0.4545mmol)与(S)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸(中间体7) (162mg, 0.5454mmol)偶联以得到期望的化合物(142mg, 67%)。LCMS: m/z = 467.3 ($M+1$) $^+$ 。

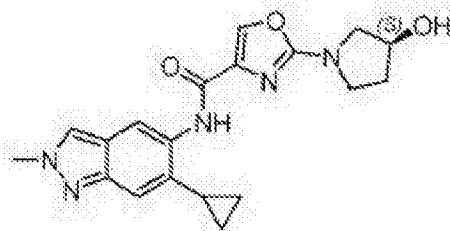
[0266] 步骤-2: (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用乙醚HCl/甲醇(5/5mL)将(S)-(1-(4-((6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)氨基羰基)噁唑-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(141mg, 0.3025mmol)去保护以得到标题化合物(32mg, 29%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 9.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.75-3.59 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20-1.75 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。LCMS: 99.73%, m/z = 367.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0267] 实施例55

(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (123mg, 0.644mmol)、HOBt (61mg, 0.449mmol)、DIPEA (221mg, 1.71mmol)将6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-胺(实施例16的步骤2的产物) (80mg, 0.427mmol)与(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酸(中间体9) (133mg, 0.427mmol)偶联以得到期望的化合物(172mg, 83%)。LCMS: $m/z = 482.6 (M+1)^+$ 。

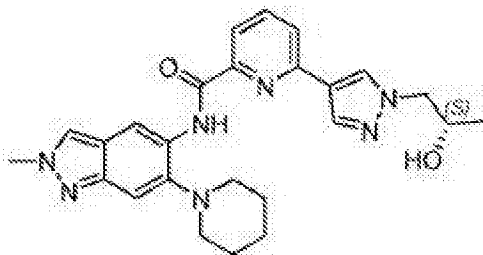
[0268] 步骤-2: (S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与实施例1的步骤8所述相同的反应条件,使用1M TBAF在THF中的溶液(0.5/5mL)将(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(170mg, 0.353mmol)去保护以得到标题化合物(105mg, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 9.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.73-3.59 (m, 4H), 2.25-2.04 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.79-0.77 (m, 2H)。LCMS: 100%, $m/z = 368.2 (M+1)^+$ 。HPLC: 96.00%。

[0269] 实施例56

(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺



步骤-1: N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/ H_2O (5/1 mL)中使用Pd(dppf) Cl_2 (31 mg, 0.0433 mmol)和碳酸钠(137mg, 1.3012mmol)将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)吡啶酰胺(实施例12的步骤1的产物) (180mg, 0.4337 mmol)与1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(144mg, 0.5204 mmol) (中间体1)在100℃偶联4h以得到粗产物。使用甲醇在DCM中的溶液作为洗脱液,将得到的粗产物通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(120mg, 58%)。LCMS: $m/z = 487.2 (M+1)^+$ 。

[0270] 步骤-2: N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐的合成

使用与实施例1的步骤8所述相同的反应条件,在甲醇(10mL)中使用HCl的甲醇溶液(5mL)将N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(120mg)去保护以得到标题化合物(100mg, 98%)。LCMS: $m/z = 403.2 (M+1)^+$ 。

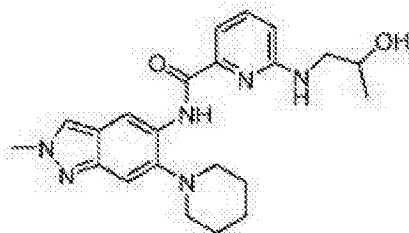
[0271] 步骤-3: (S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (3mL)中使用碳酸钠(131mg, 1.243mmol)使N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐(100mg, 0.2487mmol)与(S)-2-甲基氧杂环丙烷(28mg, 0.497mmol)在100℃反应14h以得到粗产物。使用甲醇在DCM中的溶液作为洗脱液,将得到的粗产物通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(60mg, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28-8.24 (d, 2H), 8.08-7.96 (m, 3H), 5.04-5.03 (d, 1H), 4.11-4.05 (m, 6H), 3.06 (s, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.09-1.07 (d, 3H)。LCMS: 99.12%, $m/z = 460.8 (M+1)^+$ 。HPLC: 98.91%。

[0272] 实施例57

6-((2-羟丙基)氨基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺

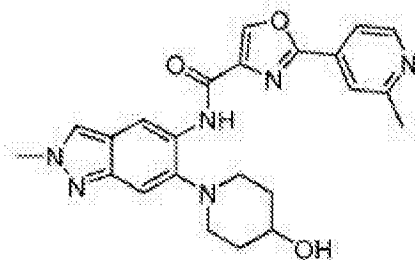


在密闭管中将6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(实施例12的步骤1的产物)(100mg, 0.241 mmol)、1-氨基丙烷-2-醇(28mg, 0.362 mmol)、碳酸钾(100mg, 0.724mmol)在DMSO (3mL)中的混合物在140℃加热14h。将反应物质用冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。蒸馏出溶剂以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(35mg, 35.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.6 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59-7.56 (t, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.85-6.83 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.83-4.82 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.82- (s, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.58 (s, 2H), 1.15-1.14 (d, 3H)。LCMS: 94.83%, $m/z = 408.9 (M+1)^+$ 。HPLC: 98.44%。

[0273] 实施例58

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-氟-4-(4-羟基吡啶-1-基)-5-硝基苯甲醛的合成

向2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(2gm, 10.6mmol)在DMF (mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.771gm, 12.8mmol)和4-羟基吡啶(1.08gm, 10.6mmol),并将内容物在室温搅拌2h。将反应混合物用冰水淬灭,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并蒸馏出溶剂。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(1.5gm, 54%)。LCMS: $m/z = 269.1 (M+1)^+$ 。

[0274] 步骤-2: 4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

向2-氟-4-(4-羟基吡啶-1-基)-5-硝基苯甲醛(1.5gm, 5.5mmol)在DMF (10mL)中的溶液中加入TBDMS氯化物(1.007gm, 6.7mmol)和咪唑(951mg, 13.9mmol)并在室温搅拌2h。将反应物质用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取以得到粗产物。使用乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液,将得到的粗产物通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(1gm, 48%)。LCMS: $m/z = 383.2 (M+1)^+$ 。

[0275] 步骤-3: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (15mL)中使用水合肼(261mg, 5.2mmol)将4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛(1gm, 2.61mmol)在75°C环化4h以得到粗制的标题化合物(1gm)。LCMS: $m/z = 377.2 (M+1)^+$ 。

[0276] 步骤-4: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶和6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF中使用氢化钠(255mg, 5.31mmol)和碘代甲烷(755mg, 5.31mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(1gm, 2.65mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(异构体A 320mg和异构体B 600mg, 90%)。LCMS: $m/z = 391.2 (M+1)^+$ 。

[0277] 步骤-5: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶(320mg, 0.820mmol)用锌粉(426mg, 6.5641mmol)和氯化铵(354gm, 6.564mmol)还原以得到期望的粗产物(240mg)。LCMS: $m/z = 361.2 (M+1)^+$ 。

[0278] 步骤-6: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺)

5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (95mg, 0.499mmol)、HOBt (44mg, 0.333mmol)、DIPEA (0.3mL, 1.03mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(120mg, 0.333mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(81mg, 0.399mmol)偶联以得到期望的化合物(160mg, 84%)。LCMS: $m/z = 547.3 (M+1)^+$ 。

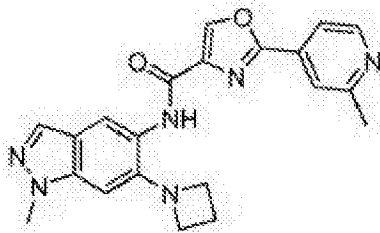
[0279] 步骤-7:N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

将TBAF (1mL)加入N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(160mg, 0.2930mmol)在THF (5mL)中的搅拌溶液中并在室温搅拌4h。将反应物质用饱和氯化铵溶液稀释,并将固体过滤和干燥以得到标题化合物(50mg, 40%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.4 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80-7.97 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.06-3.03 (d, 2H), 2.85-2.82 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H)。LCMS: 99.27%, $m/z = 433.2 (M+1)^+$ 。HPLC: 95.43%。

[0280] 实施例59

N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾(2.54gm, 18.4mmol)使2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(2.3gm, 12.2mmol)与氮杂环丁烷(772mg, 13.5mmol)在室温反应2h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用10%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(2.2gm, 81%)。LCMS: $m/z = 225.2 (M+1)^+$ 。

[0281] 步骤-2:6-(氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (10mL)中使用水合肼(50mg, 1.96mmol)将4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛(2.2gm, 9.82mmol)在60℃环化1h以得到粗制的标题化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(1.2gm, 61%)。LCMS: $m/z = 219.1 (M+1)^+$ 。

[0282] 步骤-3:6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(异构体A)和6-(氮杂环

丁烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(异构体B)的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (15mL)中使用氢化钠(260mg, 10.8mmol)和碘代甲烷(3.01gm, 29.2mmol)将6-(氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基-1H-吡唑(1.2gm, 5.17mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(异构体A 600mg和异构体B 300mg, 70%)。LCMS: $m/z = 233.0 (M+1)^+$ 。

[0283] 步骤-4:6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2.5mL)中将6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(600mg, 3.48mmol)用锌粉(2.26gm, 34.8mmol)和氯化铵(1.888gm, 34.8mmol)还原以得到期望的粗产物(500mg)。LCMS: $m/z = 203.2 (M+1)^+$ 。

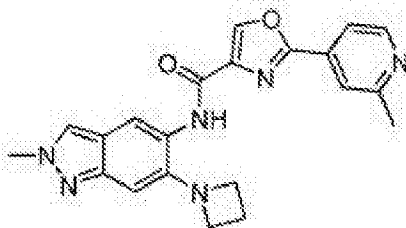
[0284] 步骤-5:N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (8mL)中使用HATU(705mg, 1.85mmol)、DIPEA (638mg, 4.955mmol)将6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(250mg, 0.23mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(302mg, 0.248mmol)偶联以得到期望的化合物(100mg, 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 7.87-7.86 (d, 2H), 7.79-7.85 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.26-2.24 (m, 2H)。99.70%, LCMS: 99.70%, $m/z = 389.2 (M+1)^+$ 。HPLC: 98.73%。

[0285] 实施例60

N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(300mg, 1.74mmol) (实施例59的步骤3的产物)用锌粉(1.13gm, 17.4mmol)和氯化铵(941mg, 17.4mmol)还原以得到期望的粗产物(250mg)。LCMS: $m/z = 203.2 (M+1)^+$ 。

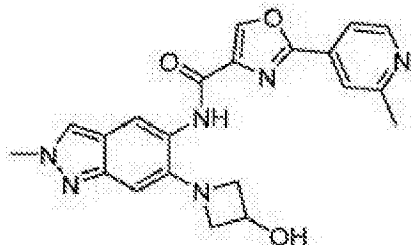
[0286] 步骤-2:N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用HATU(705mg, 1.85mmol)、DIPEA (638mg, 4.95mmol)将6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(250mg, 1.23mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(302mg, 1.48mmol)偶联以得到期望的化合物(27mg, 9%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.46 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.80-7.78 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.90-3.86 (t, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 389.1 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 96.16%。

[0287] 实施例61

N-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-氟-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (20mL)中使用碳酸钾(4.434gm, 32.0855mmol)将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(2gm, 10.6951mmol)用氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(1.277mg, 11.7647mmol)在0℃取代0.5h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用1%甲醇在DCM中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(2.5gm, 97.35%)。LCMS: m/z = 241.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0288] 步骤-2: 4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(2.365gm, 15.6903mmol)、咪唑(1.78mg, 20.1506mmol)和DMAP (1.533gm, 12.5523mmol)将2-氟-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基苯甲醛(2.5gm, 10.4084mmol)在室温保护0.5h以得到标题化合物(2.7gm, 73.19%)。LCMS: m/z = 355.1 ($M+1$) $^+$ 。

[0289] 步骤-3: 1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基)氮杂环丁烷-3-醇的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (20mL)中使用水合肼(762mg, 15.2348mmol)将4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛(2.7gm, 7.6174mmol)在80℃环化14h以得到标题化合物(1.4gm, 79.54%)。LCMS: m/z = 236.0 ($M+1$) $^+$ 。

[0290] 步骤-4: 6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(1.364gm, 9.0517mmol)、咪唑(1.027mg, 15.0862mmol)和DMAP (884mg, 7.2413mmol)将1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基)氮杂环丁烷-3-醇(1.4gm, 6.0344mmol)在室温保护1h以得到标题化合物(1.8gm, 85.71%)。LCMS: m/z = 349.1 ($M+1$) $^+$ 。

[0291] 步骤-5: 6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑化合物和6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(416mg, 10.4046mmol)和碘代甲烷(0.65mL, 10.4046mmol)将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(1.8gm, 5.1652mmol)在0℃甲基化1h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(1.2gm, 64.10%),并用80%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-1H-吡啶(500mg, 26.70%)。LCMS: $m/z = 363.2$ ($M+1$)⁺。

[0292] 步骤-6: 6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶(500mg, 1.3888mmol)用锌粉(726mg, 11.11mmol)和氯化铵(1.189gm, 22.22mmol)还原以得到标题产物(320mg, 69.86%)。LCMS: $m/z = 333.2$ ($M+1$)⁺。

[0293] 步骤-7: N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(461mg, 1.2121mmol)和DIPEA (0.423mL, 2.4242mmol)将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺(200mg, 0.6014mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(186mg, 0.9090mmol)偶联以得到期望的化合物(200mg, 64.10%)。LCMS: $m/z = 519.2$ ($M+1$)⁺。

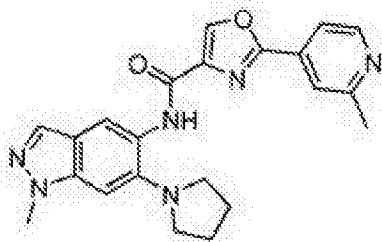
[0294] 步骤-8: N-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M TBAF在THF中的溶液(0.5/10mL),将N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(100mg, 0.1927mmol)在室温去保护0.5h以得到标题化合物(37mg, 47.43%)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.5 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.60-8.70 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.62-5.60 (d, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 6H), 3.60-3.56 (t, 2H), 2.61 (s, 3H)。100%, LCMS: 100%, $m/z = 405.1$ ($M+1$)⁺。HPLC: 97.35%。

[0295] 实施例62

N-(1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:2-氟-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (20mL)中使用碳酸钾(3.159gm, 22.8mmol)将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(2.85gm, 15.2mmol)用吡咯烷(1.192gm, 16.7mmol)在0℃取代10min以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(2.7gm, 74.38%)。LCMS: $m/z = 239.0$ (M+1)⁺。

[0296] 步骤-2:5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (20mL)中使用水合肼(1.135gm, 2.26mmol)将2-氟-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯甲醛(2.7gm, 11.3mmol)在80℃环化14h以得到粗制的标题化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(2.15gm, 81.74%)。LCMS: $m/z = 233.0$ (M+1)⁺。

[0297] 步骤-3:1-甲基-5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑和2-甲基-5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (80mL)中使用氢化钠(754mg, 18.8596mmol)和碘代甲烷(1.179mL, 18.8596mmol)将5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑(2.15gm, 9.4298mmol)在室温甲基化3h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用40%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到1-甲基-5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑(1.5gm, 64.59%),并用80%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到2-甲基-5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-2H-吡唑(800mg, 34.45%)。LCMS: $m/z = 247.1$ (M+1)⁺。

[0298] 步骤-4:1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与在实施例10的步骤4中所述相同的试剂和条件,在甲醇(30mL)中将1-甲基-5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑(1.5gm, 6.0908mmol)用10%Pd/C (500mg)还原14h以得到标题产物(1.2gm, 91.11%)。LCMS: $m/z = 217.3$ (M+1)⁺。

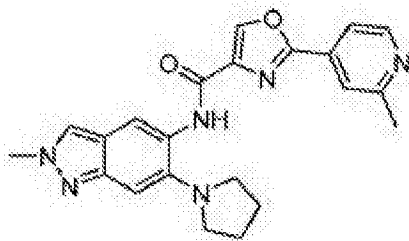
[0299] 步骤-5:N-(1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (3mL)中使用HATU(343mg, 0.9015mmol)、DIPEA (0.483mL, 2.7740mmol)将1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-5-胺(150mg, 0.6935mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(170mg, 0.8322mmol)偶联以得到标题化合物(70mg, 25.17%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.28-3.21 (t, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.02 (s, 4H)。LCMS: 98.42%, $m/z = 403.2$ (M+1)⁺。HPLC: 94.55%。

[0300] 实施例63

N-(2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-5-胺的合成

使用与在实施例10的步骤4中所述相同的试剂和条件,在甲醇(30mL)中将2-甲基-5-硝基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吲唑(实施例62的步骤3的产物)(800mg, 3.2484mmol)用10%Pd/C(300mg)还原14h以得到期望的产物(250mg, 35.61%)。LCMS: $m/z = 217.3 (M+1)^+$ 。

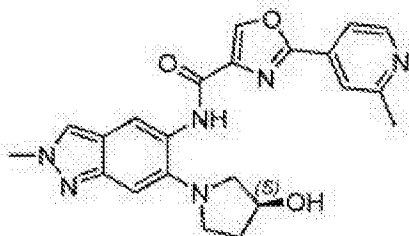
[0301] 步骤-2: N-(2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF(3mL)中使用HATU(388mg, 1.0217mmol)、DIPEA(0.548mL, 3.1439mmol)使2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-5-胺(170mg, 0.7859mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(193mg, 0.9431mmol)偶联以得到期望的化合物(70mg, 22.22%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 4H)。100%。LCMS: $m/z = 403.2 (M+1)^+$ 。

[0302] 实施例64

(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-氟-1-甲基-5-硝基-1H-吲唑(异构体A)和6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-吲唑(异构体B)的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF(20mL)中使用氢化钠(696mg, 29.0mmol)和碘代甲烷(8.04g, 56.6mmol)将6-氟-5-硝基-1H-吲唑(实施例1的步骤3的产物)(2.5g, 13.6mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(异构体B 800mg和异构体A 1.1g, 90%)。

[0303] 步骤-2: (S)-1-(2-甲基-5-硝基-2H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF(10mL)中使用碳酸钾(530mg, 0.384mmol)将6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-吲唑(250mg, 1.28mmol)用(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(189mg, 1.53mmol)在0℃取代0.5h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过

60-120硅胶柱色谱法纯化并使用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(200mg, 60.6%)。

[0304] 步骤-3: (S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (7mL)中使用TBDMS氯化物(137mg, 0.916mmol)、咪唑(129mg, 1.90mmol)和DMAP (102mg, 0.839mmol)将(S)-1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)吡咯烷-3-醇(200mg, 0.763mmol)在室温保护1h以得到标题化合物(150mg, 53.1%)。LCMS: $m/z = 377.2 (M+1)^+$ 。

[0305] 步骤-4: (S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(8/1mL)中将(S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(150mg, 0.474mmol)用锌粉(308mg, 4.74mmol)和氯化铵(256gm, 4.74mmol)还原以得到期望的产物(135mg, 97.8%)。

[0306] 步骤-5: (S)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用EDCI.HCl (82mg, 0.433mmol)、HOBt (41mg, 0.303mmol)、DIPEA (111mg, 0.867mmol)将(S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(100mg, 0.289mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(71mg, 0.346mmol)偶联以得到标题化合物(60mg, 50%)。

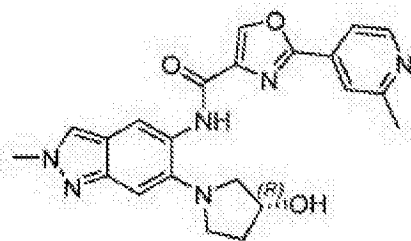
[0307] 步骤-6: (S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将(S)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(60mg, 0.112mmol)使用HCl的甲醇溶液/甲醇(3/3mL)去保护并通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(15mg, 31.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H)。100%, LCMS: 100%, $m/z = 419.1 (M+1)^+$ 。HPLC: 99.14%。

[0308] 实施例65

(R)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (R)-1-(2-甲基-5-硝基-2H-咪唑-6-基)吡咯烷-3-醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL) 中使用碳酸钾 (530mg, 0.384mmol) 将6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑 (实施例64的步骤1的产物) (250mg, 1.28mmol) 用 (R)-吡咯烷-3-醇 (133mg, 1.52mmol) 在100℃取代12h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物 (200mg, 60.6%)。LCMS: $m/z = 263.1$ ($M+1$)⁺。

[0309] 步骤-2: (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (7mL) 中使用TBDMS氯化物 (137mg, 0.916mmol)、咪唑 (129mg, 1.90mmol) 和DMAP (102mg, 0.839mmol) 将 (R)-1-(2-甲基-5-硝基-2H-咪唑-6-基)吡咯烷-3-醇 (200mg, 0.763mmol) 在室温保护1h以得到标题化合物 (200mg, 43%)。LCMS: $m/z = 377.1$ ($M+1$)⁺。

[0310] 步骤-3: (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水 (10/1mL) 中将 (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-咪唑 (200mg, 0.570mmol) 用锌粉 (375mg, 5.70mmol) 和氯化铵 (312gm, 5.70mmol) 还原以得到期望的产物 (150mg, 84.5%)。LCMS: $m/z = 347.2$ ($M+1$)⁺。

[0311] 步骤-4: (R)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (8mL) 中使用HATU (247mg, 0.850mmol) 和DIPEA (223mg, 1.73mmol) 将 (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-胺 (150mg, 0.433mmol) 与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (106mg, 0.520mmol) 偶联以得到期望的化合物 (120mg, 45%)。LCMS: $m/z = 533.2$ ($M+1$)⁺。

[0312] 步骤-5: (R)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

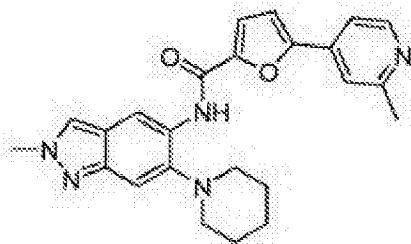
使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇 (5/5mL) 将 (R)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺 (120mg, 0.287mmol) 去保护以得到标题化合物 (95mg, 92%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.10 (s, 1H),

4.51 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H), 2.00-1.90 (s, 1H)。LCMS: 96.05%, $m/z = 419.2$ (M+1)⁺。HPLC: 95.17%。

[0313] 实施例66

N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺

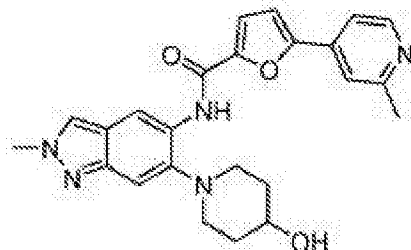


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的反应条件,在DMF (8mL) 中使用HATU (247mg, 0.652mmol) 和DIPEA (224mg, 1.73mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (100mg, 0.434mmol) 与5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酸(中间体12) (105mg, 1.02mmol) 偶联以得到标题化合物(55mg, 30.5%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.57-8.56 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67-7.66 (d, 1H), 7.509-7.500 (d, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.89 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.84-1.82 (t, 4H), 1.64 (s, 2H)。LCMS: 97.29%, $m/z = 416.2$ (M+1)⁺。HPLC: 95.83%。

[0314] 实施例67

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺



步骤-1: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (174mg, 0.458mmol) 和DIPEA (0.2mL, 1.222mmol) 将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例58的步骤5的产物) (110mg, 0.3055mmol) 与5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酸(中间体12) (74mg, 0.366mmol) 偶联以得到标题化合物(150mg, 94%)。LCMS: $m/z = 546.2$ (M+1)⁺。

[0315] 步骤-2: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺的合成

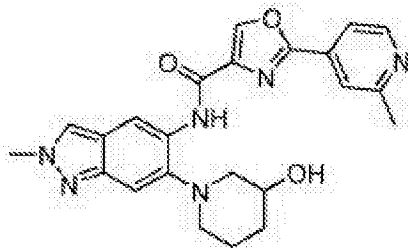
使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M TBAF在THF中的溶液/THF (1/2mL) 将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺(100mg, 0.1927mmol) 在室温去保护2h以得到标

题化合物 (130mg, 90%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.90 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.80-3.70 (s, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.82-2.80 (t, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 432.1 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.10%。

[0316] 实施例68

N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-氟-4-(3-羟基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾 (2.76gm, 20.0mmol) 将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛 (2.5gm, 13.3mmol) 用哌啶-3-醇盐酸盐 (2.02gm, 14.7mmol) 在0℃取代0.5h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用10%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物 (2.5gm, 69.8%)。LCMS: m/z = 269.2 ($M+1$) $^+$ 。

[0317] 步骤-2: 4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物 (1.67gm, 11.9mmol)、咪唑 (1.58mg, 23.3mmol) 和DMAP (1.258gm, 10.2mmol) 将2-氟-4-(3-羟基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲醛 (2.5gm, 9.32mmol) 在室温保护0.5h以得到标题化合物 (2.5gm, 70.2%)。LCMS: m/z = 383.1 ($M+1$) $^+$ 。

[0318] 步骤-3: 1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基)氮杂环丁烷-3-醇的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (10mL)中使用水合肼 (654mg, 13.0mmol) 将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡唑 (2.5gm, 6.54mmol) 在60℃环化1h以得到标题化合物 (1.5gm, 60%)。LCMS: m/z = 377.2 ($M+1$) $^+$ 。

[0319] 步骤-4: 6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑和6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠 (193mg, 8.07mmol) 和碘代甲烷 (2.23 mL, 15.7mmol) 将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基-1H-吡唑 (1.5gm, 5.84mmol) 在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑 (600mg), 并进一步洗脱得到6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑 (800mg,

93.3%)。LCMS: $m/z = 391.5$ ($M+1$)⁺。

[0320] 步骤-5: 6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(300mg, 0.742mmol)用锌粉(386mg, 5.94mmol)和氯化铵(320mg, 5.94mmol)还原以得到标题化合物(250mg, 96.1%)。LCMS: $m/z = 361.1$ ($M+1$)⁺。

[0321] 步骤-6: N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与实施例1的步骤7所述相同的反应条件,在DMF (8mL)中使用HATU (237mg, 0.624mmol)和DIPEA (214mg, 1.66mmol)将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(150mg, 0.416mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(101mg, 0.499mmol)偶联以得到期望的化合物(130mg, 57.2%)。

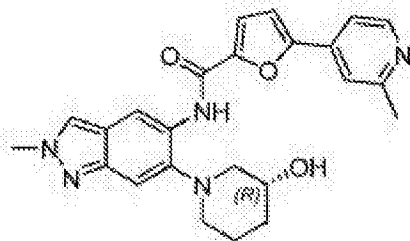
[0322] 步骤-7: N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M TBAF在THF中的溶液(1/8mL)将N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(130mg, mmol)在室温去保护0.5h以得到标题化合物(70mg, 58%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73-8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.93-4.92 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.4 (s, 1H)。LCMS: 95.82%, $m/z = 433.2$ ($M+1$)⁺。HPLC: 96.80%。

[0323] 实施例69

(R)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺



步骤-1: (R)-2-氟-4-(3-羟基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾(4.42gm, 32.0mmol)将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(4gm, 21.3mmol)用(R)-哌啶-3-醇盐酸盐(3.23gm, 23.5mmol)在0℃取代0.5h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用10%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(4gm, 70%)。LCMS: $m/z = 269.2$ ($M+1$)⁺。

[0324] 步骤-2: (R)-4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(1.67gm, 11.9mmol)、咪唑(1.58mg, 23.3mmol)和DMAP (1.258gm, 10.2mmol)将(R)-2-氟-4-(3-羟基哌啶-1-基)-5-硝基苯甲醛(2.5gm, 9.32mmol)在室温保护0.5h以得到标题化合物(2.5gm, 70.2%)。LCMS: $m/z = 383.1$ ($M+1$)⁺。

[0325] 步骤-3: (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (10mL)中使用水合肼(654mg, 13.0mmol)将(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(2.5gm, 6.54mmol)在60℃环化1h以得到标题化合物(1.5gm, 60%)。LCMS: $m/z = 377.1$ ($M+1$)⁺。

[0326] 步骤-4: (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶和(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(193mg, 8.07mmol)和碘代甲烷(2.23gm, 15.7mmol)将(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(1.5gm, 3.84mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(600mg),并进一步洗脱得到(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶(800mg, 93.3%)。LCMS: $m/z = 391.4$ ($M+1$)⁺。

[0327] 步骤-5: (R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶(300mg, 0.742mmol)用锌粉(386mg, 5.94mmol)和氯化铵(320mg, 5.94mmol)还原以得到期望的产物(250mg, 96.1%)。LCMS: $m/z = 361.1$ ($M+1$)⁺。

[0328] 步骤-6: (R)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺的合成

使用与实施例1的步骤7所述相同的反应条件,在DMF (8mL)中使用HATU (237mg, 0.624mmol)和DIPEA (214mg, 1.66mmol)将(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺(150mg, 0.416mmol)与5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酸(中间体12) (93mg, 0.457mmol)偶联以得到期望的化合物(120mg, 54.5%)。LCMS: $m/z = 546.3$ ($M+1$)⁺。

[0329] 步骤-7: (R)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺的合成

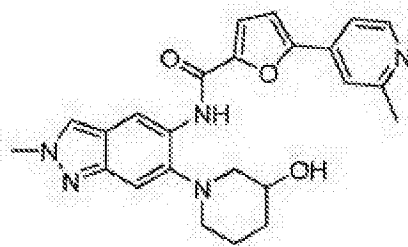
使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M TBAF在THF中的溶液(1/8mL)将(R)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-

基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(120mg, 0.278mmol)在室温去保护2h以得到标题化合物(50mg, 58.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 8.57–8.55 (m, 2H), 8.32–8.28 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70–7.69 (d, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.08–3.05 (d, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.49 (s, 1H)。LCMS: 95.77%, $m/z = 432.2$ ($\text{M}+1$) $^+$ 。HPLC: 94.28%。

[0330] 实施例70

N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺



步骤-1: N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺的合成

使用与实施例1的步骤7所述相同的反应条件,在DMF (8mL)中使用HATU (237mg, 0.624mmol)和DIPEA (214mg, 1.66mmol)将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例68的步骤5的产物) (150mg, 0.416mmol)与5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酸(中间体12) (93mg, 0.437mmol)偶联以得到期望的化合物(125mg, 56.8%)。LCMS: $m/z = 546.2$ ($\text{M}+1$) $^+$ 。

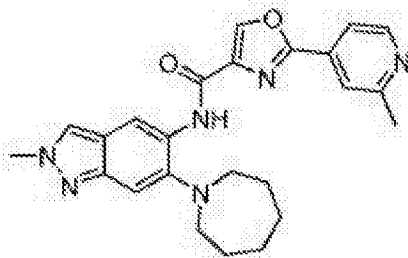
[0331] 步骤-2: N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M的TBAF在THF中的溶液(1/8mL)将N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺(130mg, 0.296mmol)在室温去保护0.5h以得到标题化合物(40mg, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 9.93 (s, 1H), 8.57–8.55 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70–7.69 (d, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 5.00–4.99 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.07–3.05 (d, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.76–2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.99–1.90 (d, 2H), 1.74–1.72 (d, 1H), 1.47 (s, 1H)。LCMS: 97.31%, $m/z = 432.2$ ($\text{M}+1$) $^+$ 。HPLC: 95.57%。

[0332] 实施例71

N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 4-(氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (20mL)中使用碳酸钾(3.68gm, 26.7mmol)将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(2gm, 10.6mmol)用氮杂环庚烷(1.27gm, 12mmol)在室温取代4h以得到标题化合物(1.5gm, 60%)。LCMS: $m/z = 267.1$ ($M+1$)⁺。

[0333] 步骤-2: 6-(氮杂环庚烷-1-基)-5-硝基-1H-吡啶的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (20mL)中使用水合肼(0.57gm, 11.4mmol)将4-(氮杂环庚烷-1-基)-2-氟-5-硝基苯甲醛(1.5gm, 5.7mmol)在75℃环化2h以得到粗制的标题化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(1gm, 60%)。LCMS: $m/z = 261.3$ ($M+1$)⁺。

[0334] 步骤-3: 6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(372mg, 7.78mmol)和碘代甲烷(0.5mL, 7.7mmol)将6-(氮杂环庚烷-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(1gm, 3.89mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(500mg, 50%),并进一步洗脱得到6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶(300mg, 30%)。LCMS: $m/z = 275.1$ ($M+1$)⁺。

[0335] 步骤-4: 6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶(300mg, 1.107mmol)用锌粉(575mg, 8.856mmol)和氯化铵(478mg, 8.856mmol)还原以得到期望的产物(200mg, 60%)。LCMS: $m/z = 245.1$ ($M+1$)⁺。

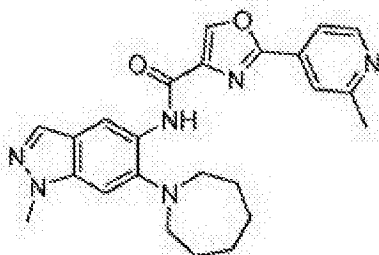
[0336] 步骤-5: N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(280mg, 0.737mmol)、DIPEA (0.4mL, 1.9672mmol)将6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-胺(120mg, 0.4918mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(120mg, 0.590mmol)偶联以得到期望的化合物(150mg, 71%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.80 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, 2H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.97 (s, 8H)。LCMS: 100%, $m/z = 431.2$ ($M+1$)⁺。HPLC: 98.46%。

[0337] 实施例72

N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-2H-吡唑(实施例71的步骤3的产物)(500mg, 2.214mmol)用锌粉(1.151gm, 1.771mmol)和氯化铵(956mg, 1.771mmol)还原以得到期望的产物(300mg, 60%)。LCMS: $m/z = 245.1$ ($M+1$)⁺。

[0338] 步骤-2:N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

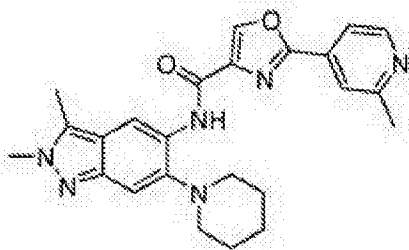
使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (280mg, 0.737mmol)、DIPEA (0.4mL, 1.9672mmol)将6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-2H-吡唑-5-胺(120mg, 0.4918mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(120mg, 0.590mmol)偶联以得到期望的化合物(150mg, 72%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.98 (s, 8H)。

LCMS: 100%, $m/z = 431.1$ ($M+1$)⁺。HPLC: 97.88%。

[0339] 实施例73

N-(2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:6-氟-3-甲基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用水合肼(1.28gm, 25.6196mmol)将1-(2,4-二氟苯基)乙烷-1-酮(2gm, 12.8098mmol)在120℃环化14h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱以得到标题产物(1.6gm, 83.20%)。LCMS: $m/z = 151.2$ ($M+1$)⁺。

[0340] 步骤-2:6-氟-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例5的步骤1中所述类似的试剂和条件,使用KNO₃ (1.292gm, 12.7mmol)

和硫酸(20mL)将6-氟-3-甲基-1H-吡啶(1.6gm, 10.6mmol)在室温硝化2h以得到不纯的标题化合物(650mg),将其原样用于下一步。

[0341] 步骤-3:3-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶的合成

使用与在实施例1的步骤3中所述类似的试剂和条件,将6-氟-3-甲基-5-硝基-1H-吡啶(1gm, 5.1242mmol)使用哌啶(10 mL)在100℃取代2h以得到粗制化合物。将该化合物通过柱色谱法纯化,用梯度(80%乙酸乙酯在己烷中的溶液)洗脱以得到标题化合物(650mg, 48.87%)。LCMS: $m/z = 261.2$ ($M+1$)⁺。

[0342] 步骤-4:1,3-二甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶和2,3-二甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(200mg, 5mmol)和碘代甲烷(0.313mL, 5mmol)将3-甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶(650mg, 2.5mmol)在室温甲基化2h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用25%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到1,3-二甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶(330mg, 48.17%),并用80%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到2,3-二甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶(190mg, 27.73%)。LCMS: $m/z = 275.3$ ($M+1$)⁺。

[0343] 步骤-5:2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(20/5mL)中将2,3-二甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶(190mg, 0.6934mmol)用锌粉(363mg, 5.5474mmol)和氯化铵(594mg, 11.0948mmol)还原以得到期望的产物(168mg, 99.40%)。LCMS: $m/z = 245.3$ ($M+1$)⁺。

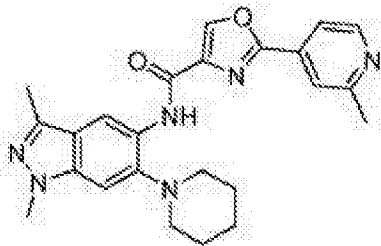
[0344] 步骤-6:N-(2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(182mg, 0.4795mmol)和DIPEA (0.257mL, 1.4754mmol)将2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-胺(90mg, 0.3688mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(90mg, 0.4426mmol)偶联以得到标题化合物(70mg, 43.3%)。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.70-8.68 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.98 (s, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)。LCMS: 100%, $m/z = 431.4$ ($M+1$)⁺。HPLC: 97.95%。

[0345] 实施例74

N-(1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(20/5mL)中将2,3-二甲基-5-硝基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑(实施例73的步骤4的产物)(330mg, 1.2043mmol)用锌粉(630mg, 9.635mmol)和氯化铵(1.03gm, 19.27mmol)还原以得到期望的产物(260mg, 88.43%)。LCMS: $m/z = 245.3 (M+1)^+$ 。

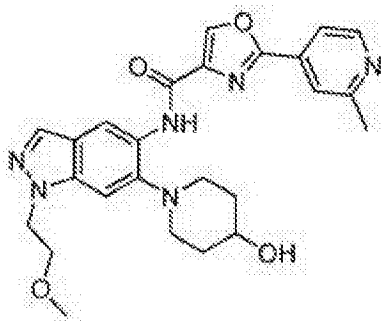
[0346] 步骤-2: N-(1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用HATU (263mg, 0.6926mmol)和DIPEA (0.371mL, 2.1311mmol)将1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-胺(130mg, 0.5327mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(130mg, 0.6393mmol)偶联以得到标题化合物(95mg, 41.40%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 10.35 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.98 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.98-1.96 (t, 4H), 1.74 (s, 2H)。LCMS: 95.42%, $m/z = 431.4 (M+1)^+$ 。HPLC: 95.97%。

[0347] 实施例75

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑和6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(58mg, 2.393mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(554mg, 3.989mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡唑(实施例58的步骤3的产物)(600mg, 1.594mmol)在室温烷基化14h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑,并用乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑(450mg, 69.23%)。LCMS: $m/z = 435.4 (M+1)^+$ 。

[0348] 步骤-2: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(4-((叔丁基

二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡啶(270mg, 0.622mmol)用锌粉(325mg, 0.497mmol)和氯化铵(532mg, 9.953mmol)还原以得到期望的粗产物(230mg)。LCMS: $m/z = 405.2 (M+1)^+$ 。

[0349] 步骤-3: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (281mg, 0.74mmol)和DIPEA (294mg, 2.277mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-胺(230mg, 0.569mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(174mg, 0.8539mmol)偶联以得到期望的化合物(210mg, 63.36%)。

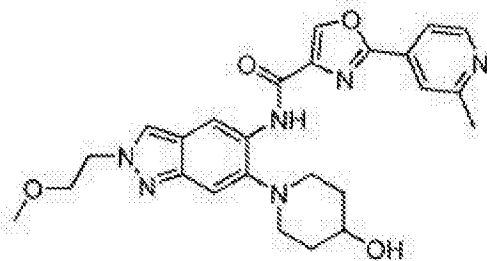
[0350] 步骤-4: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,在THF (5mL)中使用TBAF (140mg, 0.533mmol)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(210mg, 0.3559mmol)在室温去保护0.5h以得到标题化合物(90mg, 53.25%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.5 (s, 2H), 3.78-3.75 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.88-2.83 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 1.93-1.90 (d, 2H)。LCMS: 98.72%, $m/z = 477.4 (M+1)^+$ 。HPLC: 98.31%。

[0351] 实施例76

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡啶(实施例75的步骤1的产物)(180mg, 0.4147mmol)用锌粉(217mg, 3.317mmol)和氯化铵(354mg, 6.635mmol)还原以得到期望的粗产物(150mg)。

[0352] 步骤-2: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (183mg, 0.4826mmol)和DIPEA (191mg, 1.485mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基

基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-胺(150mg, 0.3712mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(113mg, 0.5569mmol)偶联以得到期望的化合物(115mg, 52.38%)。

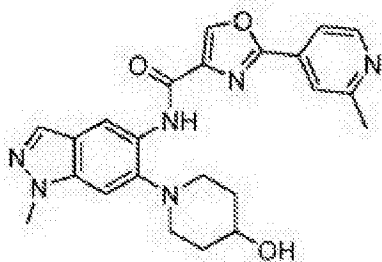
[0353] 步骤-3:N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,在THF (5mL)中使用TBAF (76mg, 0.2923mmol)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(115mg, 0.1949mmol)在室温去保护0.5h以得到标题化合物(40mg, 43.47%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.44 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.0 (s, 1H), 4.52-4.51 (t, 2H), 3.81-3.79 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.85-2.83 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 5H)。LCMS: 97.46%, m/z = 477.4 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.26%。

[0354] 实施例77

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(实施例58的步骤4的产物)(450mg, 1.25mmol)用锌粉(650mg, 10mmol)和氯化铵(1.06gm, 20mmol)还原以得到期望的产物(357mg, 73.60mmol)。LCMS: m/z = 361.4 ($M+1$) $^+$ 。

[0355] 步骤-2:N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用HATU (548mg, 1.44mmol)和DIPEA (574mg, 4.44mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(400mg, 1.111mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(339mg, 1.66mmol)偶联以得到期望的化合物(500mg, 83.33%)。LCMS: m/z = 547.4 ($M+1$) $^+$ 。

[0356] 步骤-3:N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

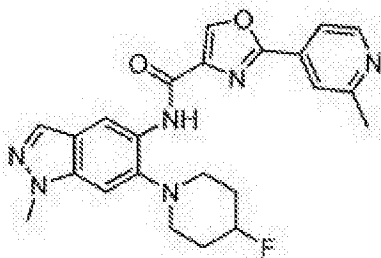
使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,使用TBAF/THF (359mg/5mL)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡

啉-4-基)噁唑-4-甲酰胺(500mg, 0.9mmol)去保护以得到标题化合物(210mg, 53.16%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.34 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.00–7.79 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.05–1.92 (d, 4H)。LCMS: 92.81%, m/z = 433.3 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.70%。

[0357] 实施例78

N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

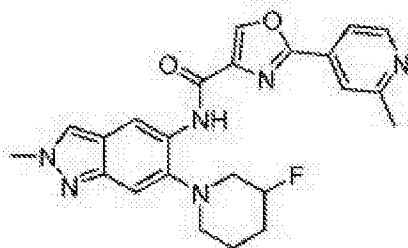


将DAST (97mg, 0.6076mmol)加入冷却的(-78℃) N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(实施例77) (150mg, 0.3472mmol)在DCM (0.08mL)中的溶液中。在-78℃搅拌30min以后,将反应物用冰水淬灭。将化合物用DCM萃取以得到标题化合物(45mg, 30%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.30 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.16–2.10 (m, 2H)。LCMS: 99.42%, m/z = 435.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 98.84%。

[0358] 实施例79

N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-3-醇的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M的TBAF在THF中的溶液(4/18mL)将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(实施例68的步骤4的产物) (900mg, 2.30mmol)在室温去保护0.5h以得到标题化合物(600mg, 95.6%)。LCMS: m/z = 277.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0359] 步骤2: 6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的制备

使用与实施例78所述相同的反应条件,在DCM (8mL)中使用DAST (297mg, 1.84mmol)将1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-3-醇(300mg, 1.08mmol)氟代以得到粗产物。将

得到的粗产物使用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到粗制的标题化合物(200mg)。LCMS: $m/z = 279.3$ ($M+1$)⁺。

[0360] 步骤-3: 6-(3-氟吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/4mL)中将6-(3-氟吡啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(200mg, 0.722mmol)用锌粉(375mg, 5.77mmol)和氯化铵(311mg, 5.77mmol)还原以得到标题粗产物(170mg)。LCMS: $m/z = 249.3$ ($M+1$)⁺。

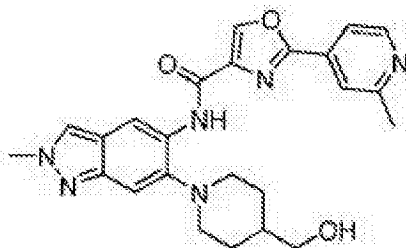
[0361] 步骤-4: N-(6-(3-氟吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (8mL)中使用HATU (390mg, 1.02mmol)和DIPEA (353mg, 2.74mmol)将6-(3-氟吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(170mg, 0.685mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(153mg, 0.754mmol)偶联以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(40mg, 21.45%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.77 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.10-5.00 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.10-2.00 (bs, 2H), 1.80 (s, 1H)。99.04。LCMS: 99.04%, $m/z = 435.3$ ($M+1$)⁺。HPLC: 97.96%。

[0362] 实施例80

N-(6-(4-(羟基甲基)吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-氟-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑和6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (100mL)中使用氢化钠(2.607gm, 65.1mmol)和碘代甲烷(9.257gm, 65.1mmol)将6-氟-5-硝基-1H-吡唑(实施例1的步骤3的产物)(5.9gm, 32.5mmol)在室温甲基化2h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到6-氟-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(3.5gm, 55.02%),并用80%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(2.2gm, 34.58%)。LCMS: $m/z = 196.2$ ($M+1$)⁺。

[0363] 步骤-2: (1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)吡啶-4-基)甲醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用碳酸钾(425mg, 3.0745mmol)将6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(200mg, 1.0248mmol)用吡啶-4-甲醇(177mg, 1.5372mmol)在120℃取代24h以得到标题化合物(200mg, 67.34%)。LCMS: $m/z = 291.1$ ($M+1$)⁺。

[0364] 步骤-3: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-1-基)-2-甲基-5-硝

基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用TBDMS氯化物(156mg, 1.0332mmol)、咪唑(18mg, 1.722mmol)和DMAP (169mg, 1.3776mmol)将(1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇(200mg, 0.68mmol)在室温保护1h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用40%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(202mg, 72.66%)。LCMS: $m/z = 405.2$ ($M+1$)⁺。

[0365] 步骤-4:6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(202mg, 0.5mmol)用锌粉(262mg, 4mmol)和氯化铵(428mg, 8mmol)还原以得到期望的产物(170mg, 90.90%)。LCMS: $m/z = 375.4$ ($M+1$)⁺。

[0366] 步骤-5:N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用HATU (225mg, 0.5909mmol)和DIPEA (0.317mL, 1.8181mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(170mg, 0.4545mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(112mg, 0.5454mmol)偶联以得到期望的化合物(150mg, 59.05%)。LCMS: $m/z = 561.3$ ($M+1$)⁺。

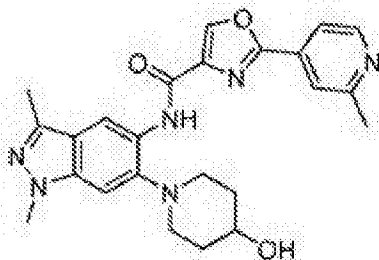
[0367] 步骤-6:N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液(5mL)将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(150mg, 0.2743mmol)去保护以得到标题化合物(90mg, 76.27%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.53-1.51 (t, 1H)。LCMS: 97.74%, $m/z = 447.4$ ($M+1$)⁺。HPLC: 98.57%。

[0368] 实施例81

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:6-氟-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡唑和6-氟-2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡唑的合

成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(492mg, 10.25mmol)和碘代甲烷(1.456g, 10.25mmol)将6-氟-3-甲基-5-硝基-1H-吡啶(实施例73的步骤2的产物)(1g, 5.12mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用25%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到6-氟-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶(450mg),并用80%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到6-氟-2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡啶(380mg, 60%)。LCMS: $m/z = 210.1$ ($M+1$)⁺。

[0369] 步骤-2:1-(1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-基)哌啶-4-醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钾(891mg, 6.45mmol)将6-氟-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶(450mg, 2.1531mmol)用哌啶-4-醇(260mg, 2.583mmol)在120℃取代14h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(300mg, 50%)。LCMS: $m/z = 291.3$ ($M+1$)⁺。

[0370] 步骤-3:6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用TBDMS氯化物(241mg, 1.6071mmol)、咪唑(182mg, 2.678mmol)和DMAP (156mg, 1.285mmol)将1-(1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-基)哌啶-4-醇(300mg, 1.0714mmol)在室温保护4h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(300mg, 70%)。LCMS: $m/z = 405.4$ ($M+1$)⁺。

[0371] 步骤-4:6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF (10mL)中将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶(300mg, 0.7428mmol)用锌粉(386mg, 5.94mmol)和氯化铵(320mg, 5.94mmol)还原以得到期望的粗产物(250mg)。LCMS: $m/z = 375.3$ ($M+1$)⁺。

[0372] 步骤-5:N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(381mg, 1.0026mmol)和DIPEA (0.5mL, 2.673mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-胺(250mg, 0.6684mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(163mg, 0.8021mmol)偶联以得到期望的化合物(250mg, 80%)。LCMS: $m/z = 561.5$ ($M+1$)⁺。

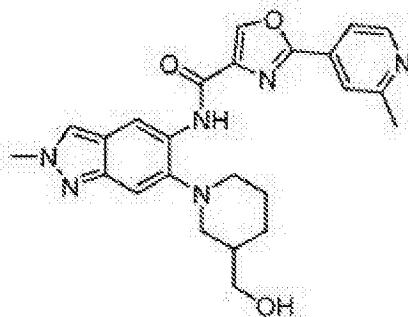
[0373] 步骤-6:N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,在甲醇(5mL)中使用HCl的甲醇溶液(5mL)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(250mg, 0.4464mmol)去保护以得到标题化合物(160mg, 60%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.40 (s, 1H), 8.67–8.65 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78–7.76 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.08–3.04 (m, 2H), 2.87–2.80 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.06–2.02 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H)。LCMS: 93.53%, LCMS: m/z = 447.4 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.74%。

[0374] 实施例82

N-(6-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-3-基)甲醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用碳酸钾(425mg, 3.0745mmol)将6-氟-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(实施例80的步骤1的产物)(200mg, 1.0248mmol)用哌啶-3-甲醇(177mg, 1.5372mmol)在120℃取代24h以得到标题化合物(200mg, 67.34%)。LCMS: m/z = 291.2 ($M+1$) $^+$ 。

[0375] 步骤-2: 6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用TBDMS氯化物(156mg, 1.0332mmol)、咪唑(18mg, 1.722mmol)和DMAP (169mg, 1.3776mmol)将(1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-3-基)甲醇(200mg, 0.6888mmol)在室温保护1h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用40%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(202mg, 72.66%)。LCMS: m/z = 405.2 ($M+1$) $^+$ 。

[0376] 步骤-3: 6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中用锌粉(262mg, 4mmol)和氯化铵(428mg, 8mmol)将6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(202mg, 0.5mmol)还原以得到期望的产物(170mg, 90.90%)。LCMS: m/z = 375.4 ($M+1$) $^+$ 。

[0377] 步骤-4: N-(6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用HATU (225mg, 0.5909mmol)和DIPEA (0.317mL, 1.8181mmol)将6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(170mg, 0.4545mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(112mg, 0.5454mmol)偶联以得到期望的化合物(150mg, 59.05%)。

LCMS: $m/z = 561.3$ ($M+1$)⁺。

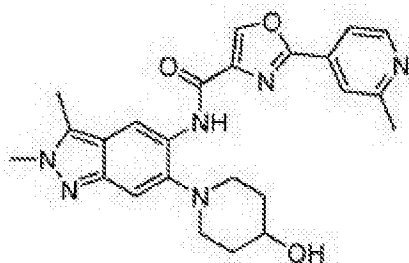
[0378] 步骤-5: N-(6-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液(5mL)将N-(6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(150mg, 0.2743mmol)去保护以得到标题化合物(50mg, 42.37%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.4 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82-7.81 (d, 1H), 7.71-7.70 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H)。LCMS: 99.62%, $m/z = 447.6$ ($M+1$)⁺。HPLC: 99.69%。

[0379] 实施例83

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 1-(2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钾(752mg, 5.45mmol)将6-氟-2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡唑(实施例81的步骤1的产物)(380mg, 1.818mmol)用哌啶-4-醇(220mg, 2.181mmol)在120℃取代14h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(300mg, 40%)。LCMS: $m/z = 291.4$ ($M+1$)⁺。

[0380] 步骤-2: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡唑)的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用TBDMS氯化物(241mg, 1.6071mmol)、咪唑(182mg, 2.678mmol)和DMAP (156mg, 1.285mmol)将1-(2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-醇(300mg, 1.0714mmol)在室温保护4h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(300mg, 70%)。

[0381] 步骤-3: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-胺)的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF (10mL)中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2,3-二甲基-5-硝基-2H-吡唑(300mg, 0.7428mmol)用锌粉(386mg, 5.94mmol)和氯化铵(320mg, 5.94mmol)还原以得到期望的粗产物(200mg)。LCMS: $m/z = 375.5$ ($M+1$)⁺。

[0382] 步骤-4: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (304mg, 0.8021mmol) 和DIPEA (0.4mL, 2.139mmol) 将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-胺 (200mg, 0.534mmol) 与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (130mg, 0.6417mmol) 偶联以得到期望的化合物 (200mg, 80%)。LCMS: $m/z = 561.4 (M+1)^+$ 。

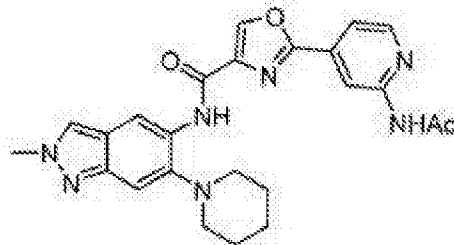
[0383] 步骤-5: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,在甲醇 (5mL) 中使用HCl的甲醇溶液 (5mL) 将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺 (220mg, 0.3571) 去保护以得到标题化合物 (40mg, 20%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 3H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.02-2.01 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H)。LCMS: 98.25%, $m/z = 447.3 (M+1)^+$ 。HPLC: 97.10%。

[0384] 实施例84

2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-基)噁唑-4-甲酰胺

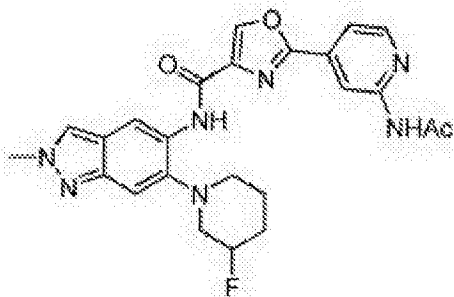


使用与在实施例1的步骤7中所述类似的反应条件,在DMF (10mL) 中使用HATU (209mg, 0.782mmol)、DIPEA (209mg, 2.08mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡啶-5-胺 (实施例1的步骤6的产物) (120mg, 0.521mmol) 与2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (中间体13) (128mg, 0.521mmol) 偶联以得到标题化合物 (55mg, 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.90 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56-8.55 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64-7.63 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.88 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 4H), 1.66 (s, 2H)。LCMS: 98.67%, $m/z = 460.3 (M+1)^+$ 。HPLC: 95.54%。

[0385] 实施例85

2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)噁唑-4-甲酰胺

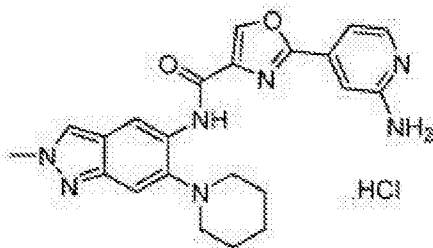


使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL) 中使用HATU (459mg, 1.20mmol) 和DIPEA (416mg, 3.22mmol) 将6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例79的步骤3的产物) (200mg, 0.806mmol) 与2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体13) (199mg, 0.806mmol) 偶联以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(125mg, 32.55%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.80 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.20-4.90 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 2H). LCMS: 96.52%, m/z = 478.2 (M+1) $^+$. HPLC: 95.00%。

[0386] 实施例86

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

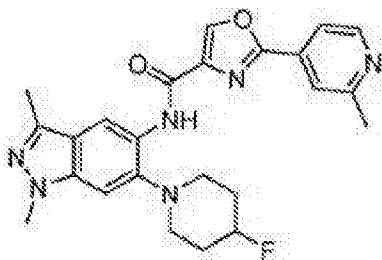


使用与在实施例5的步骤6中所述类似的反应条件,在DMF (8mL) 中使用HATU (247mg, 0.6652mmol)、DIPEA (224mg, 1.73mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (100mg, 0.434mmol) 与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (90mg, 0.434mmol) 偶联以在用HCl的甲醇溶液/甲醇 (5/5mL) 处理后得到期望的化合物 (30mg, 62.5%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.25 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.90 (s, 4H), 1.85 (s, 4H), 1.67 (s, 2H). LCMS: 97.93%, m/z = 418.4 (M+1) $^+$. HPLC: 97.62%。

[0387] 实施例87

N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

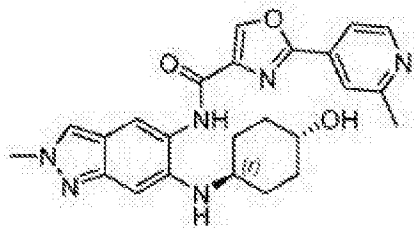


使用与实施例78所述相同的反应条件,在DCM (5mL)中使用DAST (0.1mL, 0.4843mmol)将N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(实施例81) (120mg, 0.2690mmol)在-20℃氟化0.5h以得到粗产物。将得到的粗产物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(25mg, 20%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.23 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.87-8.86 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.14 (m, 4H)。LCMS: 91.55%, m/z = 449.3 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 98.77%。

[0388] 实施例88

N-(6-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-氟-4-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾(8.869g, 64.1mmol)将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(4gm, 21.3mmol)用反式-4-氨基环己烷-1-醇(4.293g, 25.6mmol)在室温取代10 min以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用1-2%甲醇在DCM中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(3.9g, 64.06%)。LCMS: m/z = 283.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0389] 步骤-2: (1R,4R)-4-((5-硝基-1H-咪唑-6-基)氨基)环己烷-1-醇的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,使用水合肼(1.334g, 26.6mmol)在THF (10mL)中的溶液将4-(((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氟-5-硝基苯甲醛(3.9g, 13.3mmol)在80℃环化4h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用60%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(2.9g, 76.05%)。

[0390] 步骤-3: N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-硝基-1H-咪唑-6-胺的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(3.167g, 21mmol)、咪唑(1.788g, 26.2mmol)和DMAP (2.567g, 21mmol)将(1R,4R)-4-

(5-硝基-1H-吡啶-6-基)氨基)环己烷-1-醇(2.9gm, 10.5mmol)在室温保护1h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(3.35g, 81.90%)。LCMS: $m/z = 391.4$ ($M+1$)⁺。

[0391] 步骤-4: N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-胺和N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶-6-胺的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (50mL)中使用氢化钠(687mg, 17.1mmol)和碘代甲烷(1.074mL, 17.1mmol)将N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-硝基-1H-吡啶-6-胺(3.35gm, 8.5mmol)在室温甲基化0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-胺(2g),并用80%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶-6-胺(1.2g, 92.21%)。LCMS: $m/z = 405.2$ ($M+1$)⁺。

[0392] 步骤-5: N-6-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基-2H-吡啶-5,6-二胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(20/10mL)中将N-((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡啶-6-胺(1.2g, 2.9702mmol)用锌粉(1.553g, 23.7623mmol)和氯化铵(2.547g, 47.5247mmol)还原以得到期望的产物(1g, 90.09%)。LCMS: $m/z = 375.4$ ($M+1$)⁺。

[0393] 步骤-6: N-6-(((1R,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(304mg, 0.801mmol)和DIPEA (275mg, 2.136mmol)将N6-((1r,4r)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-2-甲基-2H-吡啶-5,6-二胺(200mg, 0.534mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(141mg, 0.695mmol)偶联以得到期望的化合物(120mg, 40.1%)。LCMS: $m/z = 561.5$ ($M+1$)⁺。

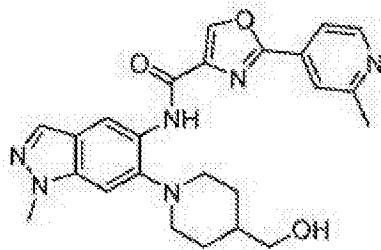
[0394] 步骤-7: N-6-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用0.1M的TBAF在THF中的溶液(2/1mL)将N-6-(((1r,4r)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(120mg, 0.214mmol)在室温去保护12h以得到标题化合物(20mg, 21%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 9.10 (s, 1H), 8.70-8.68 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, 2H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.57-1.32 (m, 5H)。LCMS: 98.46%, $m/z = 447.3$ ($M+1$)⁺。HPLC: 95.23%。

[0395] 实施例89

N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (1-(1-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基) 甲醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL) 中使用碳酸钾 (1.061g, 7.69mmol) 将6-氟-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(实施例80的步骤1的产物) (500mg, 2.562mmol) 用哌啶-4-甲醇 (354mg, 3.0745mmol) 在100℃取代14h以得到标题化合物 (500mg, 68%)。LCMS: $m/z = 291.3 (M+1)^+$ 。

[0396] 步骤-2: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL) 中使用TBDMS氯化物 (387mg, 2.586mmol)、咪唑 (293mg, 4.31mmol) 和DMAP (252mg, 2.068mmol) 将(1-(1-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基) 甲醇 (500mg, 1.7241mmol) 在室温保护0.5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物 (500mg, 72%)。LCMS: $m/z = 405.4 (M+1)^+$ 。

[0397] 步骤-3: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水 (5/2mL) 中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡唑 (500mg, 1.237mmol) 用锌粉 (643mg, 9.9mmol) 和氯化铵 (534mg, 9.99mmol) 还原以得到期望的产物 (450mg, 98%)。LCMS: $m/z = 375.4 (M+1)^+$ 。

[0398] 步骤-4: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (152mg, 0.4010mmol) 和DIPEA (0.2mL, 1.095mmol) 将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (100mg, 0.2673mmol) 与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (66mg, 0.3208mmol) 偶联以得到期望的化合物 (100mg, 68%)。LCMS: $m/z = 561.5 (M+1)^+$ 。

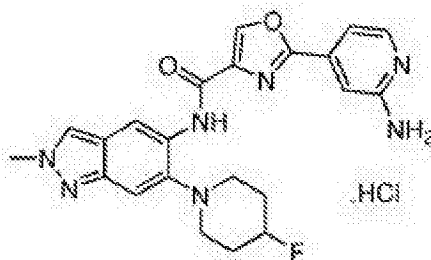
[0399] 步骤-5: N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇 (1/5mL) 将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.1785mmol) 去保护以得到标题化合物 (50mg, 69%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.22 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.85-2.80 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 3H)。LCMS: 98.55%, m/z = 447.3 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.24%。

[0400] 实施例90

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-醇的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述类似的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(4/8mL)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(实施例58的步骤4的产物)(450mg, 1.10mmol)去保护以得到标题化合物(300mg, 94.40%)。LCMS: m/z = 277.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0401] 步骤2: 6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑的制备

使用与实施例78所述相同的反应条件,在DCM (10mL)中使用DAST (262mg, 1.63mmol)将1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-醇(300mg, 1.08mmol)氟化以得到粗产物。将得到的粗产物使用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液作为洗脱液通过60-120硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(200mg, 76.04%)。LCMS: m/z = 279.3 ($M+1$) $^+$ 。

[0402] 步骤-3: 6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(15/4mL)中将6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-2H-吡唑(200mg, 71.9mmol)用锌粉(470mg, 7.19mmol)和氯化铵(384mg, 71.9mmol)还原以得到期望的粗产物(160mg, 94.11%)。

[0403] 步骤-4: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

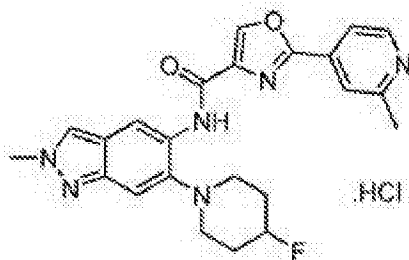
使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (8mL)中使用HATU (183mg, 0.483mmol)和DIPEA (166mg, 1.90mmol)将6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(80mg, 0.322mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (73mg, 0.354mmol)偶联以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化并用HCl的甲醇溶液处理以得到标题化合物(30mg, 90.25%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.19 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 4H)。LCMS: 97.87%, m/z = 436.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC:

95.86%。

[0404] 实施例91

N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

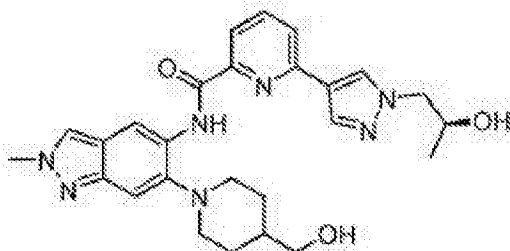


使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (8mL)中使用HATU (183mg, 0.483mmol)和DIPEA (166mg, 1.90mmol)将6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例90的步骤3的产物) (80mg, 0.322mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(73mg, 0.354mmol)偶联以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化并用HCl的甲醇溶液处理以得到标题化合物(30mg, 21.42%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.33 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87-8.86 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33-2.14 (m, 4H)。LCMS: 90.42%, m/z = 435.4 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 98.76%。

[0405] 实施例92

(S)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺



步骤-1: 6-溴-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (846mg, 2.227mmol)和DIPEA (383mg, 2.97mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例80的步骤4的产物) (555mg, 1.485mmol)与6-溴吡啶甲酸(300mg, 1.485mmol)偶联以得到期望的化合物(500mg, 60.38%)。LCMS: m/z = 557.9 ($M+1$) $^+$ 。

[0406] 步骤-2: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/ H_2O (5/1 mL)中使用Pd

(dppf) Cl₂ (60mg, 0.082mmol) 和碳酸钠 (249mg, 2.349mmol) 将 6-溴-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺 (450mg, 0.820mmol) 与 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (330mg, 1.187mmol) 在 90℃ 偶联 2h 以得到标题产物 (200mg, 39.44%)。LCMS: $m/z = 630.5$ (M+1)⁺。

[0407] 步骤-3: N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,在甲醇 (1mL) 中使用 HCl 的甲醇溶液 (2mL) 将 N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺 (180mg, 1.06mmol) 去保护以得到标题化合物 (125mg, 89.99%)。LCMS: $m/z = 432.4$ (M+1)⁺。

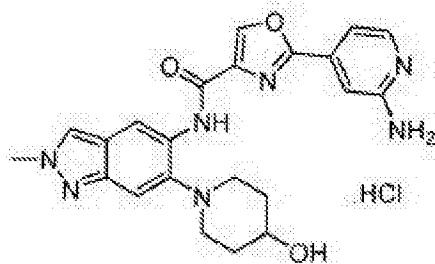
[0408] 步骤-4: (S)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在 DMF (1mL) 中使用碳酸钠 (184mg, 1.74mmol) 将 N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐 (125mg, 0.29mmol) 用 (S)-2-甲基氧杂环丙烷 (33mg, 0.58mmol) 在 90℃ 取代 16h 以得到标题化合物 (80mg, 56.73%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27-8.23 (d, 2H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, 1H), 5.03-5.02 (d, 1H), 4.46-4.43 (t, 1H), 4.12-4.03 (m, 6H), 3.21-3.11 (m, 4H), 2.70-2.64 (t, 2H), 1.84-1.81 (d, 2H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.09-1.08 (d, 3H)。LCMS: 96.73%, $m/z = 490.4$ (M+1)⁺。HPLC: 96.58%。

[0409] 实施例93

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在 DMF (5mL) 中使用 HATU (155mg, 0.4077mmol) 和 DIPEA (140mg, 1.087mmol) 将 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)胺 (实施例58的步骤5的产物) (98mg, 0.2718mmol) 与 2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (中间体14) (56mg, 0.2718mmol) 偶联以得到标题化合物 (102mg, 69%)。LCMS: $m/z = 548.5$ (M+1)⁺。

[0410] 步骤-2: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-

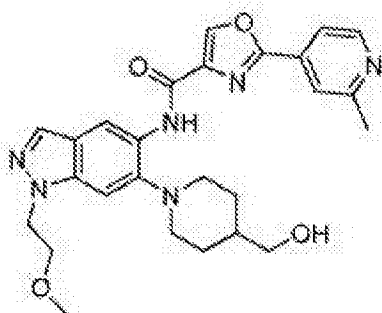
基) 噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件, 使用HCl的甲醇溶液/甲醇 (2/5mL) 将2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基) 噁唑-4-甲酰胺 (91mg, 0.1603mmol) 去保护以得到标题化合物 (51mg, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.718-7.712 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 4H)。LCMS: 99.03%, $m/z = 434.15$ ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.38%。

[0411] 实施例94

N-(6-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基) 噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-氟-4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基)-5-硝基苯甲醛的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件, 在DMF (100mL) 中使用碳酸钾 (11g, 79.71mmol) 将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛 (10gm, 53.48mmol) 用哌啶-4-甲醇 (6.76g, 58.82mmol) 在室温取代2h以得到标题化合物 (14g, 93.33%)。LCMS: $m/z = 283.1$ ($M+1$) $^+$ 。

[0412] 步骤-2: (1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基) 哌啶-4-基) 甲醇的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件, 使用50%水合肼 (5.3g, 99.29mmol) 在DMF (140mL) 中的溶液将2-氟-4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基)-5-硝基苯甲醛 (14g, 49.64mmol) 在60°C 环化1h以得到标题化合物 (12.5g, 83.94%)。LCMS: $m/z = 277.4$ ($M+1$) $^+$ 。

[0413] 步骤-3: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件, 在DMF (100mL) 中使用TBDMS氯化物 (7.4g, 50mmol)、咪唑 (5.6g, 83.34mmol) 和DMAP (6g, 50mmol) 将(1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基) 哌啶-4-基) 甲醇 (11.5gm, 41.67mmol) 在室温保护2h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱, 得到标题化合物 (14g, 86.4%)。LCMS: $m/z = 391.4$ ($M+1$) $^+$ 。

[0414] 步骤-4: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑和6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件, 在THF (6mL) 中使用氢化钠

(120mg, 3.076mmol) 和1-溴-2-甲氧基乙烷 (427mg, 3.076mmol) 将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡唑 (600mg, 1.538mmol) 在70℃烷基化5h 以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱, 得到6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑 (300mg), 并用乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱, 得到6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑 (220mg, 75.47%)。LCMS: $m/z = 449.4$ ($M+1$)⁺。

[0415] 步骤-5: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件, 在THF/水 (3/1mL) 中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑 (300mg, 0.669mmol) 用锌粉 (342mg, 5.357mmol) 和氯化铵 (578mg, 10.704mmol) 还原以得到标题化合物 (250mg, 89.28%)。LCMS: $m/z = 419.2$ ($M+1$)⁺。

[0416] 步骤-6: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件, 在DMF (2mL) 中使用HATU (279mg, 0.735mmol) 和DIPEA (0.16mL, 0.98mmol) 将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-胺 (208mg, 0.490mmol) 与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (100mg, 0.490mmol) 偶联以得到期望的化合物 (250mg, 86.2%)。LCMS: $m/z = 605.5$ ($M+1$)⁺。

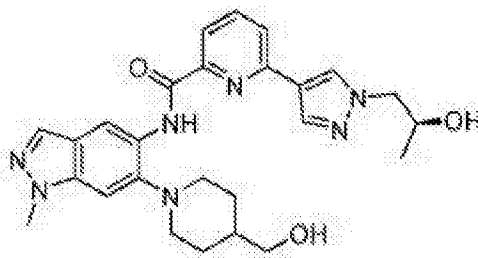
[0417] 步骤-7: N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件, 使用HCl的甲醇溶液/甲醇 (5/5mL) 将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺 (250mg, 0.413mmol) 去保护。将其通过combiflash纯化并用6%甲醇在DCM中的溶液洗脱, 得到标题化合物 (60mg, 29.7%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.68-4.65 (t, 1H), 4.55-4.52 (t, 2H), 3.76-3.73 (t, 2H), 3.48-3.46 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12-3.09 (d, 2H), 2.83-2.78 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.91-1.89 (d, 2H), 1.17-1.64 (m, 3H)。LCMS: 99.32%, $m/z = 491.4$ ($M+1$)⁺。HPLC: 96.86%。

[0418] 实施例95

(S)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶酰胺



步骤-1: 6-溴-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (1mL)中使用HATU (282mg, 0.742mmol)和DIPEA (0.1mL, 0.99mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例89的步骤3的产物) (180mg, 0.495mmol)与6-溴吡啶甲酸(100mg, 0.495mmol)偶联以得到期望的化合物(150mg, 54.34%)。

[0419] 步骤-2: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例6的步骤1中所述相同的试剂和条件,在DME/H₂O (5/1 mL)中使用Pd(dppf)Cl₂ (19mg, 0.025mmol)和碳酸钠(83mg, 0.783mmol)将6-溴-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶酰胺(150mg, 0.259mmol)与1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(110mg, 0.395mmol)在90℃偶联2h以得到标题产物(80mg, 47.33%)。LCMS: m/z = 630.5 (M+1)⁺。

[0420] 步骤-3: N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,在甲醇(1mL)中使用HCl的甲醇溶液(1mL)将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺(80mg, 0.127mmol)去保护以得到粗制的标题化合物(60mg)。LCMS: m/z = 432.4 (M+1)⁺。

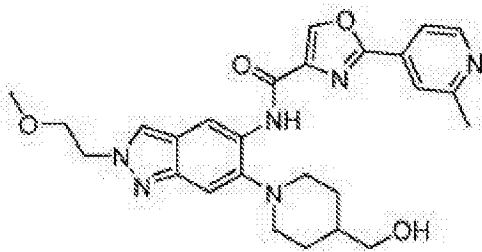
[0421] 步骤-4: (S)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺的合成

使用与在实施例34中所述相同的试剂和条件,在DMF (1mL)中使用碳酸钠(73mg, 0.6960mmol)将N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐(60mg, 0.139mmol)用(S)-2-甲基氧杂环丙烷(16mg, 0.278mmol)在90℃取代16h以得到标题化合物(25mg, 36.76%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.61-7.59 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.35-3.20 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 3H)。LCMS: 97.88%, m/z = 490.3 (M+1)⁺。HPLC: 96.54%。

[0422] 实施例96

N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(3/1mL)中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑(实施例94的步骤4的产物)(220mg, 0.4910mmol)用锌粉(251mg, 3.928mmol)和氯化铵(424mg, 7.984mmol)还原以得到标题化合物(210mg, 99.1%)。LCMS: $m/z = 419.2$ ($M+1$)⁺。

[0423] 步骤-2:N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF(3mL)中使用HATU(279mg, 0.735mmol)和DIPEA(0.16mL, 0.98mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-胺(208mg, 0.490mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(100mg, 0.490mmol)偶联以得到标题化合物(200mg, 68.96%)。LCMS: $m/z = 605.5$ ($M+1$)⁺。

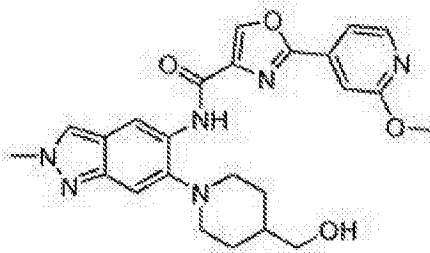
[0424] 步骤-3:N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(1/0.5mL)将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(200mg, 0.331mmol)去保护。将其通过combiflash纯化并用6%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物(60mg, 37.03%)。

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.30 (s, 1H), 8.78 (, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78-7.77 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.55-4.53 (t, 2H), 3.88-3.85 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.25-3.22 (d, 2H), 3.40-3.30 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H)。LCMS: 95.86%, $m/z = 491.4$ ($M+1$)⁺。HPLC: 95.33%。

[0425] 实施例97

N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (1mL)中使用HATU (207mg, 0.545mmol)和DIPEA (93mg, 0.726mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例80的步骤4的产物) (135mg, 0.363mmol)与2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(80mg, 0.363mmol)偶联以得到标题化合物(150mg, 71%)。

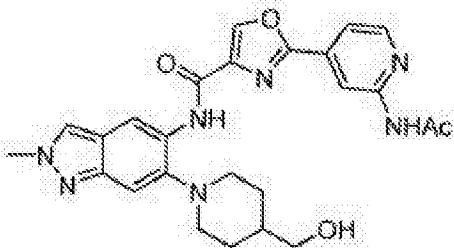
[0426] 步骤-2: N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,使用TBAF/THF (1/1mL)将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(150mg, 0.26mmol)在室温去保护2h以得到标题化合物(80mg, 66.63%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63-7.62 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.63-4.60 (t, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.09-3.07 (d, 2H), 2.79-2.74 (t, 2H), 1.893 (s, 2H), 1.63 (s, 3H)。LCMS: 97.03%, m/z = 463.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.28%。

[0427] 实施例98

2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (152mg, 0.401mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.0695mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例80的步骤4的产物) (100mg, 0.2673mmol)与2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体13) (79mg, 0.320mmol)偶

联以得到期望的化合物(100mg, 62%)。LCMS: $m/z = 604.4 (M+1)^+$ 。

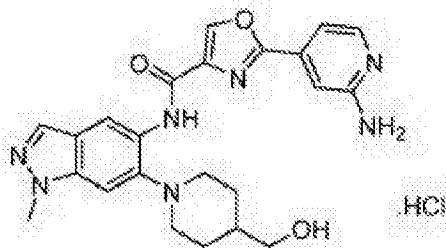
[0428] 步骤-2: 2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,使用TBAF在THF中的溶液(1/4mL)将2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(100mg, 0.1658mmol)在室温去保护2h以得到标题化合物(20mg, 25%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 10.84 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54-8.53 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.60-4.57 (t, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.5-3.424 (t, 2H), 3.10-3.07 (d, 2H), 2.78-2.72 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.88-1.85 (d, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H)。LCMS: 93.87%, $m/z = 490.4 (M+1)^+$ 。HPLC: 92.72%。

[0429] 实施例99

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (152mg, 0.401mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.0695mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例89的步骤3的产物) (100mg, 0.3208mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (66mg, 0.3208mmol)偶联以得到期望的化合物(100mg, 68%)。LCMS: $m/z = 562.4 (M+1)^+$ 。

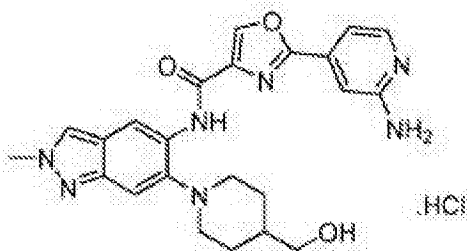
[0430] 步骤-2: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(0.5/2mL)将2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(100mg, 0.1782mmol)去保护以得到标题化合物(50mg, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 10.15 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40-8.20 (bs, 2H), 8.14-8.13 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.37 (dd, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.13-3.10 (d, 2H), 2.85-2.80 (t, 2H), 1.85-1.62 (m, 5H)。LCMS: 97.35%, $m/z = 448.4 (M+1)^+$ 。HPLC: 98.10%。

[0431] 实施例100

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (4mL)中使用HATU (152mg, 0.401mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.0695mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例80的步骤4的产物) (100mg, 0.2673mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (66mg, 0.3208mmol)偶联以得到期望的化合物(100mg, 68%)。m/z = 562.4 (M+1)⁺。

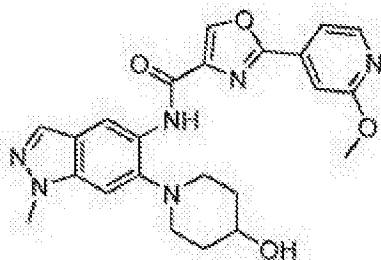
[0432] 步骤-2: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的试剂和条件,使用TBAF在THF中的溶液(1/4mL)将2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(100mg, 0.1782mmol)去保护以得到标题化合物(20mg, 26%)。

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.55 (d, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.20-2.70 (m, 4H), 2.10-1.70 (m, 5H)。LCMS: 99.21%, m/z = 448.4 (M+1)⁺。HPLC: 95.06%。

[0433] 实施例101

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (158mg, 0.416mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.1111mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例77的步骤1的产物) (100mg, 0.2777mmol)

与2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(74mg, 0.333mmol)偶联以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(120mg, 77%)。LCMS: $m/z = 563.4$ ($M+1$)⁺。

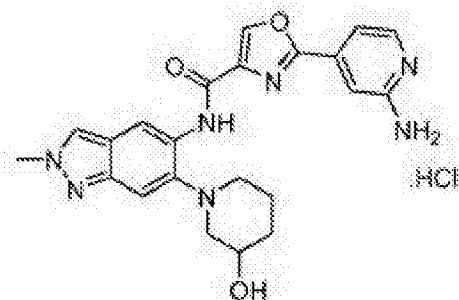
[0434] 步骤-2: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,使用TBAF在THF中的溶液(1/4mL)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(120mg, 0.2135mmol)去保护以得到标题化合物(80mg, 85%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.25 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63-7.62 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.87-2.825 (t, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。LCMS: 97.79%, $m/z = 449.4$ ($M+1$)⁺。HPLC: 96.81%。

[0435] 实施例102

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用HATU (316mg, 0.832mmol)和DIPEA (286mg, 2.21mmol)将6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例68的步骤5的产物) (200mg, 0.554mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (137mg, 0.665mmol)偶联以得到期望的化合物(100mg, 33%)。LCMS: $m/z = 547.8$ ($M+1$)⁺。

[0436] 步骤-2: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

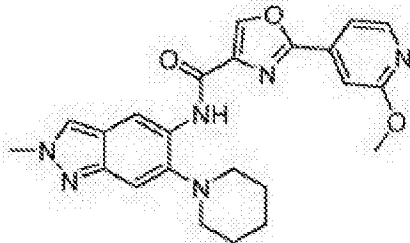
使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)将2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(100mg, 0.08)去保护以得到标题化合物(41mg, 51.9%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.17 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55-8.20 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.30 (d, 1H), 4.11 (s,

3H), 4.00–3.99 (m, 1H), 3.10–3.09 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.75–2.55 (m, 2H), 2.03–1.79 (m, 3H), 1.45–1.35 (m, 1H)。LCMS: 98.17%, $m/z = 434.3$ (M+1)⁺。HPLC: 97.10%。

[0437] 实施例103

2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

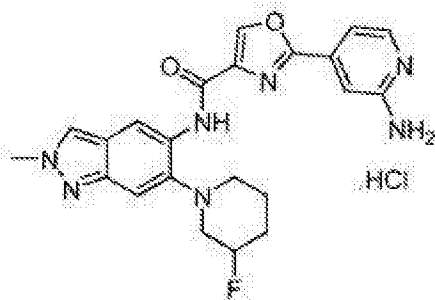


使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (8mL)中使用HATU (223mg, 0.586mmol)和DIPEA (201mg, 1.56mmol)将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (90mg, 0.391mmol)与2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(86mg, 0.391mmol)偶联以得到标题化合物(60mg, 37.5%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46–8.45 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.57–7.55 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.89 (s, 4H), 1.90–1.88 (t, 4H), 1.68 (s, 2H)。LCMS: 99.88%, $m/z = 433.1$ (M+1)⁺。HPLC: 99.71%。

[0438] 实施例104

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

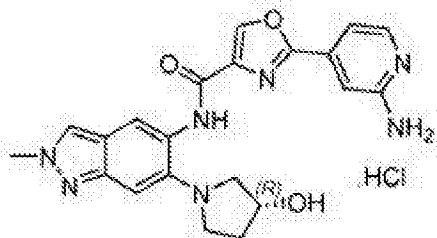


使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用HATU (344mg, 0.905mmol)和DIPEA (312mg, 2.41mmol)将6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例79的步骤3的产物) (150mg, 0.604mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (137mg, 0.665mmol)偶联,并用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)进一步处理以得到期望的化合物(120mg, 46.1%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.23 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60–8.40 (bs, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.23–8.21 (d, 1H), 7.52–7.48 (m, 2H), 7.35–7.33 (d, 1H), 7.04–4.93 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.30–3.11 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.12–1.78 (m, 5H)。LCMS: 96.30%, $m/z = 436.4$ (M+1)⁺。HPLC: 94.39%。

[0439] 实施例105

(R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: (R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (2mL)中使用HATU (143mg, 0.3751mmol)和DIPEA (150mg, 1.1542mmol)将(R)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例65的步骤3的产物) (100mg, 0.2885mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (71mg, 0.3462mmol)偶联以得到期望的化合物(100mg粗产物)。

LCMS: $m/z = 534.3$ ($M+1$)⁺。

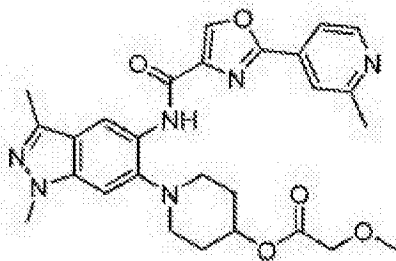
[0440] 步骤-2: (R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(4/3mL)将(R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(150mg, 0.083)去保护,用制备型HPLC纯化并用HCl的甲醇溶液处理以得到标题化合物(20mg, 55%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。LCMS: 97.70%, $m/z = 420.3$ ($M+1$)⁺。HPLC: 98.60%。

[0441] 实施例106

2-甲氧基乙酸-1-(1,3-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-酯



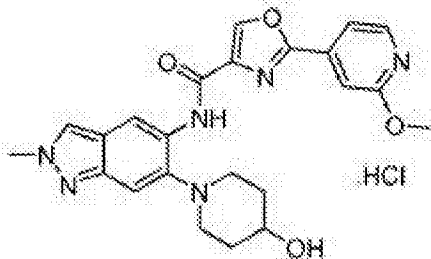
向N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(实施例81) (39mg, 0.087mmol)在DCM (5mL)中的溶液中加入TEA (18mg, 0.1747mmol)和DMAP (1mg, 0.008mmol)和2-甲氧基乙酰氯(14mg, 0.1310mmol)并在室温搅拌16h。将反应物质用水淬灭,并用DCM萃取以得到粗产物。将得到的粗产物使用6%甲醇在

氯仿中的溶液作为洗脱液通过制备型TLC纯化以得到标题化合物 (33mg, 73.33%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 10.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71–8.69 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76–7.74 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.22–3.18 (m, 2H), 3.00–2.97 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.26–2.15 (m, 4H)。LCMS: 93.14%, m/z = 519.4 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.55%。

[0442] 实施例107

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (137mg, 0.361mmol) 和DIPEA (144mg, 1.11mmol) 将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例58的步骤5的产物) (100mg, 0.277mmol) 与2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸 (73mg, 0.333mmol) 偶联以得到标题化合物 (100mg, 64.10%)。LCMS: m/z = 563.4 ($M+1$) $^+$ 。

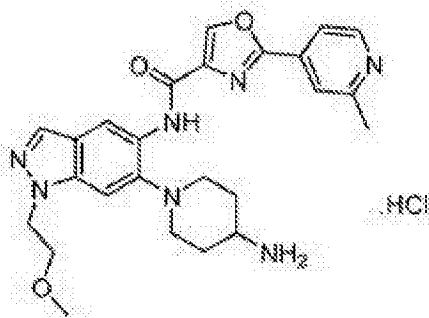
[0443] 步骤-2: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,在THF (5mL) 中使用TBAF (69mg) 将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.1779mmol) 去保护以得到标题化合物 (15mg, 18.98%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 10.34 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41–8.39 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65–7.63 (d, 1H), 7.41–7.36 (d, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.07–3.04 (m, 2H), 2.83–2.79 (t, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.87–1.84 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 449.3 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.11%。

[0444] 实施例108

N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: (1-(5-氟-4-甲酰基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (60mL)中使用碳酸钾(6.65g, 48.1mmol)将2,4-二氟-5-硝基苯甲醛(6gm, 32.0mmol)用哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(7.05g, 35.2mmol)在室温取代2h以得到标题化合物(14g, 粗产物)。

[0445] 步骤-2: (1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例5的步骤2中所述类似的试剂和条件,在THF (140mL)中使用50%水合肼(3.81g, 76.2mmol)将(1-(5-氟-4-甲酰基-2-硝基苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(14g, 38.1mmol)在60℃环化1h以得到标题化合物(15g, 粗产物)。LCMS: $m/z = 362.3 (M+1)^+$ 。

[0446] 步骤-3: (1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯和(1-(2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (20mL)中使用氢化钠(209mg, 8.72mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(1.44g, 10.3mmol)将(1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 4.15mmol)在60℃烷基化5h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用30%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到(1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg),并用乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到(1-(2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(310mg, %)。LCMS: $m/z = 420.3 (M+1)^+$ 。

[0447] 步骤-4: (1-(5-氨基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(12/4mL)中将(1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.9546mmol)用锌粉(416mg, 7.6372mmol)和氯化铵(820mg, 15.2736mmol)还原以得到期望的产物(340mg, 91.6%)。LCMS: $m/z = 390.4 (M+1)^+$ 。

[0448] 步骤-5: (1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (6mL)中使用HATU(512mg, 1.3495mmol)和DIPEA (0.29mL, 1.7994mmol)将(1-(5-氨基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 0.8997mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(180mg, 0.8997mmol)偶联以得到期望的化合物(260mg, 50.1%)。LCMS: $m/z = 576.5 (M+1)^+$ 。

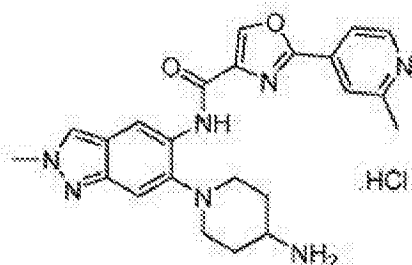
[0449] 步骤-6: N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(0.5/3mL)将(1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, mmol)去保护。将其通过制备型HPLC纯化并用HCl的甲醇溶液处理以得到标题化合物(22mg, 40%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.70 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84-8.83 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.06 (s, 3H), 7.57 (s, 1H), 4.56-4.53 (t, 2H), 3.78-3.75 (t, 2H), 3.25-3.21 (m, 5H), 2.93-2.87 (t, 2H), 2.71-2.68 (m, 4H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H)。LCMS: 96.94%, m/z = 476.4 (M+1) $^+$ 。HPLC: 97.83%。

[0450] 实施例109

N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: (1-(1-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯和(1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (60mL)中使用氢化钠(111mg, 4.65mmol)和碘代甲烷(1.29g, 9.08mmol)将(1-(5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例108的步骤2的产物) (800mg, 0.221mmol)在室温烷基化10min以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到(1-(1-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg, 54.2%),并用乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到(1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 24%)。

[0451] 步骤-2: (1-(5-氨基-2-甲基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/2mL)中将(1-(2-甲基-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg, 0.48mmol)用锌粉(313mg, 4.8mmol)和氯化铵(256mg, 4.8mmol)还原以得到标题产物(150mg, 95%)。

[0452] 步骤-3: (1-(2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用HATU(247mg, 0.65mmol)和DIPEA (223mg, 1.73mmol)将(1-(5-氨基-2-甲基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.433mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(97mg, 0.476mmol)偶联以得到标题化合物(140mg, 52.7%)。

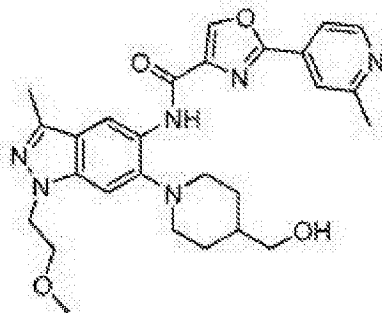
[0453] 步骤-4: N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(0.5/3mL)将(1-(2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.26mmol)去保护以得到标题化合物(100mg, 88.4%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.79 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.93-8.92 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.21-3.18 (d, 2H), 2.90-2.85 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H)。LCMS: 99.29%, m/z = 432.4 (M+1) $^+$ 。HPLC: 94.08%。

[0454] 实施例110

N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑和6-氟-2-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-2H-吡唑的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在THF (15mL)中使用氢化钠(492mg, 10.25mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(1mL, 10.25mmol)将6-氟-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(实施例73的步骤2的产物) (1g, 5.12mmol)在室温甲基化12h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(500mg, 39%),并用95%乙酸乙酯在己烷中的溶液进一步洗脱,得到6-氟-2-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-2H-吡唑(50mg, 4%)。

[0455] 步骤-2: (1-(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钾(811mg, 5.88mmol)将6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(500mg, 1.96mmol)用哌啶-4-甲醇(270mg, 2.35mmol)在100℃取代12h以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用50%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(500mg, 73%)。LCMS: m/z = 349.3 (M+1) $^+$ 。

[0456] 步骤-3: 6-(4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(330mg, 2.2mmol)、咪唑(249mg, 3.67mmol)和DMAP (250mg, 1.76mmol)将(1-(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇(500mg, 1.47mmol)在0℃保护0.5h以得到标题化合物(500mg, 75%)。LCMS: m/z = 463.4 (M+1) $^+$ 。

[0457] 步骤-4: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF (10mL)中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(500mg, 1.0822mmol)用锌粉(562mg, 8.658mmol)和氯化铵(467mg, 8.658mmol)还原以得到期望的粗产物(450mg)。LCMS: $m/z = 433.5$ ($M+1$)⁺。

[0458] 步骤-5: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (4mL)中使用HATU (145mg, 0.381mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.01mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(110mg, 0.25mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(62mg, 0.305mmol)偶联以得到期望的化合物(110mg, 70%)。LCMS: $m/z = 619.5$ ($M+1$)⁺。

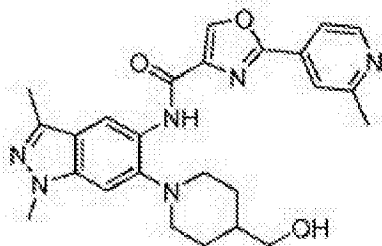
[0459] 步骤-6: N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述类似的反应条件,使用TBAF/THF (1/5mL)将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(110mg, 0.1779mmol)去保护以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(62mg, 68%)。

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.21 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.69-4.66 (t, 1H), 4.47-4.44 (t, 2H), 3.74-3.72 (t, 2H), 3.49-3.47 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11-3.09 (d, 2H), 2.83-2.78 (t, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 3H)。LCMS: 97.09%, $m/z = 505.4$ ($M+1$)⁺。HPLC: 98.87%。

[0460] 实施例111

N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (1-(1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾(188mg, 8.612mmol)将6-氟-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡唑(实施例81的步骤1的产物)(600mg, 2.87mmol)用哌啶-4-甲醇(396mg, 3.444mmol)在100℃取代14h以得到标题化合物(600mg, 72%)。LCMS: $m/z = 305.3$ ($M+1$)⁺。

[0461] 步骤-2: 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-

5-硝基-1H-吡啶的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(459mg, 3.0612mmol)、咪唑(346mg, 5.102mmol)和DMAP (298mg, 2.44mmol)将(1-(1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-基)哌啶-4-基)甲醇(600mg, 2.04mmol)在0℃保护15min以得到粗制化合物。将得到的粗制品通过60-120硅胶柱色谱法纯化并使用乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱化合物以得到标题化合物(600mg, 71%)。LCMS: $m/z = 419.4 (M+1)^+$ 。

[0462] 步骤-3:6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF (10mL)中将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-5-硝基-1H-吡啶(600mg, 1.435mmol)用锌粉(746mg, 11.483mmol)和氯化铵(620mg, 11.483mmol)还原以得到期望的粗产物(450mg)。LCMS: $m/z = 389.3 (M+1)^+$ 。

[0463] 步骤-4:N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (161mg, 0.4252mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.1340mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-胺(110mg, 0.283mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(69mg, 0.3402mmol)偶联以得到期望的化合物(110mg, 68%)。LCMS: $m/z = 575.5 (M+1)^+$ 。

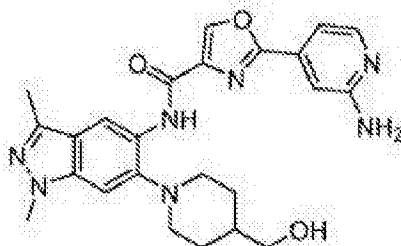
[0464] 步骤-5:N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,使用TBAF/THF (1/5mL)将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(120mg, 0.209mmol)去保护以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(30mg, 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.64-3.62 (d, 2H), 3.24-3.21 (d, 2H), 2.93-2.87 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 3H)。LCMS: 98.01%, $m/z = 461.4 (M+1)^+$ 。HPLC: 99.09%。

[0465] 实施例112

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1:2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌

啉-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (161mg, 0.4252mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.1340mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例111的步骤3的产物) (110mg, 0.283mmol)与2-(2-氨基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体14) (70mg, 0.3402mmol)偶联以得到期望的化合物(110mg, 68%)。LCMS: $m/z = 576.5 (M+1)^+$ 。

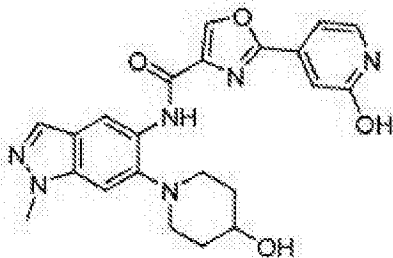
[0466] 步骤-2: 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与实施例58的步骤7所述相同的反应条件,使用TBAF/THF (1/5mL)将2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(110mg, 0.173mmol)去保护以得到粗产物。将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(18mg, 25%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.75 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49-3.47 (t, 2H), 3.12-3.09 (d, 2H), 2.84-2.78 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 3H)。LCMS: 100%, $m/z = 462.2 (M+1)^+$ 。HPLC: 98.48%。

[0467] 实施例113

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤7中所述相同的试剂和条件,在DMF (1mL)中使用HATU (193mg, 0.508mmol)和DIPEA (87mg, 0.678mmol)将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例77的步骤1的产物) (70mg, 0.339mmol)与2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体15) (140mg, 0.407mmol)偶联以得到标题化合物(80mg, 43%)。LCMS: $m/z = 549.4 (M+1)^+$ 。

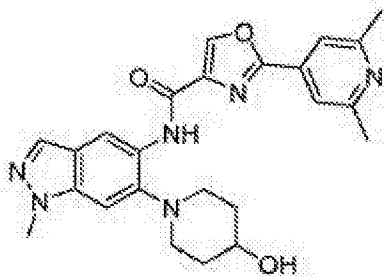
[0468] 步骤-2: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,将N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(80mg, 0.145mmol)使用HCl的甲醇溶液/甲醇(10.5mL)去保护并通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(4mg, 6.3%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 10.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.93-2.88 (t, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 3H)。LCMS: 100%, $m/z = 435.3$ ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 98.71%。

[0469] 实施例114

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (1mL)中使用HATU (155mg, 0.499mmol)和DIPEA (76mg, 0.666mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例77的步骤1的产物) (120mg, 0.3666mmol)与2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体16) (70mg, 0.333mmol)偶联以得到标题化合物(120mg, 66.6%)。LCMS: $m/z = 561.5$ ($M+1$) $^+$ 。

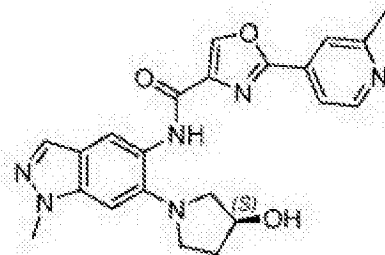
[0470] 步骤-2: 2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(1/1mL)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(120mg, 0.214mmol)去保护以得到标题化合物(46mg, 47.36%)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 10.37 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.10-3.047 (d, 2H), 2.89-2.84 (t, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.07-2.05 (d, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H)。LCMS: 80.72%, $m/z = 447.4$ ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.70%。

[0471] 实施例115

(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: (S)-1-(1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-基)吡咯烷-3-醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾(849mg, 6.153mmol)将6-氟-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(实施例64的步骤1的产物)(400mg, 2.0512mmol)用(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(304mg, 2.4615mmol)在100℃取代12h以得到标题化合物(400mg, 75%)。m/z = 263.2 (M+1)⁺。

[0472] 步骤-2: (S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用TBDMS氯化物(333mg, 2.222mmol)、咪唑(251mg, 3.703mmol)和DMAP (216mg, 1.37mmol)将(S)-1-(1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-6-基)吡咯烷-3-醇(400mg, 1.481mmol)在室温保护0.5h以得到标题化合物(400mg, 72%)。LCMS: m/z = 377.3 (M+1)⁺。

[0473] 步骤-3: (S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/5mL)中将(S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-5-硝基-1H-吡啶(400mg, 1.063mmol)用锌粉(553mg, 8.510mmol)和氯化铵(459mg, 8.510mmol)还原以得到期望的产物(300mg, 81%)。LCMS: m/z = 347.4 (M+1)⁺。

[0474] 步骤-4: (S)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(247mg, 0.650mmol)和DIPEA (0.3mL, 1.734mmol)将(S)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-胺(150mg, 0.433mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(106mg, 0.520mmol)偶联以得到期望的化合物(90mg, 39%)。LCMS: m/z = 533.0 (M+1)⁺。

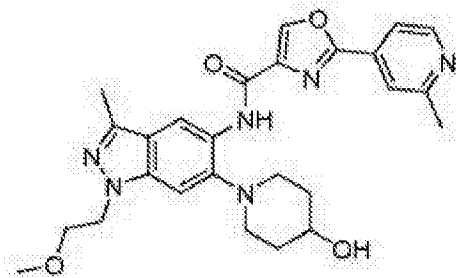
[0475] 步骤-5: (S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(1/5mL)将(S)-N-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(90mg, 1.691mmol)去保护以得到标题化合物(28mg, 40%)。

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H)。LCMS: 97.83%, m/z = 419.3 (M+1)⁺。HPLC: 96.11%。

[0476] 实施例116

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 1-(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-醇的合成

使用与在实施例58的步骤1中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用碳酸钾(568mg, 4.117mmol)将6-氟-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(实施例110的步骤1的产物)(350mg, 1.372mmol)用哌啶-4-醇(166mg, 1.647mmol)在100℃取代12h以得到标题化合物(350mg, 76%)。LCMS: $m/z = 335.2$ ($M+1$)⁺。

[0477] 步骤-2: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑的合成

使用与在实施例58的步骤2中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用TBDMS氯化物(240mg, 1.6mmol)、咪唑(181mg, 2.667mmol)和DMAP (156mg, 1.280mmol)将1-(1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-醇(350mg, 1.067mmol)在室温保护0.5h以得到标题化合物(350mg, 75%)。LCMS: $m/z = 449.0$ ($M+1$)⁺。

[0478] 步骤-3: 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(5/2mL)中将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(350mg, 0.781mmol)用锌粉(406mg, 6.25mmol)和氯化铵(337mg, 6.25mmol)还原以得到期望的产物(250mg, 76%)。LCMS: $m/z = 419.4$ ($M+1$)⁺。

[0479] 步骤-4: N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(149mg, 0.394mmol)和DIPEA (0.2mL, 1.00mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(110mg, 0.263mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(64mg, 0.315mmol)偶联以得到期望的化合物(110mg, 69%)。

[0480] 步骤-5: N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

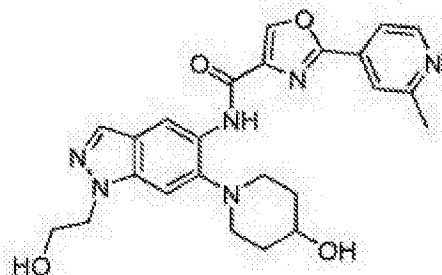
使用与在实施例58的步骤7中所述相同的反应条件,使用TBAF/THF (1/4mL)将N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(110mg, 0.198mmol)去保护以得到标题化合物(90mg, 90%)。

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.65-8.63 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.48-4.45 (t, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.79-3.50 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.97-2.91 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H)。LCMS: 85.24%, $m/z =$

491.4 (M+1)⁺。HPLC: 95.00%。

[0481] 实施例117

N-(1-(2-羟基乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺



步骤-1: 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶和2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-2H-吡啶的合成

使用与在实施例1的步骤5中所述相同的试剂和条件,在DMF (10mL)中使用碳酸钾(730mg, 5.31mmol)和(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.27g, 5.31mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(1g, 2.65mmol)在100℃烷基化3h以得到粗产物。将其通过硅胶柱色谱法纯化并用5%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶,并进一步洗脱得到2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-2H-吡啶(800mg, 57%)。LCMS: m/z = 535.5 (M+1)⁺。

[0482] 步骤-2: 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-胺的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/3mL)中将1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-5-硝基-1H-吡啶(250mg, 0.468mmol)用锌粉(240mg, 3.7453mmol)和氯化铵(400mg, 7.4896mmol)还原以得到期望的粗产物(234mg, 99%)。LCMS: m/z = 505.5 (M+1)⁺。

[0483] 步骤-3: N-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU(280mg, 0.744mmol)和DIPEA (0.15mL, 0.992mmol)将1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-胺(240mg, 0.496mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(101mg, 0.496mmol)偶联以得到期望的化合物(150mg, 47%)。LCMS: m/z = 691.4 (M+1)⁺。

[0484] 步骤-4: N-(1-(2-羟基乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成

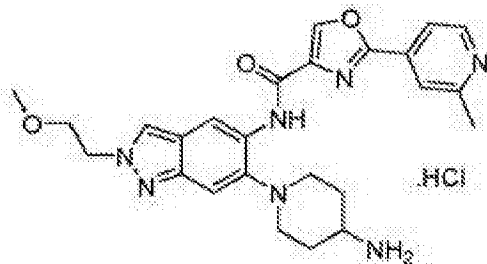
使用与在实施例1的步骤8中所述相同的反应条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(0.5/5mL)将N-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1H-吡啶-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(150mg)去保护以

得到标题化合物(80mg, 80%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.69–8.68 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81–7.80 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.00–4.80 (bs, 1H), 4.42–4.40 (t, 2H), 3.81–3.78 (t, 3H), 3.10–2.87 (m, 2H), 2.85–2.83 (t, 2H), 2.87–2.83 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08–2.04 (m, 2H), 1.95–1.90 (m, 2H)。LCMS: 98.73%, m/z = 463.4 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 95.16%。

[0485] 实施例118

N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: (1-(5-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与实施例16的步骤2所述相同的反应条件,在THF/水(10/3mL)中将(1-(2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例108的步骤3的产物)(320mg, 0.7637mmol)用锌粉(397mg, 6.1097mmol)和氯化铵(660mg, 12.2192mmol)还原以得到期望的产物(300mg)。LCMS: m/z = 390.4 ($M+1$) $^+$ 。

[0486] 步骤-2: (1-(2-(2-甲氧基乙基)-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (6mL)中使用HATU (437mg, 1.1568mmol)和DIPEA (0.24mL, 1.5424mmol)将(1-(5-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.7712mmol)与2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(157mg, 0.7712mmol)偶联以得到期望的化合物(169mg, 39%)。LCMS: m/z = 576.4 ($M+1$) $^+$ 。

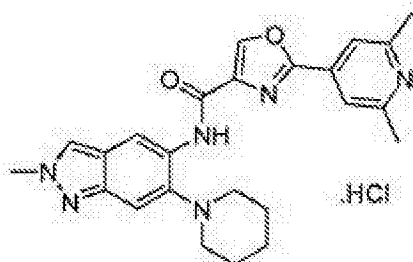
[0487] 步骤-3: N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

使用与在实施例1的步骤8中所述相同的试剂和条件,使用HCl的甲醇溶液/甲醇(0.5/3mL)将(1-(2-(2-甲氧基乙基)-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(160mg)去保护以得到标题化合物(28mg, 57%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.78 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80–8.79 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.54–4.52 (t, 2H), 3.81–3.79 (t, 2H), 3.22–3.16 (m, 6H), 2.90–2.84 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.01–1.96 (m, 2H)。LCMS: 100%, m/z = 476.2 ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 99.23%。

[0488] 实施例119

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



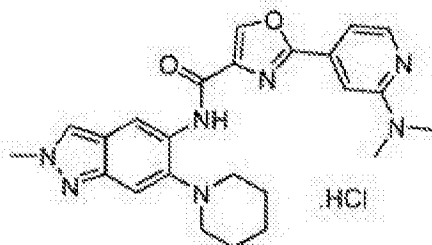
使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (1mL) 中使用HATU (185mg, 0.499mmol) 和DIPEA (86mg, 0.666mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (91mg, 0.399mmol) 与2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体16) (70mg, 0.333mmol) 偶联并用HCl的甲醇溶液处理以得到标题化合物 (63mg, 58.3%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 2.78 (s, 6H), 1.89 (s, 4H), 1.67 (s, 2H)。

LCMS: 100%, m/z = 430.9 (M+1) $^+$ 。HPLC: 96.56%。

[0489] 实施例120

2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

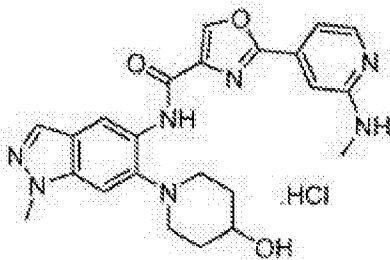


使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (247mg, 0.652mmol) 和DIPEA (224 mg, 1.73mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (100mg, 0.434mmol) 与2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体18) (122mg 0.521mmol) 偶联并用HCl的甲醇溶液/甲醇 (5/5mL) 进一步处理以得到期望的化合物 (35mg, 18.4%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.31 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 2H), 7.48-7.42 (d, 2H), 7.28-7.27 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 2.91 (bs, 4H), 1.87 (bs, 4H), 1.66 (bs, 2H)。LCMS: m/z = 446.4 (M+1) $^+$ 。HPLC: 97.65%。

[0490] 实施例121

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

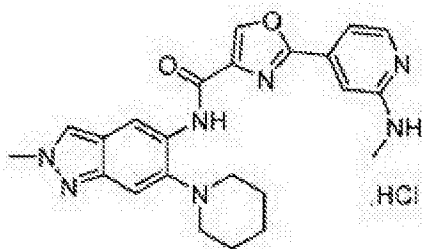


使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (237mg, 0.624mmol) 和DIPEA (214mg, 1.66mmol) 将N-6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-2H-咪唑-5-胺(实施例77的步骤1的产物) (150mg, 0.416mmol) 与2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体17) (91.5mg, 0.416mmol) 偶联以得到期望的化合物(75mg, 32.1%)。LCMS: (M+1)并用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)进一步处理进行TBDMS的去保护以得到标题化合物(53mg, 82.8%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.25 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, 1H) 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35-7.33 (d, 1H) 4.02 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.80 (m, 1bs, 1H) 3.04 (s, 3H), 2.88-2.83 (t, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H)。LCMS: m/z = 448.4 (M+1) $^+$ 。HPLC: 94.77%。

[0491] 实施例122

N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐

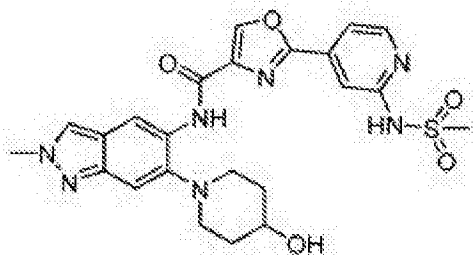


使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL) 中使用HATU (210 mg, 0.55mmol) 和DIPEA (190 mg, 1.47mmol) 将2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-咪唑-5-胺(实施例1的步骤6的产物) (85 mg, 0.37mmol) 与2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体17) (81 mg 0.37mmol) 偶联并用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)进一步处理以得到期望的化合物(110mg, 69.18%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.26 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.89 (bs, 4H), 1.85 (bs, 4H), 1.67 (bs, 2H)。LCMS: m/z = 432.4 (M+1) $^+$ 。HPLC: 97.58%。

[0492] 实施例123

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-基)-2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺

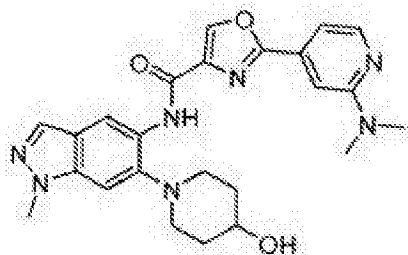


使用与在实施例5的步骤6中所述相同的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (81 mg, 0.211mmol)和DIPEA (51mg, 0.424mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-2-甲基-2H-咪唑-5-胺(实施例58的步骤5的产物) (40 mg, 0.141mmol)与2-(2-(甲基磺酰氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体19) (61 mg 0.1697mmol)偶联并用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)进一步处理进行TBDMS的去保护以得到期望的化合物(10 mg, 15.3%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.9 (bs, 1H) 10.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.98 (bs, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 (bs, 1H), 3.05-3.02 (t, 2H), 2.82-2.78 (t, 2H), 2.01 (bs, 2H), 1.87 (bs, 2H)。LCMS: m/z = 512.2 (M+1) $^+$ 。HPLC: 90.90%。

[0493] 实施例124

2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基吡啶-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

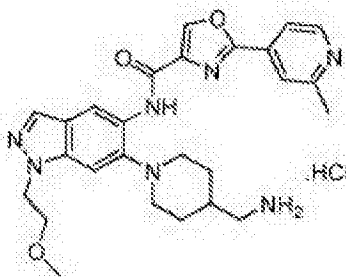


使用与在实施例5的步骤6中所述类似的试剂和条件,在DMF (5mL)中使用HATU (237mg, 0.624mmol)和DIPEA (214mg, 1.66mmol)将N 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡啶-1-基)-1-甲基-2H-咪唑-5-胺(实施例77的步骤1的产物) (150mg, 0.416mmol)与2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体18) (116mg, 0.499mmol)偶联以得到期望的化合物(100mg, 41%)并用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)进一步处理进行TBDMS的去保护以得到标题化合物(25 mg, 31.25%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.8 (bs, 1H), 3.12 (s, 6H), 3.09 (bs, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.01 (bs, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H)。LCMS: m/z = 462.20 (M+1) $^+$ 。HPLC: 99.01%。

[0494] 实施例125

N-(6-(4-(氨基甲基)吡啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐



步骤-1: 甲磺酸-(1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯的合成。

向冷却至0℃的N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(实施例94的步骤-7的产物)(500mg 1.02mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入TEA(312mg 3.06mmol),随后加入甲磺酰氯(174mg 1.53mmol),使其达到室温搅拌3小时。将反应混合物(RM)用DCM稀释,用水洗涤经Na₂SO₄干燥并浓缩它。将粗产物使用3%的甲醇在DCM中的溶液通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(280 mg)。LCMS:m/z = 569.4 (M+1)⁺。

[0495] 步骤-2:N-(6-(4-(叠氮基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺的合成。

向甲磺酸-(1-(1-(2-甲氧基乙基)-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲酯(280mg, 0.49mmol)在DMF中的溶液中加入叠氮化钠(128mg 1.97mmol)并加热至60℃保持5小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤经Na₂SO₄干燥并浓缩它以得到标题化合物。(粗制的: 220 mg)。LCMS: m/z = 516.4 (M+1)⁺。

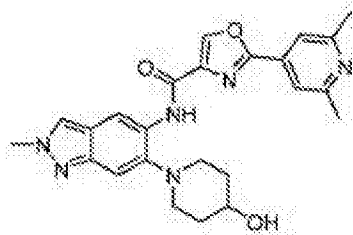
[0496] 步骤-3:N-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐的合成

向N-(6-(4-(叠氮基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(220mg 0.27mmol)在乙醇(5ml)中的溶液中加入Pd/C(50mg),在氢气气舱压力下搅拌2小时,穿过Celite®床过滤,将滤液浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,并用二噁烷HCl/甲醇(5/5mL)进一步处理以得到期望的化合物(30 mg, 63.81%)。

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz): δ 10.20 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71-8.70 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.52-4.49 (t, 2H), 3.86-3.83 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24-3.21 (d, 2H), 2.84-2.78 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.04-2.01 (d, 3H), 1.73-1.65 (m, 4H)、(d, 1H)。m/z = 490.25 (M+1)⁺。HPLC: 96.59%。

[0497] 实施例126

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

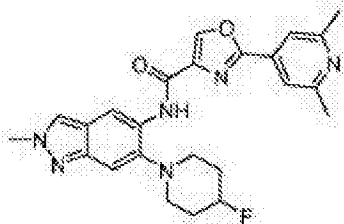


在DMF (5 mL)中使用HATU (325mg, 0.624mmol)和DIPEA (178mg, 1.14mmol)将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-胺(实施例58的步骤5的产物) (250 mg 0.685mmol)的溶液与2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酸(中间体16) (120 mg, 0.571mmol)偶联以得到期望的化合物(200mg, 62.69%),为了除去TBDMS,用HCl的甲醇溶液/甲醇(5/5mL)进一步处理,通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(105mg, 66.49%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 10.41 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.74 (bs, 1H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.81-2.76 (t, 2H), 2.51 (s, 6H) 2.01-1.99 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 2H)。LCMS: $m/z = 447.2$ ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 97.70%。

[0498] 实施例127

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺

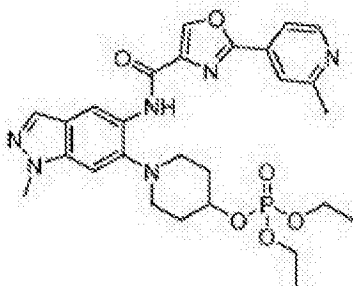


在DCM (20mL)中使用DAST (40mg, 0.25mmol)将2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺(实施例126) (105mg 0.235mmol)的溶液氟化以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(8mg, 8.88%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 10.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (bs, 2H), 2.93 (bs, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.33-2.22 (m, 5H)。LCMS: $m/z = 449.4$ ($M+1$) $^+$ 。HPLC: 90.20%。

[0499] 实施例128

(1-(1-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)磷酸二乙酯

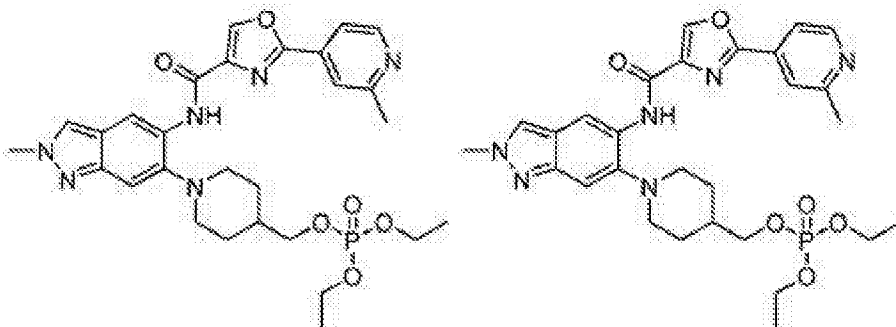


向6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(实施例77的步骤-3的产物)(250mg 0.578mmol)在吡啶(5ml)中的溶液中加入氯代磷酸二乙酯(0.2ml 1.157mmol),在室温搅拌12小时。在减压下完全浓缩并使用2%MeOH在DCM中的溶液通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(150mg 46%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.30 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80-7.93 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.08-4.00 (m, 7H), 3.15-3.12 (m, 2H) 2.99-2.97 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.26-1.22 (t, 6H)。LCMS: m/z = 569.2 (M+1) $^+$ 。HPLC: 95.12%。

[0500] 实施例129

((1-(2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰氨基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)磷酸二乙酯



向N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺(实施例80的步骤-6的产物)(50mg 0.012mmol)在吡啶(2ml)、DCM (2ml)中的溶液中加入氯代磷酸二乙酯(38.6mg, 0.024mmol),在室温搅拌4小时。在减压下完全浓缩并使用2%MeOH在DCM中的溶液通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(40mg 76.9%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.23 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, 1H), 8.27 (s, 1H) 8.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.03-3.96 (m, 6H), 3.86 (s, 1H), 3.12-3.09 (d, 2H), 2.83-2.77 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.97-1.94 (d, 2H), 1.65-1.62 (d, 2H), 1.22-1.53 (t, 6H)。LCMS: m/z = 583.3 (M+1) $^+$ 。HPLC: 91.10%。

[0501] IRAK-4生化测定

使用得自美国Millipore的重组IRAK-4激酶,在TR-FRET测定中针对它们的抑制IRAK-4酶的潜力试验了化合物。测定缓冲液是50mM Tris-HCl pH 7.5, 20mM MgCl_2 , 1mM EGTA, 2mM DTT, 3mM MnCl_2 和0.01%吐温20。将5 ng IRAK-4激酶用于测定。将酶与试验化合物在

室温预温育30分钟以后,加入含有100nM生物素组蛋白H3 (Millipore, USA) 和20 μ M ATP (Sigma, USA) 的底物混合物,并将反应物温育30 min。温育后,通过加入含有40mM EDTA、1nM钨-抗-磷酸-组蛋白H3 (Ser10) 抗体 (Perkin Elmer, USA) 和20 nM SureLight别藻蓝蛋白-抗生蛋白链菌素 (Perkin Elmer, USA) 的停止混合物来停止反应。在340nm的激发测量在615 nm和665 nm的荧光发射,并从荧光强度的比率 $[(F665/F615) \times 10000]$ 估计抑制百分比。在1 μ M和10 μ M浓度初步筛选化合物,并将有效的化合物 (在1 μ M时>50%抑制) 用于剂量响应研究。通过使用Graphpad Prism软件6.01版用曲线拟合程序将剂量-响应数据拟合至S形剂量响应 (可变斜率) 来估计IC₅₀值。

[0502] 在上述测定中筛选了本发明的化合物,并将结果 (IC₅₀) 总结在表1中。实施例的化合物的IC₅₀值如下所示,其中“A”表示小于50nM的IC₅₀值,“B”表示从50 nM至100 nM的IC₅₀值范围,且“C”表示大于100 nM的IC₅₀值。

[0503] 表1:选择的化合物的IRAK4活性的IC₅₀值

组	实施例编号
A	1-16、18-32、34、38-40、43-45、47、49、52、56 - 58、60 - 94、96 - 120、122-123、126和129。
B	33、36、42、46、55和128。
C	17、37、48、50、51、53、54、59和95。